

Aus der Klinik für Anästhesiologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Klinikdirektor: Univ.-Professor Dr. med. Benedikt Pannen

Inzidenz der akuten Nierenschädigung (AKI) und Auswirkung der AKI auf den
Krankheitsverlauf und Outcome von intensivpflichtigen COVID-19 Patienten

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin der Medizinischen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Pascal Sebastian Fabian Massion

2025

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Timo Brandenburger

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Torsten Feldt

Diese Arbeit widme ich all jenen, die mich auf meinem bisherigen Weg begleitet, inspiriert und unterstützt haben.

Vor allem widme ich sie meiner Familie, deren bedingungsloser Rückhalt und Liebe mir die Kraft gegeben haben, diesen Weg zu gehen.

Mein Dank gilt insbesondere meinen Betreuern, für ihre fachliche Anleitung und wertvollen Impulse, sowie meinen Kolleg:innen für den offenen Austausch und die motivierende Zusammenarbeit.

Zusammenfassung:

Seit seinem ersten Auftreten im Dezember 2019 hat sich Sars-CoV-2 als Auslöser einer Infektion mit einem komplexen Krankheitsbild erwiesen, dessen Verlauf stark variiert. Die akute Nierenschädigung (AKI) stellt eine häufige und ernsthafte Komplikation bei intensivpflichtigen COVID-19-Patienten dar, die mit einer erhöhten Mortalität verbunden ist. Nach den Kriterien der *Kidney Disease Improving Global Outcome (KDIGO)* wird AKI als eine akut einsetzende, potenziell reversible Verschlechterung der Nierenfunktion beschrieben, die sich durch eine verminderte glomeruläre Filtrationsrate und eventuell auch eine Reduktion der Diurese manifestiert. Die Ursachen für diese Schädigung sind vielfältig und umfassen sowohl die direkte Nierenschädigung durch das Virus, die Auswirkungen einer mechanischen Beatmung, nephrotoxische Medikamente, die zur COVID-19-Therapie eingesetzt werden, als auch vorbestehende Nierenerkrankungen und weitere organische Vorerkrankungen. Häufig kommt es zu einer Kombination mehrerer Risikofaktoren, weshalb die genaue Herkunft der Schädigung schwer zu bestimmen ist. Vor diesem Hintergrund ist es besonders wichtig, intensivpflichtige COVID-19-Patienten kontinuierlich und frühzeitig auf Anzeichen einer AKI zu überwachen. Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die Inzidenz, den Krankheitsverlauf und das *Outcome* intensivpflichtiger Patienten mit der Komplikation AKI zu untersuchen. Die in dieser Studie verwendeten Daten wurden retrospektiv im Zeitraum vom ersten COVID-19-Patienten im Januar 2020 bis August 2022 erhoben. Die Patientendaten wurden eigenständig in die „*Lean European Open Survey on SARS-CoV-2 Infected Patients*“ (LEOSS)-Datenbank eingegeben, die mittels PCR bestätigte COVID-19-positive Patienten in allen Phasen der Erkrankung erfasst. Die Datenbank dient der Identifikation unabhängiger Prädiktoren für den Verlauf und das *Outcome* einer COVID-19-Erkrankung. Bis August 2022 wurden am Universitätsklinikum Düsseldorf (UKD) insgesamt 3.024 COVID-19-Patienten behandelt, von denen 960 Patienten randomisiert und anonymisiert in die LEOSS-Datenbank aufgenommen wurden. Von diesen 960 Patienten wurden 250 intensivpflichtig, was laut den LEOSS-Kriterien einem schweren COVID-19-Verlauf entspricht. Von den 250 intensivpflichtigen COVID-19-Patienten entwickelten 72 (28,8 %) eine akute Nierenschädigung (AKI) im Stadium I-III. Die Analyse der Risikofaktoren für AKI zeigte keine signifikanten Ergebnisse in Bezug auf Alter und Vorerkrankungen, wie arterielle Hypertonie oder chronische Nierenerkrankung (CKD) bis Stadium III. Interessanterweise zeigte sich eine Normalverteilung des Alters der Patienten, wobei die Häufigkeit der AKI mit steigendem, Alter bis zum 85. Lebensjahr, zunahm. Männer waren mit 72 % signifikant häufiger von einer intensivpflichtigen AKI betroffen als Frauen mit 28%. Zudem waren 81 % der Patienten mit einer AKI auf ICU übergewichtig mit einem *Body-Mass-Index* (BMI) von über 25 kg/m². Die Untersuchung der Behandlung mit Remdesivir ergab einen signifikant ($p < 0,001$) niedrigeren Anteil an Patienten mit AKI: 75% der Patienten, die mit Remdesivir behandelt wurden, entwickelten kein AKI im Vergleich zu 51 % der Patienten ohne Remdesivir. Die Patienten mit AKI wiesen zudem eine signifikant höhere Rate an Dialysepflichtigkeit (56 %) auf. In Bezug auf das *Outcome* zeigte sich eine erhöhte Mortalität bei Patienten mit AKI: 74 % der Patienten mit AKI auf der Intensivstation verstarben, was auf die dramatische Schwere der Komplikation hinweist. AKI stellte somit eine kritische Komplikation bei intensivpflichtigen COVID-19-Patienten dar, die häufig eine intensive medizinische Betreuung erforderte. Diese Studie verdeutlicht das multifaktorielle Risiko, das bei der Entstehung einer AKI eine Rolle spielt und unterstreicht die Bedeutung einer frühen Prävention und Diagnose, die aufgrund der komplexen Risikofaktoren jedoch schwierig umzusetzen ist.

Summary:

Since its first appearance in December 2019, Sars-CoV-2 has proven to trigger an infection with a complex clinical picture, the course of which varies greatly. Acute kidney injury (AKI) is a common and serious complication in COVID-19 patients requiring intensive care and is associated with increased mortality. According to the Kidney Disease Improving Global Outcome (KDIGO) criteria, AKI is described as an acute onset, potentially reversible deterioration in renal function, manifested by a reduced glomerular filtration rate and possibly also a reduction in diuresis. The causes of this damage are varied and include direct kidney damage caused by the virus, the effects of mechanical ventilation, nephrotoxic drugs used for COVID-19 therapy, as well as pre-existing kidney disease and other organic pre-existing conditions. There is often a combination of several risk factors, which is why the exact origin of the damage is difficult to determine. Against this background, it is particularly important to monitor COVID-19 patients requiring intensive care continuously and at an early stage for signs of AKI. The aim of this study is to investigate the incidence, course and outcome of patients requiring intensive care with the complication AKI. The data used in this study was collected retrospectively in the period from the first COVID-19 patient in January 2020 to August 2022. The patient data were entered independently into the "Lean European Open Survey on SARS-CoV-2 Infected Patients" (LEOSS) database, which records COVID-19 positive patients confirmed by PCR at all stages of the disease. The database is used to identify independent predictors for the course and outcome of COVID-19 disease. By August 2022, a total of 3,024 COVID-19 patients had been treated at the University Hospital Düsseldorf (UKD), of which 960 patients were randomized and anonymized in the LEOSS database. Of these 960 patients, 250 required intensive care, which corresponds to severe COVID-19 according to the LEOSS criteria. Of the 250 COVID-19 patients requiring intensive care, 72 (28.8%) developed stage I-III acute kidney injury (AKI). The analysis of risk factors for AKI showed no significant results in terms of age and pre-existing conditions such as arterial hypertension or chronic kidney disease (CKD) up to stage III. Interestingly, there was a normal distribution of the age of the patients, with the frequency of AKI increasing with age up to the age of 85. Men were significantly more frequently affected by AKI (72%) than women (28%). In addition, 81% of patients had an overweight body mass index (BMI > 25 kg/m²). The study of treatment with remdesivir revealed a significantly ($p < 0.001$) lower proportion of patients with AKI: 75% of patients treated with remdesivir did not develop AKI compared to 51% of patients without remdesivir. Patients with AKI also had a significantly higher rate of dialysis dependency (56 %). In terms of outcome, there was an increased mortality in patients with AKI: 74% of patients with AKI in the intensive care unit died, indicating the dramatic severity of the complication. AKI was thus a critical complication in COVID-19 patients requiring intensive care, often requiring intensive medical care. This study highlights the multifactorial risk involved in the development of AKI and emphasizes the importance of early prevention and diagnosis, which is difficult to implement due to the complex risk factors.

Abkürzungsverzeichnis:

ACE	Angiotensin Converting Enzyme
ACE2	Angiotensin-Converting Enzyme 2
ACT	Activated Clotting Time
AF	Atemfrequenz
AKI	Acute Kidney Injury
ALT	Alanin-Aminotransferase
ARDS	Acute respiratory distress syndrome
AST	Asparat-Aminotransferase
BMI	Body-Mass-Index
CKD	Chronic Kidney Disease
COVID-19	Coronavirus disease 2019
COVRIIN	Fachgruppe Intensivmedizin, Infektiologie und Notfallmedizin
CRP	C-reaktives Protein
CT - Wert	Cycle Threshold Wert
CT	Computertomographie
CYP3A	Cytochrom P450 Familie 3, Unter-Familie A
DNA	Desoxyribonukleinsäure
E-Protein	Envelope-Protein
ECMO	Extrakorporale Membranoxygenerierung
eGFR	Geschätzte Glomeruläre Filtrationsrate
EU	Europäische Union
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HF	High Flow Beatmung
HIV	Humanes Immundefizienz Virus
HKU1	Humanes Coronavirus
ICU	Intensive care unit
IgG	Immunoglobulin G
IL-6	Interleukin-6
INR	International Normalized Ratio
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
LEOSS	Lean European Open Survey on SARS-CoV-2 Infected Patients
M-Protein	Matrix-Protein
MAK	Monoklonale Antikörper
MERS-CoV	Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus
mRNA	Messenger Ribonukleinsäure

MRT	Magnetresonanztomographie
N-Protein	Nukleokapsid-Protein
NAK	Anti-Nukleokapsid-Antikörper
NIV	Nicht invasive Beatmung
NSAID	Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug
NSAR	Nicht-Steroidale Antirheumatika
NTX	Nierentransplantation
PCR	Polymerase Kettenreaktion
POC-NAT	Point-of-Care Nucleic Acid Testing
POCT	Point-of-Care-Test
p-Wert	Signifikanzwert
qSOFA	Quick Sepsis-Related Organ Failure Assessment
r-Wert	Korrelationskoeffizient
R_0	Basisreproduktionszahl
RAAS	Renin Angiotensin-Aldosteron-System
RBD	Receptor-Binding Domain
rho-Wert	Korrelationskoeffizient
RKI	Robert Koch-Institut
RNA	Ribonukleinsäure
RRT	Renal Replacement Therapy/ Dialyse
S-Protein	Spike-Protein
SAK	Anti Spikeprotein Antikörper
SARS-CoV-2	Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2
SpO ₂	Sauerstoffsättigung
STIKO	Ständige Impfkommission
TMPRSS2	Transmembrane protease serine subtype 2
UKD	Universitätsklinikum Düsseldorf
ULN	Upper Limit of Normal
V-Wert	Variationskoeffizient
VOC	Variant of Concern
VOI	Variant of Interest
WHO	World Health Organisation

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	COVID – 19	1
1.1.1	Epidemiologie	2
1.1.2	Coronaviren	3
1.1.3	Übertragungswege	6
1.1.4	SARS – CoV – 2 Varianten	7
1.1.5	Diagnostik zum Nachweis von COVID – 19	8
1.1.6	Replikationszyklus und Pathophysiologie	9
1.1.7	Stadien und Krankheitsverlauf	12
1.1.8	Therapie	14
1.1.9	Virostatika	16
1.1.10	Virusneutralisierende monoklonale Antikörper (MAK)	17
1.1.11	Immunmodulatorische Ansätze	17
1.1.12	Impfung	18
1.2	Akute Nierenschädigung (AKI)	19
1.2.1	Akute Nierenschädigung (AKI) im Rahmen von COVID-19	21
1.2.2	Pathophysiologie	23
1.2.3	Risikofaktoren	24
1.2.4	Diagnostik	25
1.2.5	Prävention	26
1.2.6	Therapie	27
1.2.7	Nachsorge	29
1.2.8	Langzeit <i>Outcome</i>	30
1.3	Ziele der Arbeit	30
2	Material und Methoden	32
2.1	Ethikvotum	32
2.2	Datenerfassung	32
2.3	Definition der Kohorte	34
2.4	Datenauswertung	36
2.5	Statistische Tests	36
2.6	Kooperation	38
3	Ergebnisse	38
3.1	Deskriptive Statistik	38
3.2	Auftreten von AKI bei COVID-19	39
3.2.1	Altersverteilung	40
3.2.2	Geschlechterverteilung	42
3.2.3	<i>Body-Mass-Index</i> (BMI)	43
3.2.4	Chronische Nierenerkrankung (CKD)	45
3.2.5	Arterielle Hypertonie	47
3.2.6	PCT als Sepsis Marker	48
3.2.7	Remdesivir	50
3.2.8	Dialysepflichtigkeit (RRT)	52
3.2.9	Nierentransplantation (NTX)	53
3.2.10	Immunsuppression	53
3.2.11	<i>Outcome</i>	56
4	Diskussion	58
4.1	Wichtige Ergebnisse	58

4.2	Diskussion der Methodik.....	59
4.3	Studienpopulation	61
4.4	Auftreten von AKI	62
4.5	Therapeutische Ansätze	63
4.6	<i>Outcome</i>	65
4.7	Limitationen	66
5	<i>Schlussfolgerung</i>	67
6	<i>Literatur- und Quellenverzeichnis</i>	70
7	<i>Anhang</i>	77
7.1	Abbildungsverzeichnis.....	77
7.2	Tabellenverzeichnis.....	78

1 Einleitung

1.1 COVID – 19

COVID-19 ist eine hoch infektiöse Erkrankung ausgelöst durch das *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2 Virus). Das Virus zeichnet sich durch eine hohe Infektiosität und Pathogenität aus (Ueffing et al., 2020, John C Marshall, 2020). Am 31.12.2019 sind der *World Health Organization* (WHO) die ersten Fälle einer neuartigen viralen Pneumonie im chinesischen Wuhan bekannt geworden. Im Verlauf kam es am 11.03.2020 durch die WHO zur Einstufung als Pandemie, welche ca. sieben Millionen Todesopfer forderte und mit zahlreichen sozio-ökonomischen Folgen einherging (Jee, 2020, Hu et al., 2021, John C Marshall, 2020).

SARS-CoV-2 wird vor allem als Tröpfcheninfektion aerogen übertragen und hat eine Inkubationszeit von wenigen Tagen bis Wochen. Infektiosität besteht bereits ca. zwei Tage vor Symptombeginn (Rahman et al., 2021).

Die Symptomatik von COVID-19 ist äußerst heterogen, welches von asymptomatischen Verläufen bis hin zu schweren Krankheitsbildern reicht. Zu den häufigsten Symptomen gehören Fieber, trockener Husten und Müdigkeit. Weitere Symptome umfassen Atemnot, Muskelschmerzen, Halsschmerzen, Kopfschmerzen, Verlust von Geruchs- und Geschmackssinn, Hautausschläge und Verdauungsbeschwerden, wie Durchfall und Übelkeit.

Schwere COVID – 19 Verläufe können zu einer fulminanten Lungenentzündung mit akutem Atemnotsyndrom (ARDS), Nieren- und weiter Multiorganversagen und Tod führen. Insbesondere ältere Menschen und Personen mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Diabetes oder chronischen Atemwegserkrankungen haben ein erhöhtes Risiko für schwere Verläufe (Ochani et al., 2021).

Für solche Hochrisikopatienten¹ wird eine medikamentöse Frühtherapie empfohlen. Liegt der Symptombeginn maximal fünf bis sieben Tage zurück, können Medikamente, die eine hemmende Wirkung auf den Replikationszyklus

¹ Diese Arbeit verwendet das generische Maskulinum; spricht aber alle Geschlechteridentitäten gleichermaßen an. Hinweise zur Verwendung einer gendergerechten Sprache finden Interessierte unter <https://www.hhu.de/geschlechtergerechtesprache>.

haben, eingesetzt werden. In Frage kommen z.B. neutralisierende Antikörper, wie z.B. Sotrovimab sowie virusstatische Medikamente, wie z.B. Molunupiravir oder Remdesivir. Schwere COVID - 19 Verläufe führen häufig zu einer überschießenden Immunantwort, welche mit Mikrothromben und Multiorganversagen einhergehen kann. Zu dem Zeitpunkt kommen immunmodulatorische Medikamente zum Einsatz (Drożdżal et al., 2021). Da schwere COVID - 19 Erkrankungen häufig mit thromboembolischen Ereignissen einhergehen, sollte eine frühzeitige Antikoagulation bedacht werden (Hanff et al., 2020, John C Marshall, 2020).

Die weiteren Eskalationsstufen der Therapie bestehen aus einer suffizienten Oxygenierung mittels nicht invasiver Beatmung (NIV), *High – Flow* Beatmung (HF), Bauchlagerung, sowie invasiver lungenprotektive Beatmung oder als Ultima Ratio die extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO). Bei einem akuten Nierenversagen kann es zur Dialysepflichtigkeit (RRT) kommen (Seyed Hosseini et al., 2020, John C Marshall, 2020).

Präventiv ist seit dem 21.12.2020 in der Europäischen Union (EU) der erste Impfstoff der Unternehmen BioNTech/ Pfizer zugelassen worden, sodass Anfang 2021 die ersten Hochrisikopatienten für einen schweren COVID – 19 Verlauf sowie medizinisches Personal geimpft werden konnten (Fiolet et al., 2022).

Aufgrund der gestiegenen Immunkompetenz durch Impfungen, durchgemachte SARS-CoV-2 Infektionen, verbesserten Therapiemöglichkeiten sowie der Omikron Variante mit geringerer Virulenz, ist das Risiko der Hospitalisierung sowie einem schweren Krankheitsverlauf stark gesunken. Die Fallsterblichkeit ist in Deutschland initial von 4,5% auf unter 0,5% Ende 2022 gesunken (AWMF, 2024).

1.1.1 Epidemiologie

Das SARS-CoV-2 Virus zeichnet sich durch einen starken saisonalen Verlauf aus. Für Deutschland galt die sogenannte erste Welle von Februar bis April 2020, mit einem Wiederanstieg der Fallzahlen ab September 2020 als zweite Welle und einem erneuten Anstieg der Fallzahlen ab Mai 2021 als dritte Welle. Ab diesem

Zeitpunkt gab es einen Übergang in eine Phase des dauerhaften massiven Anstiegs der Fallzahlen mit hoher Prävalenz der Omikron Variante ab Dezember 2021. Aufgrund der Möglichkeit der Impfung sowie der verbesserten medikamentösen Therapiemöglichkeiten, gab es zu diesem Zeitpunkt trotz deutlich höherer Fallzahlen, deutlich weniger schwere Verläufe (Li et al., 2020, John C Marshall, 2020, BMG, 14.02.2023).

Das saisonale Auftreten von erhöhten SARS-CoV-2 Infizierungen ist durch höhere Temperaturen und höhere Luftfeuchtigkeit im Sommer zu erklären (Li et al., 2020, John C Marshall, 2020).

In Deutschland ist das Robert-Koch-Institut (RKI) verantwortlich für die Schätzung der Ausbreitungsdynamik. Die Basisreproduktionszahl R_0 gibt an, wie viele Personen von einer infizierten Person durchschnittlich angesteckt werden. Voraussetzung für dieses Modell ist, dass in der Bevölkerung keine Immunität besteht. Dieses Modell dient der Abschätzung der SARS-CoV-2 Ausbreitungsdynamik. Eine Infektion breitet sich aus, wenn R_0 über 1 liegt (Leung, 2021). Aufgrund vieler asymptomatischer Verläufe gibt es jedoch eine hohe Dunkelziffer an SARS-CoV-2 Infizierungen.

Als Risikofaktoren für eine Infizierung mit dem SARS-CoV-2 Virus gelten primär das Aufeinandertreffen bzw. Zusammenleben von vielen Menschen, z.B. lokale Ausbrüche in Altenheimen, Flüchtlingsheimen und Krankenhäusern. Weitere Faktoren, deren Einfluss auf das Infektionsrisiko beschrieben wird, sind Armut, niedriger Bildungsstand sowie fehlender Wohnsitz (Harrison et al., 2020, Arons et al., 2020, John C Marshall, 2020).

1.1.2 Coronaviren

Coronaviren gehören zu den Coronaviridae. Sie sind membranumhüllte RNA-Viren. Die Coronaviren sind nach ihrem elektronenmikroskopischen Aussehen, einer Krone (lat. Corona), benannt. Die Fortsätze der Krone bestehen aus viralen Glykoproteinen (den *Spikes*), welche in die Virushülle eingelagert sind (Laue et al., 2021).

Das SARS-CoV-2 Virus ist von einer Lipidmembran umhülltes helikales Nukleokapsid mit einem Durchmesser von 80-140 nm. Der Virus hat ein einzelsträngiges RNA-Genom mit positiver Polarität. Klinisch von besonderer Relevanz sind die membranständigen Strukturproteine, welche Angriffspunkte für Therapie aber auch Diagnostik sind. Das *Spike* Protein (S-Protein) dient der Bindungsstelle an die Wirtszelle und induziert neutralisierende Antikörper, welches besonders bei der Impfstoffentwicklung von hohem Interesse ist. Die S2 Untereinheit vermittelt die Fusion der Virushülle mit der Wirtsmembran. Die S1 Untereinheit enthält die *Receptor-Binding Domain* (RBD) zur Bindung an den Wirtszellrezeptoren. Das *Envelope-Protein* (E-Protein) ist elementar für den Zusammenbau viraler Partikel. Das Matrix Protein (M-Protein) ist für die Strukturgebung verantwortlich und spielt eine Rolle beim Zusammenbau viraler Partikel. Als nicht-membranständiges Strukturprotein gilt das Nukleokapsid-Protein (N-Protein) (Harrison et al., 2020, Hu et al., 2021, Ueffing et al., 2020).

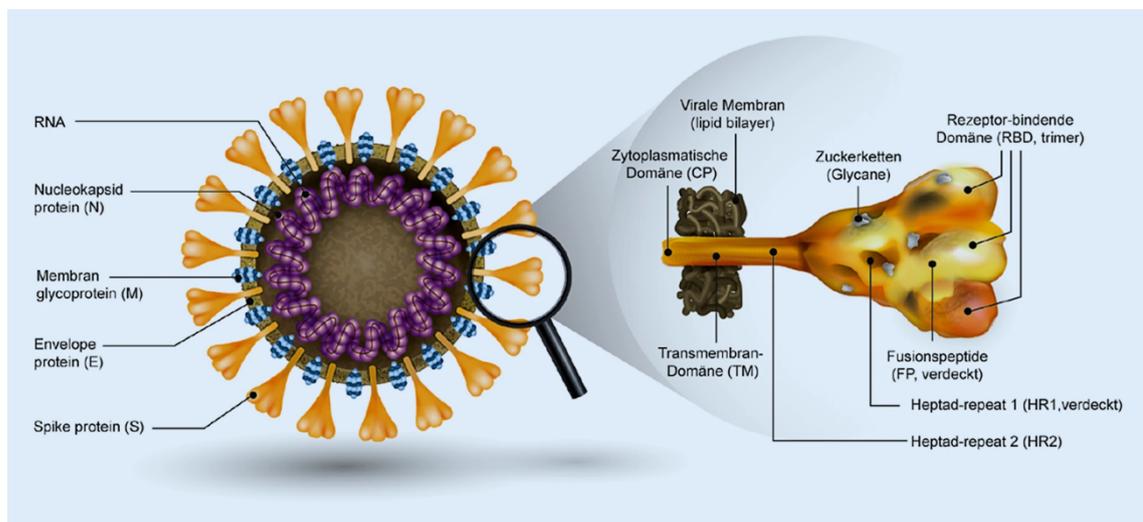


Abb. 1: Grundlagen der Replikation und der Immunologie von SRAS-CoV-2 (Ueffing et al., 2020)

Zu den humanpathogenen Coronaviren gehört das Alphacoronavirus (HCoV-229E, HCoV-NL63) und das Betacoronavirus (HCoV-HKU1, HCoV-OC43, SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2). Gamma- und Deltacoronavirus sind vor allem bei Infektionen von Vögeln relevant (Graham and Baric, 2010). Die Varianten HCoV-NL63, HCoV-229E, HCoV-OC43 and HKU1 sind weltweit endemisch und lösen meistens nur milde Erkältungssymptome der oberen

Atemwege aus. Wohingegen die *Emerging Pathogens* SARS-CoV, MERS-CoV und SARS-CoV-2 schwere Pneumonien mit tödlichem *Outcome* verursachen (Fehr and Perlman, 2015).

SARS-CoV-2 ist das siebte bekannte humanpathogene Coronavirus. Die bislang bekannten Coronaviren hatten alle einen zoonotischen Ursprung (Cui et al., 2019).

Der SARS-CoV Ausbruch in Süd China zu Beginn des Jahres 2003 ist auf eine Zoonose von Fledermäusen zurückzuführen. Über Schleichkatzen als Zwischenwirt, welche in China als Delikatesse gelten, wurde SARS-CoV vermutlich auf den Menschen übertragen. Diese These wird gestützt dadurch, dass die ersten infizierten Menschen bzw. Menschen mit Antikörpern gegen SARS-CoV, Händler bei Märkten mit Zugang zu Schleichkatzen waren. Durch strikte Hygienemaßnahmen konnte SARS-CoV nach wenigen Monaten eingedämmt werden. Es wird davon ausgegangen, dass SARS-CoV aktuell nicht mehr in der menschlichen Population zirkuliert (Andersen et al., 2020). Der MERS-CoV Ausbruch 2012 wird auf eine Zoonose mit Dromedaren zurückgeführt. Bei Dromedaren führt MERS-CoV zu milden Erkältungssymptomen der oberen Atemwege. Eine Übertragung von MERS-CoV auf die Dromedare fand vermutlich durch Fledermäuse statt (Singh et al., 2021). Der SARS-CoV-2 Ausbruch Ende 2019 ist vermutlich auf eine Zoonose von Fledermäusen zurückzuführen. Dem SARS-CoV-2 Virus sehr nah verwandte Viren wurden in Fledermäusen gefunden. Zudem ist SARS-CoV-2 eng verwandt mit den über Zoonose auf den Menschen übertragenen endemischen Varianten HCoV-OC43, HCoV-HKU1, HCoV-229E, HCoV-NL63. Des Weiteren, standen die ersten COVID-19 Fälle im direkten bzw. engen Zusammenhang mit dem Huanan Market in Wuhan auf dem auch mit Wildtieren gehandelt wird. Somit wird aktuell nicht von einem Laborunfall als Ursache für den SARS-CoV-2 Ausbruch ausgegangen (Holmes et al., 2021, Hu et al., 2021).

Fledermäuse sind weiterhin ein Reservoir für Coronaviren, weshalb es in Zukunft zu weiteren, auf die Menschen übertragbaren, Coronavirus Varianten kommen kann (Ueffing et al., 2020, Yesudhas et al., 2021).

1.1.3 Übertragungswege

Der Hauptübertragungsweg erfolgt horizontal im Rahmen einer Aerogenen- oder Tröpfcheninfektion von respiratorischem Sekret. Die Freisetzung infektiöser Partikel erfolgt im Alltag primär durch Atmen, Singen, Sprechen und Husten. Im klinischen *Setting* spielen Tätigkeiten wie Intubieren, Beatmen, Bronchoskopie oder Absaugen der Atemwege eine wichtige Rolle bei der Übertragung von SARS-CoV-2 (Leung, 2021, Yesudhas et al., 2021).

Desto länger und räumlich enger der Kontakt zu einer mit SARS-CoV-2 infizierten Person ist, desto höher ist ein Infektionsrisiko. Die Verteilung infektiöser Partikel ist jedoch multifaktoriell bedingt. Faktoren wie Partikelgröße, Luftbewegung, Temperatur, Luftfeuchtigkeit sind entscheidend. Größere Tröpfchen sinken schnell zu Boden, kleinere Aerosole schweben hingegen länger in der Luft und können sich insbesondere in geschlossenen Räumen besser verteilen (Leung, 2021, Yesudhas et al., 2021, Böhmer et al., 2020).

Ein Mund-Nasen-Schutz oder eine FFP2 Maske kann das Risiko einer Übertragung durch Partikel jeglicher Größe, im unmittelbaren Umfeld um eine infizierte Person, effektiv reduzieren.

Weitere Übertragungswege wie durch kontaminierte Oberflächen, durch Nahrungsmittel oder über die Konjunktiven sind möglich (Howard et al., 2021, Yesudhas et al., 2021).

