

Aus dem
Zollernalb Klinikum
Zentrum für Klinische Notfall- und Akutmedizin
Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Tübingen

**Zusammenhang zwischen klinischen Befunden bei
stationärer Aufnahme von Patienten, die an SARS-CoV-2
erkrankt sind, und dem Behandlungsverlauf**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Sauter, Julia Nadine

2023

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Privatdozent Dr. O. Tschirner
2. Berichterstatter: Professor Dr. P. Rosenberger

Tag der Disputation: 14.06.2023

Für meine Eltern

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis:.....	6
Tabellenverzeichnis:.....	7
Abkürzungsverzeichnis:	8
1. Einleitung.....	10
1.1. Die COVID-Pandemie – eine globale Krise.....	10
1.2. Das Krankheitsbild COVID-19.....	11
1.2.1. Der Erreger SARS-CoV-2	11
1.2.2. Epidemiologie und Pathogenese	11
1.2.3. Klinik, Verlauf, Komplikationen	12
1.2.4. Diagnostik und Bildgebung	13
1.2.5. Therapie und Prävention.....	14
1.2.6. Mortalität und Prognose.....	15
1.3. Bedeutung der Triage in Zeiten einer Pandemie.....	17
1.4. Die Früherkennung kritisch kranker Patienten in der Notaufnahme	20
1.4.1. Scores.....	20
1.4.2. Weitere Kriterien zur Früherkennung kritisch kranker Patienten	23
1.5. Fragestellung	24
2. Material und Methoden.....	25
2.1. Studiensetting	25
2.2. Studienpopulation	26
2.2.1. Einschlusskriterien	26
2.2.2. Ausschlusskriterien	28
2.2.3. Zusammenstellung der Studienpopulation.....	29
2.3. Datenerhebung	31
2.4. Klinisches Bild bei der stationären Aufnahme	31
2.4.1. Symptomatik	31
2.4.2. Vitalparameter.....	32
2.4.3. Laborparameter	34
2.4.4. NEWS	35
2.4.5. SOFA-Score	36
2.4.6. ISARIC-4C-Mortality-Score.....	37
2.5. Zielkriterien.....	39
2.5.1. Krankenhausaufenthalt und -verlauf	39
2.5.2. Aufenthalt auf der Intensivstation.....	40

2.6. Weitere Parameter	41
2.7. Auswertung	44
2.7.1. Datendokumentation	44
2.7.2. Statistische Analyse	44
2.7.3. Datenschutz	45
3. Ergebnisse	46
3.1 Allgemeine Daten der Studienteilnehmer	46
3.2 Klinischer Befund bei der stationären Aufnahme	49
3.3 Scores	51
3.3.1 Prädiktion der Krankenhausmortalität im Vergleich	51
3.3.2 Prädiktion weiterer Endpunkte im Vergleich	53
3.3.3. NEWS	54
3.3.4 SOFA-Score	57
3.3.5 ISARIC-4C-Mortality-Score	59
3.4 Verlauf auf der Intensivstation	60
3.5 Komorbiditäten und Medikamente	62
3.6 Zusammenfassung der Ergebnisse	67
4. Diskussion	69
4.1 Allgemeine Daten zum Patientenkollektiv	69
4.2. Verlauf auf Intensiv	71
4.3. Scores	72
4.3.1. NEWS	72
4.3.2. SOFA-Score	75
4.3.3. ISARIC-4C-Mortality-Score	77
4.3.4. Vergleich der Scores	80
4.4. Risikofaktoren für die Mortalität und einen kritischen Verlauf	81
4.5. Fazit	86
5. Zusammenfassung	87
6. Literaturverzeichnis	89
7. Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift	102
8. Danksagung	103

Abbildungsverzeichnis:

- Abbildung 1: Zusammensetzung der Studienpopulation
- Abbildung 2: Altersverteilung und Krankenhausmortalität innerhalb der einzelnen Altersgruppen
- Abbildung 3: Verteilung der NEWS-Punktwerte bei Aufnahme
- Abbildung 4: Krankenhausmortalität innerhalb der einzelnen Risikogruppen des NEWS
- Abbildung 5: Die Häufigkeiten der Endpunkte in Abhängigkeit der Risikogruppen
- Abbildung 6: Krankenhausmortalität in Abhängigkeit der SOFA-Risikogruppen
- Abbildung 7: Liegedauer auf Intensiv aufgeteilt nach Mortalität
- Abbildung 8: Häufigkeitsverteilung der Komorbiditäten
- Abbildung 9: Zusammenhang zwischen der Anzahl der Komorbiditäten und der Mortalitätsrate
- Abbildung 10: Vergleich der Mortalitätsraten der Studie mit der Literatur in Abhängigkeit des NEWS
- Abbildung 11: Vergleich der Mortalitätsraten von Studie und Literatur in Abhängigkeit des SOFA-Werts
- Abbildung 12: Vergleich der Mortalitätsraten der Studie mit der Literatur in Abhängigkeit des 4C-Scores

Tabellenverzeichnis:

Tabelle 1:	Abgeleitete paO_2 -Werte aus SpO_2 -Werten nach Vincent et al. [116]
Tabelle 2:	Berechnung des NEWS-Werts nach dem Royal College of Physicians [85]
Tabelle 3:	Berechnung des SOFA-Scores nach Vincent et al. [95]
Tabelle 4:	Berechnung des 4C-Mortality-Scores nach Knight et al. [99]
Tabelle 5:	Merkmale der Studienteilnehmer
Tabelle 6:	Klinischer Befund zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme
Tabelle 7:	Vergleich der Punktwerte der Scores bei Aufnahme
Tabelle 8:	Vergleich der AUROCs der Krankenhausmortalität
Tabelle 9:	Vergleich der AUROCs der Krankenhausmortalität aufgeteilt nach Alter
Tabelle 10:	Vergleich der AUROCs der Krankenhausmortalität aufgeteilt nach Art der Diagnose
Tabelle 11:	Vergleich AUROCs hinsichtlich verschiedener Endpunkte
Tabelle 12:	Häufigkeiten einzelner Endpunkte innerhalb der einzelnen Risikogruppen des NEWS
Tabelle 13:	Mortalitätsrate in Abhängigkeit des NEWS
Tabelle 14:	Mortalitätsrate in Abhängigkeit des SOFA-Scores
Tabelle 15:	Mortalitätsrate abhängig von der Risikogruppe des 4C-Mortality-Scores
Tabelle 16:	Merkmale der Intensivpatienten
Tabelle 17:	Häufigkeitsverteilung der Komorbiditäten und Medikamente
Tabelle 18:	Zusammenhang zwischen der Anzahl der Komorbiditäten und der Mortalitätsrate
Tabelle 20:	Odds ratios der Komorbiditäten und Medikamente