Vertikale Infektionen während der Schwangerschaft wurden bereits beschrieben. Eine Ansteckung mit SARS-CoV-2 über die Muttermilch ist nach derzeitigem Stand der Wissenschaft eher unwahrscheinlich (Mirbeyk et al., 2021).

Generell wird unterschieden, ob eine ansteckende Person zum Zeitpunkt der Übertragung bereits erkrankt (symptomatisch) war, ob sie noch keine Symptome entwickelt hatte (präsymptomatisches Stadium) oder ob sie auch später nie symptomatisch wurde (asymptomatische Infektion). Hier ist die Gruppe an bereits infizierten Personen ohne Symptome am relevantesten. Denn auch ohne Symptome besteht bereits eine hohe Infektiosität. Die Dauer von der Ansteckung (Infektion) bis zum Beginn der eigenen Ansteckungsfähigkeit (Infektiosität) ist genauso variabel wie die Inkubationszeit. Nach aktuellem Stand geht man jedoch von einer sehr kurzen Zeitspanne bis nur zu einem Tag aus (Böhmer et al., 2020).

Zur Verringerung von Infektionskonstellationen sind die folgenden Elemente zu beachten: Erstens die Isolierung von positiv getesteten Personen mit zweitens Identifikation und frühzeitiger Quarantäne enger Kontaktpersonen sowie drittens den Abstand zu anderen Personen sowie viertens das Einhalten von Hygieneregeln (BMG, 14.02.2023).

1.1.4 SARS – CoV – 2 Varianten

Im Rahmen der pandemischen Entwicklung haben sich verschiedene Mutationen und Kombinationen mit ähnlicher Viruslinie, abhängig ihrer Infektiosität, etabliert. Weitere Risiken neuer Virusvarianten sind eine verminderte Wirksamkeit monoklonaler Antikörper sowie eine verminderte Immunität nach Impfungen und Infektionen. Das kann mit einer erhöhten Letalität einhergehen (Li et al., 2022).

Die Einteilung der neuen Viruslinien wird kategorisiert als:

Variante unter Beobachtung (*Variant of Interest: VOI*): Sind SARS-CoV-2 Varianten mit genetischen Veränderungen, die sich mutmaßlich aufgrund viraler Eigenschaften und nachweislich mit erhöhten Fallzahlen in einer Region etablieren (WHO, 2024).

Besorgniserregende Variante (*Variant of Concern VOC*): Sind SARS-CoV-2 Varianten mit genetischen Veränderungen, die sich mutmaßlich aufgrund viraler Eigenschaften auswirken und von globaler Bedeutung sind (Li et al., 2022, WHO, 2024).

Im Verlauf wurde aus diskriminierenden Gründen die Namensgebung der Virusvarianten vom Ort der Erstbeschreibung hin zu griechischen Zahlen geändert von Alpha bis zur aktuell seit Frühjahr 2022 dominierenden Omikron Variante mit verschiedenen Sublinien (Li et al., 2022).

Die Omikron Viruslinie zeichnet sich durch eine geringe Virulenz aus mit einer Replikation im oberen Respirationstrakt. Es kommt seltener zur fulminanten Pneumonie und somit weniger zu letalen *Outcomes*. Allerdings geht die verkürzte Inkubationszeit von ca. zwei bis drei Tagen mit einer erhöhten Übertragungsfähigkeit einher. Des Weiteren, zeichnet sich die Omikron Variante durch ein vermehrtes Auftreten von Durchbruchinfektionen und Reinfektionen

aus, aufgrund geringerer Immunität nach Impfungen und Infektionen aus (Li et al., 2022).

1.1.5 Diagnostik zum Nachweis von COVID – 19

Die Indikation zur Testung auf das SARS-CoV-2 sind COVID-19 typische Symptome wie akute respiratorische Symptomatik, Verlust von Geruchs- und Geschmackssinn sowie der Kontakt zu SARS-CoV-2 positiven Menschen, unabhängig vom Impf- und Genesenenstatus.

Die PCR-Diagnostik gilt als Goldstandard zum Nachweis des SARS-CoV-2. Geeignet sind jegliche respiratorische Sekrete aus denen ein RNA-Nachweis, mittels *Real-Time Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion*, gelingen kann (Aileni et al., 2022). Die Befundung erfolgt bei positivem Test auf SARS-CoV-2 mittels *cycle-threshold*-Wert (CT-Wert), welcher ein Maß für die SARS-CoV-2 RNA-Konzentration in der Probe darstellt. CT-Werte über 30, gelten nach aktuellem wissenschaftlichen Stand, aufgrund von niedriger Viruslast als nicht mehr ansteckend (Sule and Oluwayelu, 2020).

Im weiteren Verlauf der Pandemie wurden sogenannte *Point-of-Care*-Nukleinsäure-Amplifikations-Technik Testung (PoC-NAT) entwickelt. Diese haben eine ähnliche Sensitivität zur herkömmlichen PCR-Diagnostik, benötigen jedoch nur ca. 15-40 Minuten zur Auswertung. Diese wurden Anfang August 2022 mit dem konventionellen PCR-Test gleichgestellt (BMG, 2022, Harrington et al., 2020, Krause et al., 2021).

Ein PCR-Test auf SARS-CoV-2 kann initial negativ sein, weshalb regelmäßige Wiederholungs-Tests indiziert sind. Gleichzeitig können PCR-Tests auf SARS-CoV-2 bei fortgerittenem COVID-19 negativ sein, da zum einen nur in den unteren Atemwegen noch infektiöse Viruslast vorherrscht oder zum anderen keine Viruslast mehr vorherrscht, da im fortgeschrittenen Stadium nicht länger der Virus das Krankheitsbild definiert, sondern die Folgen der überschießenden inflammatorischen Reaktion des Körpers (Lai and Lam, 2021, Seyed Hosseini et al., 2020).

Seit September/ Oktober 2020 sind zudem Antigen Schnelltests auf dem europäischen Markt zugelassen. Die Antigen Schnelltests sind zum Nachweis von Virusproteinen von SARS-CoV-2 in respiratorischen Sekreten geeignet. Haupteinsatzgebiet ist die POCT-Testung im Rahmen der Akut- und Routine-Selbsttestung. Aufgrund einer geringeren Sensitivität und Spezifität im Vergleich zur Goldstandard PCR-Diagnostik ist zur Bestätigung eines positiven Schnelltests stets ein PCR-Test indiziert (Tu et al., 2020, Lai and Lam, 2021, Dinnes et al., 2022).

Zum Nachweis einer durchgemachten COVID-19 Infektion steht ein Antikörper Test zur Verfügung. Die Anti-Nukleokapsid-Antikörper (NAK) mit IgG Serokonversion können ca. vier Wochen nach Symptombeginn im Serum nachgewiesen werden. Da in keinem bisher zugelassenen Impfstoff N-Antikörper enthalten sind, ist dies ein Hinweis auf eine durchgemachte Infektion mit SARS-CoV-2. Gleichzeitig lässt sich somit bei geimpften Personen und positivem N-Antikörper ein Impfdurchbruch feststellen (Fox et al., 2022).

Eine Immunitätsnachweis kann ebenfalls über einen Antikörpertest nachgewiesen werden. Eine positive Impfantwort oder Immunreaktion nach durchgemachter Infektion kann im Serum durch *Anti-Spikeprotein*-Antikörper nachgewiesen werden. Dies ist frühestens vier Wochen nach einer zweiten Impfdosis sinnvoll (Fox et al., 2022).

Hauptindikation zum Nachweis einer Impfantwort sind immunsupprimierte Patienten, welche ein höheres Risiko für einen schweren COVID-19 Verlauf haben und gleichzeitig schlechter auf die Impfung mit Antikörperbildung reagieren.

Die Antikörperuntersuchung spielt bei der Akutdiagnostik keine Rolle, sondern dient dem Nachweis einer Immunität gegen SARS-CoV-2 (Long et al., 2020, Zhao et al., 2020).

1.1.6 Replikationszyklus und Pathophysiologie

Die membranständigen Proteine des SARS-CoV-2 Virus haben essenzielle Funktionen im Rahmen des Replikationszyklus. Das *Spike* Protein (S-Protein)

dient der Bindungsstelle an die Wirtszelle und induziert neutralisierende Antikörper, welches besonders bei der Impfstoffentwicklung von hohem Interesse ist. Die S2 Untereinheit vermittelt die Fusion der Virushülle mit der Wirtsmembran. Die S1 Untereinheit enthält die *Receptor-Binding Domain* (RBD) zur Bindung an den Wirtszellrezeptoren. Das *Envelope-Protein* (E-Protein) ist elementar für den Zusammenbau viraler Partikel. Das Matrix Protein (M-Protein) ist für die Strukturgebung verantwortlich und spielt eine Rolle beim Zusammenbau viraler Partikel. Als nicht-membranständiges Strukturprotein gilt das Nukleokapsid-Protein (N-Protein) (Ueffing et al., 2020, Yesudhas et al., 2021, Hu et al., 2021).

Adsorption: Die S1 Untereinheit des S-Proteins von SARS-Cov-2 bindet aufgrund einer Furin-artigen Spaltstelle mit hoher Affinität mit seiner RBD an das Angiotensin-*Converting-Enzyme-2* (ACE2) auf der Wirtszelloberfläche (bei Menschen und Tieren)(Ziegler et al., 2020, Hoffmann et al., 2020, Ueffing et al., 2020, Hu et al., 2021).

Penetration: Bei der Membranfusion aktiviert die körpereigene membranständige Protease TMPRSS2 das *Spike* Protein durch die proteolytische Spaltung in die S1 und S2 Untereinheit. Dies wird als S-Protein-*Priming* bezeichnet (Ueffing et al., 2020). Es kommt zum Verschmelzen der viralen Zellmembran mit der des Wirtes. Dieser Mechanismus beschreibt die rezeptorvermittelte Endozytose. ACE2 und TMPRSS2 sind besonders stark auf der Nasenschleimhaut, Lunge, Herz, Verdauungstrakt und der Niere exprimiert und ermöglicht dem SARS-CoV-2 Virus so hervorragende Replikations- und Eindringmöglichkeiten.

Im Alveolarepithel kann SARS-CoV-2 die COVID-19 Pneumonie auslösen. Im Gefäßendothel sorgt SARS-CoV-2 für eine Dysregulation des Renin-Angiotensin-System (RAAS) (Ziegler et al., 2020, Hoffmann et al., 2020, Hu et al., 2021).

Vermehrungszyklus: Nach der Membranfusion wird das Virus Genom direkt freigesetzt (*uncoating*). Die Translation stellt die virale Genexpression dar. Dies dient dazu, die frei gewordene Virus RNA direkt als Messenger RNA (mRNA) in virale Proteine zu übersetzen. Die Translation der mRNA erfolgt an den Ribosomen. Dies leitet die RNA-Replikation und Transkription ein. Ein Replikase-

Transkriptase-Komplex vermehrt Nucleinsäuren/ Virusproteine und bildet mRNA zur Entstehung von neuen Virusbestandteilen. Neu gebildete Viruskomponenten werden zusammgebaut und durch Exozytose freigesetzt.

Die Schritte der SARS-CoV-2 Replikation zeigen gleichzeitig Optionen der antiviralen Therapie auf. Angriffspunkte sind hier folgende: *Entry* Inhibitoren, welche den Kontakt des SARS-CoV-2 Virus mit der Wirtszelle verhindern sollen, Fusionsinhibitoren, die eine Membran Fusion von Virus und Wirtszelle verhindern sollen, RNA Polymerase Inhibitoren, welche die RNA Replikation verhindern sollen, Protease Inhibitoren, welche die Translation verhindern sollen sowie *Release* Inhibitoren, welche die Endozytose neuer Virus Partikel verhindern soll (Ueffing et al., 2020, Yesudhas et al., 2021, Ziegler et al., 2020, Hoffmann et al., 2020, Hu et al., 2021).

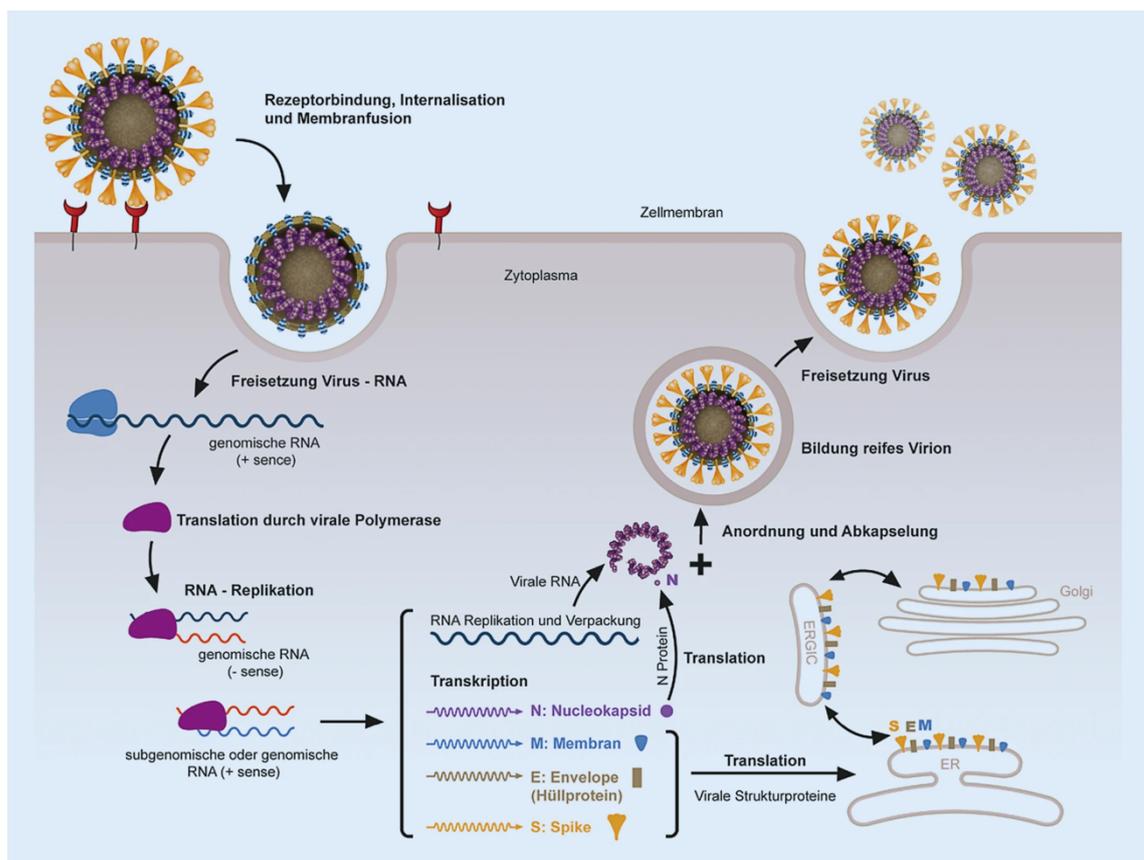


Abb. 2: SARS-CoV-2 - Von der Rezeptorbindung über die Virusreplikation bis zur Virusfreisetzung (Ueffing et al., 2020)

1.1.7 Stadien und Krankheitsverlauf

Die Atemwegserkrankung COVID-19, ausgelöst durch SARS-CoV-2, kann stark variieren, von einem asymptomatischen Verlauf bis zu intensivpflichtigem Multiorganversagen. Die Ausprägung der Erkrankung hängt stark von Faktoren wie Alter, Gesundheitszustand und Vorerkrankungen ab.

Die Frühphase der Erkrankung ist gekennzeichnet von Symptomen eines grippalen Infekts wie z.B. Fieber, trockener Husten, Müdigkeit, Halsschmerzen, Muskel- und Gliederschmerzen sowie Verlust des Geruchs- und Geschmackssinns. Ein Großteil der Patienten regeneriert sich aus dieser Phase zu voller Gesundheit ohne eine medizinische Intervention (RKI, 2021).

In der fortschreitenden Phase kommt es bei etwa 20% der Patienten im Rahmen eines schweren Krankheitsverlaufes bereits ab Tag 4 zu einem Progress der Symptome hin zu Dyspnoe, anhaltendem Husten, Brustschmerzen und ggf. Vigilanzminderung. Insbesondere Hochrisikopatienten z.B. Lungen-vorerkrankte Patienten können sauerstoffpflichtig werden. Hier bietet sich der CURB – 65 – Score an, um eine Hospitalisierungsnotwendigkeit abzuschätzen. Etwa 14% der Patienten entwickeln nach 8-10 Tagen einen kritischen Verlauf mit Symptomverschlechterung. Es zeigt sich ein fulminantes Bild eines ARDS mit Notwendigkeit der Intubation und maschinellen Beatmung. Schwere Komplikationen, wie ein septischer Schock oder Multiorganversagen, gehen oft mit einem tödlichen *Outcome* einher (Agarwal et al., 2020, RKI, 2021).

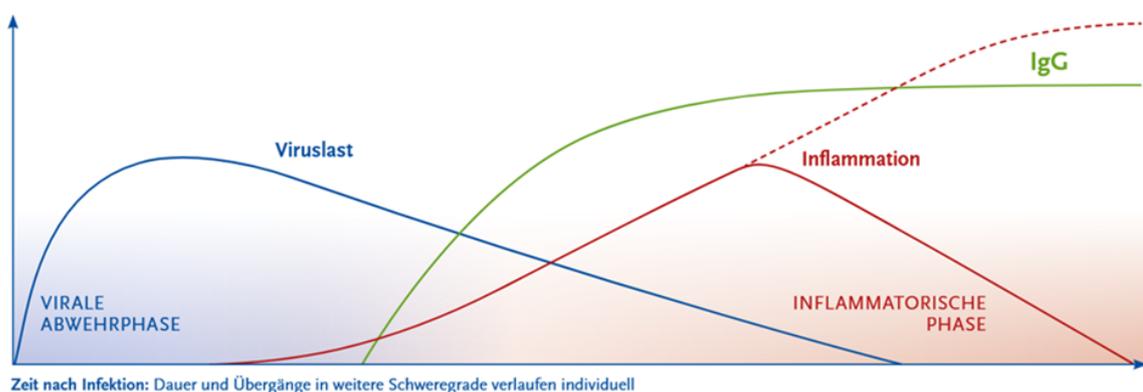


Abb. 3: COVID-19 Verlauf der Erkrankungsphasen (DGIIN, 2023)

Die WHO teilt COVID – 19 in folgende Schweregrade ein, nach welchen sich auch die Therapie richtet (John C Marshall, 2020):

Verlauf	Schweregrad	WHO-Einteilung	Punktwert
Keine Infektion	Keine Symptome	Kein positiver Test	0
Milder Verlauf	Keine Zeichen eines moderaten oder schweren Verlaufs	Asymptomatisch, positiver Test	1
		Symptomatisch, selbstversorgend	2
		Symptomatisch mit Unterstützungsbedarf	3
Moderater Verlauf	I.d.R. SpO ₂ noch > 90%, Verschlechterung der Oxygenierung, Monitoring und ICU erwägen	Hospitalisierung	4
		Hospitalisierung mit Sauerstoffbedarf	5
Schwerer Verlauf	SpO ₂ < 90%, Zeichen der Pneumonie mit Dyspnoe und respiratorischer Insuffizienz (AF > 30, Einsatz von Atemhilfsmuskulatur) Kritischer Verlauf mit Organversagen (ARDS, Sepsis)	Hospitalisiert mit NIV/ HF	6
		Hospitalisiert, intubiert, Horovitz Quotient < 150	7
		Hospitalisiert, intubiert, Horovitz Quotient < 150 oder Kreislaufunterstützung	8
		Hospitalisiert, intubiert, Horovitz Quotient < 150 und Kreislaufunterstützung und RRT oder ECMO	9
Tödlicher Verlauf			10

Tabelle 1: Einteilung COVID-19 in Schweregrade nach WHO (John C Marshall, 2020)

Bei milden COVID-19 Verläufen dauert die Genesung meist etwa zwei Wochen. Bei schweren Verläufen, kann je nach Komplikationsrate eine Genesung mitunter Monate bis Jahre andauern. Einige Patienten, auch solche mit nur gering symptomatischen Verläufen, berichten über anhaltende Symptome wie Müdigkeit, Atembeschwerden, kognitive Beeinträchtigungen und Herzproblemen. Diese Langzeitfolgen werden als *Long- bzw. Post COVID-Syndrom* bezeichnet (RKI, 2021).

1.1.8 Therapie

Für die Evaluation der besten Therapie werden Patientenrisikogruppen unterschieden nach aktueller Leitlinie (2024):

1. Patienten mit hohem Risiko für einen Krankenhausaufenthalt (ca. 6%): Patienten mit starker Immunsuppression z.B. bei laufender Chemotherapie, schweren Immundefekten oder iatrogen nach Organtransplantation
2. Patienten mit einem moderaten Risiko für einen Krankenhausaufenthalt (ca. 3%): Patienten über 65 Jahren, fehlender oder unvollständiger Impfschutz, Vorerkrankungen wie Diabetes, koronaren Herzkrankheit, Fettleibigkeit und chronische Leber-, Nieren,- oder Lungenerkrankungen sowie aktive Krebserkrankungen
3. Patienten mit einem geringen Risiko für einen Krankenhausaufenthalt (ca. 0,5%): Hierzu gehören die meisten Patienten, die weder ein moderates noch ein hohes Risiko aufweisen

Insbesondere bei Hochrisikopatienten wird nach aktueller Leitlinie eine Empfehlung zum Einsatz von Medikamenten in der Frühphase gegeben (AWMF, 2024). Die Frühphase von COVID-19 wird beschrieben ab Symptombeginn über einen Zeitraum von fünf bis sieben Tagen (AWMF, 2024).

Es besteht keine Empfehlung zu einer prophylaktischen oder präventiven Antibiotikatherapie bei gesicherter SARS-CoV-2 Infektion aufgrund der Unwirksamkeit, sowie des erhöhten Risikos der Entwicklung von Resistenzen (AWMF, 2024).

In der COVID-19 Frühphase, also innerhalb der ersten Woche nach Symptombeginn, sollten Patienten mit einem hohen Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf antivirale Medikamente erhalten, um das Risiko eines schweren Verlaufes zu verringern. Derzeit stehen dafür Nirmatrelvir/ Ritonavir (oral, 5 Tage Behandlung) und Remdesivir (intravenös, 3 bzw. 5 Tage Behandlung) zur Verfügung. Die Entscheidung zur antiviralen Therapie erfolgt individuell unter Berücksichtigung von Verfügbarkeit, dem Hospitalisierungsstatus und dem spezifischen Risikoprofil des Patienten (AWMF, 2024).

Alle Patienten, die aufgrund einer COVID-19-Pneumonie mindestens eine *Low-Flow*-Sauerstoff-Therapie benötigen oder einen schwereren Krankheitsverlauf haben, sollten Dexamethason erhalten (entsprechend WHO Skala 5-9) (AWMF, 2024).

Bei einer SARS-CoV-2 Infektion mit erhöhtem Krankheitsrisiko wird eine antivirale Behandlung mit Remdesivir über 3 bis 5 Tage empfohlen (AWMF, 2024).

Der klinische Nutzen einer Therapie mit dem IL-6-Antagonisten Tocilizumab wird vor allem bei Patienten erwartet, die aufgrund einer COVID-19-Erkrankung Sauerstoff benötigen und deren Krankheitsverlauf rasch zu einem respiratorischen Versagen fortschreitet (WHO Skala 5-6) (AWMF, 2024).

Im Verlauf der COVID-19-Pandemie wurden zahlreiche weitere Medikamente auf ihre Wirksamkeit untersucht. Aus Sicht der Leitliniengruppe konnte als COVID-19 Therapie kein klarer oder gesicherter Nutzen festgestellt werden bzgl. Ivermectin, Fluvoxamin, Vitamin D, Azithromycin, Colchicin, Simvastatin und Rekonvaleszentenplasma. Daher sollten diese Mittel im klinischen Alltag nicht routinemäßig eingesetzt werden (AWMF, 2024).

<p>Population:</p> 	<p>COVID-19 - Frühphase</p> <p>+ hohes Risiko für einen schweren Verlauf</p>	<p>COVID-19 – Pneumonie</p> <p>+ Covid-19 Pneumonie bedingte Sauerstofftherapie</p>
<p>Empfehlung:</p> 	<p>Nirmatrelvir/Ritonavir (Innerhalb der ersten 5 Tage)</p> <p>oder</p> <p>Remdesivir (Innerhalb der ersten 7 Tage)</p>	<p>Dexamethason (für 10 Tage)</p> <p>und ggfs.</p> <p>Remdesivir (nur bei Low Flow-Sauerstofftherapie)</p> <p>Tocilizumab (nur bei rasch progr. schwerer Erkrankung)</p>

Abb. 4: Übersicht der Empfehlung der medikamentösen Therapie bei COVID-19 (AWMF, 2024)

Bei Patienten ohne gewünschte Intubation und nicht zielführender intensivmedizinischer Behandlung kann das Therapieziel zu *best supportive care* geändert werden. Dabei ist das Therapieziel eine optimale symptomatische Therapie durch Ärzte, Pflegekräfte und spirituelle/religiöse Unterstützung. Bei Dyspnoe und Schmerzen kann die Gabe von Opiaten erfolgen. Bei Angstzuständen kommen anxiolytische Medikamente aus der Kategorie Benzodiazepine zum Einsatz (Mercadante et al., 2018, Smith et al., 2022).

1.1.9 Virostatika

Ziel der antiviralen Therapie ist die Virus Vermehrung frühzeitig zu verringern, um einen etwaigen Organ- und Folgeschaden zu verhindern (AWMF, 2024). Virostatika der ersten Wahl mit Empfehlungsgrad B sind Nirmatrelvir/ Ritonavir und Remdesivir.

Nirmatrelvir sollte bei Patienten innerhalb der ersten fünf Tage nach Symptombeginn eingesetzt werden. Nirmatrelvir ist ein Inhibitor viraler Proteasen und verhindert die *Translation* im Replikationszyklus. Ritonavir ist ein CYP3A-Hemmer und wird bei der Therapie mit Nirmatrelvir als *Booster* ergänzend gegeben (AWMF, 2024, COVRIIN, 2024, Yuan et al., 2023).

Remdesivir sollte binnen sieben Tagen nach Symptombeginn eingesetzt werden. Remdesivir ist ein Inhibitor der viralen RNA abhängigen RNA-Polymerase und verhindert die RNA-Replikation der mRNA im Replikationszyklus und so eine Virusvermehrung im Körper.

Remdesivir und Nirmatrelvir/Ritonavir dürfen laut Leitlinie nicht bei einer GFR < 30 ml/min eingesetzt werden (AWMF, 2024, COVRIIN, 2024, Yuan et al., 2023).

1.1.10 Virusneutralisierende monoklonale Antikörper (MAK)

MAK ermöglicht durch eine Interaktion mit dem SARS-CoV-2 *Spikeprotein* den Viruseintritt in die Zielzelle zu verhindern. Zu Beginn der Pandemie wurden verschiedene monoklonale Antikörper wie Bamlanivimab, Etesevimab, Casirivimab/Imdevimab, Sotrovimab und Tixagevimab/ Cilgavimab zur Behandlung von COVID-19 eingesetzt. Aufgrund der positiven Effekte dieser Antikörper auf das Risiko einer Hospitalisierung oder eines Todesfalls, die in der COMET-ICE-Studie festgestellt wurden, bevor die Omikron-Variante auftrat und dominierte, empfahl die Leitliniengruppe im Februar 2022 noch den Einsatz von Sotrovimab in der Frühtherapie bei nicht immunisierten Patienten, sofern die Behandlung innerhalb von 5 Tagen nach Symptombeginn begonnen wurde. Allerdings zeigt keiner der in Europa zugelassenen monoklonalen Antikörper gegen die derzeit zirkulierenden Omikron-Varianten eine ausreichende klinische Wirksamkeit. Daher wird der Einsatz von Sotrovimab zur Behandlung von COVID-19 aktuell nicht mehr empfohlen (AWMF, 2024).

1.1.11 Immunmodulatorische Ansätze

Kortikosteroide werden mit Empfehlungsgrad A bei Patienten mit COVID-19 Pneumonie und *Low-Flow/ High-Flow* Sauerstoff Therapie oder nicht invasiver Beatmung (NIV) empfohlen. Es wird geraten, über 10 Tage Dexamethason 6 mg oral oder intravenös zu verabreichen. Kortikosteroide sollen eine überschießende Entzündungsreaktion des Körpers verhindern. Bei Patienten ohne Sauerstoffbedarf sollte keine Kortikosteroid Gabe erfolgen (AWMF, 2024).