Abkürzungsverzeichnis:

4C-Score:	ISARIC-4C-Mortality-Score
95%-KI:	95%-Konfidenzintervall
A:	Alert (vigilant)
ACE2:	Angiotensin-Converting-Enzyme 2
ACE-Hemmer:	Angiotensin-Converting-Enzyme-Hemmer
ARDS:	Acute Respiratory Distress Syndrome (Akutes Atemnotsyndrom)
AT ₁ -Rezeptorantagonist:	Angiotensin-Rezeptorblocker
AUC:	Area under the curve (Fläche unter der Kurve)
AUROC:	Area under the receiver operating characteristic
BGA:	Blutgasanalyse
CCI:	Charlson-Komorbiditätsindex
COPD:	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
COVID:	Coronavirus Disease
COVID-19:	Coronavirus Disease 2019
CPAP:	Continuous positive airway pressure
CRP:	C-reaktives Protein
CT:	Computertomographie
DCU:	Clinical Decision Unit
ECMO:	Extrakorporale Membranoxygenierung
FiO ₂ :	Inspiratorische Sauerstoff-Fraktion
GCS:	Glasgow Coma Scale
ICD-10:	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme - 10
ISARIC-4C:	International Severe Acute Respiratory and emerging Infections Consortium - Coronavirus Clinical Characterisation Consortium
ITS:	Intensivstation
KHK:	Koronare Herzkrankheit
MAD:	Mittlerer arterieller Blutdruck
MERS-CoV:	Middle east respiratory syndrome coronavirus
NEWS:	National early warning score

NICE:	National Institute for Health and Care Excellence
NIV:	Nicht-invasive Beatmung
O ₂ :	Sauerstoff
OR:	Odds Ratio
paO ₂ /FiO ₂ :	Horovitz-Quotient
paO ₂ :	Arterieller Sauerstoff-Partialdruck
PCR:	Polymerase-Kettenreaktion
PDMS:	Patientendatenmanagementsystem
PY:	Pack Year
RAAS:	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RKI:	Robert-Koch-Institut
ROC:	Receiver operating characteristic
RR:	Blutdruck
SARS-CoV:	Severe acute respiratory syndrome coronavirus
SARS-CoV-2:	Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2
SOFA:	Sequential Organ Failure Assessment
SpO ₂ :	periphere Sauerstoffsättigung
V, P, U:	Voice, pain, unresponsive (vigilanzgemindert)
WHO:	Weltgesundheitsorganisation

Um eine verbesserte Lesbarkeit des Textes zu erzielen, wurde im Text lediglich die männliche Geschlechtsform verwendet. Die Inhalte des Textes beziehen sich jedoch auf Personen aller Geschlechter.

Aufgrund der dynamischen Studienlage kann es sein, dass Quellen mit neueren Kenntnissen noch nicht berücksichtigt wurden.

1. Einleitung

1.1. Die COVID-Pandemie – eine globale Krise

Die ersten Fälle von Patienten, die mit dem bis dahin unbekanntem SARS-CoV-2-Virus infiziert waren, traten gegen Ende des Jahres 2019 in Wuhan in der Provinz Hubei in China auf [1, 2]. Viele dieser anfänglich infizierten Personen hatten Kontakt zum Huanan Seafood Market in Wuhan, wobei nicht geklärt ist, ob dies auch der Ursprungsort der Pandemie ist [1-4]. Das Virus breitete sich zunächst in China [5], anschließend in weiteren asiatischen Ländern wie Thailand, Singapur, Südkorea, Japan [1] und im Verlauf dann weltweit aus [6]. Daraufhin erklärte die Weltgesundheitsorganisation (WHO) am 11.03.2020 die bisherige Epidemie zu einer Pandemie [7].

Die Pandemie ist zu einer Belastung für die Krankenhäuser und deren Mitarbeiter geworden und stellt eine große globale Herausforderung für die Gesundheitssysteme dar. Zum jetzigen Zeitpunkt liegt die Zahl der weltweit erkrankten Menschen bei etwa 188 Millionen, von welchen mehr als 4 Millionen Menschen verstorben sind (Stand: 16.07.21) [6, 8]. Die USA verzeichneten mit 600.000 verstorbenen COVID-Patienten die meisten Todesfälle, gefolgt von Brasilien mit 537.000 und Indien mit 411.000 COVID-Todesfällen (Stand: 16.07.21) [6, 8]. In Deutschland sind bislang 3.746.410 Mensch erkrankt und 91.397 sind mit oder an einer COVID-19-Erkrankung verstorben (Stand: 20.07.21) [9].

1.2. Das Krankheitsbild COVID-19

1.2.1. Der Erreger SARS-CoV-2

Das Virus wurde zu Beginn des Jahres 2020 entdeckt und trägt seit dem 11.02.20 den Namen „Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2“ (SARS-CoV-2), welcher von der WHO vergeben wurde [10]. Das durch SARS-CoV-2 ausgelöste Krankheitsbild wird Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) genannt. Als Ursprung des Virus wird eine zoonotische Quelle vermutet [1, 5, 11]. Es handelt sich um ein RNA-Virus und zählt zur Familie der Beta-Coronaviren, zu welcher auch die Erreger SARS-CoV und MERS-CoV gehören [1, 11]. Coronaviren können Erkältungen aber auch schwerere respiratorische Infekte auslösen [11]. Das Virus wird von Mensch zu Mensch weitergegeben und kann zum einen per Kontaktinfektion, zum anderen jedoch hauptsächlich über Tröpfchen und Aerosole in der Luft übertragen werden, welche beim Husten, Niesen oder Sprechen entstehen [11, 12]. Auch Patienten, die noch nicht symptomatisch sind, können bereits infektiös sein [13]. Das Robert-Koch-Institut (RKI) gibt eine mittlere Inkubationszeit von 5-6 Tagen an [14].

1.2.2. Epidemiologie und Pathogenese

Wie oben bereits erwähnt, liegt in Deutschland die Zahl der seit Pandemiebeginn erkrankten Menschen bei ca. 3,7 Millionen, was etwa 4,5% der Bevölkerung entspricht (Stand: 20.07.21) [9]. Die Erkrankungshäufigkeit unterscheidet sich bei Frauen und Männer insgesamt nicht, wobei es bei Männern vermehrt zu schweren Verläufen kommt und die Mortalitätsrate im Vergleich zu den Frauen deutlich erhöht ist [15-17]. Des Weiteren erleiden insbesondere ältere Menschen einen schwereren COVID-19-Verlauf und versterben häufiger [18, 19].

Das Virus dringt über ACE2-Rezeptoren in die Zellen ein, welche vor allem in der Lunge, der Mundschleimhaut und im Gastrointestinaltrakt, aber unter anderem auch in den Nieren, dem Myokard und der Harnblase exprimiert werden und führt dort zu einer Schädigung der Wirtszelle und Entzündungsprozessen sowie nachfolgender Gewebsatrophie und Fibrose [11, 20, 21]. Es kann zu einer

systemischen Entzündungsreaktion und einem nachfolgenden Zytokinsturm kommen [3, 12, 22]. Da ältere Menschen in der Regel ein schwächeres Immunsystem aufweisen, sind insbesondere diese Patienten gefährdet, einen Zytokinsturm oder ein Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) zu entwickeln. [23, 24].

1.2.3. Klinik, Verlauf, Komplikationen

Bei einem Großteil der COVID-Patienten verläuft die Erkrankung asymptomatisch oder mit milden Symptomen [25]. In Deutschland benötigten etwa 7% der bisher erkrankten Patienten eine stationäre Behandlung (Stand: 20.07.21) [9]. Häufige Symptome sind Fieber, Husten, Müdigkeit sowie Dyspnoe, Schwäche und Muskel- bzw. Gelenkschmerzen [3, 18, 26, 27]. Weitere Symptome, die bei einer COVID-Erkrankung vorkommen können, sind Geschmacks- und Geruchsstörungen, Halsschmerzen, Benommenheit und Schwindel, Durchfall, Kopfschmerzen und Verwirrtheit [27, 28].

Die schwerer erkrankten Patienten leiden meist unter einer pulmonalen Symptomatik und entwickeln eine COVID-Pneumonie, die sich mit zunehmender Lungenbeteiligung auch verschlechtern und in einem ARDS bzw. Lungenversagen münden kann [18]. Auch wenn eine Schädigung des pulmonalen Systems häufig im Vordergrund steht, kann das SARS-CoV-2-Virus jedes Organsystem befallen und auch neurologische, hämatologische, kardiovaskuläre, gastrointestinale, endokrine, dermatologische, muskuloskeletale sowie renale Schädigungen hervorrufen [29]. Insbesondere ein Nierenversagen ist bei schweren Verläufen nicht selten [30-32]. Zu den neurologischen Komplikationen zählen unter anderem eine Enzephalopathie, Krampfanfälle, Schlaganfälle oder hypoxisch-ischämische Verletzungen [33]. Weitere häufige Komplikationen, die bei kritisch kranken Patienten auftreten können, sind neben dem ARDS eine virale Sepsis, ein septischer Schock, ein Herzstillstand oder eine bakterielle Sekundärinfektion [12, 18, 34-37]. Bakterielle Ko-Infektionen werden auf Intensivstationen mit einer Rate von etwa 28% erfasst und insbesondere bei den später Verstorbenen beobachtet [18, 38]. Des

Weiteren geht mit einer COVID-19-Erkrankung ein deutlich erhöhtes Risiko für ein thromboembolisches Ereignis einher, welches häufig das venöse, jedoch auch das arterielle Gefäßsystem betreffen kann [39]. Daher zählen Thrombosen und Lungenembolien ebenfalls zu den Komplikationen einer COVID-Erkrankung [40]. Insgesamt wurden in Deutschland während der ersten COVID-Welle (Januar bis Mitte Juni 2020) 14% der hospitalisierten Patienten auf die Intensivstation übernommen [25].

Nach Abklingen der akuten Symptomatik leiden jedoch viele Patienten weiterhin an Symptomen. Das National Institute for Health and Care Excellence (NICE) differenziert zwischen folgenden Stadien [41]: Die akute COVID-Infektion dauert bis zu vier Wochen an. Jegliche Symptomatik, die über die Akutphase von 4 Wochen hinaus andauert, wird als „Long COVID“ bezeichnet. Dauert die Symptomatik jedoch länger als zwölf Wochen an, so spricht man auch von einem „Post-COVID-Syndrom“ [41]. Ob ein Patient länger als vier Wochen an Symptomen leidet, ist nicht abhängig von der Erkrankungsschwere, da auch Patienten mit leichtem Verlauf ein „Long COVID“-Syndrom entwickeln können [42]. Im Rahmen des „Post-COVID-Syndroms“ können spezifische Organmanifestationen wie eine chronische Schädigung des Lungengewebes [42], Symptome wie Brustschmerzen, Dyspnoe, Husten [43, 44] oder auch ein unspezifisches Fatigue-Syndrom auftreten, welches mit Müdigkeit, Erschöpfung und Konzentrationsproblemen einhergeht [42, 44].