Tocilizumab ist ein Interleukin 6 (IL-6) Antagonist und ist bei progredienter schwerer bzw. kritischer COVID-19 Pneumonie mit deutlicher systemischer Inflammation (z.B. deutlich erhöhtes CRP) in Kombination mit Dexamethason indiziert. Die Dosierung richtet sich nach dem Körpergewicht der Patienten (> 90kg: 800 mg; ≤90kg: 600 mg; ≤ 65kg: 400 mg; ≤ 40kg: 8 mg/kg/KG). Tocilizumab soll die überschießende körperliche Entzündungsreaktion, den sogenannten Zytokinensturm, abschwächen. Für Patienten mit der Notwendigkeit der invasiven Beatmung wird kein Vorteil durch eine Tocilizumab Gabe beschrieben (AWMF, 2024, Li et al., 2023a).

Molnupiravir ist ein Nukleosid-Analogon und wirkt, indem es die RNA-Polymerase hemmt. Die Gabe von Molnupiravir ist nach aktuellem Stand aufgrund mangelnden Nutzens nicht mehr indiziert (AWMF, 2024, Li et al., 2023a).

1.1.12 Impfung

Das übergeordnete Ziel der Impfung ist die Verhinderung von schweren Verläufen, Hospitalisierung und Tod sowie die Minimierung von Langzeitfolgen durch COVID-19 in der Bevölkerung. Die Impfstoffe bieten auch begrenzt Schutz vor asymptomatischen und symptomatischen Infektionen und reduzieren die Transmission (Li et al., 2022).

Bei den hauptsächlich verwendeten genbasierten Impfstoffen werden zwei Kategorien unterschieden. mRNA-Impfstoffe sowie Vektorimpfstoffe. Hervorzuheben ist, dass bei keinem der Impfstoffe vermehrungsfähige Viren zum Einsatz kommen und ähneln daher eher den Totimpfstoffen (Li et al., 2022).

MRNA-Impfstoffe gehören zu den ersten und am meisten verarbeiteten Impfstoffen auf dem Markt. Die für SARS-CoV-2-Antigene kodierende mRNA wird in das Zytoplasma der Wirtszelle aufgenommen. In der Zelle kommt es zu einer lokalen und transienten Synthese der Zielantigene durch Translation, in dessen Folge eine Immunantwort entsteht. Zu keiner Zeit kommt es zu einer Interaktion mit dem humanen Genom oder dem Zellkern. Dieser Impfstoff zeichnet sich aus durch eine gute Immunität und eine schnelle Anpassung an

neue Virusvarianten sowie die Möglichkeit der Massenproduktion. Nachteil ist deren Instabilität mit einhergehender aufwendigerer Lagerung und Transport (Kaur and Gupta, 2020, KDIGO, 2012).

Vektorimpfstoffe sind aktuell nicht länger von der STIKO empfohlen. Über apathogene virale Vektoren wird DNA in Zielzellen transportiert. Der Vektor wurde so verändert, dass das Virusgenom die genetische Information für die Antigene von SARS-CoV-2 enthält. Wird der Vektor in die humane Zielzelle eingebracht, wird die genetische Information abgelesen und das SARS-CoV-2 Antigen durch Zellorganellen hergestellt. Auch Vektorimpfstoffe weisen eine hohe Immunogenität auf und können in großen Mengen produziert werden. Jedoch darf der Impfstoff nicht bei Schwangerschaften oder Immunsupprimierten Patienten eingesetzt werden (Kaur and Gupta, 2020, STIKO, 2024, Tregoning et al., 2021).

Bei allen Impfstofftypen können Impfreaktionen auftreten wie Lokalreaktionen, Müdigkeit, Abgeschlagenheit und Fieber. Während bei mRNA-Impfstoffen besonders bei jungen Männern Myokarditiden auftreten können, kann es bei Vektorimpfstoffen zu thromboembolischen Komplikationen kommen. Es sind jedoch keine langjährigen klinischen Erfahrungen zu genbasierten Impfstoffen vorhanden (STIKO, 2024).

1.2 Akute Nierenschädigung (AKI)

Die akute Nierenschädigung (AKI) stellt eine häufige und schwerwiegende Komplikation bei hospitalisierten Patienten dar und zählt zu den häufigsten Organkomplikationen auf Intensivstationen (Hoste et al., 2015). Sie kann durch drei Hauptmechanismen entstehen: Prärenales Nierenversagen aufgrund verminderter Nierenperfusion, direkte Schädigung der Nephrone (z.B. durch Ischämie oder Toxine) oder eine postrenale Abflussbehinderung des Urins (Bienholz & Kribben, 2013).

Die Definition und Stadieneinteilung einer AKI erfolgt nach den KDIGO-Leitlinien (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*).

Demnach liegt eine AKI vor, wenn eines der folgenden Kriterien erfüllt ist:

Grad	Serumkreatinin	Urinausscheidung
1	Anstieg um > 0,3 mg/dl (26,5 µmol/l) in 24 h oder Anstieg auf das 1,5 bis 1,9 fache des Ausgangswertes	< 0,5 ml/kg KG/h für 6-12 h
2	Anstieg auf das 2,0 – 2,9 fache des Ausgangswertes	< 0,5 ml/kg KG/h für >12 h
3	Anstieg auf das > 3 fache des Ausgangswertes oder Anstieg auf > 4 mg/dl (353,6 µmol/l) oder Beginn einer RRT oder bei Patienten < 18 Jahren mit Abnahme der eGFR auf < 35 ml/min/1,73 m ²	< 0,3 ml/kg KG/h für > 24h oder Anurie für > 12 h

Tabelle 2: AKI Stadieneinteilung nach KDIGO (Bienholz and Kribben, 2013)

Ursächlich ist ein AKI in etwa 60% der Fälle prärenal, bedingt durch Hypovolämie, Sepsis, Herzinsuffizienz oder Leberzirrhose. Rund 35% sind durch direkte intrarenale Schädigungen, zumeist akute Tubulusnekrosen infolge toxischer oder ischämischer Einflüsse, verursacht. Postrenale Ursachen sind mit etwa 5% deutlich seltener und resultieren meist aus obstruktiven Prozessen wie Steinen, Tumoren oder anatomischen Fehlbildungen (Moore et al., 2018; Bienholz & Kribben, 2013).

Klinisch kann sich ein AKI unspezifisch äußern. Neben asymptomatischen Verläufen sind Oligurie, Anurie, Überwässerung mit peripheren Ödemen oder Flankenschmerzen typische Symptome. Bei postrenaler Genese und in Kombination mit Infektionen, etwa durch ZVK oder Blasenkatheter, kann eine gestörte Immunantwort zum schwereren Verlauf beitragen.

1.2.1 Akute Nierenschädigung (AKI) im Rahmen von COVID-19

Die Komplikation, akute Nierenschädigung (AKI), stellt eine häufige und klinisch bedeutsame Komplikation bei Patienten mit fulminanter COVID-19 dar. Nach aktueller Studienlage erleiden ca. 25% der COVID-19 Patienten ein AKI (Hilton et al., 2022). Intensivpflichtige COVID-19 Patienten erleiden sogar mit 46% – 77% ein AKI.

AKI im Rahmen von COVID-19 ist das Resultat komplexer, multifaktorieller und eng miteinander verknüpfter Mechanismen, die vor allem Herz, Lunge und das vaskuläre Endothel betreffen (Ronco et al., 2020).

Einerseits führt die schwere pulmonale Schädigung im Sinne eines ARDS zu Hypoxämie und systemischer Inflammation, die die Nieren durch Minderperfusion und Sauerstoffmangel schädigen können. Andererseits trägt eine COVID-19 assoziierte kardiale Dysfunktion, sei es durch Myokarditis, Stresskardiomyopathie oder Rechtsherzbelastung, bei schwerer pulmonaler Erkrankung, zu einer renalen Hypoperfusion und somit zu einem erhöhten Risiko einer AKI bei.

Zusätzlich spielt eine direkte Schädigung des Endothels durch SARS-CoV-2 mit konsekutiver Endotheliitis eine zentrale Rolle. Diese führt zu einer gestörten Mikrozirkulation, prothrombotischen Veränderungen und einer generalisierten Endothelfunktionsstörung, die die Perfusion der Nieren weiter beeinträchtigen kann (Ronco et al., 2020).

Die Summe dieser Faktoren kann schließlich zu einem Teufelskreis aus hämodynamischer Instabilität, inflammatorischer Aktivierung und endothelialer Dysfunktion führen, der die Entstehung und Progression eines AKI fördert.

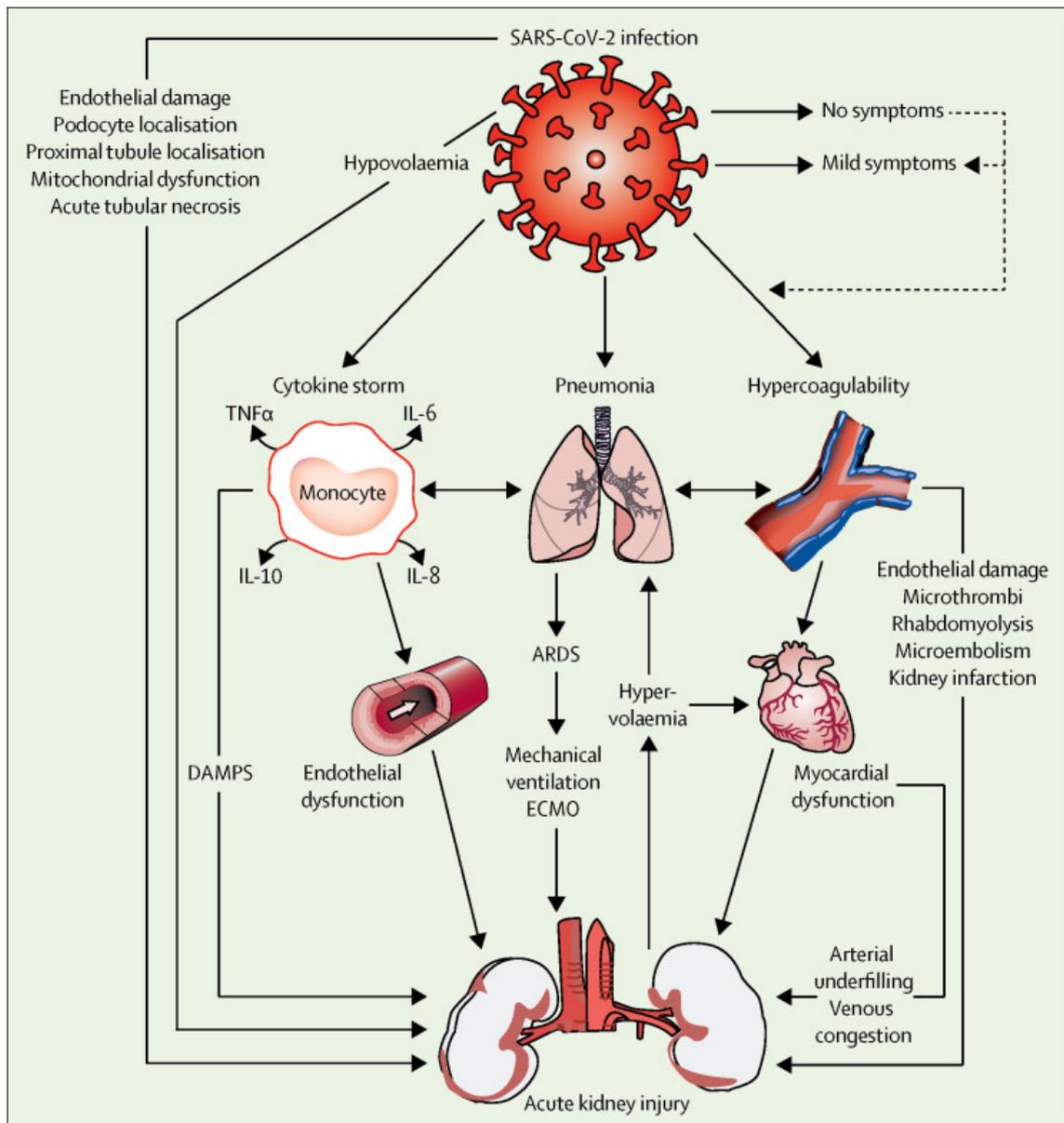


Abb. 5: Multifaktorielle, miteinander verknüpfte Mechanismen der Entstehung einer akuten Nierenschädigung (AKI) im Kontext von COVID-19. (Ronco et al., 2020)

Im Verlauf der Pandemie hat sich die Anzahl der AKI-Komplikationen sowie resultierende Dialysepflichtigkeit verringert. Gründe dafür sind vielfältig: bessere Therapiemöglichkeiten, Früherkennung oder auch die verschiedenen Virus Varianten im Verlauf der Pandemie (Matsumoto and Prowle, 2022, Mayerhöfer et al., 2022).

1.2.2 Pathophysiologie

Das akute Nierenversagen (AKI) bei COVID-19-Patienten ist häufig multifaktorieller Genese und lässt sich in direkte und indirekte Nierenschädigungen unterteilen. Zu den direkten Schädigungsmechanismen zählt in erster Linie die akute tubuläre Schädigung, die in Autopsien als häufigste pathologische Veränderung festgestellt wurde, wie auch Biopsieanalysen intensivpflichtiger COVID-19-Patienten zeigen (Ferlicot et al., 2021). Ein möglicher weiterer direkter Mechanismus ist der renale Virusschaden über den ACE2-Signalweg, wobei das Virus Podozyten und proximale Tubuluszellen infizieren kann. Dies kann zu akuter Tubulusnekrose, Proteinverlusten in der *Bowman*-Kapsel, einer kollabierenden Glomerulopathie sowie mitochondrialer Dysfunktion führen (Ahmadian et al., 2021). Der direkte Virusbefall wird jedoch kontrovers diskutiert, da Biopsien meist in späten Krankheitsstadien durchgeführt werden, in denen die entzündliche Reaktion des Körpers im Vordergrund steht (Hassler et al., 2021). Diese überschießende Immunantwort kann wiederum in den Nieren eine tubuläre Fibrose verursachen (Pfister et al., 2020). Zusätzlich zeigen sich bei COVID-19 häufig pro-thrombotische Veränderungen, wobei Mikrothromben in verschiedenen Organen, einschließlich der Nieren, ischämisch bedingte Gewebeschäden verursachen und so die Organfunktion einschränken können (Klok et al., 2020). Indirekte Schädigungen entstehen häufig durch sepsisbedingte Hypovolämie und hämodynamische Instabilität, insbesondere bei Patienten mit akutem Lungenversagen (ARDS) und entsprechendem Bedarf an Katecholaminen. Diese Faktoren begünstigen ein AKI ebenso wie eine globale Hypoxämie, die mit einer Reduktion der glomerulären Filtrationsrate (GFR) einhergeht (Sharkey et al., 1998).

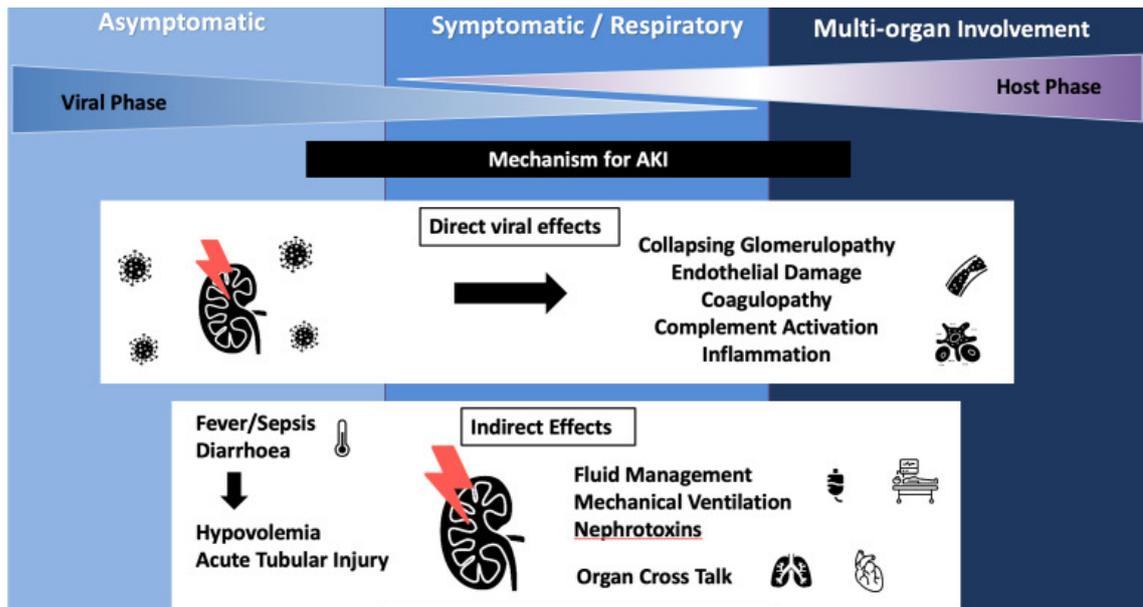


Abb. 6: Die Pathogenese der akuten Nierenschädigung (AKI) bei Patienten mit COVID-19 (Hilton et al., 2022)

1.2.3 Risikofaktoren

Die Risikofaktoren für die Entwicklung einer akuten Nierenschädigung (AKI) bei COVID-19-Patienten überschneiden sich weitgehend mit den allgemeinen Risikofaktoren für ein AKI, unabhängig von einer SARS-CoV-2-Infektion. Zu den patienteneigenen Faktoren zählen insbesondere höheres Alter, ein erhöhtes Körpergewicht sowie ein Zustand nach Nierentransplantation. Ein besonderer Risikofaktor für eine schlechte Prognose bei AKI sind vorbestehende chronische Nierenerkrankungen (CKD), da hier die Abgrenzung zwischen akutem und chronischem Versagen erschwert ist und eine verminderte Nierenfunktionsreserve besteht. Diese Patienten profitieren häufig von einem frühzeitigen Beginn der Nierenersatztherapie (RRT) (James et al., 2017; Bienholz & Kribben, 2013).

Krankheitsassoziierte Risikofaktoren umfassen die Notwendigkeit einer invasiven Beatmung, die Gabe nephrotoxischer Medikamente sowie die Verabreichung von Katecholaminen (Hilton et al., 2022). Die pathophysiologischen Ursachen der Nierenschädigung im Rahmen von COVID-19 sind vielfältig. Besonders diskutiert werden Hypotonie und Hypovolämie, vaskuläre Komplikationen wie Mikrothrombosen, akute tubuläre Nekrosen sowie

eine mögliche direkte virale Infektion des Nierengewebes (Aroca-Martínez et al., 2023).

Bei vielen COVID-19 Patienten stellt die Sepsis einen wesentlichen Verstärker der Nierenschädigung dar. Die überschießende Immunantwort mit Freisetzung von Zytokinen („Zytokinsturm“) führt zu einer systemischen Entzündungsreaktion, die in eine Sepsis übergehen kann. Sepsis ist einer der häufigsten Auslöser eines AKI auf Intensivstationen, da sie zu einer Kombination aus intrarenaler Vasokonstriktion, erhöhter Gefäßpermeabilität, Hypovolämie und direkter tubulärer Schädigung durch inflammatorische Mediatoren führt. Im Kontext von COVID-19 werden diese Mechanismen zusätzlich durch die virale Endothelschädigung und die prothrombotische Diathese verstärkt, was die Schwere und Häufigkeit von AKI bei septischen COVID-19-Patienten erklärt.

1.2.4 Diagnostik

Die Diagnostik eines AKI ist entscheidend, um die Ursache zu identifizieren, die Schwere der Erkrankung zu bestimmen und eine geeignete Therapie einzuleiten.

Die Diagnostik umfasst mehrere Schritte:

Zuerst muss eine ausführliche Anamnese erhoben werden mit Symptomerfassung von Urinmenge, Ödemen, Müdigkeit, Juckreiz, Übelkeit oder Verwirrtheit. Zudem müssen die bekannten Risikofaktoren wie bestehende Nierenerkrankung, Diabetes mellitus, Herzinsuffizienz, Arterielle Hypertonie, Dehydratation sowie die Einnahme potenziell nephrotoxischen Medikamenten wie NSAIDs, ACE Hemmer oder eine kürzlich stattgefundenen Operation erfragt werden (Moore et al., 2018, Bienholz and Kribben, 2013, Godin et al., 2015).

Bei der körperlichen Untersuchung, ist auf Zeichen einer Überwässerung wie periphere Ödeme, Lungenödeme oder Jugularvenenstauung zu achten. Im Labor können als Nierenparameter Serumkreatinin und Harnstoff bestimmt werden. Zusätzlich gibt die glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) basierend auf dem Serumkreatinin eine geschätzte Nierenfunktion in ml pro min an. Gleichzeitig kann eine Blutbild Kontrolle erfolgen sowie die Gerinnungsparameter erhoben werden. Zum Erkennen kann darüber hinaus der Urin untersucht werden mittels

Urinsediment zum Nachweis von Erythrozyten, Leukozyten, Zylindern oder Proteinen, die auf eine glomeruläre oder tubuläre Schädigung hinweisen. Mittels Urinosmolalität und Natrium kann eine Differenzierung zwischen prärenalem und intrarenalem AKI stattfinden (Bienholz and Kribben, 2013, Moore et al., 2018, Godin et al., 2015).

Als unerlässliche bildgebende Diagnostik gilt die Sonographie zur Beurteilung der Nierengröße, Perfusion und Erkennung von Obstruktionen oder chronischen Veränderungen. Ein Doppler Ultraschall ist sinnvoll zur Beurteilung der Nierenarterien und Venen auf Durchflussstörungen. Ein CT oder MRT kann bei hinreichendem Verdacht auf anatomische Abnormalitäten und bei Unklarheiten durchgeführt werden. Die Gabe von Kontrastmittel muss gut abgewogen werden, da diese selbst ein AKI auslösen können. In wenigen Fällen bei frustraner Ursachensuche für das AKI kann eine Nierenbiopsie notwendig sein. Es ist wichtig andere Ursachen für die Verschlechterung der Nierenfunktion auszuschließen wie z.B. eine Verschlechterung der chronischen Nierenerkrankung oder bösartige Neubildungen (Moore et al., 2018, Bienholz and Kribben, 2013, Godin et al., 2015).

1.2.5 Prävention

Präventives Verhalten ist besonders wichtig, um das Risiko einer schweren Nierenfunktionsstörung zu minimieren.

Das *KDIGO-Bundle* ist ein evidenzbasiertes Maßnahmenpaket zur Prävention und frühzeitigen Behandlung der akuten Nierenschädigung (AKI), das auf den Leitlinien der internationalen Initiative *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) basiert. Es wurde insbesondere für Hochrisikosituationen wie die intensivmedizinische Versorgung schwer erkrankter Patienten entwickelt und zielt darauf ab, eine frühzeitige Erkennung und das Fortschreiten einer Nierenfunktionsstörung durch standardisierte, präventive Maßnahmen zu verhindern. Im Rahmen aktueller Empfehlungen wird das *KDIGO-Bundle* auch im Kontext von COVID-19 herangezogen, um durch strukturierte Interventionen die Inzidenz und Schwere von AKI zu reduzieren.

Eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr ist entscheidend für eine ausreichende Nieren Perfusion.

Nephrotoxische Medikamente, welche die Nierenfunktion beeinträchtigen können, sollten wenn möglich abgesetzt oder in ihrer Dosis angepasst werden. Dazu zählen bestimmte Antibiotika, Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) oder arteriell verabreichtes Kontrastmittel (Kher and Kher, 2020, Yoon et al., 2022).

Zudem sollte eine engmaschige Kontrolle des arteriellen Blutdrucks stattfinden, um eine ausreichende Perfusion der Niere sicherzustellen. Allerdings kann auch ein zu hoher Blutdruck langfristig die Nieren schädigen und das Risiko eines AKI erhöhen.

Bei Diabetes Mellitus Patienten sollte ein sorgfältiges Blutzuckermanagement stattfinden, um eine diabetische Nephropathie zu vermeiden und dass damit verbundene AKI-Risiko zu vermindern (Kher and Kher, 2020, Yoon et al., 2022).

Des Weiteren, sollte eine schnelle und effektive Behandlung von Infektionen im Vordergrund stehen, um jegliches Risiko einer Sepsis zu minimieren.

Patienten mit einem besonders hohen Risiko eine AKI zu erleiden wie z.B. vorerkrankte Patienten mit Herzinsuffizienz, Diabetes Mellitus, Leberzirrhose, chronischer Nierenerkrankung etc., sollten engmaschig überwacht werden. Es empfiehlt sich eine regelmäßige Kontrolle von Serumkreatinin und der Urinausscheidung zur Früherkennung von Nierenfunktionsstörungen. Falls möglich, sollten Patienten über die Risiken und Symptome eines AKI informiert werden, um eine frühzeitige Intervention und Behandlung zu initiieren (Yoon et al., 2022).

1.2.6 Therapie

Die Therapie des COVID-19-assoziierten akuten Nierenversagens richtet sich nach der multifaktoriellen Genese der Erkrankung und orientiert sich an den allgemeinen Prinzipien der AKI-Behandlung. Eine standardisierte Therapie existiert nicht, vielmehr stehen supportive Maßnahmen im Vordergrund. Ziel ist es, eine ausreichende Nierenperfusion sicherzustellen und Komplikationen zu vermeiden. Dazu gehört ein ausgeglichener Volumenhaushalt, bevorzugt durch

Gabe balancierter kristalloider Flüssigkeiten, sowie bei Bedarf der Einsatz von Katecholaminen zur Aufrechterhaltung der Organperfusion, insbesondere im septischen Schock (Douglas et al., 2020; Semler et al., 2018). Parallel sollten nephrotoxische Medikamente abgesetzt oder angepasst werden, begleitet von einem hämodynamischen Monitoring. Bei Vorliegen eines ARDS wird eine lungenprotektive Beatmung mit niedrigen Tidalvolumina empfohlen, ergänzt durch Bauchlagerung, die sich bei COVID-19-Patienten als vorteilhaft erwiesen hat (Weiss et al., 2021).

Ernährungstherapeutisch ist eine kalorienreiche, aber protein-, elektrolyt- und flüssigkeitsreduzierte Kost sinnvoll, um die Nierenfunktion nicht zusätzlich zu belasten. Die Eiweißzufuhr muss überwacht werden, um katabole Zustände und eine Anhäufung stickstoffhaltiger Abbauprodukte zu vermeiden. In frühen Stadien (ab AKI *Stage 1*) kann neben der Bildgebung auch eine invasive Diagnostik wie die Nierenbiopsie zur Klärung der Ursache erfolgen. Ab AKI *Stage 2* sollten Medikamente erneut auf Dosisanpassung geprüft und Intensivkapazitäten sowie die Notwendigkeit einer Dialyse frühzeitig evaluiert werden. Spätestens ab AKI *Stage 3* ist häufig eine Dialysetherapie erforderlich. Hierbei wird empfohlen, die rechte Vena jugularis interna für den Dialysekatheterzugang zu verwenden, da diese ein geringeres Risiko für Komplikationen wie Infektionen oder Thrombosen aufweist und die Vena subclavia für eine mögliche Langzeitdialyse erhalten bleibt (Bienholz & Kribben, 2013).

Spezifische medikamentöse Therapien für AKI-Patienten mit COVID-19 sind begrenzt, da viele dieser Patienten von klinischen Studien ausgeschlossen wurden, wie z. B. bei der Anwendung von Remdesivir (Beigel et al., 2020). Die Gabe von Dexamethason (6 mg/Tag für 10 Tage) zeigte hingegen eine Reduktion der Krankenhausmortalität sowie des Risikos für eine Nierenersatztherapie (Orieux et al., 2021). Auch immunmodulatorische Therapien wie Anti-IL-6-Rezeptor-Antikörper konnten den Verlauf verbessern und den Dialysebedarf senken (Gordon et al., 2021). Die Indikation zur Nierenersatztherapie (RRT) bei COVID-19 assoziierter AKI orientiert sich an den allgemeinen KDIGO-Kriterien, etwa bei Volumenüberladung, Anurie, Hyperkaliämie oder schwerer Urämie (Ronco et al., 2020).

Je nach Schweregrad des AKI werden laut KDIGO Leitlinie folgende Maßnahmen empfohlen:

	AKI Stages		
High Risk	1	2	3
Discontinue all nephrotoxic agents when possible			
Ensure volume status and perfusion pressure			
Consider functional hemodynamic monitoring			
Monitoring Serum creatinine and urine output			
Avoid hyperglycemia			
Consider alternatives to radiocontrast procedures			
	Non-invasive diagnostic workup		
	Consider invasive diagnostic workup		
		Check for changes in drug dosing	
		Consider Renal Replacement Therapy	
		Consider ICU admission	
			Avoid subclavian catheters if possible

Abb. 7: Stadien basiertes Management der akuten Nierenschädigung (AKI) (Bienholz and Kribben, 2013)

1.2.7 Nachsorge

Nach überstandem AKI sollte die Nierenfunktion regelmäßig kontrolliert werden, da es auch zu Langzeit Schäden der Nieren kommen kann. Es kann sich eine chronische Nierenerkrankung (CKD) entwickeln. Es kann zudem eine Anpassung des Lebensstils notwendig sein, um die Nierenfunktion langfristig zu erhalten. Die Ernährung kann angepasst werden und vor allem auf natriumarme Kost geachtet werden. Eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr ist zudem essenziell. Weiter sollen möglichst alle nephrotoxischen Substanzen vermieden werden. Dazu gehört neben Medikamenten auch Alkohol und Nikotin. Patienten und deren Angehörige sollten über diese Punkte aufgeklärt werden und über Frühwarnzeichen eines erneuten AKI informiert werden (Kher and Kher, 2020).