1.2.4. Diagnostik und Bildgebung

Um eine Infektion mit dem SARS-CoV-2-Virus nachzuweisen, wird eine virologische Diagnostik durchgeführt. Mittels Naso- oder Oropharyngealabstrich wird Sekret gewonnen, welches anschließend zur Erregerdiagnostik verwendet wird. Goldstandard ist ein direkter Virusnachweis mittels Real-Time PCR, alternativ kann ein Antigentest erfolgen [42]. Des Weiteren kann ein indirekter Virusnachweis in Form einer Antikörpertestung erfolgen [42].

Zudem kann im Rahmen der Diagnostik eine Bildgebung durchgeführt werden. Diese kann dazu dienen, eine Pneumonie und deren Schwere nachzuweisen. In der Regel wird eine konventionelle Röntgen-Thorax-Aufnahme durchgeführt, wobei eine CT-Aufnahme des Thoraxes ebenso möglich ist [42].

In der Röntgen-Thorax-Aufnahme einer COVID-Pneumonie finden sich häufig Milchglatrübungen und Konsolidierungen sowie bilaterale, periphere Infiltrate [45, 46]. Auch im CT finden sich häufig Milchglatrübungen, ein positives Bronchopneumogramm, Konsolidierungen sowie ein sogenanntes „Crazy paving“-Muster und meist sind bilaterale Lungenabschnitte betroffen [47-49].

1.2.5. Therapie und Prävention

Der Großteil der erkrankten Patienten weist nur eine leichte Symptomatik mit grippeähnlichen Symptomen auf. Diese Patienten können ambulant behandelt werden und erhalten die Anweisung, sich zuhause zu isolieren, um keine weiteren Personen anzustecken. Schwerer erkrankte Patienten werden in der Regel stationär aufgenommen. Momentan gibt es noch keine in Deutschland zugelassene spezifische medikamentöse COVID-Therapie (Stand: Juli 2021). Daher werden Patienten mit supportiven Maßnahmen behandelt, wozu zum Beispiel ein Vitalzeichen-Monitoring, eine Sauerstoffgabe oder ggf. eine prophylaktische Antibiose beim Verdacht auf eine sekundär bakterielle Infektion gehören. Stationäre COVID-Patienten sollten eine Thromboembolieprophylaxe erhalten [42]. Laut der S3-Leitlinie ist das Hauptziel der supportiven Therapie die Sicherstellung einer ausreichenden Oxygenierung ($SpO_2 \geq 90\%$) (Stand: Juli 2021) [42]. Bei Patienten mit respiratorischer Insuffizienz sollte zunächst mit einer nicht-invasiven Beatmung (NIV, CPAP, High-Flow-Sauerstofftherapie) begonnen werden [42]. Eine invasive Beatmung möchte man vermeiden, da sie unter anderem dauerhafte Lungenschädigungen sowie beatmungsassoziierte Pneumonien hervorrufen kann [18]. Bei einem schweren ARDS bzw. einer progredienten Verschlechterung der Hypoxämie müssen eine Intubation und eine invasive Beatmung jedoch trotzdem erwogen werden. Zur Kreislaufunterstützung werden ggf. Katecholamine verabreicht und als weitere Eskalation der Therapie

kann eine extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) in Erwägung gezogen werden.

Die medikamentöse Therapie beruht momentan auf einem antiviralen bzw. immunmodulatorischen Ansatz (Stand: Juli 2021) [42]. Laut der S3-Leitlinie zur stationären COVID-19-Therapie wurde eine Reduktion der Sterblichkeit bei einem schweren Verlauf bisher nur für Dexamethason und Tocilizumab nachgewiesen [42]. Remdesivir hat zwar im Juli 2020 eine bedingte Zulassung durch die EMA erhalten [14], jedoch spricht die deutsche S3-Leitlinie weder eine Empfehlung dafür noch dagegen aus [42].

Im Rahmen der Prävention stehen mittlerweile verschiedene Impfstoffe gegen SARS-CoV-2 zur Verfügung. In Deutschland wurde am 26.12.20 die erste Impfung verabreicht und zum jetzigen Zeitpunkt sind vier verschiedene Impfstoffe zugelassen (Stand: Juli 2021). Derzeit wurden weltweit ca. 3,4 Milliarden Impfdosen verabreicht (Stand: 15.07.21) [8]. In Deutschland wurden 46,4 % der Bevölkerung bereits vollständig geimpft (Stand: 20.07.21) [9].

1.2.6. Mortalität und Prognose

Mit 91.397 Verstorbenen unter 3.746.410 COVID-Fällen liegt in Deutschland die Mortalitätsrate für die bisherige Zeit der Pandemie bei 2,44% (Stand 20.07.21) [9]. Während der ersten COVID-Welle lag in Deutschland die Mortalitätsrate insgesamt bei 5,6% [25] und unter den hospitalisierten Patienten betrug sie 22-23% [25, 50].

Die Prognose ist in der Regel insbesondere bei jüngeren Menschen (<60 Jahre) gut [25]. Vor allem Kinder zeigen deutlich mildere Verläufe und eine bessere Prognose als ältere Patienten [51, 52]. Ein höheres Lebensalter ab ca. 60 Jahren hingegen ist einer der größten Risikofaktoren der Krankenhausmortalität [18, 25, 53-55] und insbesondere ältere Patienten in Pflegeheimen sind hinsichtlich eines kritisch kranken Verlaufs gefährdet [55]. Außerdem haben Männer ein höheres Risiko für einen schweren Verlauf [15-17]. Auch Personen mit folgenden Komorbiditäten und Risikofaktoren sind gefährdeter: Patienten mit Adipositas,

einer kardiovaskulären Erkrankung, einer chronischen Nieren-, Lungen-, Lebererkrankung, einem Diabetes mellitus, einer neurologischen oder psychiatrischen Erkrankung wie bspw. Demenz, einer malignen Erkrankung sowie Immunsupprimierte und Immungeschwächte [19, 56, 57]. Insgesamt spielt auch die Anzahl der Komorbiditäten eine Rolle, denn bereits zwei oder mehr Vorerkrankungen erhöhen ebenfalls das Mortalitätsrisiko [58]. Ein akutes Nierenversagen ist mit einem kritischeren Verlauf wie bspw. einem ARDS bzw. einem höheren Mortalitätsrisiko assoziiert [30, 32, 59-61]. Personen mit einem niedrigen sozioökonomischen Status [19] und laut der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie auch Raucher weisen ebenfalls ein erhöhtes Risiko für schwere Krankheitsverläufe und ein erhöhtes Mortalitätsrisiko auf [62, 63]. Des Weiteren geht auch eine Aufnahme auf die Intensivstation (ITS) innerhalb der ersten 7 Tage nach Symptombeginn [64], Dyspnoe [65] sowie asymptomatische Hypoxämie bei Aufnahme [66], ein erhöhter SOFA-Score [18] und verschiedene Laborparameter wie ein erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) oder D-Dimere [67] mit einem vermehrten Risiko einher.

Im Rahmen der COVID-19-Erkrankung kann es zudem zu Langzeitfolgen kommen. Patienten können zum einen unter dem oben genannten Long- bzw. Post-COVID-Syndrom leiden, zum anderen kann ein langer Aufenthalt auf der Intensivstation oder eine invasive Beatmung zu psychischen Problemen führen [68]. Eine invasive Beatmung kann außerdem zu einer dauerhaften beatmungsassoziierten Lungenschädigung wie zum Beispiel einer Lungenfibrose führen [69].

1.3. Bedeutung der Triage in Zeiten einer Pandemie

Eine Pandemie geht mit einer großen Zahl an erkrankten Patienten einher, was weltweit zu einer Überlastung der Gesundheitssysteme und einer Knappheit an medizinischen Ressourcen führen kann [70].

Knappheit an medizinischen Ressourcen bedeutet zum Beispiel, dass es an medizinischer Schutzausrüstung fehlt, dass Einmal-Produkte wie Masken mehrfach verwendet werden müssen oder dass Intensivbetten und Beatmungsgeräte nicht mehr ausreichen, um alle Patienten versorgen zu können [70]. Neben der genannten Materialknappheit kann es außerdem auch zu personellen Engpässen kommen. Dies kann dazu führen, dass es an ausreichend medizinisch geschultem Personal mangelt, das bspw. die Beatmungsgeräte bedienen kann. Grund für den Personalmangel ist zum einen, dass es grundsätzlich zu wenig Mitarbeiter für die große Zahl an COVID-Patienten gibt, und zum anderen, dass diese dann zum Teil auch selbst erkranken oder sich in Quarantäne begeben müssen [70].

Des Weiteren benötigen COVID-Patienten verglichen zu Patienten mit anderen Erkrankungen deutlich mehr Ressourcen. Damit ist bspw. eine invasive bzw. nicht-invasive Beatmung, aber auch ein längerer Krankenhausaufenthalt, eine aufwändigere Betreuung oder ein längerer Intensivaufenthalt gemeint [71, 72].

Dieser Mangel kann dazu führen, dass Patienten nicht ausreichend versorgt werden können, keine stationäre Behandlung erhalten oder dass das Klinikpersonal entscheiden muss, welcher Patient ein Bett oder ein Beatmungsgerät bekommt und welcher nicht [70, 73].

Dieses Szenario ist in vielen strukturschwächeren Ländern wie bspw. in Indien, wo oft nicht genügend Intensivbetten, Know-how und technische Geräte zur Verfügung stehen, aber zum Beispiel auch in europäischen Ländern wie Italien, zur Realität geworden [70, 74, 75].

In diesen Situationen ist es besonders wichtig, dass sich die Krankenhäuser optimal auf die Patienten vorbereiten und versuchen, eine faire und bestmögliche Verteilung ihrer Ressourcen zu ermöglichen. Eine gute Verteilung der Ressourcen maximiert das Überleben der Patienten im Vergleich zum Prinzip „first come, first serve“ und wirkt sich positiv auf die Überlebensrate von kritisch

kranken Patienten aus [76-78]. Emanuel et al. schlagen vor, vier Prinzipien zur Verteilung von Ressourcen in Zeiten der Knappheit zu berücksichtigen [70]. Eine davon lautet „Giving priority to the worst off“, was bedeutet, sich besonders auf die kritisch kranken Patienten zu konzentrieren, indem man beispielweise die Patienten triagiert.

Darüber hinaus ist eine solche Situation sehr belastend und traumatisch für das Klinikpersonal. Man sollte von Klinikern nicht erwarten, dass sie allein die Entscheidungen zur Ressourcen- und Kapazitätsverteilung treffen müssen. Es benötigt eine objektive Risikostratifizierung, die auf klaren, transparenten, von Expertenkomitees verabschiedeten, einheitlichen Leitlinien und Regeln beruht, sodass eine gerechte Triage und Verteilung der Krankenhausressourcen erfolgen und gleichzeitig der Entscheidungsdruck für einzelne Mitarbeiter verringert werden kann [75, 79]. Da aufgrund des oben erwähnten Personalmangels ggf. auch weniger qualifiziertes Personal die Ersteinschätzung vornehmen muss, ist auch in diesem Fall ein Tool zur objektiven Risikostratifizierung sehr wichtig.

Auf welchen Kriterien Risikostratifizierung beruht, wird kontrovers gesehen. Morrow et al. halten es für wichtig, die Wahrscheinlichkeit eines positiven Outcomes dem Mortalitätsrisiko des Patienten gegenüberzustellen, sowie die Lebensqualität, Langzeitmorbidity und die verbliebenen Lebensjahre nach der Erkrankung zu berücksichtigen. Im Falle einer Ressourcenknappheit sollten ihrer Meinung nach die Patienten profitieren, die die besten Chancen für ein gutes Outcome aufweisen [74].