1.2.8 Langzeit *Outcome*

COVID-19 Patienten, welche aufgrund einer AKI dialysepflichtig werden haben ein schlechteres *Outcome*. Über 60% der Patienten versterben. Von den überlebenden Patienten sind ca. 30% weiter dialysepflichtig bei Entlassung (Gupta et al., 2021). Eine *Follow-Up* Studie aus Deutschland zeigte, dass nach 151 Tagen nach Entlassung, über 90% der Patienten, welche ein COVID-19 assoziierte AKI überlebten, nicht mehr dialysepflichtig waren (Stockmann et al., 2021).

1.3 Ziele der Arbeit

Die vorliegende Dissertation untersucht die Inzidenz der akuten Nierenschädigung (AKI) bei intensivpflichtigen COVID-19-Patienten am Uniklinikum Düsseldorf (UKD), sowie deren Auswirkungen auf den Krankheitsverlauf und den *Outcome*. Ziele sind, die Optimierung der Früherkennung von AKI, die Identifikation von Risikofaktoren, die zu einem AKI bei COVID-19 Patienten beitragen können sowie den Einfluss auf das *Outcome* zu untersuchen.

Dies erfolgt im Rahmen der Auswertung des LEOSS Datensatzes. Dabei sollen folgende Fragen beantwortet werden:

- Wie ist die Inzidenz einer AKI bei intensivpflichtigen COVID-19 Patienten und deren *Outcome*?
- Ist PCT ein geeigneter Sepsis Marker?
- Welche Rolle spielen patienteneigene Risikofaktoren wie Alter, Geschlecht, BMI, Bluthochdruck, Nierentransplantation oder CKD für das Auftreten von AKI
- Welchen Einfluss hat das antivirale COVID- 19 Medikament Remdesivir auf das Auftreten eines AKI und den Krankheitsverlauf?
- Wie viele Patienten wurde neu dialysepflichtig? Welchen Einfluss hat dies auf das Patienten *Outcome*?

- Wie hoch ist die Mortalität bei der Komplikation AKI auf ICU?

Ziel ist es, eine optimale klinische Früherkennung und Behandlung von COVID-19 Patienten mit AKI zu bieten. Die Ergebnisse dieser Arbeit sollen dazu beitragen, ein besseres Verständnis des klinischen Verlaufs von AKI im Kontext von COVID-19 zu erlangen und evidenzbasierte Strategien zur Früherkennung und Verbesserung des Patientenausgangs zu entwickeln.

2 Material und Methoden

2.1 Ethikvotum

Für die Sammlung und Auswertung der Daten in der „*Lean European Open Survey on SARS CoV II Infected Patients*“ Datenbank, liegt ein positives Votum der Ethikkommission vor (Studien-Nr.: 2020-895-Klinische Forschung / nachberatend) vom 26.03.2020. Die Patienten wurden anonymisiert und in einer zufälligen Reihenfolge ausgewählt und eingeschlossen in die LEOSS Datenbank.

2.2 Datenerfassung

Das Projekt „*Lean European Open Survey on SARS-CoV-2-Infected Patients*“ (LEOSS) wurde im März 2020 als europäische, nicht-interventionelle, multizentrische Kohortenstudie ins Leben gerufen, um die Epidemiologie und den klinischen Verlauf von SARS-CoV-2-Infektionen zu erforschen. Bis Juli 2020 hatten sich bereits über 125 Standorte aus sieben verschiedenen Ländern bei LEOSS registriert (Jakob et al., 2021).

Der Zeitraum der Untersuchung am UKD beläuft sich vom 26.03.2020 bis einschließlich dem 15.04.2022. Es wurden personen-, krankheits-, sowie therapiebezogene Daten erhoben von stationären Patienten mit einer im PCR-Test nachgewiesenen SARS-CoV-2 Infektion. Die Datenerfassung erfolgte anhand von Arztbriefen, Aufnahmebögen, Laborwerten, sowie Patientendaten, welche im *online* Programm Medico und dem Datenarchiv Pegasus des UKD hinterlegt waren.

Die Daten der Patientinnen und Patienten werden nach beendeter Behandlung und bei bekanntem *Outcome* retrospektiv in das *Survey* übertragen. Am UKD wurde diese Tätigkeit seit März 2020 durch Frau Filiz Demirtas, Frau Carla Ackermann und dem Autor dieser Arbeit übernommen.

LEOSS stellte aus den eingegebenen Daten eine Excel Tabelle mit den entsprechend benötigten Datensätzen zusammen und stellte diese für die Dissertation zur Verfügung.

LEOSS gliedert in dem Fragenkatalog den COVID-19 Krankheitsverlauf in eine *Baseline, Uncomplicated, Complicated, Critical und Recovery Phase*. Nur wenn die jeweilige Erkrankungsphase auch vom Patienten durchgemacht wurde, werden dazu Daten eingetragen. Komplikationen und Vorerkrankungen werden nach Organkomplex separat eingegeben. Im pandemischen Verlauf wurde der Fragenkatalog immer wieder angepasst an den aktuellen Stand der Forschung.

Die jeweiligen Phasen wurden nach LEOSS wie folgt definiert:

<i>Uncomplicated Phase</i>	Asymptomatischer Krankheitsverlauf
	Symptome einer oberen Atemwegsinfektion
	Gastrointestinale Beschwerden (Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe)
	Fieber
<i>Complicated Phase</i>	Neue Sauerstoffpflichtigkeit
	Gestiegener Sauerstoffbedarf bei bekannter Sauerstoffpflichtigkeit
	Partieller O ₂ -Druck bei Raumluft <70mmHg
	Sauerstoffsättigung bei Raumluft <90%
	AST oder ALT > 5x <i>Upper Limit of Normal</i> (ULN)
	Neu aufgetretene Arrhythmie
	Neu aufgetretener Perikarderguss >1cm
	Neu aufgetretenes Herzversagen mit Lungenödem
	Peripheren Ödeme
	Kongestive Hepatopathie
<i>Critical Phase</i>	Katecholaminpflichtigkeit
	Lebensbedrohliche Arrhythmie
	Akut aufgetretene Indikation zur mechanischen Beatmung (invasiv oder nicht-invasiv)

	Verlängerung einer geplanten mechanischen Beatmung >24h
	Leberversagen mit <i>Quick</i> > 50% oder INR > 3,5
	qSOFA > 2
	Akutes Nierenversagen mit Indikation zur Dialyse
Recovery Phase	Klinische Verbesserung um eine Stufe der hier genannten Skala
	Fieberfreiheit
	Kein Rückfall, keine Wiederaufnahme notwendig

Tabelle 3: Definition der Krankheitsphasen gemäß LEOSS Datenbank

Erfüllt eine mit SARS-CoV-2 infizierter Patient eines oder mehrere Kriterien einer der oben definierten Krankheitsphasen, so wird diese Phase ab ihrem Beginn in Bezug auf den Tag der Diagnosestellung zeitlich zugeordnet und hinsichtlich ihrer Dauer dokumentiert. Für jede erreichte Phase werden die entsprechenden Laborparameter, der klinische Verlauf sowie auftretende Komplikationen separat erfasst und analysiert.

Zusätzlich erfolgt eine Datenerhebung zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bzw. spätestens innerhalb von 48 Stunden danach. Diese Werte dienen als Referenz und werden als sogenannte *Baseline* festgelegt. Die strukturierte Einteilung individueller Krankheitsverläufe in klar definierte Phasen ermöglicht eine verbesserte Übersicht sowie eine erhöhte Vergleichbarkeit der unterschiedlichen Krankheitsverläufe innerhalb der untersuchten Kohorte.

2.3 Definition der Kohorte

Stand August 2022 wurden am UKD 3.024 Patienten mit einer Sars-CoV-2 Infektion behandelt. Davon wurden zufällig ausgewählt und anonymisiert 960 Patienten in die LEOSS Datenbank eingegeben. Eine Rückverfolgung von Patientendaten ist nicht möglich aufgrund der anonymen Erhebung, Eingabe und Ausgabe der Daten.

Von den in die Datenbank eingegebenen Patienten wurden 250 intensivpflichtig. Dies wurde definiert als mindestens einen Tag Aufenthalt auf einer Intensivstation (ICU). Das entspricht nach den LEOSS Kriterien einem kritischen COVID-19 Verlauf. Bei der weiteren statistischen Betrachtung werden nur kritische Verläufe betrachtet. Von den 250 intensivpflichtigen COVID-19 Patienten erlitten 72 die Komplikation AKI.

Im weiteren Verlauf der statistischen Untersuchung werden nur die 72 Patienten mit AKI auf ICU betrachtet. Einschlusskriterien sind das vollendete 18. Lebensjahr, ein vollständig ausgefüllter LEOSS Fragenkatalog, die stationäre Behandlung auf einer Intensivstation sowie einen gesicherten Nachweis einer SARS-CoV-2 Infektion mittels PCR-Test.

Für diese Untersuchung standen die folgenden Parameter in jeder Phase im Vordergrund der Datenerhebung:

Alter	18 bis 25 Jahre
	26 bis 35 Jahre
	36 bis 45 Jahre
	46 bis 55 Jahre
	56 bis 65 Jahre
	66 bis 75 Jahre
	76 bis 85 Jahre
	> 85 Jahre
Geschlecht	Männlich
	Weiblich
	Divers
	Unbekannt
Übergewicht	BMI < 18,5 kg/m ²
	BMI 18,5–24,9 kg/m ²
	BMI 25–29,9 kg/m ²
	BMI 30–34,9 kg/m ²

	BMI > 34,9 kg/m ²
Vorerkrankungen:	CKD
	Art. Hypertonie
Laborwerte	PCT
Klinische Studien	Remdesivir
Immunsuppression	Organtransplantation
	HIV-Infektion
	Aktive Tumorerkrankung
	Erhalt von immunsuppressiver Medikation
Therapie Maßnahmen	Endotracheale Intubation
	ECMO
	RRT
Outcome	<i>Recovered</i>
	<i>Deceased</i>

Tabelle 4: Zentrale Erhebungsparameter in den jeweiligen Krankheitsphasen nach LEOSS

2.4 Datenauswertung

Summen, Teilmengen, Verhältnisse, Prozentwerte, Mittelwerte, Mediane sowie Standardabweichungen, wurden mit dem Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft Excel errechnet.

Nach der Sammlung und Aufbereitung der Daten wurde mit Unterstützung der Statistikberatung Punkt05 die statistische Auswertung durchgeführt. Die Auswertung erfolgte mit dem Programm IBM SPSS *Statistics for Macintosh* v28.0.1.1.

Als Signifikanzniveau wurde $p < 0.05$ festgelegt. Das Signifikanzniveau wurde auf die dritte Nachkommastelle gekürzt.

2.5 Statistische Tests

T-Test für unabhängige Stichproben: Dieses parametrische Testverfahren diente zur Überprüfung, ob die Mittelwerte zweier unabhängiger Gruppen signifikant

voneinander abweichen. Voraussetzung ist, wie bei allen parametrischen Testverfahren, die Intervallskalierung und Normalverteilung.

Pearson – Korrelation: Ist eine Korrelationsanalyse, die zur Untersuchung des linearen Zusammenhangs zwischen zwei metrischen, normalverteilten Variablen genutzt wurde. Der Korrelationskoeffizient r kann Werte zwischen -1 und +1 annehmen, wobei ein positiver Wert auf einen direkten, ein negativer Wert auf einen inversen Zusammenhang hinweist. Ein Wert nahe 0 deutet auf keinen linearen Zusammenhang hin. Die Normalverteilung der Variablen wurde zuvor mittels Shapiro-Wilk-Test überprüft. Ein p -Wert $<0,05$ wurde als statistisch signifikant gewertet.

Spearman – Rangkorrelation: Wurde verwendet zur Bestimmung des Zusammenhangs zwischen zwei ordinalen oder nicht normalverteilten metrischen Variablen. Dieser Test ermittelt das Maß des monotonen Zusammenhangs zwischen zwei Variablen auf Basis ihrer Rangplätze. Der Korrelationskoeffizient ρ (rho) nimmt Werte zwischen -1 und +1 an, wobei die Stärke und Richtung des Zusammenhangs analog zur *Pearson*-Korrelation interpretiert werden. Die Anwendung erfolgte insbesondere dann, wenn die Annahme der Normalverteilung (geprüft mittels Shapiro-Wilk-Test) nicht erfüllt war. Ein p -Wert $<0,05$ wurde als statistisch signifikant angesehen.

Chi-Quadrat-Test: Mit der Hilfe des Chi-Quadrat-Tests (χ^2) können die Häufigkeitsverteilungen zwischen zwei kategorialen Variablen miteinander verglichen werden. Dieser Test prüft, ob zwischen zwei nominalskalierten Merkmalen ein statistisch signifikanter Unterschied in der Verteilung vorliegt. Voraussetzung für die Anwendung ist eine ausreichende Fallzahl, wobei in allen Zellen der Kontingenztabelle eine erwartete Häufigkeit von mindestens 5 gegeben sein sollte. Bei kleineren Fallzahlen wurde alternativ der exakte Test nach Fisher durchgeführt. Ein p -Wert $<0,05$ wurde als statistisch signifikant gewertet.

Zur Einschätzung der Stärke des Zusammenhangs zwischen zwei nominalskalierten Variablen wurde zusätzlich zum Chi-Quadrat-Test das Effektstärkemaß Cramér's V berechnet. Dieser Koeffizient nimmt Werte zwischen 0 (kein Zusammenhang) und 1 (starker Zusammenhang) an.

Die Interpretation erfolgte gemäß Cohen (Cohen, 1988):

Cramér's V	Interpretation nach Cohen
< 0,1	Vernachlässigbar
0,1-0,3	Schwacher Zusammenhang
0,3 -0,5	Mittlerer Zusammenhang
>0,50	Starker Zusammenhang

Tabelle 5: Interpretation von Cramér's V (Cohen, 1988)

Dieses Maß beschreibt, unabhängig von der Höhe des p-Wertes die statistische Bedeutsamkeit des Zusammenhanges, bzw. des Unterschiedes zwischen zwei kategorialen Variablen.

2.6 Kooperation

Die Datenerhebung für die LEOSS Datenbank entstand in Kooperation mit Frau Carla Maria Sophie Ackermann. Frau Ackermann nutzt als Basis Ihrer Dissertation die gleiche Datenbank und beschäftigt sich mit den Komplikationen von Thrombotischen Ereignissen im Rahmen einer SARS-CoV-2 Infektion. Die spätere Auswertung und Verfassung der Dissertation erfolgten getrennt voneinander. Beide Arbeiten wurden von Professor Dr. Torsten Feldt und Professor Dr. Timo Brandenburger betreut. Weitere Beratung fand durch PD Dr. Björn-Erik Ole Jensen statt.

3 Ergebnisse

3.1 Deskriptive Statistik

Bei der nachfolgenden Untersuchung wurden nur Patienten berücksichtigt, welche mindestens einen Tag auf ICU verbracht haben und somit nach LEOSS eine kritische Phase einer COVID-19 Erkrankung durchgemacht haben. Von den 960 eingegebenen Patienten vom UKD wurden 250 Patienten mindestens einen

Tag auf ICU behandelt. Von diesen Patienten haben 72 ein AKI als Komplikation erlitten. Von den 250 intensivpflichtigen Patienten haben sich 151 von der Erkrankung wieder erholt, 89 Patienten sind verstorben und 10 Patienten haben sich nicht wieder regeneriert bis zur Krankenhausentlassung. Der Großteil der Patienten war zwischen 56 und 75 Jahren alt. Dabei waren deutlich mehr Männer betroffen mit 160 Patienten als Frauen mit 90 Patientinnen. Ein Großteil der Patienten präsentierte sich als übergewichtig, also einem BMI über 25 kg/m² (60,4%). Lediglich 12,4% der Patienten waren normgewichtig. 1,6% der Patienten waren untergewichtig mit einem BMI von unter 18,5 kg/m². 84 Patienten haben im Rahmen von klinischen Studien das antivirale Medikament Remdesivir erhalten. Zwei Patienten der Kohorte hatten eine Nierentransplantation erhalten und waren aufgrund dessen iatrogen immunsupprimiert. Insgesamt haben 18 Patienten in den letzten drei Monaten immunsupprimierende Medikamente eingenommen. 62 Patienten haben als Vorerkrankung eine chronische Nierenerkrankung (CKD) als Komorbidität. Davon sind 15 dialysepflichtig.

3.2 Auftreten von AKI bei COVID-19

Auf Normalstation haben 36 Patienten in der komplizierten Krankheitsphase ein AKI erlitten von 325 Patienten, die insgesamt einen komplizierten Krankheitsverlauf hatten. Hier hatten 5% ein AKI *Stage I*, 3% *Stage II* und 3% *Stage III*.

In der komplizierten Krankheitsphase einer COVID-19 haben 27 Patienten der 115 intensivpflichtigen Patienten ein AKI erlitten. Davon hatten 4% AKI *Stage I*, 7% *Stage II*, 13% *Stage III*. In der komplizierten Krankheitsphase gibt es für alle Stadien mit Ausnahme des Stadium I (5% vs. 4%) einen signifikanten Unterschied. Stadien II und III treten unter ICU-Patienten signifikant häufiger auf (II: 3% vs. 7%, III: 3% vs. 13%). Kein AKI liegt bei ICU-Patienten signifikant seltener vor (89% vs. 77%). Mit einem Cramer's V Wert von 0,21 handelt es sich um einen schwachen Zusammenhang.

Betrachtet man nun die kritische Krankheitsphase von COVID-19, haben 72 Patienten der 182 intensivpflichtig gewordenen Patienten ein AKI erlitten. Davon hatten 7% ein AKI *Stage I*, 12% *Stage II* und 20% *Stage III*. Das entspricht einer Inzidenz AKI Inzidenz von 39% auf ICU bei kritisch kranken Patienten.

Im Vergleich dazu: Auf Normalstation haben in der kritischen Krankheitsphase 7 Patienten von 26 ein AKI erlitten. Davon 12% ein AKI I und 15% ein AKI II. Es gab kein AK III auf Normalstation. In der kritischen Phase ist nur AKI *Stage III* (20,3% vs. 0%) signifikant häufiger auf ICU als auf Normalstation. Mit einem Cramer's V Wert von 0,18 handelt es sich hierbei um einen schwachen Zusammenhang.

Im weiteren Verlauf der Analyse werden nur noch kritische Krankheitsverläufe auf ICU betrachtet.

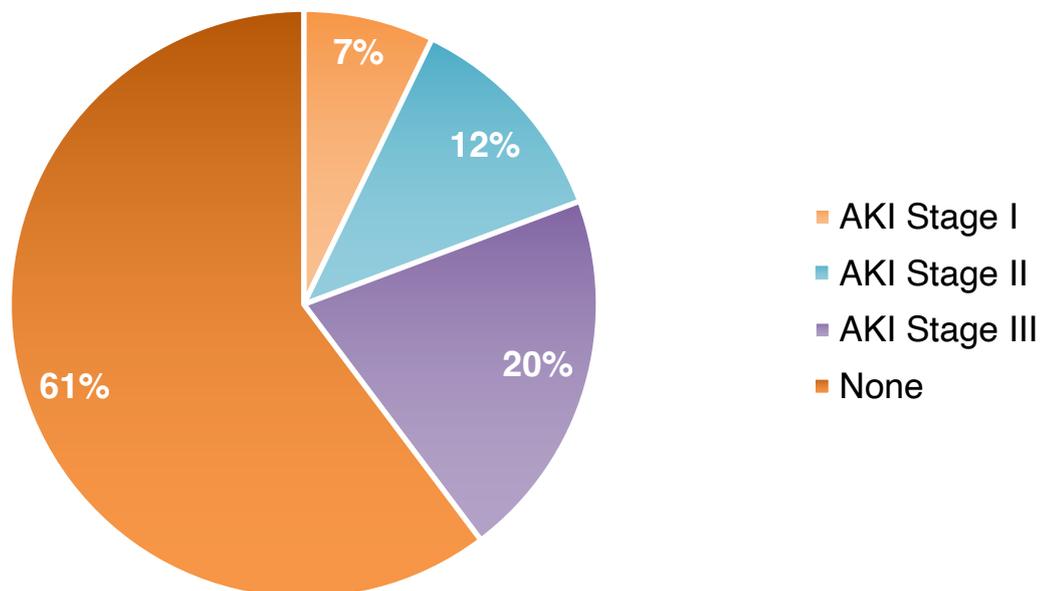


Abb. 8: Verteilung AKI Stages bei intensivpflichtigen COVID-19 Patienten

3.2.1 Altersverteilung

Das Alter ist den dem LEOSS Fragebogen zusammengefasst in 18 bis 25 Jahren, 26 bis 35 Jahren, 36 bis 45 Jahren, 46 bis 55 Jahren, 56 bis 65 Jahren, 66 bis 75

Jahren, 76 bis 85 Jahren und über 85 Jahren. Zwischen den einzelnen Altersklassen zeigt sich kein signifikant gehäuftes Auftreten eines AKI. Es zeigt sich lediglich ein Trend, dass mit steigendem Alter auch mehr AKIs auftreten. 90% der Patienten mit einem AKI auf ICU waren über 46 Jahre alt.

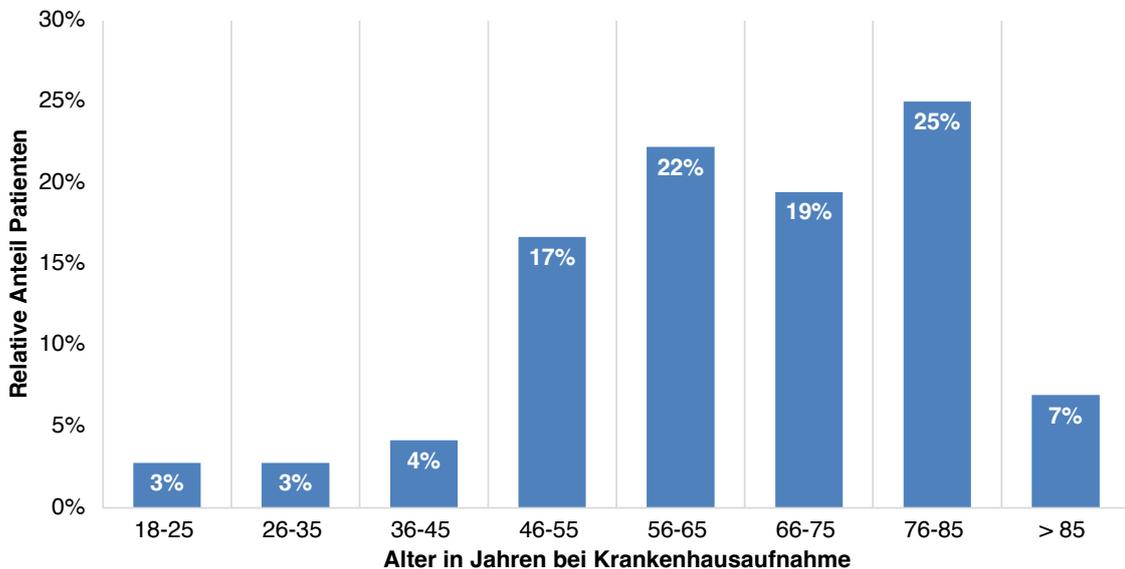


Abb. 9: Altersabhängige Inzidenz AKI

Es zeigt sich im Trend ein Gipfel an AKI *Stage III* im Alter zwischen 46 und 85 Jahren. Es liegt eine schwach positive, jedoch nicht signifikante, *Spearman* Rangkorrelation zwischen Alter und dem AKI-Stadium (1-3) vor. Demgegenüber treten schwere Verläufe einer akuten Nierenschädigung (AKI) bei Patienten unter 45 Jahren nur in äußerst geringem Maße auf.

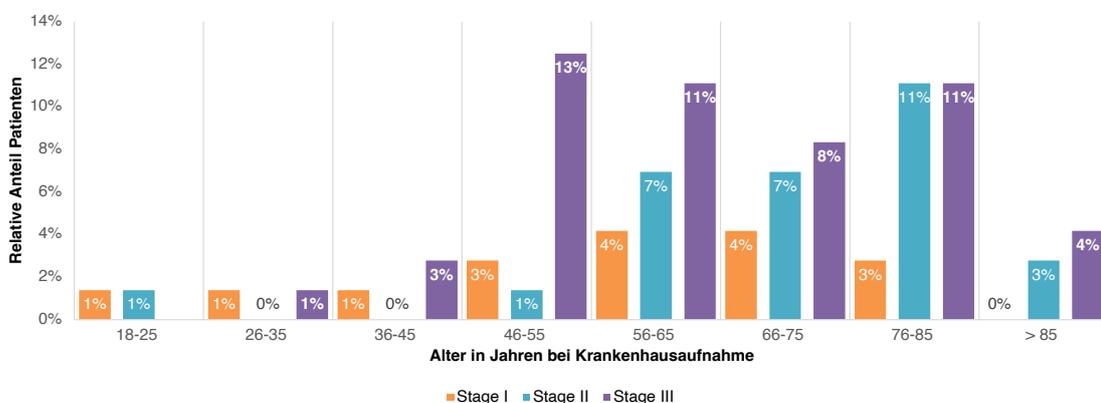


Abb. 10: Verteilung AKI Stages nach Altersklassen

Ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Alter und dem Auftreten beziehungsweise dem Schweregrad einer AKI konnte nicht nachgewiesen werden.

3.2.2 Geschlechterverteilung

Von den 182 intensivpflichtigen Patienten in der kritischen Phase waren 121 männlich und 61 weiblich. Von 72 Patienten, welche eine AKI auf ICU erlitten haben, waren 52 Männer und 20 Frauen. Das entspricht relativ einem Verhältnis von 72% Männern zu 28% Frauen, welche ein AKI erlitten haben.

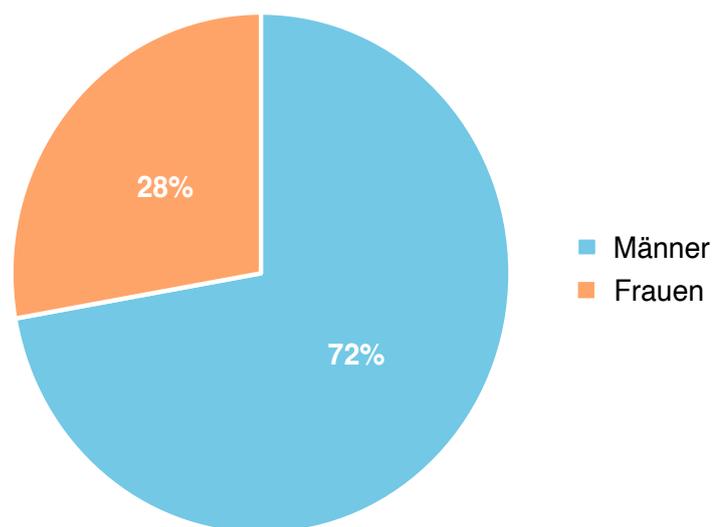


Abb. 11: Inzidenz von AKI nach Geschlecht

Dabei zeigten sich 11 Männer mit AKI *Stage I*, 16 mit *Stage II* und 25 mit *Stage III*. Bei den Frauen gab es 2 Patientinnen mit AKI *Stage I*, 6 mit *Stage II* und 12 mit *Stage III*. Somit zeigt sich absolut ein deutlicher Trend zur häufigeren ICU-Hospitalisierung von Männern bei COVID-19.