Die American Geriatrics Society (AGS) hingegen ist der Meinung, man sollte Begriffe wie „zu erwartende Restlebensjahre“ oder „mögliche Lebenserwartung“ vermeiden, um Menschen nicht allein aufgrund des Alters bei der Therapie zu benachteiligen, sondern stattdessen auch auf Komorbiditäten achten [80]. Als Scoring-System eignet sich laut der AGS der SOFA-Score sehr gut, da er das Alter nicht berücksichtigt [79]. Außerdem gibt es bereits verschiedene Protokolle und Richtlinien. Ein Beispiel dafür ist das „North Carolina Protocol for Allocating Scarce Inpatient Critical Care Resources in a Pandemic“, welches den SOFA-

Score in Kombination mit einem Komorbiditätsscore empfiehlt, um die Patienten zu triagieren [81].

Insgesamt sind solche Triage-Tools nicht nur zur Objektivierung des Zustands der Patienten, sondern auch zur Differenzierung von kritisch kranken und weniger kritisch kranken Patienten sehr nützlich. Die frühzeitige Erkennung eines schwer erkrankten Patienten ist wichtig und kann zu einer Verbesserung des Outcomes führen [82, 83].

Auch als in Deutschland zu Beginn der Pandemie noch keine Antigen-Schnelltests zur Verfügung standen und das Ergebnis eines PCR-Testes zum Teil erst nach mehreren Tagen vorlag, kamen viele Menschen bereits beim geringsten Verdacht einer COVID-Infektion in die Notaufnahme. Aufgrund der großen Anzahl der Patienten war eine rasche Ersteinschätzung sowie eine frühzeitige Erkennung der kritisch kranken Patienten geboten [84].

1.4. Die Früherkennung kritisch kranker Patienten in der Notaufnahme

Zur Risikostratifizierung und Triage in Zeiten einer Pandemie gibt es verschiedene Möglichkeiten. Um die Triage in der Notaufnahme durchzuführen, kann das klinische Bild eines Patienten berücksichtigt werden. Zur Einschätzung und Objektivierung des Zustands eignen sich verschiedene Scores wie der bereits erwähnte SOFA-Score [74, 77]. Es können jedoch auch weitere Informationen wie das Alter, Komorbiditäten oder eine Dauermedikation hinzugezogen werden.

1.4.1. Scores

1.4.1.1. NEWS

NEWS ist die Abkürzung für National Early Warning Score und dabei handelt es sich um einen Score, der auf Vitalparametern basiert und 2012 vom „Royal College of Physicians“ herausgegeben wurde [85]. Der NEWS ist ein gut etablierter Risikoscore, der häufig in Krankenhäusern eingesetzt wird und setzt sich aus sieben verschiedenen Variablen zusammen. Dazu zählen die Atemfrequenz, die Sauerstoffsättigung, die Körpertemperatur, der systolische Blutdruck, die Herzfrequenz, der Bewusstseinszustand und ob der Patient eine zusätzliche Sauerstoffgabe benötigt [85]. Der NEWS eignet sich als Frühwarnscore zur Vorhersage kritischer Endpunkte, denn er korreliert bereits zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme gut mit einem kritischen Verlauf sowie mit der Krankenhausmortalität, insbesondere bei Patienten mit respiratorischer Symptomatik [86-90]. Auch für COVID-Patienten erwies er sich bereits als geeigneter Frühwarnscore [53, 91, 92].

2017 wurde eine neue, überarbeitete Version des NEWS veröffentlicht, der NEWS2 [93]. Er unterscheidet sich vom ursprünglichen Score lediglich darin, dass er eine zusätzliche O₂-Skala beinhaltet, welche bei Patienten mit einer mittels BGA bestätigten hyperkapnischen respiratorischen Insuffizienz verwendet werden soll [93]. Für alle anderen Patienten wie beispielsweise

Patienten mit hypoxisch respiratorischem Versagen soll weiterhin die alte O₂-Skala verwendet werden und in diesem Fall entspricht der NEWS2 dann dem ursprünglichen NEWS [93].

Der berechnete NEWS-Wert wird einer von drei Risikokategorien zugeordnet. Die maximale Punktzahl liegt bei 20 Punkten [85].

- NEWS 0-4: niedriges Risiko
- NEWS 5-6 oder 3 Punkte für einen Parameter: mittleres Risiko
- NEWS \geq 7: hohes Risiko

Je nach Kategorie lassen sich das klinische Risiko und Handlungsempfehlungen ableiten. Patienten mit einem hohen NEWS-Wert sollten ein regelmäßiges oder kontinuierliches Monitoring erhalten, das Klinikpersonal sollte diese Patienten wachsam beobachten und ggf. auch weitere Schritte einleiten [85].

1.4.1.2. SOFA-Score

Der Begriff SOFA-Score steht abgekürzt für „Sequential Organ Failure Assessment“-Score [94]. Er wurde von der „Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine“ entwickelt, 1996 veröffentlicht und dient dazu, Organdysfunktionen bzw. Organversagen bei kritisch kranken Patienten zu beschreiben [94, 95]. Zur Berechnung des SOFA-Scores werden sechs Parameter berücksichtigt, welche aus dem Horowitz-Quotient (paO_2/FiO_2), der Glasgow Coma Scale (GCS), dem mittleren arteriellen Blutdruck (MAD) bzw. der Gabe von vasoaktiven Substanzen, sowie dem Thrombozyten-, dem Bilirubin- und dem Kreatinin-Level bestehen und zu einem Punktwert aufaddiert werden, welcher eine Spanne von 0-24 Punkten umfasst [95]. Der SOFA-Score wird häufig auf Intensivstationen zum Patientenmonitoring eingesetzt, da er sich gut zur Vorhersage eines kritisch kranken Verlaufs eignet, insbesondere bei Sepsis-Patienten [89]. Zudem korreliert ein hoher SOFA-Score mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko [94, 96]. Für COVID-19-Patienten wurde ebenfalls beobachtet, dass ein hoher SOFA-Score bei Aufnahme mit einem

erhöhten Mortalitätsrisiko korreliert und daher kann der SOFA-Score auch für diese Patienten als Vorhersagescore eingesetzt werden [18, 58, 97, 98].