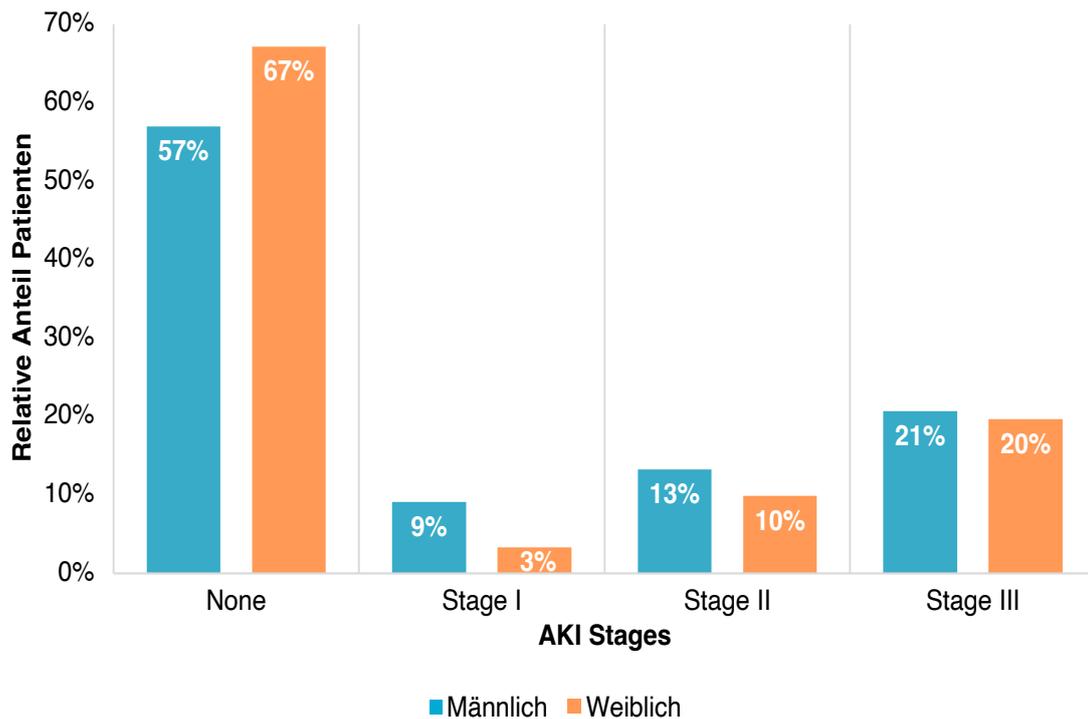


Abb. 12: AKI Stages nach Geschlechterverteilung

Relativ betrachtet, bezogen auf die Gesamtzahl der AKIs innerhalb der jeweiligen Geschlechter Gruppen, zeigt sich jedoch eine sehr ähnliche Verteilung der AKI-*Stages*. Es lassen sich keine signifikanten Unterschiede feststellen. Es zeigt sich lediglich ein Trend dahingehend, dass männliche Patienten häufiger von schwereren Verläufen eines AKI betroffen sind.

3.2.3 *Body-Mass-Index (BMI)*

Der *Body-Mass-Index* (BMI = Körpergewicht in Kilogramm geteilt durch Körpergröße in Metern zum Quadrat) wurde im LEOSS Fragebogen eingeteilt in unter 18,5 kg/m², 18,5-24,9 kg/m², 25-29,9 kg/m², 30-34,9 kg/m² und über 34,9 kg/m². Zwischen den einzelnen BMI-Kategorien konnte kein signifikanter Zusammenhang mit dem Auftreten bzw. verschiedenen AKI-Stadien gefunden werden.

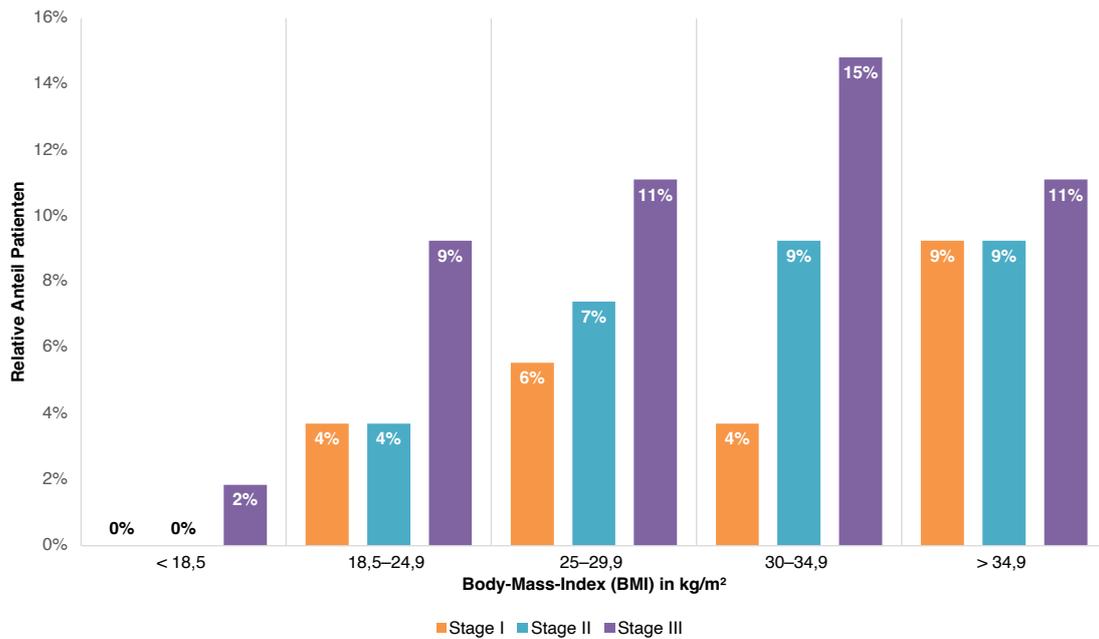


Abb. 13: Inzidenz AKI Stages in Abhängigkeit vom Body-Mass-Index (BMI)

Jedoch sind nur 9 Patienten mit der Komplikation AKI normgewichtig mit einem BMI zwischen 18,5 und 24,9 kg/m². Ein Patient ist untergewichtig mit einem BMI unter 18,5 kg/m². Die restlichen 44 Patienten mit der Komplikation AKI, zu denen Angaben zum BMI bekannt waren, haben einen BMI von über 25 kg/m². Insgesamt sind rund 80 % der Patienten, die ein AKI erlitten haben, übergewichtig. Allerdings weisen ebenso etwa 80 % der hospitalisierten Patienten ohne AKI auf der Intensivstation Übergewicht auf, sodass Übergewicht allein kein eindeutiger Risikofaktor für das Auftreten einer AKI in dieser Kohorte ist.

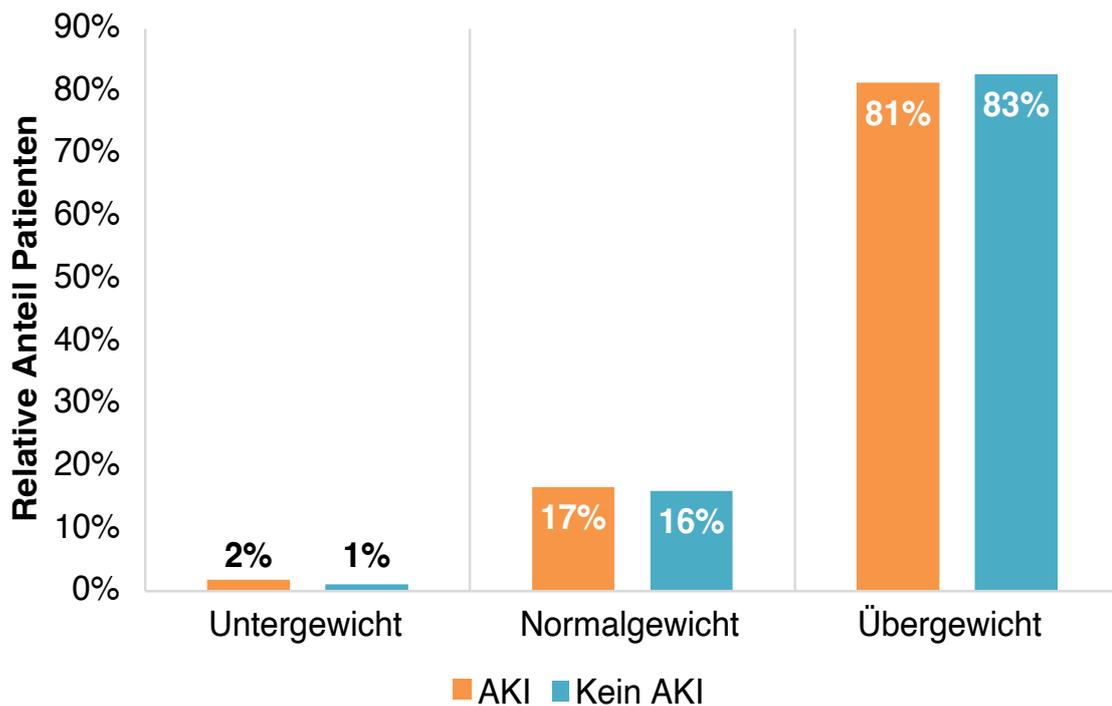


Abb. 14: Inzidenz AKI nach Gewichtskategorie

3.2.4 Chronische Nierenerkrankung (CKD)

Von 44 Patienten mit CKD als Komorbidität, erlitten 22 Patienten eine AKI-Komplikation, 3 Patienten ein AKI *Stage I*, 9 Patienten *Stage II* und 10 Patienten *Stage III*. Von 137 Patienten ohne vorbekannte CKD erlitten 87 Patienten kein AKI. 10 Patienten erlitten ein AKI *Stage I*, 13 Patienten *Stage II* und 27 Patienten *Stage III*. In der CKD-Kohorte haben jeweils 12% der Patienten ein AKI entwickelt, bzw. kein AKI erlitten, sodass sich kein signifikanter Unterschied in der AKI Inzidenz innerhalb dieser Gruppe erkennen lässt. Es zeigt sich jedoch ein Trend, dass Patienten ohne vorbestehende CKD, innerhalb der Kohorte, seltener ein AKI entwickeln. Relativ betrachtet tritt AKI mit 28% in dieser Gruppe jedoch häufiger auf als bei Patienten mit bereits bekannter CKD, wo es 12% sind.

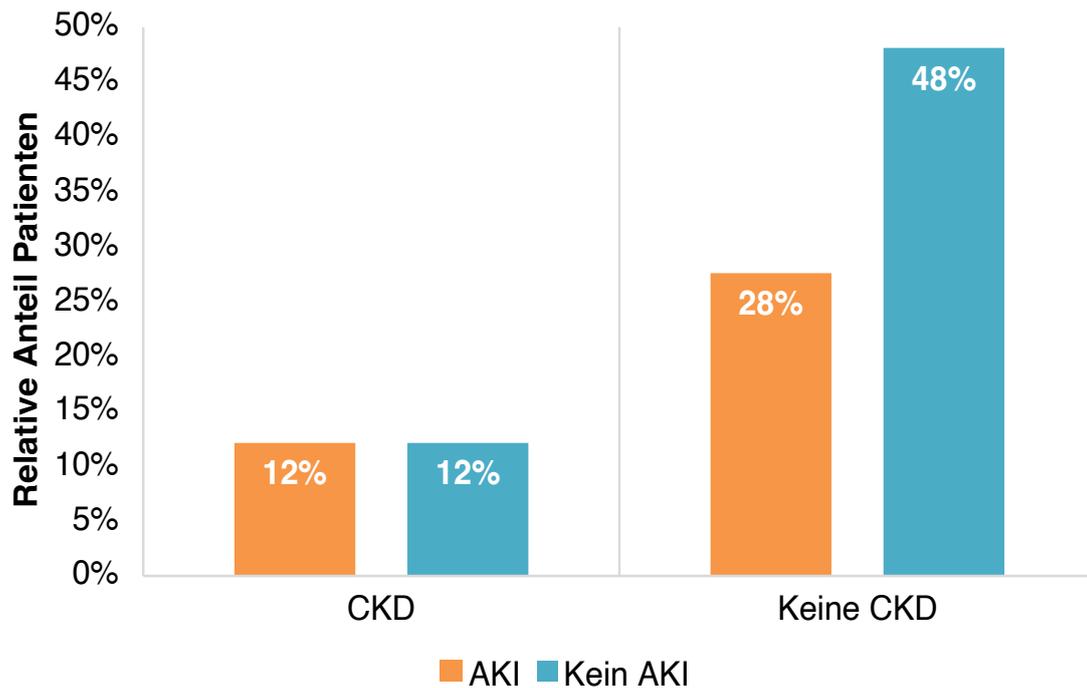


Abb. 15: Zusammenhang zwischen CKD und Inzidenz AKI

Da eine genaue Differenzierung eines AKI bei einer vorbestehenden CKD mit GFR von unter 30 nicht genau möglich ist, wurde in einer separaten Untersuchung nur Patienten mit CKD 1-3 der Kohorte zugeteilt. Von 22 Patienten mit CKD 1-3 erlitten 12 Patienten ein AKI. Auch nach Ausschluss der CKD 4 und 5 Patienten, konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen vorbestehender CKD und der neu aufgetretenen Komplikation AKI festgestellt werden.

Auffällig ist jedoch, dass in dieser Kohorte keine Patienten mit CKD Stadium I ein AKI erlitten haben, sondern ausschließlich Patienten mit CKD Stadium II und III betroffen waren. Es zeigt sich ein Trend, dass Patienten mit CKD Stadium III häufiger und schwerer von einer AKI betroffen waren.

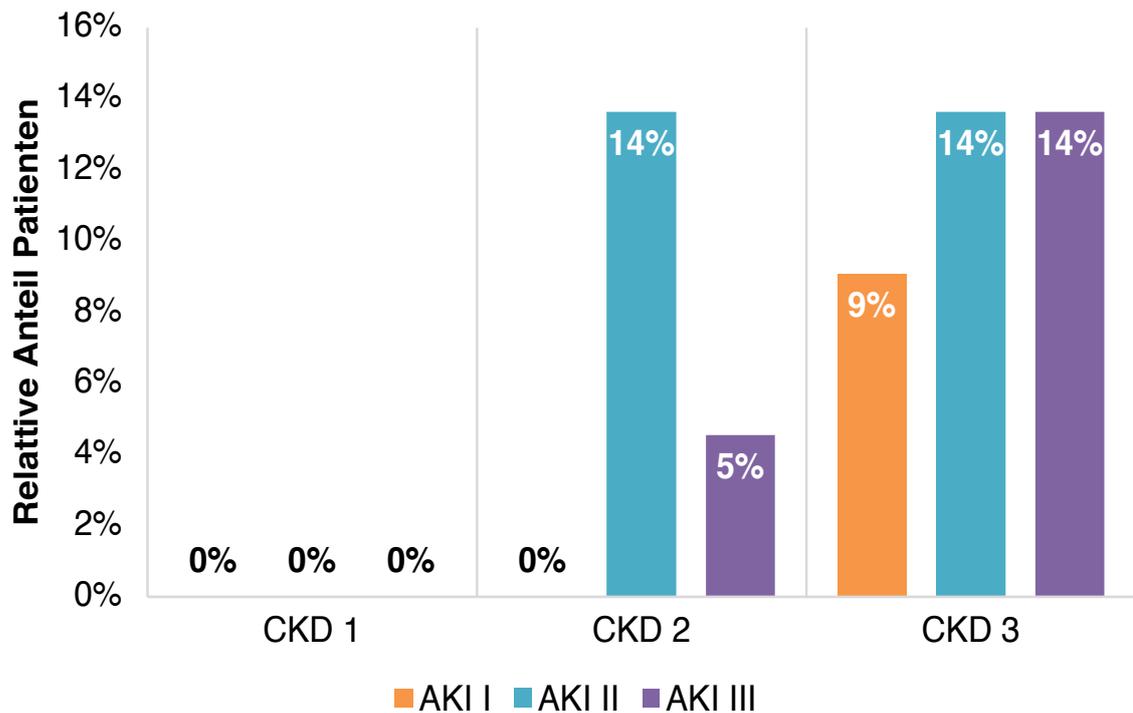


Abb. 16: Zusammenhang zwischen CKD Stadien und Inzidenz AKI

3.2.5 Arterielle Hypertonie

In der Kohorte von 182 intensivpflichtigen COVID-19-Patienten wiesen 98 Patienten (54%) eine vorbestehende arterielle Hypertonie auf. Innerhalb dieser Hypertonie Subgruppe entwickelten 38 Patienten (39%) ein AKI, was 21% aller intensivpflichtigen COVID-19-Patienten entspricht. Bei den 84 Patienten ohne arterielle Hypertonie als Komorbidität erlitten 34 Patienten (41%) ein AKI, entsprechend 19% der Gesamtgruppe. In der vorliegenden Analyse konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen einer vorbestehenden arteriellen Hypertonie und dem Auftreten eines AKI festgestellt werden.

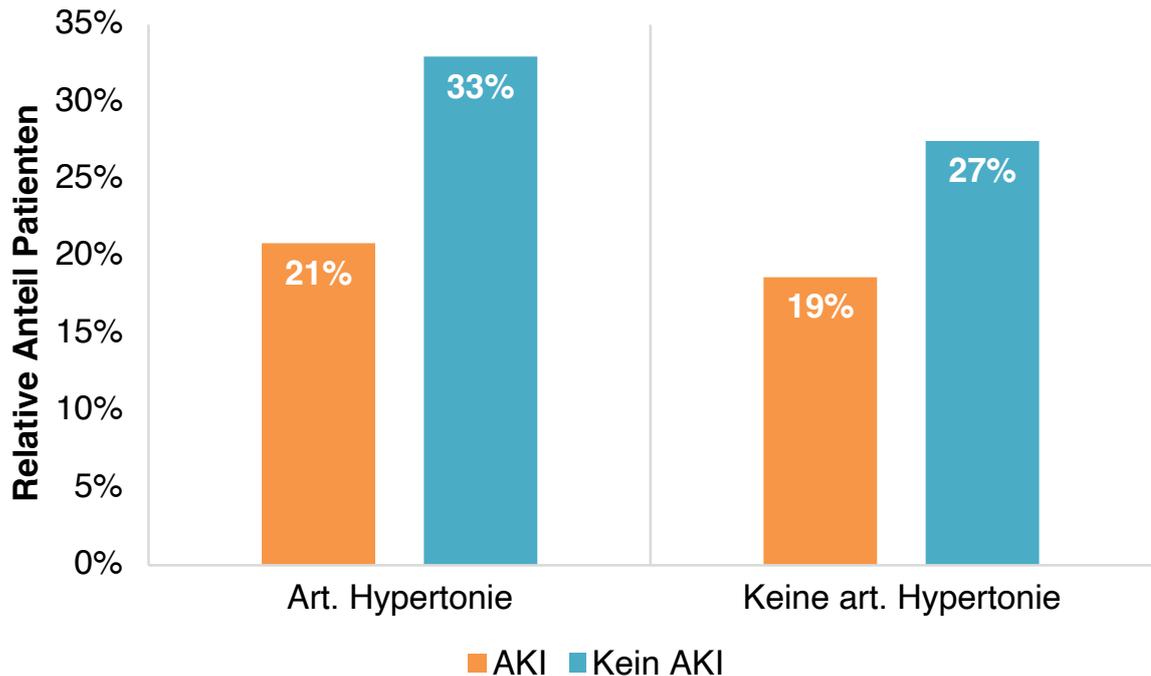


Abb. 17: Zusammenhang Arterielle Hypertonie und Auftreten von AKI

3.2.6 PCT als Sepsis Marker

Procalcitonin (PCT), das Prohormon des Calcitonins, dient als Biomarker für bakterielle Infektionen. Zur Evaluation, ob PCT geeignet ist, als Frühindikator für ein AKI zu fungieren, wurden PCT-Serumwerte in den definierten Krankheitsphasen: *Baseline*, unkompliziert, kompliziert, kritisch und *recovery*, systematisch mit dem Auftreten einer AKI korreliert.

Dabei wurden die PCT-Werte zusammengefasst in 0,005 – 0,5 ng/ml, 0,51-2ng/ml, 2,1-10 ng/ml und über 10 ng/ml.

Baseline: Die hier analysierten PCT Werte stellen *Baseline* Laborwerte dar, die zu Beginn des Intensivaufenthalts erhoben wurden und somit die initiale inflammatorische oder infektiöse Belastung der Patienten widerspiegeln. Bezogen auf die Gesamtkohorte von 89 intensivpflichtigen COVID-19-Patienten zeigte sich ein leichter Zusammenhang zwischen den Procalcitonin Werten bei Aufnahme sowie dem Auftreten und einhergehend der Schwere einer AKI. Von den insgesamt 40 Patienten (44,9% der Gesamtkohorte), die kein AKI entwickelten, hatten 24 Patienten (60% dieser Gruppe) initial niedrige PCT-

Werte im Bereich von 0,005–0,5 ng/ml. Hingegen waren bei den Patienten mit AKI *Stage III* (22 Patienten, 24,7 % der Gesamtkohorte) die PCT-Werte auffällig verteilt: Während nur 7 Patienten (7,9 % der Gesamtkohorte) mit niedrigem PCT ein AKI *Stage III* entwickelten, lagen 9 Patienten (10,1 %) mit moderat erhöhtem PCT (0,51–2 ng/ml) sowie jeweils 3 Patienten (3,4 %) in den Gruppen mit stark erhöhtem PCT (2,1–10 ng/ml und >10 ng/ml).

Insgesamt zeigte sich: Mit steigenden initialen PCT-Werten nahm der Anteil der Patienten mit schwerem AKI (*Stage II* und *III*) in der Gesamtkohorte zu. Während in der niedrigsten PCT-Kategorie 33,3 % (16 von 48 Patienten) ein AKI *Stage II* oder *III* entwickelten, stieg dieser Anteil in der höchsten PCT-Kategorie (>10 ng/ml) auf 75 % (6 von 8 Patienten). Umgekehrt sank der Anteil der Patienten ohne AKI von 50 % bei niedrigem PCT auf nur 25 % bei PCT >10 ng/ml.

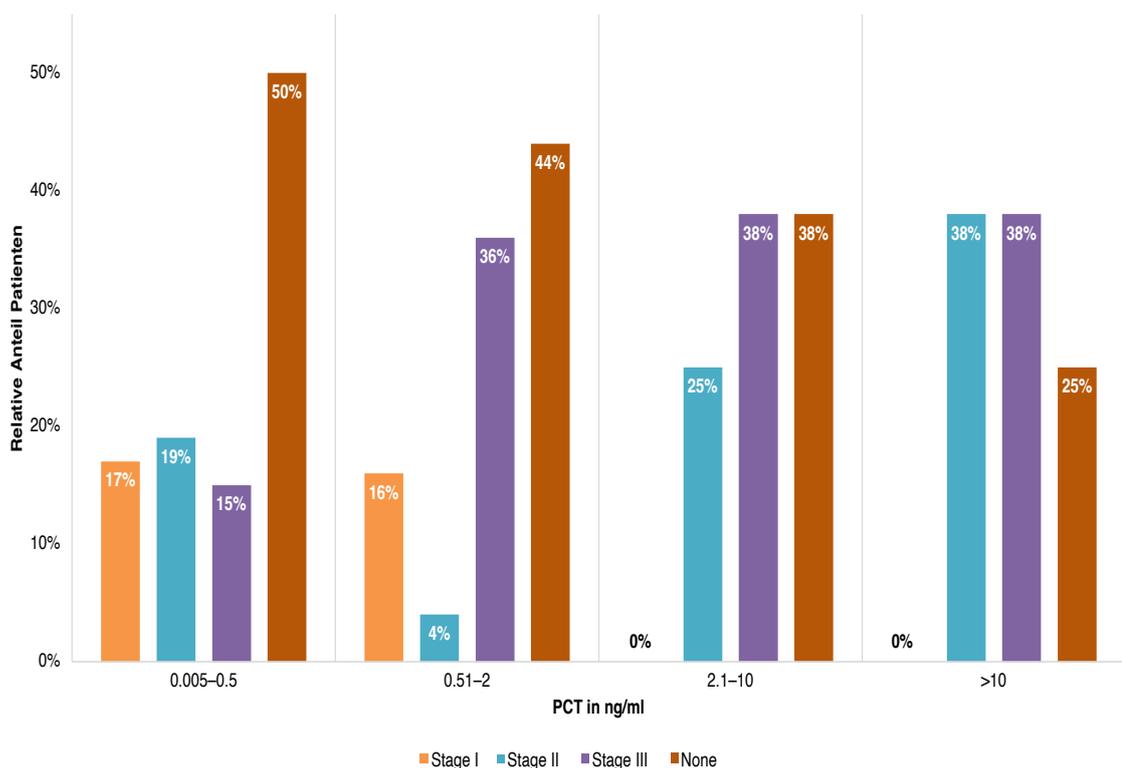


Abb. 18: Zusammenhang zwischen Baseline Procalcitonin Werten und AKI Schweregrad

Kritische Phase: Die im Rahmen dieser Analyse betrachteten PCT Werte wurden in der kritischen Krankheitsphase im Zuge des Intensivaufenthalts erhoben. Es zeigt sich in der kritischen Phase ein deutlicher Zusammenhang zwischen der

Höhe des maximalen Procalcitonin Werts sowie der Schwere des AKI. Während bei Patienten mit maximalen PCT-Werten von 0,005–0,5 ng/ml noch 84% kein AKI entwickelten und nur 8% ein AKI *Stage III* aufwiesen, sank der Anteil der Patienten ohne AKI bei höheren PCT-Werten deutlich: Bei einem maximalen PCT von 2,1–10 ng/ml lag dieser nur noch bei 33% und bei >10 ng/ml bei 36%. Gleichzeitig stieg der Anteil der Patienten mit schwerem AKI *Stage III* auf bis zu 42% in der höchsten PCT-Kategorie (>10 ng/ml). Dabei ist ein *Stage III* AKI bei kritischer COVID-19 signifikant häufiger, desto höher der PCT-Wert in der kritischen Phase der Erkrankung ist. Mit einem Cramer's V Wert von 0,28 handelt es sich jedoch um einen schwachen statistischen Zusammenhang.

Verglichen mit den *Baseline* Laborwerten zeigt sich ein klarer Trend, dass Patienten mit zunächst mild erhöhtem PCT bei Verschlechterung und Anstieg des PCTs ein signifikant höheres Risiko für die Entwicklung schwerer AKI-Stadien haben.

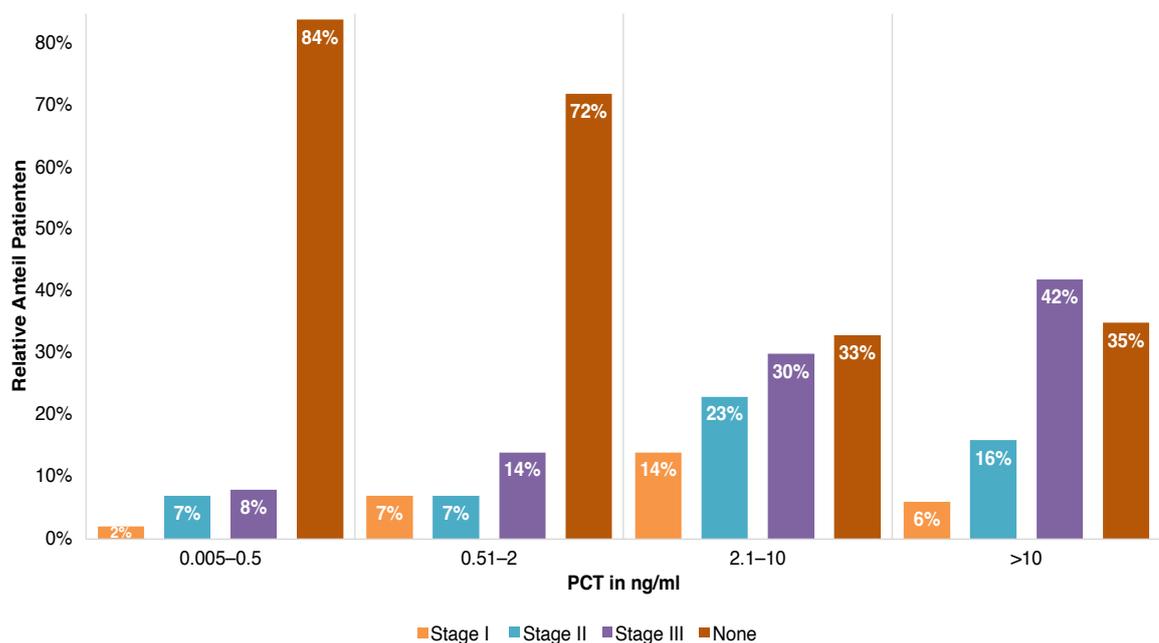


Abb. 19: Zusammenhang zwischen kritischer Phase Procalcitonin Werten und AKI Schweregrad

3.2.7 Remdesivir

Als klinische Studie haben Patienten mit einem hohen Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf sowie einem Symptombeginn von unter 5-7 Tagen

Remdesivir erhalten unter der Voraussetzung, dass die GFR der Patienten nicht unter 30 ml/ min lag. Es zeigte sich bei den Patienten, die Remdesivir erhalten haben, signifikant weniger AKI Komplikationen. Ohne Remdesivir Therapie haben 30% der Patienten ein AKI bei kritischer COVID-19 erlitten. Von den Patienten, welche Remdesivir erhalten haben, hatten lediglich 9% der Patienten im Verlauf der kritischen COVID-19 ein AKI entwickelt.

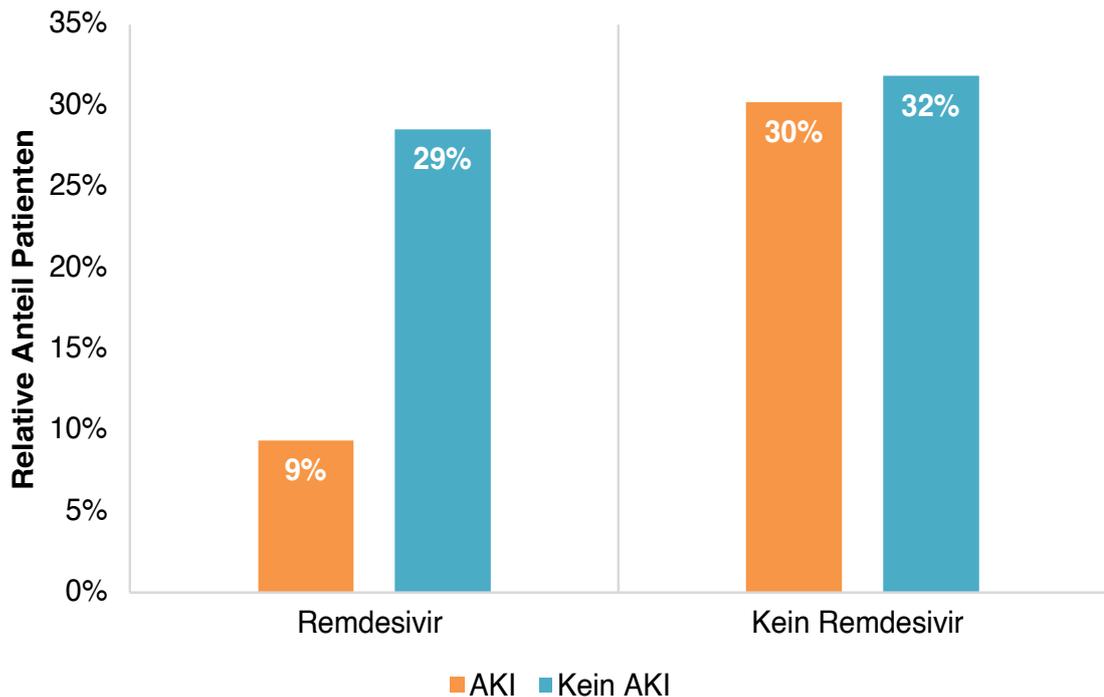


Abb. 20: Zusammenhang zwischen Remdesivir Therapie und Inzidenz AKI

Genauer betrachtet, liegt der signifikante Unterschied bei Patienten mit AKI *Stage III*. Während ohne Remdesivir Gabe 19% der kritisch kranken COVID-19 Patienten ein AKI *Stage III* erlitten haben, sind in der Gruppe der Patienten welche Remdesivir erhalten haben nur 2% eine AKI *Stage III* erlitten. Unter reiner Betrachtung der Remdesivir Kohorte, haben 75% der Patienten welche Remdesivir erhalten haben kein AKI erlitten. Im Vergleich dazu haben 51% der Patienten in der Kohorte ohne Remdesivir Gabe, kein AKI erlitten haben. Dieser Zusammenhang ist signifikant. Der Cramer's V Wert von 0,32 zeigt einen moderaten statistischen Zusammenhang an. Bezogen auf die Gesamtkohorte ist der relative Anteil der Patienten ohne AKI mit 29 % in der Remdesivir-Gruppe und 32 % in der Kontrollgruppe vergleichbar hoch.

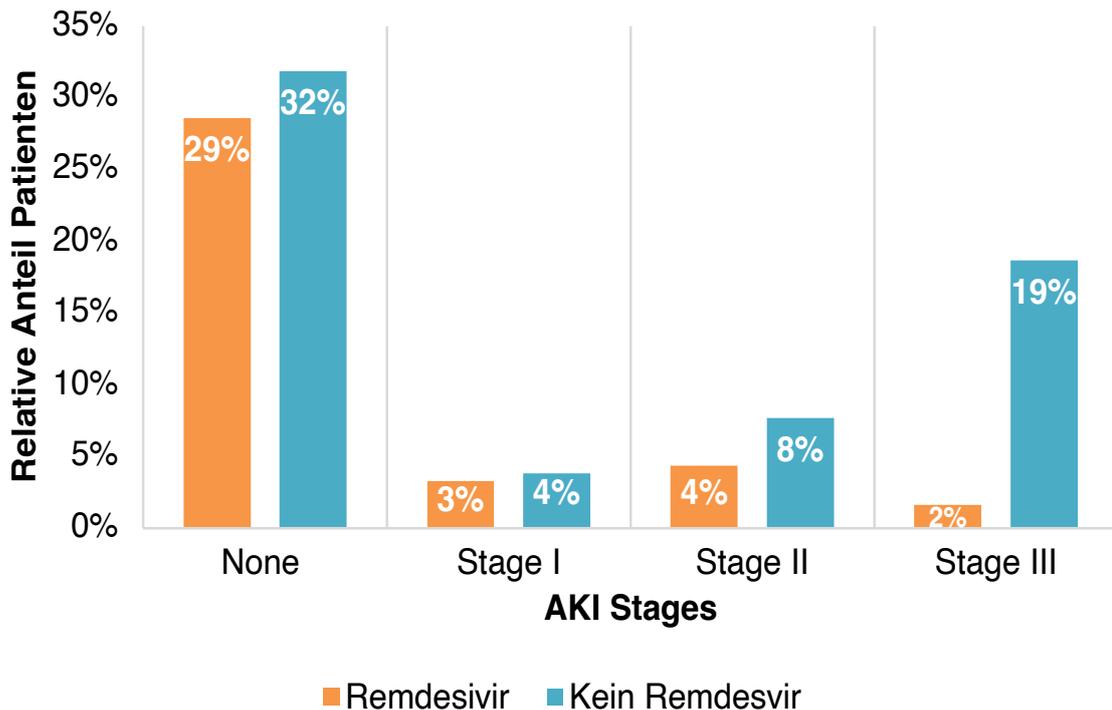


Abb. 21: Zusammenhang Remdesivir Gabe und Inzidenz AKI nach Stages

3.2.8 Dialysepflichtigkeit (RRT)

Bei der Frage nach einem Nierenversagen mit Dialysepflicht bei kritischer COVID-19, wurden von 72 Patienten, welche auf ICU ein AKI erlitten haben, 40 Patienten im Krankheitsverlauf dialysepflichtig. Bei der Analyse der AKI-Stadien sind 1% der AKI *Stage I* Patienten, 6% der AKI-*Stage II* Patienten und 16% der AKI-*Stage III* Patienten dialysepflichtig geworden. Mit steigendem AKI-Stadium steigt die Dialysepflichtigkeit signifikant an. Mit einem Cramer's V Wert von 0,75 handelt es sich um einen großen Zusammenhang.

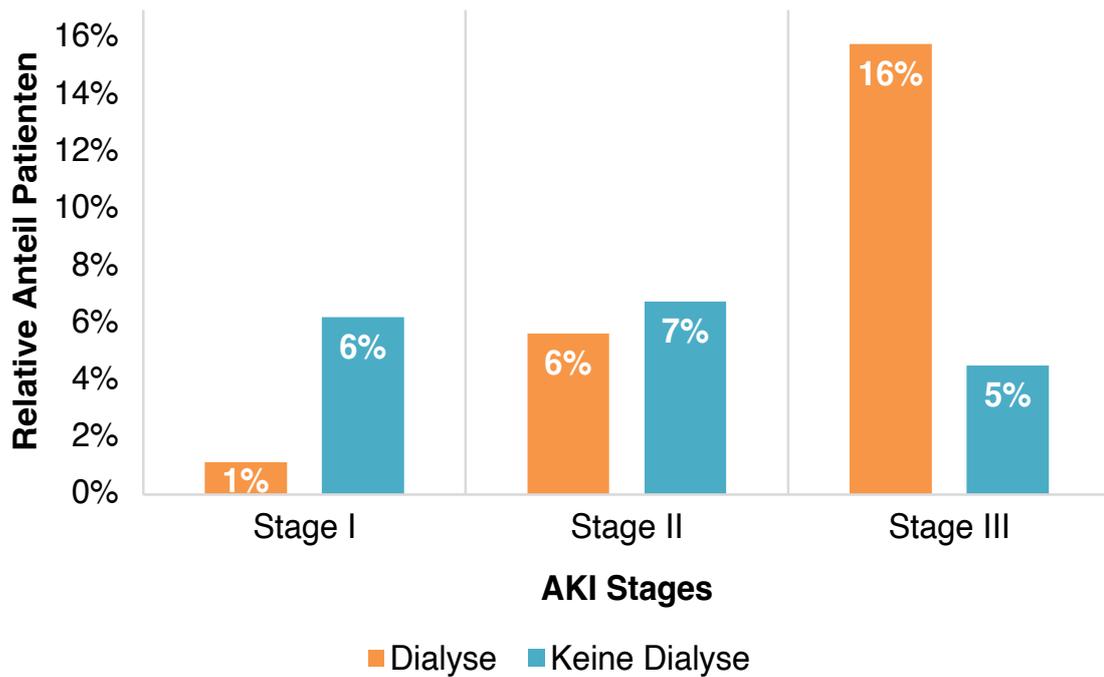


Abb. 22: Korrelation AKI Stages und Dialysepflichtigkeit

Generell betrachtet, sind Patienten mit AKI signifikant häufiger dialysepflichtig als Patienten ohne AKI. 58,3% der Patienten mit AKI mussten dialysiert werden. Im Gegensatz dazu wurden nur 1,8% der Patienten ohne AKI dialysiert. Auch hier zeigt sich mit einem Cramer's V Wert von 0,65 ein großer Zusammenhang.

3.2.9 Nierentransplantation (NTX)

Insgesamt wurden in die LEOSS Datenbank zwei Patienten eingegeben, welche in der Vorgeschichte eine Nierentransplantation erhalten haben und gleichzeitig einen kritischen COVID-19 Verlauf präsentiert haben. Davon hat ein Patient in der kritischen Phase die Komplikation AKI erlitten. Es lassen sich aufgrund der kleinen Kohorte keine statistisch relevanten Ergebnisse ableiten.

3.2.10 Immunsuppression

Hier wird die Fragestellung untersucht, ob ein Zusammenhang zwischen einer immunsuppressiven Medikation der letzten drei Monate und dem Auftreten einer AKI bei kritischer COVID-19 vorherrscht. Wenn alle AKI-Stadien

zusammengezählt werden, herrscht kein signifikanter statistischer Zusammenhang zwischen Auftreten einer AKI und einer Immunsuppression in den letzten drei Monaten. In der Kohorte sind acht Patienten mit Immunsuppressiva Medikation in den letzten drei Monaten. 4% der Patienten, welche binnen der letzten drei Monate eine immunsuppressive Therapie hatten, haben ein AKI erlitten. Dem gegenüber stehen 35% der Patienten ohne Immunsuppressiva, welche ein AKI erlitten haben.

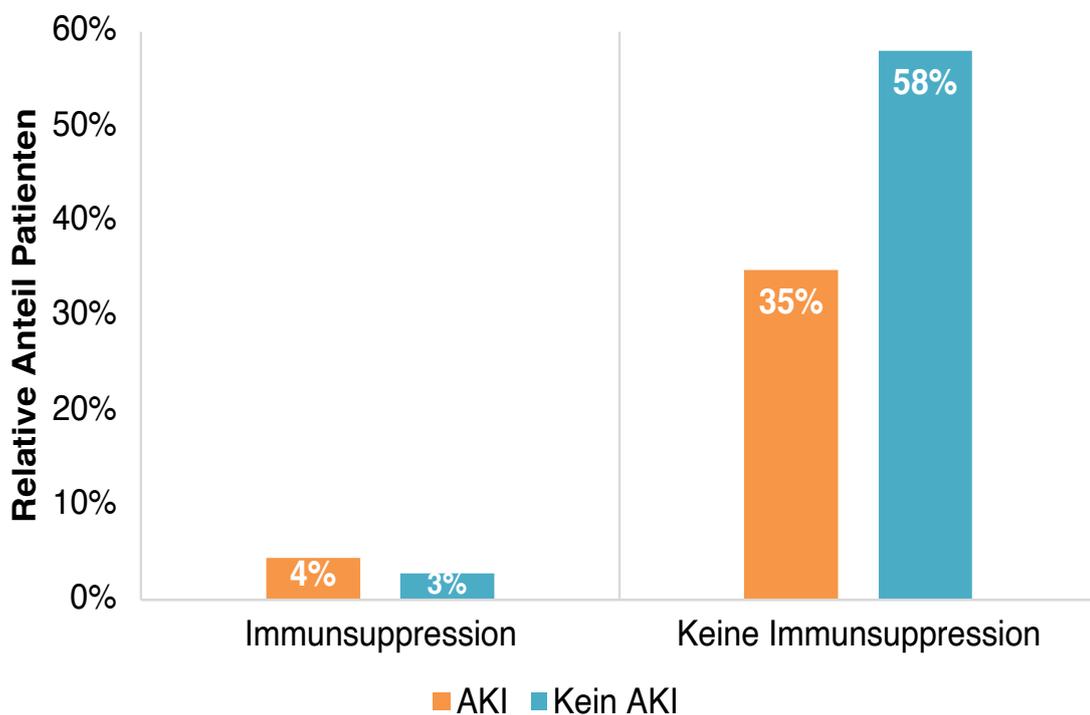


Abb. 23: Zusammenhang AKI und Immunsuppression

Differenziert man die einzelnen AKI-Stadien voneinander, lässt sich erkennen, dass von den 4% der Patienten mit AKI und Immunsuppression binnen der letzten drei Monate, 31% ein AKI-Stage I erlitten haben. Dies ist signifikant höher in der Gruppe von immunsupprimierten Patienten als in der Gruppe von Patienten ohne Immunsuppression. Hier haben lediglich 5% der Patienten ein AKI-Stage I erlitten. Bei AKI-Stage II und III herrschen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patientengruppen mit und ohne Immunsuppression der letzten drei Monate.

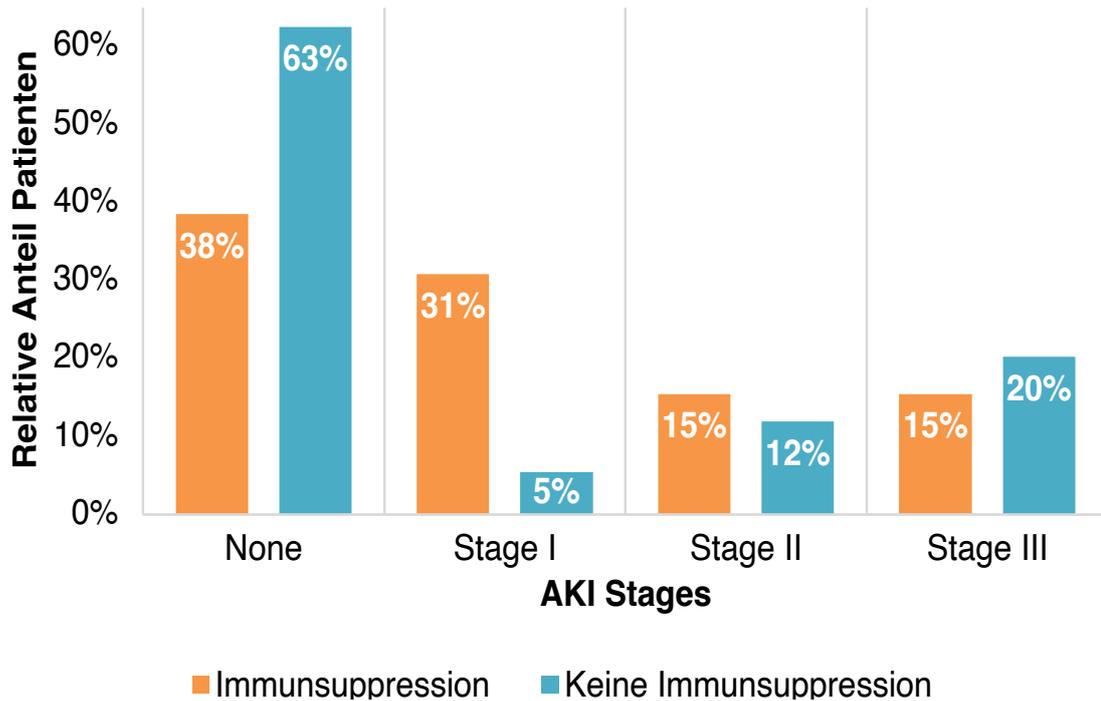


Abb. 24: Zusammenhang AKI Stages und Immunsuppression

Des Weiteren, wurde ein Zusammenhang zwischen Immunsuppression der letzten drei Monate vor Erkrankungsbeginn sowie dem *Outcome* einer kritischen COVID-19 untersucht. Es zeigt sich, dass 50% der Patienten mit Immunsuppression binnen der letzten drei Monate verstorben sind, 50% der Patienten haben überlebt. In der Patientengruppe ohne Immunsuppression sind 36% der Patienten verstorben, 64% der Patienten haben überlebt. Es zeigt sich lediglich ein Trend zur höheren Sterblichkeit bei immunsupprimierten Patienten. Statistisch signifikant ist dieses Ergebnis nicht.

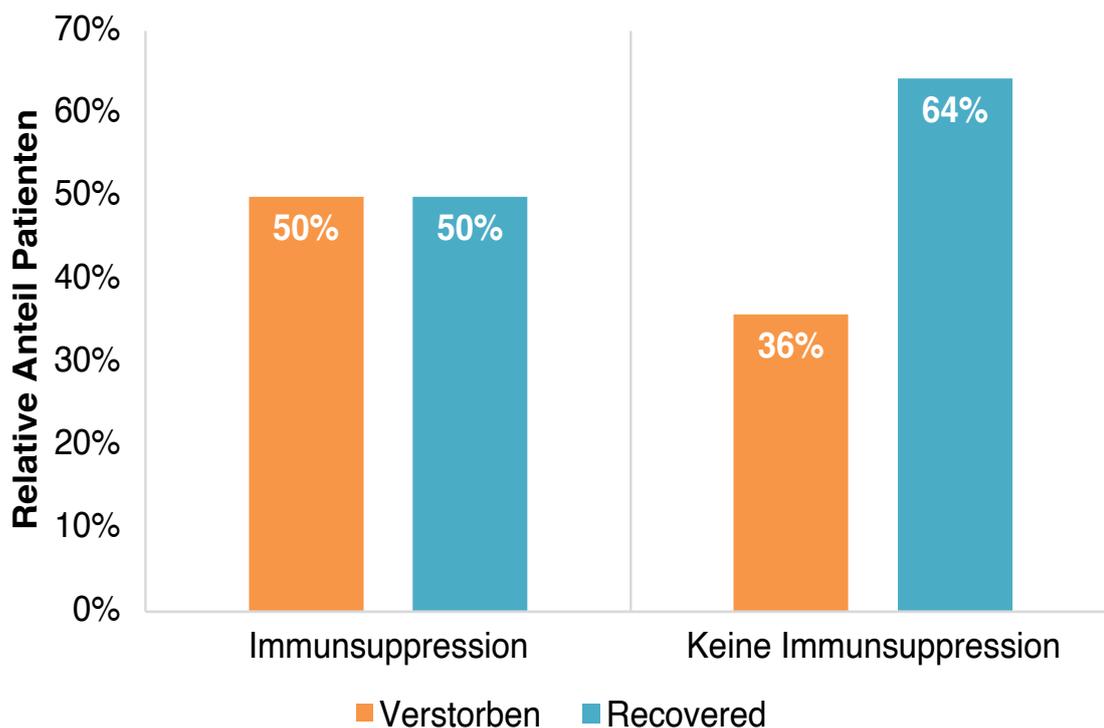


Abb. 25: Outcome bei Patienten mit und ohne Immunsuppression

3.2.11 Outcome

Mit der Frage nach „*Last known status*“ im LEOSS Fragebogen kann evaluiert werden, ob sich Patienten um mindestens eine Kategorie des Erkrankungsverlaufs als Komplikation verbessert haben. Das Patientenkollektiv, bei der Frage, beinhaltet alle in die LEOSS Datenbank eingegebenen Patienten. Dabei haben sich auf ICU signifikant weniger Patienten wieder erholt als auf Normalstation: Erholt um eine Stufe haben sich auf Normalstation 623 von 662 Patienten insgesamt. Nur 39 Patienten waren bei Entlassung nicht *recovered*. Auf ICU waren 151 Patienten von 240 insgesamt *recovered*. 89 Patienten haben sich nicht erholt. Dies zeigt eine signifikant geringere *recovery* Rate auf ICU auf einen moderaten Zusammenhang bei einem Cramer's V Wert von 0,4 (*not recovered* ICU 37% vs. *not recovered* ward 5,9%).

Auf der ICU sind 89 von 240 Patienten verstorben: Das entspricht einer 37 %igen Mortalitätsrate auf ICU. Auf Normalstation sind 39 von 662 behandelten Patienten verstorben: Eine Mortalitätsrate von 5,9% auf Normalstation. Es zeigt sich eine signifikant höhere Sterberate auf ICU als im Vergleich zu Patienten auf

Normalstation. Es herrscht ein moderater Zusammenhang nach Cramer's V Wert von 0,4 (37% vs. 5,9%).

Betrachtet man nun die Patienten mit der Komplikation AKI ist von 70 Patienten das *Outcome* bekannt. 26% der Patienten haben den Krankenhausaufenthalt überlebt. 74% der COVID-19 Patienten mit AKI als Komplikation sind verstorben.

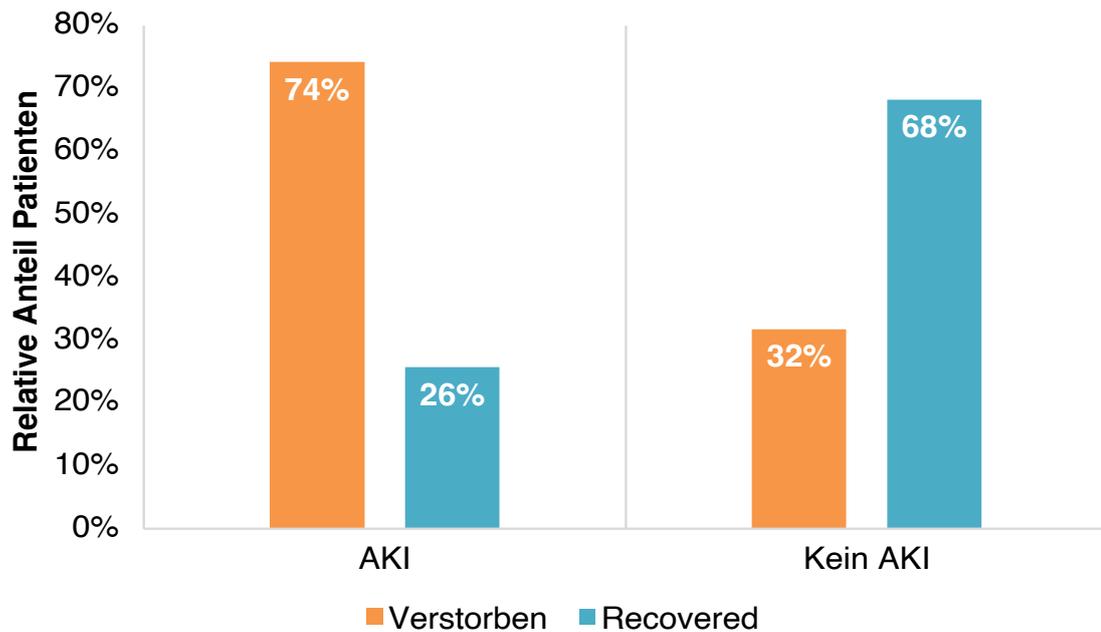


Abb. 26: Outcome Patienten mit Komplikation AKI auf ICU

Von allen Patienten mit AKI auf der Intensivstation, verstarben 3% der Patienten mit AKI *Stage I*, 10% der Patienten mit AKI *Stage II* und 22% der Patienten mit AKI *Stage III* während des ICU-Aufenthalts.

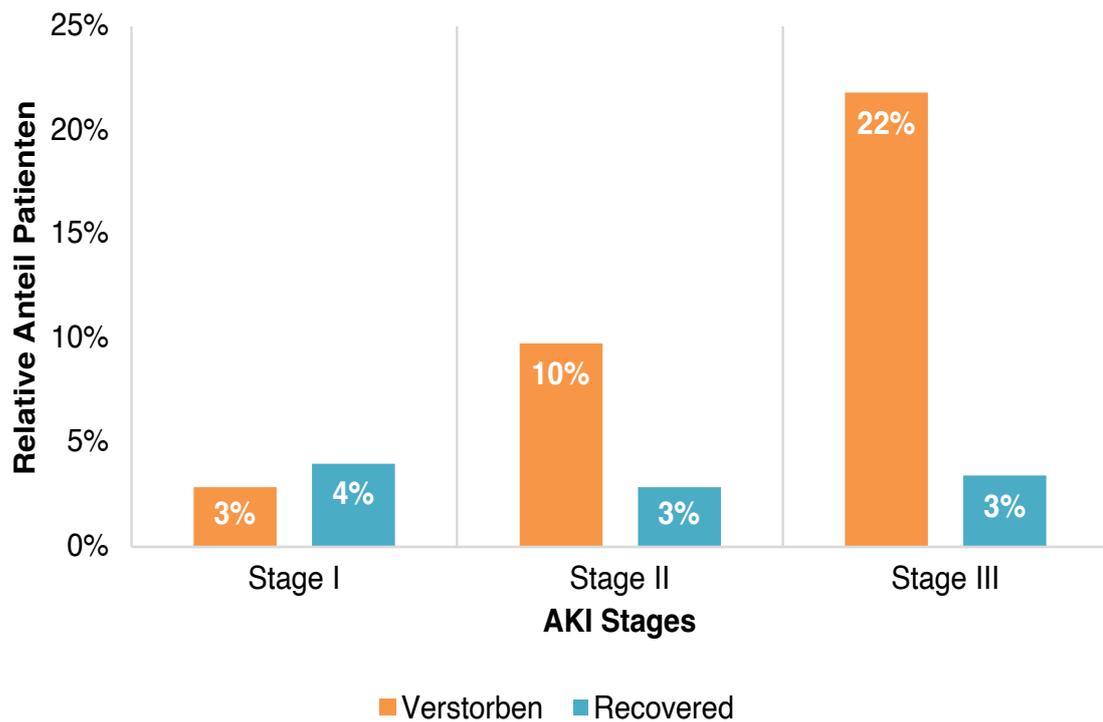


Abb. 27: Outcome Patienten mit Komplikation AKI nach Stages auf ICU

Es lassen sich zwei signifikante Ergebnisse ableiten: Zuerst ist COVID-19 mit der Komplikation AKI mit einer signifikant höheren Sterblichkeitsrate verknüpft als ein Krankheitsverlauf ohne AKI. Zum anderen steigt die Mortalität bei steigendem AKI Stadium ebenfalls signifikant an. Beide Ergebnisse zeigen einen moderaten Zusammenhang durch den Cramer's V Wert an.

4 Diskussion

4.1 Wichtige Ergebnisse

Bei dieser Studie handelt es sich um eine monozentrische, retrospektive Kohortenstudie, in der Daten von insgesamt 960 mit dem Sars-CoV-2 Virus infizierten, hospitalisierten Personen analysiert wurden. Von den 250 intensivpflichtigen COVID-19 Patienten erlitten 72 die Komplikation AKI (28,8%). Das Ziel der Arbeit ist es, die Inzidenz der akuten Nierenschädigung (AKI) bei intensivpflichtigen COVID-19-Patienten am Uniklinikum Düsseldorf (UKD), sowie die Auswirkungen auf den Krankheitsverlauf und das *Outcome* zu untersuchen.

Die Bedeutung wichtiger soziodemographischer und weiterer Faktoren, wie beispielsweise Alter, Geschlecht, BMI und Vorerkrankungen, wurden in die Untersuchung einbezogen.

Die Auswertung zeigt eine AKI-Inzidenz von 40% bei COVID-19 Patienten. Von den Patienten mit AKI bei einer kritischen COVID-19, wurden 58% dialysepflichtig. Insgesamt lag die Mortalität von Patienten mit AKI bei kritischer COVID-19 bei 74%.