1.4.1.3. ISARIC-4C-Mortality-Score

Der 4C-Mortality-Score wurde im Jahr 2020 von dem „Coronavirus Clinical Characterisation Consortium“ des „International Severe Acute Respiratory and emerging Infections Consortium“ (ISARIC-4C) der WHO entwickelt [99]. Der Score wurde in einer prospektiven klinischen Studie mit 57.824 an COVID-19 erkrankten Studienteilnehmern erarbeitet, die stationär im Krankenhaus aufgenommen worden waren. Der 4C-Mortality-Score wurde explizit für die Vorhersage der Krankenhausmortalität von COVID-Patienten entwickelt. Er setzt sich aus den acht Parametern Alter, Geschlecht, Anzahl an Komorbiditäten, Atemfrequenz, periphere Sauerstoffsättigung (SpO_2), GCS, Harnstoffkonzentration und CRP-Konzentration zusammen [99]. Er weist eine gute Korrelation mit der Mortalität auf, ist hinsichtlich der Risikoeinschätzung vergleichbar mit anderen Scores und kann daher in Krankenhäusern zur Risikostratifizierung von COVID-Patienten eingesetzt werden [99-101].

Der berechnete 4C-Mortality-Score kann in vier verschiedene Risikogruppen eingeteilt werden und eine Maximalpunktzahl von 21 Punkten annehmen [99]:

- 0-3 Punkte: niedriges Risiko (Mortalitätsrisiko: 1,2%)
- 4-8 Punkte: mittleres Risiko (9,9%)
- 9-14 Punkte: hohes Risiko (31,4%)
- ≥ 15 Punkte: sehr hohes Risiko (61,5%)

1.4.2. Weitere Kriterien zur Früherkennung kritisch kranker Patienten

Zur Früherkennung kritisch kranker Patienten bei der stationären Aufnahme können zusätzlich zu den oben genannten Scores alle Parameter hinzugezogen werden, die als Risikofaktoren für einen schweren Verlauf gelten. Dazu zählen wie bereits erwähnt ein höheres Alter, das männliche Geschlecht, das Symptom Dyspnoe, Komorbiditäten und verschiedene Laborparameter wie beispielsweise CRP oder Werte wie Kreatinin und Harnstoff, die auf ein akutes Nierenversagen hinweisen können [26, 66]. Einige dieser Faktoren werden jedoch auch bereits im Rahmen der Scores berücksichtigt.

Teilt man den arteriellen Sauerstoffpartialdruck (paO_2) durch die inspiratorische Sauerstoff-Fraktion (FiO_2) erhält man den sogenannten Oxygenierungsindex bzw. Horovitz-Quotient [102]. Er dient der Beschreibung der Lungenfunktion, ist ein Maß für den Schweregrad einer Oxygenierungsstörung und liegt physiologisch in einem Bereich von ≥ 350 mmHg [102]. Da der paO_2/FiO_2 den pulmonalen Zustand eines Patienten widerspiegelt, kann er ebenfalls zur Einschätzung eines kritisch kranken Verlaufs hinzugezogen werden. Er korreliert bei COVID-Patienten mit einem kritischen Verlauf und dem Mortalitätsrisiko [103-105]. Zudem lässt sich der Schweregrad eines ARDS anhand des Horovitz-Quotienten einteilen [106]. Gemäß der Berlin-Definition von 2012 entspricht ein Horovitz-Quotient von 201-300 mmHg einem milden ARDS, ein Quotient von ≤ 200 mmHg einem moderaten und ≤ 100 mmHg einem schweren ARDS [106].

Der Einsatz eines Nierenersatzverfahrens sowie die Gabe der vasoaktiven Substanzen Noradrenalin oder Vasopressin sprechen ebenfalls für einen kritischen Verlauf.

1.5. Fragestellung

Zum Zeitpunkt des Studienbeginns gab es kaum Vorhersagemodelle, die für die COVID-19-Erkrankung validiert worden waren. Nach kurzer Zeit waren zwar einige neue, spezifische Vorhersagemodelle für COVID-19 entwickelt worden und auch bekannte Modelle waren untersucht worden, allerdings mangelte es an einer ausreichenden Analyse und Validierung [107].

Daher lautet die Fragestellung: Gibt es Möglichkeiten, bereits anhand des klinischen Befundes zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme eines COVID-19-Patienten eine Vorhersage über den Verlauf und das Outcome des Patienten zu treffen? Wenn ja, welche Scores und Modelle eignen sich hierfür am besten und wie genau ist deren Vorhersagekraft?

2. Material und Methoden

2.1. Studiensetting

Diese klinisch-retrospektive Studie wurde in der zentralen Notaufnahme des Zollernalb Klinikums Balingen durchgeführt. Das Zollernalb Klinikum ist an den beiden Standorten Albstadt und Balingen, die im Zollernalbkreis liegen, vertreten und ein Lehrkrankenhaus der Universität Tübingen. Beide Häuser weisen zusammen eine Kapazität von über 450 Betten auf. Während der ersten Welle der Corona-Pandemie im Frühjahr des Jahres 2020 war der Zollernalbkreis im Vergleich zu anderen Landkreisen stark betroffen und viele Patienten mussten stationär aufgenommen werden [108-111]. Um eine räumliche Trennung der an COVID-19 erkrankten Patienten von den restlichen Patienten zu schaffen, wurden diese an den Standort Balingen verlegt, sofern ein Transport möglich war. Dort war eine Clinical Decision Unit (DCU) eingerichtet worden, welche als erste Aufnahmestelle für alle COVID-Verdachtsfälle diente. In der DCU Balingen wurden die Patienten ersteingeschätzt, es wurde eine klinische Untersuchung sowie eine Erstdiagnostik durchgeführt, ggf. eine Sauerstoffgabe oder Therapie mit Antibiotika eingeleitet, sowie darüber entschieden, ob eine stationäre Aufnahme erfolgen sollte. Die Daten, die dort zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme der Patienten erhoben wurden, sowie der Krankenhausverlauf der Patienten wurden in dieser Studie retrospektiv ausgewertet.