Bei den Risikofaktoren lassen sich folgende Ergebnisse determinieren: Mit steigendem Alter steigt die Inzidenz von AKI bei COVID-19. Zudem gab es knapp doppelt so viele männliche wie weibliche Patienten mit intensivpflichtigem COVID-19. Des Weiteren zeigt sich, dass 44 Patienten mit AKI übergewichtig waren, neun Patienten waren normalgewichtig, gemessen am BMI. Es zeigt sich ein Trend, dass mit einer vorbekannten CKD vermehrt AKIs auftreten. Zwischen arterieller Hypertonie und dem Auftreten einer AKI konnte keine Relation hergestellt werden. Ein *Stage III* AKI bei kritischer COVID-19 ist signifikant häufiger, desto höher der PCT-Wert in der kritischen Phase der Erkrankung ist. Ferner zeigt sich bei Patienten, welche Remdesivir im Rahmen einer klinischen Studie erhalten haben, ein signifikant selteneres Auftreten eines AKIs. Ferner besteht bei Patienten, welche in den letzten drei Monaten immunsupprimiert waren, eine signifikant höhere Rate an AKI *Stage I*. Zudem ist die Mortalität mit 50% in der Gruppe der immunsupprimierten Patienten höher als zum vgl. die Mortalität in von 35,8% der Patienten ohne Immunsuppression. Statistisch zeigte sich signifikant mit steigender AKI-Schwere eine steigende Dialysepflichtigkeit. Das *Outcome* von Patienten mit AKI und COVID-19 auf ICU zeigt eine signifikant höhere Sterblichkeitsrate, welche signifikant mit der Schwere des AKIs ansteigt.

4.2 Diskussion der Methodik

Im Gegensatz zur vorliegenden *Single-Centre*-Studie basieren andere Arbeiten mit LEOSS-Daten häufig auf allen, bis zum jeweiligen Zeitpunkt verfügbaren Fällen und wurden als *Multi-Centre*-Studien mit entsprechend größerer Fallzahl

durchgeführt (Cremer et al., 2021, Koppe et al., 2023). Diese ermöglichen eine breitere Abbildung der Patientenheterogenität und therapeutischen Variabilität. Der Vorteil der *Single-Centre*-Studie liegt hingegen in der einheitlichen Datenerfassung: Die Dokumentation erfolgte konsistent durch dieselben Personen und nach standardisierten Schemata, was eine hohe Datenqualität und Vergleichbarkeit gewährleisteten. Es ist zu beachten, dass der Datensatz randomisiert erfasst wurde und nicht alle Patienten des Untersuchungszeitraums am Universitätsklinikum Düsseldorf einschließt.

Ein weiterer wichtiger Aspekt der Methodik betrifft den Umgang mit fehlenden Werten. Die Erfassung der Patientendaten erfolgte auf Grundlage der LEOSS-Studie, welche eine Zuordnung der Informationen zu definierten Krankheitsphasen vorsieht. Allerdings variierten die abgefragten Parameter zwischen den jeweiligen Krankheitsphasen, sodass ein direkter Vergleich der einzelnen Abschnitte des Krankheitsverlaufs nur eingeschränkt möglich war. Ferner basiert die Datenerhebung auf den zum Zeitpunkt der Eingabe verfügbaren Dokumentationen. Fehlende Einträge oder nicht indizierte Laboruntersuchungen führten dazu, dass für gewisse Erkrankungsstadien bestimmte Messwerte komplett fehlten. Für die Analyse wurden daher ausschließlich vollständig vorliegende Datensätze berücksichtigt. Dies kann zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen (sog. *Missing-Data-Bias*), da Patientengruppen mit unvollständiger Dokumentation systematisch von der Auswertung ausgeschlossen wurden. Somit sind unterschiedliche absolute Patientenzahlen zu erklären, da nicht für jede Phase für jeden Patienten alle Daten vorhanden waren.

Ein zusätzlicher methodischer Aspekt betrifft die retrospektive Struktur der Datenerhebung. Die Daten basieren auf bereits dokumentierten klinischen Informationen, die im Rahmen der stationären Behandlung erhoben und später in die LEOSS-Datenbank übertragen wurden. Dies bedeutet, dass die Auswertung auf der Verfügbarkeit und Qualität der ärztlichen Dokumentation beruht und keine aktive Erhebung nach einem standardisierten Studienprotokoll erfolgte. Dadurch kann es zu Inkonsistenzen, Verzerrungen oder fehlender

Vergleichbarkeit kommen – insbesondere bei Parametern, die nicht systematisch erhoben wurden.

4.3 Studienpopulation

Von den in die Datenbank eingebenden Patienten wurden 250 intensivpflichtig. Dies wurde definiert als mindestens einen Tag Aufenthalt auf einer Intensivstation (ICU). Das entspricht nach den LEOSS Kriterien einem kritischen COVID-19 Verlauf. Da die Gründe für eine Intensiv-Verlegung jedoch vielfältig sind, lässt sich die Schwere der SARS-CoV-2-Infektion allein anhand der Verweildauer auf der Intensivstation nicht eindeutig abschätzen. Eine präzisere Definition eines schweren COVID-19-Verlaufs war mit den vorhandenen Daten daher nicht realisierbar.

Ein weiterer Aspekt ist das Vorliegen eines Selektionsbias. Da es sich bei der vorliegenden Arbeit um eine *Single-Centre*-Studie an einer universitären Maximalversorgungseinrichtung handelt, ist davon auszugehen, dass insbesondere schwer erkrankte Patienten in die Analyse einbezogen wurden. Diese Patientengruppe unterscheidet sich hinsichtlich Krankheitslast, Vorerkrankungen und Therapieverlauf potenziell deutlich von der Gesamtpopulation hospitalisierter COVID-19-Fälle in kleineren oder nicht-universitären Kliniken. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf andere Versorgungssettings oder auf die Allgemeinbevölkerung ist daher nur begrenzt möglich. Dies spiegelt sich in der deutlich höheren Prävalenz von Vorerkrankungen in der Studienkohorte wider. So lag die Häufigkeit arterieller Hypertonie bei 43,1 %, während in der deutschen Allgemeinbevölkerung 2015 eine Prävalenz von 31,8 % berichtet wurde (Neuhauser et al., 2017). Da ausschließlich stationär behandelte Patienten erfasst wurden, unterstreicht dies, dass bestehende Komorbiditäten, insbesondere kardiovaskuläre Erkrankungen, einen wesentlichen Risikofaktor für einen stationären Behandlungsbedarf bei SARS-CoV-2-Infektion darstellen.

4.4 Auftreten von AKI

Das akute Nierenversagen (AKI) stellt eine der häufigsten und klinisch relevantesten Komplikationen bei hospitalisierten COVID-19-Patienten dar. In der vorliegenden Kohorte wurde eine erhöhte Inzidenz von AKI beobachtet, was mit den Ergebnissen anderer Studien übereinstimmt (Asim et al., 2022). Insbesondere bei schwer erkrankten oder intensivpflichtigen Patienten ist eine hohe Rate an akuten Nierenschädigungen festzustellen. Die Pathogenese des AKI bei COVID-19 ist komplex und multifaktoriell: Neben hämodynamischen Instabilitäten und Volumenverschiebungen spielen direkte virale Effekte auf renale Strukturen, systemische Inflammation, endotheliale Dysfunktion und Mikrothrombosierungen eine wesentliche Rolle.

In der vorliegenden Kohorte zeigte sich, dass Patienten mit multiplen Komorbiditäten ein deutlich erhöhtes Risiko für ein akutes Nierenversagen (AKI) aufwiesen. Im LEOSS-Datensatz sind nicht alle Vorerkrankungen vollständig erfasst. Zudem ist ein AKI multifaktoriell, es lässt sich nicht immer ein einzelner Risikofaktor isoliert abgrenzen, vielmehr treten bei den betroffenen Patienten häufig mehrere prädisponierende Merkmale gemeinsam auf. Zudem korrelieren die dokumentierten Vorerkrankungen nicht immer mit dem klinischen Allgemeinzustand der Patienten.

Demografisch war der Großteil der Patienten älter als 50 Jahre und übergewichtig. Eine vorbestehende chronische Nierenerkrankung (CKD) war ebenfalls häufig vertreten. Immunsupprimierte Patienten stellten eine weitere Hochrisikogruppe dar. Obwohl in absoluten Zahlen mehr Männer in der Kohorte erfasst wurden, unterschieden sich die AKI-Inzidenzen zwischen den Geschlechtern nur geringfügig.

Erhöhte PCT-Ausgangswerte zu Beginn der kritischen Krankheitsphase waren signifikant mit dem Auftreten und der Schwere einer AKI assoziiert, was auf eine mögliche Rolle von PCT als prognostischen Biomarker bei COVID-19-Intensivpatienten hinweist. Diese Befunde sprechen zudem für den potenziellen Nutzen eines dynamischen PCT-Monitorings zur frühzeitigen Risikoabschätzung und Detektion drohender Nierenschädigung.

Diese Erkenntnisse der Arbeit decken sich mit den Ergebnissen einer großen Meta-Analyse, dass neben Alter und männlichem Geschlecht insbesondere Übergewicht, chronische Nierenerkrankung und Komorbiditäten wie Herzinsuffizienz und Diabetes signifikant mit COVID-19-assoziiertem AKI verknüpft sind (Zhang et al., 2023).

Die Daten verdeutlichen, dass das Auftreten eines AKI in vielen Fällen nicht isoliert auf eine einzelne Ursache zurückzuführen ist. Vielmehr ist es das Ergebnis eines Zusammenspiels multipler Risikofaktoren und klinischer Entwicklungen. Die genannten Prädiktoren für eine COVID-19 assoziierte AKI Komplikation hat direkte Implikationen für das Management: Insbesondere die Optimierung des Volumenstatus, die frühzeitige Identifikation gefährdeter Patienten und der Verzicht auf potenziell nephrotoxische Substanzen könnten dazu beitragen, AKI-Ereignisse zu verhindern oder deren Verlauf günstig zu beeinflussen.

Aus diesen Ergebnissen lassen sich die genannten Vorerkrankungen als Prädiktoren für eine COVID-19-assoziierte AKI-Komplikation ableiten. Daher sollten Risikopatienten bereits bei stationärer Aufnahme identifiziert und engmaschig überwacht werden, beispielsweise durch optimiertes Volumenmanagement, Sammelurin und frühzeitige Kontrolle relevanter Laborparameter.

4.5 Therapeutische Ansätze

Im Rahmen der vorliegenden Studie zeigte sich, dass der Einsatz von Remdesivir mit einem signifikant selteneren Auftreten schwerer AKI-Verläufe assoziiert war. Dieser Befund muss jedoch differenziert betrachtet werden, da Remdesivir gemäß damaliger Zulassung und Leitlinienempfehlung vornehmlich bei Patienten mit gutem Allgemeinzustand und ausreichender Nierenfunktion (GFR >30 ml/min) verabreicht wurde. Zudem durfte der Krankheitsbeginn nicht länger als 7 Tage zurückliegen, um eine wirksame Therapie mit Remdesivir zu gewährleisten. Dies bedeutet, dass Remdesivir am besten in einem frühen Stadium der Krankheit verabreicht werden sollte, idealerweise innerhalb von 5 bis 7 Tagen

nach Symptombeginn. Das Ziel dieses Zeitrahmens ist, das Virus möglichst früh zu bekämpfen und eine Verschlechterung des Krankheitsverlaufs zu verhindern. In späteren Krankheitsstadien, wenn bereits eine schwere Ateminsuffizienz oder Multiorganversagen vorliegt, hat Remdesivir jedoch keine signifikanten Vorteile mehr gezeigt.

Somit waren Patienten mit bereits eingeschränkter Nierenfunktion oder fortgeschrittenem Krankheitsverlauf hingegen von der Therapie ausgeschlossen, was einen Selektionsbias bedingt.

Die Erkenntnisse dieser Arbeit decken sich mit der aktuellen S3-Leitlinie zur Behandlung von COVID-19. Diese empfiehlt Remdesivir weiterhin unter bestimmten Voraussetzungen bei COVID-19, wobei Nierenfunktion und Krankheitsphase zu berücksichtigen sind (AWMF, 2024). Zwischenzeitlich wurde in der Literatur auch ein Remdesivir assoziiertes AKI diskutiert, was aktuell weiter wissenschaftlicher Forschung bedarf (Li et al., 2023b).

Die Definition eines akuten Nierenversagens (AKI) gemäß KDIGO umfasst ab Stadium III auch den Beginn einer Nierenersatztherapie (RRT), was die Häufung schwerer AKI Fälle auf Intensivstationen miterklärt (Bienholz and Kribben, 2013). In der untersuchten Kohorte trat kein AKI-Stadium III bei kritisch Erkrankten auf Normalstation auf, was vermutlich auf die generelle Schwere der Verläufe und die daraus resultierende Intensiv-Pflichtigkeit solcher Patienten zurückzuführen ist. Allerdings lässt sich aus dem Vorhandensein einer RRT weder eine therapeutische Konsequenz noch ein prädiktiver Nutzen im Hinblick auf den Krankheitsverlauf ableiten.

Zudem sind therapeutische Entscheidungen im Einzelfall auch durch individuelle Therapielimitierungen beeinflusst, wie etwa das bewusste Ablehnen invasiver medizinischer Maßnahmen durch Patienten oder Bevollmächtigte. Solche Aspekte erschweren eine einheitliche Bewertung therapeutischer Effekte bei COVID-19 assoziierten AKI Fällen und verdeutlichen die Notwendigkeit individualisierter Behandlungskonzepte.

4.6 Outcome

Die Ergebnisse der vorliegenden Analyse verdeutlichen die signifikanten Auswirkungen von COVID-19 auf den Verlauf und das *Outcome* der Patienten. Besonders auffällig ist die signifikant niedrigere Erholungsrate sowie die deutlich höhere Mortalität bei intensivpflichtigen Patienten im Vergleich zur Normalstation. Während auf Normalstation über 94% der Patienten sich im Verlauf zumindest um eine Krankheitsphase verbesserten, war dies auf der ICU nur bei knapp zwei Drittel der Fall. Ebenso zeigt sich die Mortalität mit 37% auf der Intensivstation signifikant höher als auf Normalstation mit lediglich 5,9%.

Die unterschiedlichen Mortalitätsraten zwischen Intensiv- und Normalstation sind durch die per Definition kränkeren Patienten auf Intensivstation zu begründen, welche intensivmedizinische Überwachung oder Therapie benötigen.

Das unterstreicht die Relevanz der Behandlungsintensität als prädiktiven Faktor für das *Outcome*. Was aus den Daten jedoch nicht hervorgeht, ist die Frage nach der Ätiologie. Schwere COVID-19 Verläufe, welche intensivmedizinische Versorgung benötigen, können auf eine kumulative Belastung durch die virale Infektion, begleitende Organversagen sowie nephrotoxische Behandlungen wie bestimmte Medikamente hinweisen. Die Nieren können in solchen Fällen durch eine Kombination von Faktoren wie Hypoxie, septischem Schock und nephrotoxischen Medikamenten, die zur Behandlung von COVID-19 eingesetzt werden, zusätzlich geschädigt werden (Guissouma et al., 2024). Dies macht eine differenzierte Betrachtung der Risikofaktoren notwendig, um präventive Maßnahmen zu optimieren.

Besonders eindrücklich ist die Korrelation der Sterblichkeit mit dem Schweregrad der Nierenschädigung bezogen auf die jeweilige AKI *Stage* Kohorte: Während AKI-*Stage* I bereits mit einer Mortalität von 42% einhergeht, steigt diese bei AKI-*Stage* II und III auf 77% bzw. 83% an. Diese Befunde belegen die enorme prognostische Bedeutung des AKI-Stadiums sowie die Notwendigkeit einer frühzeitigen Erkennung und gezielten Therapie. Diese Ergebnisse der Arbeit decken sich mit weiteren Studien (Alessandri et al., 2021, Gupta et al., 2021).

Es stellt sich die Frage, ob eine intensivere Überwachung und frühzeitige Intervention bei Patienten mit AKI *Stage I* bereits ein signifikantes Potenzial zur Verbesserung des *Outcomes* bieten könnte.

Weitere Studien sind notwendig, um die genauen Mechanismen der AKI-Entwicklung bei COVID-19 zu verstehen und um zu evaluieren, welche therapeutischen Interventionen am effektivsten sind, um das Risiko einer Niereninsuffizienz zu minimieren.

4.7 Limitationen

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine *Single-Centre*-Studie. Dies bietet einerseits den Vorteil einer einheitlichen und vergleichsweise homogenen Datenerhebung, da alle Patientendaten unter vergleichbaren klinischen Bedingungen und durch dasselbe medizinische Personal erfasst wurden. Andererseits ist nicht auszuschließen, dass klinikspezifische Besonderheiten – etwa in der Behandlungspraxis oder Dokumentation – die Ergebnisse beeinflussen und somit die Übertragbarkeit auf andere Zentren einschränken könnten.

Außerdem ist zu beachten, dass die vorliegende Arbeit zu einem Zeitpunkt entstand, als viele Aspekte der COVID-19 noch weitgehend unbekannt waren. Ziel war es daher, frühzeitig mit der Datenerhebung und -analyse zu beginnen, um möglichst schnell einen Beitrag zum besseren Verständnis der Krankheitsverläufe zu leisten. Einige spezifische Fragestellungen und relevante Punkte konnten in diesem frühen Stadium jedoch noch nicht ausgewertet werden, sodass diese erst in späteren Analysen berücksichtigt wurden. Insgesamt hat die Arbeit wesentlich dazu beigetragen, das Wissen über den klinischen Verlauf und die Prognose von Patienten mit akuten Nierenschädigungen auf der Intensivstation zu erweitern.

Zusätzliche Limitationen ergeben sich aus dem Aufbau des durch LEOSS vorgegebenen Datenerfassungssystems. Innerhalb des Fragebogens werden auch ursprünglich kontinuierliche, verhältnisskalierte Variablen, wie zum Beispiel das Alter, Laborergebnisse oder zeitliche Verläufe spezifischer

Krankheitsereignisse, häufig in kategoriale Ausprägungen überführt. Diese Kategorisierung erleichtert zwar die standardisierte und schnelle Dateneingabe und reduziert potenzielle Übertragungsfehler, führt jedoch zu einem Verlust an inhaltlicher Detailtiefe. Dadurch werden die Anwendungsmöglichkeiten komplexerer statistischer Verfahren eingeschränkt und die Aussagekraft der Ergebnisse in Bezug auf feingliedrige Zusammenhänge potenziell reduziert. Zudem kam es im Zuge der Pandemie zu einer Veränderung des Fragenkatalogs, welcher durch LEOSS abgefragt wird. Somit sind gewisse Daten bei Patienten, die zu Beginn der Pandemie in LEOSS eingegeben wurden, nicht abgefragt worden. Besonders deutlich wird das beim Wandel der jeweiligen SARS-CoV-2 Varianten, welche zu Beginn nicht erfragt wurden, im weiteren Verlauf aber auch nicht bei jedem Patienten bestimmt wurden.

5 Schlussfolgerung

Seit dem weltweiten SARS-CoV-2 Ausbruch im Dezember 2019, sehen sich Gesundheitssysteme mit erheblichen Herausforderungen konfrontiert, die bis heute anhalten. Eine früh erkannte Komplikation im Verlauf einer COVID-19 ist das akute Nierenversagen (AKI). Die vorliegende Dissertation untersuchte die Inzidenz, den Verlauf und das *Outcome* der akuten Nierenschädigung (AKI) bei intensivpflichtigen COVID-19-Patienten. Die Genese ist meist multifaktoriell bedingt, infolge einer komplexen Kombination aus einer direkten Schädigung der Niere durch das Virus, systemischer Entzündungsreaktion, hämodynamischen Veränderungen, Behandlungsmaßnahmen wie Beatmung und die Anwendung nephrotoxischer Medikamente, sowie Vorerkrankungen wie arterielle Hypertonie und chronische Nierenerkrankungen (CKD). Das Auftreten eines AKI ist dabei mit einer deutlich erhöhten Morbidität und Mortalität assoziiert und stellt eine entscheidende prognostische Komponente im klinischen Management von COVID-19 dar. Häufig ist eine intensivmedizinische Behandlung inklusive Nierenersatzverfahren notwendig. Besonders bei schwer erkrankten Patienten konnte ein deutlicher Zusammenhang zwischen Infektionsschwere und dem Auftreten eines AKI beobachtet werden (Menon et al., 2021). Vor diesem

Hintergrund rückten präventive Strategien, frühzeitige Diagnostik und individualisierte Therapiemaßnahmen in den Fokus zahlreicher Studien (Alessandri et al., 2021).

Ziel dieser Arbeit ist es, das Auftreten eines akuten Nierenversagens im Rahmen einer COVID-19-Erkrankung systematisch zu analysieren. Dabei wurden mögliche Risikofaktoren, insbesondere Alter, Geschlecht sowie relevante Vorerkrankungen, hinsichtlich ihres Einflusses auf die Entwicklung eines AKI untersucht. Ein weiterer Schwerpunkt lag auf der Analyse spezifischer klinischer Verlaufsparemeter, um frühzeitige Prädiktoren für ein drohendes Nierenversagen zu identifizieren. So sollte zum einen ein Beitrag zum besseren Verständnis der Pathogenese und Dynamik des COVID-19-assoziierten AKI geleistet werden, zum anderen sollten Erkenntnisse gewonnen werden, die zur Optimierung der klinischen Versorgung und des Managements dieser Komplikation beitragen können.

Die Daten wurden retrospektiv aus der „*Lean European Open Survey on SARS-CoV-2 Infected Patients*“ (LEOSS) Datenbank erhoben, in der mittels PCR bestätigte COVID-19-Patienten aus verschiedenen Krankheitsphasen erfasst sind. Die Studie zeigt, dass intensivpflichtige COVID-19-Patienten mit einer hohen Prävalenz an Vorerkrankungen und einem signifikant erhöhten Risiko für AKI konfrontiert sind. Von 250 intensivpflichtigen Patienten erlitten 28,8% AKI, wobei das Risiko vor allem bei übergewichtigen Patienten und jenen mit fortgeschrittenen Vorerkrankungen anstieg. Interessanterweise zeigte sich, dass Patienten, die Remdesivir erhielten, signifikant weniger häufig AKI entwickelten ($p < 0,001$).

Darüber hinaus konnte ein starker Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der Erkrankung und dem Auftreten von AKI festgestellt werden. Patienten, die ein AKI entwickelten, wiesen eine höhere Rate an Dialysepflichtigkeit und eine signifikant höhere Mortalität auf. Die Ergebnisse verdeutlichen, dass eine frühzeitige Erkennung und präventive Maßnahmen zur Vermeidung von AKI von entscheidender Bedeutung sind. Die Anwendung von Remdesivir und die frühzeitige Intensivtherapie erscheinen dabei als vielversprechende Ansätze zur Minderung des Risikos von AKI und zur Verbesserung der klinischen Prognose.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass AKI eine häufige und dramatische Komplikation bei intensivpflichtigen COVID-19-Patienten darstellt, deren Prävention und frühzeitige Diagnose von entscheidender Bedeutung für das *Outcome* sind. Weitere Studien sind erforderlich, um maßgeschneiderte therapeutische Ansätze und präventive Strategien zu entwickeln, die das Risiko von AKI und anderen schwerwiegenden Komplikationen minimieren können.

6 Literatur- und Quellenverzeichnis

- AGARWAL, A., HUNT, B., STEGEMANN, M., ROCHWERG, B., LAMONTAGNE, F., SIEMIENIUK, R. A., AGORITSAS, T., ASKIE, L., LYTVYN, L., LEO, Y. S., MACDONALD, H., ZENG, L., ALHADYAN, A., MUNA, A., AMIN, W., DA SILVA, A. R. A., ARYAL, D., BARRAGAN, F. A. J., BAUSCH, F. J., BURHAN, E., CALFEE, C. S., CECCONI, M., CHACKO, B., CHANDA, D., DAT, V. Q., DE SUTTER, A., DU, B., FREEDMAN, S., GEDULD, H., GEE, P., HAIDER, M., GOTTE, M., HARLEY, N., HASHIMI, M., HUI, D., ISMAIL, M., JEHAN, F., KABRA, S. K., KANDA, S., KIM, Y. J., KISSOON, N., KRISHNA, S., KUPPALLI, K., KWIZERA, A., LADO CASTRO-RIAL, M., LISBOA, T., LODHA, R., MAHAKA, I., MANAI, H., MENDELSON, M., MIGLIORI, G. B., MINO, G., NSUTEBU, E., PETER, J., PRELLER, J., PSHENICHNAYA, N., QADIR, N., RANGANATHAN, S. S., RELAN, P., RYLANCE, J., SABZWARI, S., SARIN, R., SHANKAR-HARI, M., SHARLAND, M., SHEN, Y., SOUZA, J. P., SWANSTROM, R., TSHOKEY, T., UGARTE, S., UYEKI, T., EVANGELINA, V. C., VENKATAPURAM, S., VUYISEKA, D., WIJEWICKRAMA, A., TRAN, L., ZERAATKAR, D., BARTOSZKO, J. J., GE, L., BRIGNARDELLO-PETERSEN, R., OWEN, A., GUYATT, G., DIAZ, J., KAWANO-DOURADO, L., JACOBS, M. & VANDVIK, P. O. 2020. A living WHO guideline on drugs for covid-19. *Bmj*, 370, m3379.
- AILENI, M., ROHELA, G. K., JOGAM, P., SOUJANYA, S. & ZHANG, B. 2022. Biotechnological Perspectives to Combat the COVID-19 Pandemic: Precise Diagnostics and Inevitable Vaccine Paradigms. *Cells*, 11.
- ALESSANDRI, F., PISTOLESI, V., MANGANELLI, C., RUBERTO, F., CECCARELLI, G., MORABITO, S. & PUGLIESE, F. 2021. Acute Kidney Injury and COVID-19: A Picture from an Intensive Care Unit. *Blood Purif*, 50, 767-771.
- ANDERSEN, K. G., RAMBAUT, A., LIPKIN, W. I., HOLMES, E. C. & GARRY, R. F. 2020. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat Med*, 26, 450-452.
- ARONS, M. M., HATFIELD, K. M., REDDY, S. C., KIMBALL, A., JAMES, A., JACOBS, J. R., TAYLOR, J., SPICER, K., BARDOSSY, A. C., OAKLEY, L. P., TANWAR, S., DYAL, J. W., HARNEY, J., CHISTY, Z., BELL, J. M., METHNER, M., PAUL, P., CARLSON, C. M., MCLAUGHLIN, H. P., THORNBURG, N., TONG, S., TAMIN, A., TAO, Y., UEHARA, A., HARCOURT, J., CLARK, S., BROSTROM-SMITH, C., PAGE, L. C., KAY, M., LEWIS, J., MONTGOMERY, P., STONE, N. D., CLARK, T. A., HONEIN, M. A., DUCHIN, J. S. & JERNIGAN, J. A. 2020. Presymptomatic SARS-CoV-2 Infections and Transmission in a Skilled Nursing Facility. *N Engl J Med*, 382, 2081-2090.
- ASIM, M., ALAM, S., SHAKIREEN, N., SAEED, R., ULLAH, A. R. & ABIDEEN, Z. U. 2022. Acute Kidney Injury In Hospitalized Covid-19 Patients: A Retrospective Observational Study. *J Ayub Med Coll Abbottabad*, 34(Suppl 1), S665-s670.
- AWMF 2024. S3-Leitlinie - Empfehlungen zur Therapie von Patienten mit COVID-19. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften.
- BIENHOLZ, A. & KRIBBEN, A. 2013. KDIGO-Leitlinien zum akuten Nierenversagen. *Der Nephrologe*, 8, 247-251.
- BMG. 14.02.2023. *Coronavirus-Pandemie: Was geschah wann?* [Online]. Deutsches Bundesministerium für Gesundheit,. Available: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/coronavirus/chronik-coronavirus> [Accessed 21.08.2024].

- BMG 2022. Bundesministerium für Gesundheit - Erste Verordnung zur Änderung der Coronavirus-Testverordnung.
- BÖHMER, M. M., BUCHHOLZ, U., CORMAN, V. M., HOCH, M., KATZ, K., MAROSEVIC, D. V., BÖHM, S., WOUDEBERG, T., ACKERMANN, N., KONRAD, R., EBERLE, U., TREIS, B., DANGEL, A., BENGIS, K., FINGERLE, V., BERGER, A., HÖRMANSDORFER, S., IPPISCH, S., WICKLEIN, B., GRAHL, A., PÖRTNER, K., MULLER, N., ZEITLMANN, N., BOENDER, T. S., CAI, W., REICH, A., AN DER HEIDEN, M., REXROTH, U., HAMOUDA, O., SCHNEIDER, J., VEITH, T., MÜHLEMANN, B., WÖLFEL, R., ANTWERPEN, M., WALTER, M., PROTZER, U., LIEBL, B., HAAS, W., SING, A., DROSTEN, C. & ZAPF, A. 2020. Investigation of a COVID-19 outbreak in Germany resulting from a single travel-associated primary case: a case series. *Lancet Infect Dis*, 20, 920-928.
- COHEN, J. 1988. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*, Routledge.
- COVRIIN 2024. Fachgruppe Intensivmedizin, Infektiologie und Notfallmedizin - Antivirale Therapie in der Frühphase einer SARS-CoV-2-Infektion.
- CREMER, S., JAKOB, C., BERKOWITSCH, A., BORGMANN, S., PILGRAM, L., TOMETTEN, L., CLASSEN, A., WILLE, K., WEIDLICH, S., GRUENER, B., DIMMELER, S., MASSBERG, S., RIEG, S. & ZEIHNER, A. M. 2021. Elevated markers of thrombo-inflammatory activation predict outcome in patients with cardiovascular comorbidities and COVID-19 disease: insights from the LEOSS registry. *Clin Res Cardiol*, 110, 1029-1040.
- CUI, J., LI, F. & SHI, Z. L. 2019. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*, 17, 181-192.
- DGIIN. 2023. *COVID-19-Therapieempfehlungen: Interaktive Orientierungshilfe für Ärztinnen und Ärzte* [Online]. Deutsche Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin Available: <https://www.dgiin.de/covriin/index.html#/> [Accessed 23.08.2024 2024].
- DINNES, J., SHARMA, P., BERHANE, S., VAN WYK, S. S., NYAABA, N., DOMEN, J., TAYLOR, M., CUNNINGHAM, J., DAVENPORT, C., DITTRICH, S., EMPERADOR, D., HOOFT, L., LEEFLANG, M. M., MCINNES, M. D., SPIJKER, R., VERBAKEL, J. Y., TAKWOINGI, Y., TAYLOR-PHILLIPS, S., VAN DEN BRUEL, A. & DEEKS, J. J. 2022. Rapid, point-of-care antigen tests for diagnosis of SARS-CoV-2 infection. *Cochrane Database Syst Rev*, 7, Cd013705.
- DROŹDŹAL, S., ROSIK, J., LECHOWICZ, K., MACHAJ, F., SZOSTAK, B., PRZYBYCIŃSKI, J., LORZADEH, S., KOTFIS, K., GHAVAMI, S. & ŁOS, M. J. 2021. An update on drugs with therapeutic potential for SARS-CoV-2 (COVID-19) treatment. *Drug Resist Updat*, 59, 100794.
- FEHR, A. R. & PERLMAN, S. 2015. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Methods Mol Biol*, 1282, 1-23.
- FIOLET, T., KHERABI, Y., MACDONALD, C. J., GHOSN, J. & PEIFFER-SMADJA, N. 2022. Comparing COVID-19 vaccines for their characteristics, efficacy and effectiveness against SARS-CoV-2 and variants of concern: a narrative review. *Clin Microbiol Infect*, 28, 202-221.
- FOX, T., GEPPERT, J., DINNES, J., SCANDRETT, K., BIGIO, J., SULIS, G., HETTIARACHCHI, D., MATHANGASINGHE, Y., WEERATUNGA, P., WICKRAMASINGHE, D., BERGMAN, H., BUCKLEY, B. S., PROBYN, K., SGUASSERO, Y., DAVENPORT, C., CUNNINGHAM, J., DITTRICH, S., EMPERADOR, D., HOOFT, L., LEEFLANG, M. M.,

- MCINNES, M. D., SPIJKER, R., STRUYF, T., VAN DEN BRUEL, A., VERBAKEL, J. Y., TAKWOINGI, Y., TAYLOR-PHILLIPS, S. & DEEKS, J. J. 2022. Antibody tests for identification of current and past infection with SARS-CoV-2. *Cochrane Database Syst Rev*, 11, Cd013652.
- GODIN, M., MURRAY, P. & MEHTA, R. L. 2015. Clinical approach to the patient with AKI and sepsis. *Semin Nephrol*, 35, 12-22.
- GRAHAM, R. L. & BARIC, R. S. 2010. Recombination, reservoirs, and the modular spike: mechanisms of coronavirus cross-species transmission. *J Virol*, 84, 3134-46.
- GUISSOUMA, J., BEN ALI, H., ALLOUCHE, H., TRABELSI, I., HAMMAMI, O., YAHIA, Y. & HATEM, G. 2024. Acute Kidney Injury Complicating Critical Forms of COVID-19: risk Factors and Prognostic Impact. *F1000Res*, 13, 497.
- GUPTA, S., COCA, S. G., CHAN, L., MELAMED, M. L., BRENNER, S. K., HAYEK, S. S., SUTHERLAND, A., PURI, S., SRIVASTAVA, A., LEONBERG-YOO, A., SHEHATA, A. M., FLYTHE, J. E., RASHIDI, A., SCHENCK, E. J., GOYAL, N., HEDAYATI, S. S., DY, R., BANSAL, A., ATHAVALE, A., NGUYEN, H. B., VIJAYAN, A., CHARYTAN, D. M., SCHULZE, C. E., JOO, M. J., FRIEDMAN, A. N., ZHANG, J., SOSA, M. A., JUDD, E., VELEZ, J. C. Q., MALLAPPALLIL, M., REDFERN, R. E., BANSAL, A. D., NEYRA, J. A., LIU, K. D., RENAGHAN, A. D., CHRISTOV, M., MOLNAR, M. Z., SHARMA, S., KAMAL, O., BOATENG, J. O., SHORT, S. A. P., ADMON, A. J., SISE, M. E., WANG, W., PARIKH, C. R. & LEAF, D. E. 2021. AKI Treated with Renal Replacement Therapy in Critically Ill Patients with COVID-19. *J Am Soc Nephrol*, 32, 161-176.
- HANFF, T. C., MOHAREB, A. M., GIRI, J., COHEN, J. B. & CHIRINOS, J. A. 2020. Thrombosis in COVID-19. *Am J Hematol*, 95, 1578-1589.
- HARRINGTON, A., COX, B., SNOWDON, J., BAKST, J., LEY, E., GRAJALES, P., MAGGIORE, J. & KAHN, S. 2020. Comparison of Abbott ID Now and Abbott m2000 Methods for the Detection of SARS-CoV-2 from Nasopharyngeal and Nasal Swabs from Symptomatic Patients. *J Clin Microbiol*, 58.
- HARRISON, A. G., LIN, T. & WANG, P. 2020. Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis. *Trends Immunol*, 41, 1100-1115.
- HILTON, J., BOYER, N., NADIM, M. K., FORNI, L. G. & KELLUM, J. A. 2022. COVID-19 and Acute Kidney Injury. *Crit Care Clin*, 38, 473-489.
- HOFFMANN, M., KLEINE-WEBER, H., SCHROEDER, S., KRÜGER, N., HERRLER, T., ERICHSEN, S., SCHIERGENS, T. S., HERRLER, G., WU, N. H., NITSCHKE, A., MÜLLER, M. A., DROSTEN, C. & PÖHLMANN, S. 2020. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*, 181, 271-280.e8.
- HOLMES, E. C., GOLDSTEIN, S. A., RASMUSSEN, A. L., ROBERTSON, D. L., CRITS-CHRISTOPH, A., WERTHEIM, J. O., ANTHONY, S. J., BARCLAY, W. S., BONI, M. F., DOHERTY, P. C., FARRAR, J., GEOGHEGAN, J. L., JIANG, X., LEIBOWITZ, J. L., NEIL, S. J. D., SKERN, T., WEISS, S. R., WOROBEY, M., ANDERSEN, K. G., GARRY, R. F. & RAMBAUT, A. 2021. The origins of SARS-CoV-2: A critical review. *Cell*, 184, 4848-4856.
- HOWARD, J., HUANG, A., LI, Z., TUFEKCI, Z., ZDIMAL, V., VAN DER WESTHUIZEN, H. M., VON DELFT, A., PRICE, A., FRIDMAN, L., TANG, L. H., TANG, V., WATSON, G. L., BAX, C. E., SHAIKH, R., QUESTIER, F., HERNANDEZ, D., CHU, L. F., RAMIREZ, C. M. & RIMOIN, A. W. 2021. An evidence review of face masks against COVID-19. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 118.

- HU, B., GUO, H., ZHOU, P. & SHI, Z. L. 2021. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol*, 19, 141-154.
- JAKOB, C. E. M., BORGMANN, S., DUYGU, F., BEHREND, U., HOWER, M., MERLE, U., FRIEDRICH, A., TOMETTEN, L., HANSES, F., JUNG, N., RIEG, S., WILLE, K., GRÜNER, B., KLINKER, H., GERSBACHER-RUNGE, N., HELLWIG, K., EBERWEIN, L., DOLFF, S., RAUSCHNING, D., VON BERGWELT-BAILDON, M., LANZMASTER, J., STRAUS, R., TRAUTH, J., DE WITH, K., RUETHRICH, M., LUECK, C., NATTERMANN, J., TSCHARNTKE, L., PILGRAM, L., FUHRMANN, S., CLASSEN, A., STECHER, M., SCHONS, M., SPINNER, C. & VEHRSCCHILD, J. J. 2021. First results of the "Lean European Open Survey on SARS-CoV-2-Infected Patients (LEOSS)". *Infection*, 49, 63-73.
- JEE, Y. 2020. WHO International Health Regulations Emergency Committee for the COVID-19 outbreak. *Epidemiol Health*, 42, e2020013.
- JOHN C MARSHALL, S. M., JANET DIAZ, N K ADHIKARI, DEREK C ANGUS, YASEEN M ARABI, KENNETH BAILLIE, MICHAEL BAUER, SCOTT BERRY, BRONAGH BLACKWOOD, MARC BONTEN, FERNANDO BOZZA, FRANK BRUNKHORST, ALLEN CHENG, MIKE CLARKE, VU QUOC DAT, MENNO DE JONG, JUSTIN DENHOLM, LENNIE DERDE, JAKE DUNNING, XIAOBIN FENG, TOM FLETCHER, NADINE FOSTER, ROB FOWLER, NINA GOBAT, CHARLES GOMERSALL, ANTHONY GORDON, THOMAS GLUECK, MICHAEL HARHAY, CAROL HODGSON, PETER HORBY, YAEJEAN KIM, RICHARD KOJAN, BHARATH KUMAR, JOHN LAFFEY, DENIS MALVEY, IGNACIO MARTIN-LOECHES, COLIN MCARTHUR, DANNY MCAULEY, STEPHEN MCBRIDE, SHAY MCGUINNESS, LAURA MERSON, SUSAN MORPETH, DALE NEEDHAM, MIHAI NETEA, MYOUNG-DON OH, SABAI PHYU, SIMONE PIVA, RUIJIN QIU, HALIMA SALISU-KABARA, LEI SHI, NAOKI SHIMIZU, JORGE SINCLAIR, STEVEN TONG, ALEXIS TURGEON, TIM UYEKI, FRANK VAN DE VEERDONK, STEVE WEBB, PAULA WILLIAMSON, TIMO WOLF, JUNHUA ZHANG 2020. A minimal common outcome measure set for COVID-19 clinical research. *Lancet Infect Dis*, 20, e192-e197.
- KAUR, S. P. & GUPTA, V. 2020. COVID-19 Vaccine: A comprehensive status report. *Virus Res*, 288, 198114.
- KDIGO 2012. Kidney Disease: Improving Global Outcomes - Clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney International Supplements*, 2, 37-68.
- KHER, A. & KHER, V. 2020. Prevention and Therapy of AKI in Asia: A Big Challenge. *Semin Nephrol*, 40, 477-488.
- KOPPE, U., SCHILLING, J., STECHER, M., RÜTHRICH, M. M., MARQUIS, A., DIERCKE, M., HASELBERGER, M., KOLL, C. E. M., NIEBANK, M., RUEHE, B., BORGMANN, S., GRABENHENRICH, L., HELLWIG, K., PILGRAM, L., SPINNER, C. D. & PAERISCH, T. 2023. Disease severity in hospitalized COVID-19 patients: comparing routine surveillance with cohort data from the LEOSS study in 2020 in Germany. *BMC Infect Dis*, 23, 89.
- KRAUSE, E., PUYSKENS, A., BOURQUAIN, D., BRINKMANN, A., BIÈRE, B., SCHAADÉ, L., MICHEL, J. & NITSCHÉ, A. 2021. Sensitive on-site detection of SARS-CoV-2 by ID NOW COVID-19. *Mol Cell Probes*, 58, 101742.
- LAI, C. K. C. & LAM, W. 2021. Laboratory testing for the diagnosis of COVID-19. *Biochem Biophys Res Commun*, 538, 226-230.

- LAUE, M., KAUTER, A., HOFFMANN, T., MOLLER, L., MICHEL, J. & NITSCHKE, A. 2021. Morphometry of SARS-CoV and SARS-CoV-2 particles in ultrathin plastic sections of infected Vero cell cultures. *Sci Rep*, 11, 3515.
- LEUNG, N. H. L. 2021. Transmissibility and transmission of respiratory viruses. *Nat Rev Microbiol*, 19, 528-545.
- LI, G., HILGENFELD, R., WHITLEY, R. & DE CLERCQ, E. 2023a. Therapeutic strategies for COVID-19: progress and lessons learned. *Nat Rev Drug Discov*, 22, 449-475.
- LI, M., WANG, H., TIAN, L., PANG, Z., YANG, Q., HUANG, T., FAN, J., SONG, L., TONG, Y. & FAN, H. 2022. COVID-19 vaccine development: milestones, lessons and prospects. *Signal Transduct Target Ther*, 7, 146.
- LI, X., ZHOU, L., GAGGL, M., KINLAW, A. C., GOU, Z., XU, Y., WEI, J. & WANG, T. 2023b. Remdesivir for COVID-19 and acute kidney injury: disproportionality analysis of data from the U.S. Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System. *Int J Clin Pharm*, 45, 509-514.
- LI, Y., WANG, X. & NAIR, H. 2020. Global Seasonality of Human Seasonal Coronaviruses: A Clue for Postpandemic Circulating Season of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2? *J Infect Dis*, 222, 1090-1097.
- LONG, Q. X., LIU, B. Z., DENG, H. J., WU, G. C., DENG, K., CHEN, Y. K., LIAO, P., QIU, J. F., LIN, Y., CAI, X. F., WANG, D. Q., HU, Y., REN, J. H., TANG, N., XU, Y. Y., YU, L. H., MO, Z., GONG, F., ZHANG, X. L., TIAN, W. G., HU, L., ZHANG, X. X., XIANG, J. L., DU, H. X., LIU, H. W., LANG, C. H., LUO, X. H., WU, S. B., CUI, X. P., ZHOU, Z., ZHU, M. M., WANG, J., XUE, C. J., LI, X. F., WANG, L., LI, Z. J., WANG, K., NIU, C. C., YANG, Q. J., TANG, X. J., ZHANG, Y., LIU, X. M., LI, J. J., ZHANG, D. C., ZHANG, F., LIU, P., YUAN, J., LI, Q., HU, J. L., CHEN, J. & HUANG, A. L. 2020. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. *Nat Med*, 26, 845-848.
- MATSUMOTO, K. & PROWLE, J. R. 2022. COVID-19-associated AKI. *Curr Opin Crit Care*, 28, 630-637.
- MAYERHÖFER, T., PERSCHINKA, F. & JOANNIDIS, M. 2022. [Acute kidney injury and COVID-19: lung-kidney crosstalk during severe inflammation]. *Med Klin Intensivmed Notfmed*, 117, 342-348.
- MENON, T., SHARMA, R., KATARIA, S., SARDAR, S., ADHIKARI, R., TOUSIF, S., KHAN, H., RATHORE, S. S., SINGH, R. & AHMED, Z. 2021. The Association of Acute Kidney Injury With Disease Severity and Mortality in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus*, 13, e13894.
- MERCADANTE, S., GREGORETTI, C. & CORTEGIANI, A. 2018. Palliative care in intensive care units: why, where, what, who, when, how. *BMC Anesthesiol*, 18, 106.
- MIRBEYK, M., SAGHAZADEH, A. & REZAEI, N. 2021. A systematic review of pregnant women with COVID-19 and their neonates. *Arch Gynecol Obstet*, 304, 5-38.
- MOORE, P. K., HSU, R. K. & LIU, K. D. 2018. Management of Acute Kidney Injury: Core Curriculum 2018. *Am J Kidney Dis*, 72, 136-148.
- NEUHAUSER, H., KUHNERT, R. & BORN, S. 2017. 12-Month prevalence of hypertension in Germany. *J Health Monit*, 2, 51-57.
- OCHANI, R., ASAD, A., YASMIN, F., SHAIKH, S., KHALID, H., BATRA, S., SOHAIL, M. R., MAHMOOD, S. F., OCHANI, R., HUSSHAM ARSHAD, M., KUMAR, A. & SURANI, S. 2021. COVID-19 pandemic: from origins to outcomes. A comprehensive review of viral pathogenesis, clinical manifestations, diagnostic evaluation, and management. *Infez Med*, 29, 20-36.

- RAHMAN, S., MONTERO, M. T. V., ROWE, K., KIRTON, R. & KUNIK, F., JR. 2021. Epidemiology, pathogenesis, clinical presentations, diagnosis and treatment of COVID-19: a review of current evidence. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 14, 601-621.
- RKI. 2021. *Robert Koch Institut - Epidemiologischer Steckbrief zu SARS-CoV-2 und COVID-19* [Online]. Robert Koch Institut. Available: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Steckbrief.html?nn=13490888#doc13776792bodyText3 [Accessed 23.08.2024].
- RONCO, C., REIS, T. & HUSAIN-SYED, F. 2020. Management of acute kidney injury in patients with COVID-19. *Lancet Respir Med*, 8, 738-742.
- SEYED HOSSEINI, E., RIAHI KASHANI, N., NIKZAD, H., AZADBAKHT, J., HASSANI BAFRANI, H. & HADDAD KASHANI, H. 2020. The novel coronavirus Disease-2019 (COVID-19): Mechanism of action, detection and recent therapeutic strategies. *Virology*, 551, 1-9.
- SINGH, J., PANDIT, P., MCARTHUR, A. G., BANERJEE, A. & MOSSMAN, K. 2021. Evolutionary trajectory of SARS-CoV-2 and emerging variants. *Virol J*, 18, 166.
- SMITH, H. A. B., BESUNDER, J. B., BETTERS, K. A., JOHNSON, P. N., SRINIVASAN, V., STORMORKEN, A., FARRINGTON, E., GOLIANU, B., GODSHALL, A. J., ACINELLI, L., ALMGREN, C., BAILEY, C. H., BOYD, J. M., CISCO, M. J., DAMIAN, M., DEALMEIDA, M. L., FEHR, J., FENTON, K. E., GILLILAND, F., GRANT, M. J. C., HOWELL, J., RUGGLES, C. A., SIMONE, S., SU, F., SULLIVAN, J. E., TEGTMEYER, K., TRAUBE, C., WILLIAMS, S. & BERKENBOSCH, J. W. 2022. 2022 Society of Critical Care Medicine Clinical Practice Guidelines on Prevention and Management of Pain, Agitation, Neuromuscular Blockade, and Delirium in Critically Ill Pediatric Patients With Consideration of the ICU Environment and Early Mobility. *Pediatr Crit Care Med*, 23, e74-e110.
- STIKO 2024. Ständige Impfkommision - Aktuelle Daten und Informationen zu Infektionskrankheiten und Public Health.
- STOCKMANN, H., HARDENBERG, J. B., AIGNER, A., HINZE, C., GOTTHARDT, I., STIER, B., ECKARDT, K. U., SCHMIDT-OTT, K. M. & ENGHARD, P. 2021. High rates of long-term renal recovery in survivors of coronavirus disease 2019-associated acute kidney injury requiring kidney replacement therapy. *Kidney Int*, 99, 1021-1022.
- SULE, W. F. & OLUWAYELU, D. O. 2020. Real-time RT-PCR for COVID-19 diagnosis: challenges and prospects. *Pan Afr Med J*, 35, 121.
- TREGONING, J. S., FLIGHT, K. E., HIGHAM, S. L., WANG, Z. & PIERCE, B. F. 2021. Progress of the COVID-19 vaccine effort: viruses, vaccines and variants versus efficacy, effectiveness and escape. *Nat Rev Immunol*, 21, 626-636.
- TU, Y. P., JENNINGS, R., HART, B., CANGELOSI, G. A., WOOD, R. C., WEHBER, K., VERMA, P., VOJTA, D. & BERKE, E. M. 2020. Swabs Collected by Patients or Health Care Workers for SARS-CoV-2 Testing. *N Engl J Med*, 383, 494-496.
- UEFFING, M., BAYYOUN, T., SCHINDLER, M. & ZIEMSEN, F. 2020. [Basic principles of replication and immunology of SARS-CoV-2]. *Ophthalmologe*, 117, 609-614.
- WHO. 2024. *Tracking SARS-CoV-2 variants* [Online]. World Health Organization. Available: <https://www.who.int/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants> [Accessed 22.08.2024].

- YESUDHAS, D., SRIVASTAVA, A. & GROMIHA, M. M. 2021. COVID-19 outbreak: history, mechanism, transmission, structural studies and therapeutics. *Infection*, 49, 199-213.
- YOON, S. Y., KIM, J. S., JEONG, K. H. & KIM, S. K. 2022. Acute Kidney Injury: Biomarker-Guided Diagnosis and Management. *Medicina (Kaunas)*, 58.
- YUAN, Y., JIAO, B., QU, L., YANG, D. & LIU, R. 2023. The development of COVID-19 treatment. *Front Immunol*, 14, 1125246.
- ZHANG, J., PANG, Q., ZHOU, T., MENG, J., DONG, X., WANG, Z. & ZHANG, A. 2023. Risk factors for acute kidney injury in COVID-19 patients: an updated systematic review and meta-analysis. *Ren Fail*, 45, 2170809.
- ZHAO, J., YUAN, Q., WANG, H., LIU, W., LIAO, X., SU, Y., WANG, X., YUAN, J., LI, T., LI, J., QIAN, S., HONG, C., WANG, F., LIU, Y., WANG, Z., HE, Q., LI, Z., HE, B., ZHANG, T., FU, Y., GE, S., LIU, L., ZHANG, J., XIA, N. & ZHANG, Z. 2020. Antibody Responses to SARS-CoV-2 in Patients With Novel Coronavirus Disease 2019. *Clin Infect Dis*, 71, 2027-2034.
- ZIEGLER, C. G. K., ALLON, S. J., NYQUIST, S. K., MBANO, I. M., MIAO, V. N., TZOUANAS, C. N., CAO, Y., YOUSIF, A. S., BALS, J., HAUSER, B. M., FELDMAN, J., MUUS, C., WADSWORTH, M. H., 2ND, KAZER, S. W., HUGHES, T. K., DORAN, B., GATTER, G. J., VUKOVIC, M., TALIAFERRO, F., MEAD, B. E., GUO, Z., WANG, J. P., GRAS, D., PLAISANT, M., ANSARI, M., ANGELIDIS, I., ADLER, H., SUCRE, J. M. S., TAYLOR, C. J., LIN, B., WAGHRAY, A., MITSIALIS, V., DWYER, D. F., BUCHHEIT, K. M., BOYCE, J. A., BARRETT, N. A., LAIDLAW, T. M., CARROLL, S. L., COLONNA, L., TKACHEV, V., PETERSON, C. W., YU, A., ZHENG, H. B., GIDEON, H. P., WINCHELL, C. G., LIN, P. L., BINGLE, C. D., SNAPPER, S. B., KROPSKI, J. A., THEIS, F. J., SCHILLER, H. B., ZARAGOSI, L. E., BARBRY, P., LESLIE, A., KIEM, H. P., FLYNN, J. L., FORTUNE, S. M., BERGER, B., FINBERG, R. W., KEAN, L. S., GARBER, M., SCHMIDT, A. G., LINGWOOD, D., SHALEK, A. K. & ORDOVAS-MONTANES, J. 2020. SARS-CoV-2 Receptor ACE2 Is an Interferon-Stimulated Gene in Human Airway Epithelial Cells and Is Detected in Specific Cell Subsets across Tissues. *Cell*, 181, 1016-1035.e19.

7 Anhang

7.1 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Grundlagen der Replikation und der Immunologie von SRAS-CoV-2 (Ueffing et al., 2020)	4
Abb. 2: SARS-CoV-2 - Von der Rezeptorbindung über die Virusreplikation bis zur Virusfreisetzung (Ueffing et al., 2020)	11
Abb. 3: COVID-19 Verlauf der Erkrankungsphasen (DGIIN, 2023).....	12
Abb. 4: Übersicht der Empfehlung der medikamentösen Therapie bei COVID-19 (AWMF, 2024)	16
Abb. 5: Multifaktorielle, miteinander verknüpfte Mechanismen der Entstehung einer akuten Nierenschädigung (AKI) im Kontext von COVID-19. (Ronco et al., 2020)	22
Abb. 6: Die Pathogenese der akuten Nierenschädigung (AKI) bei Patienten mit COVID-19 (Hilton et al., 2022).....	24
Abb. 7: Stadien basiertes Management der akuten Nierenschädigung (AKI) (Bienholz and Kribben, 2013)	29
Abb. 8: Verteilung AKI Stages bei intensivpflichtigen COVID-19 Patienten	40
Abb. 9: Altersabhängige Inzidenz AKI	41
Abb. 10: Verteilung AKI Stages nach Altersklassen	41
Abb. 11: Inzidenz von AKI nach Geschlecht	42
Abb. 12: AKI Stages nach Geschlechterverteilung.....	43
Abb. 13: Inzidenz AKI Stages in Abhängigkeit vom Body-Mass-Index (BMI)...	44
Abb. 14: Inzidenz AKI nach Gewichtskategorie.....	45
Abb. 15: Zusammenhang zwischen CKD und Inzidenz AKI.....	46
Abb. 16: Zusammenhang zwischen CKD Stadien und Inzidenz AKI	47
Abb. 17: Zusammenhang Arterielle Hypertonie und Auftreten von AKI	48
Abb. 18: Zusammenhang zwischen Baseline Procalcitonin Werten und AKI Schweregrad	49
Abb. 19: Zusammenhang zwischen kritischer Phase Procalcitonin Werten und AKI Schweregrad.....	50
Abb. 20: Zusammenhang zwischen Remdesivir Therapie und Inzidenz AKI ...	51
Abb. 21: Zusammenhang Remdesivir Gabe und Inzidenz AKI nach Stages ...	52
Abb. 22: Korrelation AKI Stages und Dialysepflichtigkeit	53
Abb. 23: Zusammenhang AKI und Immunsuppression	54
Abb. 24: Zusammenhang AKI Stages und Immunsuppression	55
Abb. 25: Outcome bei Patienten mit und ohne Immunsuppression	56
Abb. 26: Outcome Patienten mit Komplikation AKI auf ICU	57
Abb. 27: Outcome Patienten mit Komplikation AKI nach Stages auf ICU	58

7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einteilung COVID-19 in Schweregrade nach WHO (John C Marshall, 2020)	13
Tabelle 2: AKI Stadieneinteilung nach KDIGO (Bienholz and Kribben, 2013) ..	20
Tabelle 3: <i>Definition der Krankheitsphasen gemäß LEOSS Datenbank</i>	34
Tabelle 4: <i>Zentrale Erhebungsparameter in den jeweiligen Krankheitsphasen nach LEOSS</i>	36
Tabelle 5: <i>Interpretation von Cramér's V (Cohen, 1988)</i>	38

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen herzlich danken, die mich auf meinem Weg zu dieser Dissertation begleitet und unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt meinen Betreuern, Prof. Brandenburger und Prof. Feldt, die mich mit großem Engagement, fachlicher Expertise und wertvollem Feedback durch alle Phasen dieser Arbeit geführt haben. Ihre konstruktive Kritik und ihre motivierende Art haben entscheidend zum Gelingen dieser Dissertation beigetragen.

Ebenso danke ich meinen Kolleginnen und Kollegen der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie des Universitätsklinikums Düsseldorf, die mir jederzeit mit Rat und Tat zur Seite standen und mit ihren Anregungen maßgeblich zum Fortschritt dieser Arbeit beigetragen haben.

Ein großes Dankeschön gilt meiner Familie und meinen Freunden, die mir stets den Rücken gestärkt, mich ermutigt und mich in herausfordernden Zeiten unterstützt haben. Ohne ihre Geduld, ihr Verständnis und ihre Unterstützung wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Abschließend danke ich allen, die in irgendeiner Weise zum Entstehen dieser Dissertation beigetragen haben.