Aufgrund des oben genannten Vorgehens ist ein Großteil der Studienpopulation im Krankenhaus Balingen behandelt worden, wobei Patienten aus beiden Häusern zur Studienpopulation zählen.

Die zuständige Ethikkommission des Zollernalb Klinikums ist die Ethikkommission des Universitätsklinikums Tübingen. Die vorliegende Studie wurde durch diese unter der Projektnummer 371/2020BO genehmigt.

2.2. Studienpopulation

Bei der Studienpopulation handelt es sich um alle Patienten, die im Zeitraum vom 01.01.2020 bis zum 31.05.2020 stationär im Zollernalb Klinikum aufgenommen worden waren und in der Haupt- oder Nebendiagnose die ICD-10-Codierung U7.1 oder U7.2 erhalten haben. Die Suche im Krankenhausinformationssystem ergab 1135 Fallnummern.

Die ICD-10-Codierung U07.1 steht für „COVID-19, Virus nachgewiesen“. Diese Codierung wird Patienten zugeordnet, bei denen das SARS-CoV-2-Virus durch einen positiven Labortest nachgewiesen wurde. U07.2 bedeutet „COVID-19, Virus nicht nachgewiesen“. Diese Codierung wird an Patienten vergeben, die entweder keinen oder einen negativen Labortest aufwiesen, deren COVID-19-Erkrankung jedoch klinisch-epidemiologisch gestellt wurde. Als Labortest wurde in dieser Studie für alle Patienten routinemäßig ein PCR-Test durchgeführt.

2.2.1. Einschlusskriterien

- Ein stationärer Aufenthalt im Zollernalb Klinikum.
- Der stationäre Aufenthalt war während des Zeitraums 01.01. - 31.05.2020.
- Der Patient war am Tag der Aufnahme mindestens 18 Jahre alt.
- Der Patient wies eine laborchemisch oder klinisch-epidemiologisch gesicherte COVID-19-Diagnose auf und wurde auch aufgrund der COVID-19-Symptomatik stationär aufgenommen.

Es wurden lediglich Patienten miteingeschlossen, die auch tatsächlich auf eine Station verlegt worden waren. Patienten, die über mehrere Stunden beispielsweise in der Tagesklinik überwacht und anschließend wieder entlassen worden waren, wurden von der Studie ausgeschlossen.

Für Patienten mit laborchemisch gesicherter COVID-Diagnose musste ein PCR-Test vorliegen, der innerhalb der letzten 14 Tage vor der stationären Aufnahme, am Tag der Aufnahme oder während des Krankenhausaufenthaltes positiv

ausgefallen ist. Ein positiver PCR-Test außerhalb dieses Zeitraumes wurde nicht berücksichtigt.

Bei Patienten mit einem negativen PCR-Test konnte die Diagnose auch klinisch-epidemiologisch gestellt werden. Hierfür musste der Patient eindeutige klinische und radiologische Zeichen einer SARS-CoV-2-Infektion aufweisen. Dazu zählte zum einen eine charakteristische COVID-Symptomatik und zum anderen eine COVID-typische radiologische Bildgebung (Röntgen-Thorax oder CT-Thorax). Diese ist auch bei negativem PCR-Test ein starker Hinweis auf eine COVID-Infektion [112]. Patienten mit einer regelrechten Bildgebung des Thorax wurden von der Studie ausgeschlossen. Des Weiteren durften keine anderen möglichen Ursachen für die oben genannten klinischen und radiologischen Zeichen infrage kommen. Konnte ein anderer Keim wie zum Beispiel *Streptococcus pneumoniae* nachgewiesen werden, der diese Symptomatik erklären könnte, wurde der Patient ebenfalls von der Studie ausgeschlossen.

Des Weiteren entsprachen nur die COVID-Patienten den Einschlusskriterien, die sich mit einer COVID-Symptomatik im Krankenhaus vorstellten und aufgrund dieser auch stationär aufgenommen wurden. Patienten, die zwar positiv auf das SARS-CoV-2-Virus getestet worden waren, jedoch an keinen oder nur milden Symptomen litten und aufgrund anderer Ursachen wie zum Beispiel einem Sturz oder einem Schlaganfall aufgenommen worden waren, wurden ausgeschlossen. Auch Patienten, die zunächst asymptomatisch waren, aus anderen Gründen aufgenommen wurden und erst im Laufe des Aufenthaltes eine COVID-typische Symptomatik entwickelt haben, wurden nicht berücksichtigt.

2.2.2. Ausschlusskriterien

- Eine ambulante Versorgung ohne stationäre Aufnahme.
- Der stationäre Aufenthalt lag außerhalb des Zeitraums 01.01. - 31.05.1010.
- Der Patient hatte am Tag der Aufnahme das 18. Lebensjahr noch nicht vollendet.
- Ein Patient war mehrmals unter verschiedenen Fallnummern im Kollektiv vertreten.
- Der Patient wies eine laborchemisch oder klinisch-epidemiologisch gesicherte COVID-19-Diagnose auf, litt jedoch an einem milden oder asymptomatischen Verlauf und wurde nicht aufgrund der COVID-Symptomatik stationär aufgenommen.
- Der Patient hatte weder eine laborchemisch noch eine klinisch-epidemiologisch gesicherte COVID-Erkrankung.

Da die Suche nach oben genannten Kriterien nach Fallnummern erfolgt war, waren manche Teilnehmer mehrmals unter verschiedenen Fallnummern im Kollektiv vertreten. Dies war der Fall, wenn ein Patient im definierten Zeitraum mehrere Male stationär aufgenommen und ihm der Code U7.1 oder U7.2 zugeordnet worden war. Nach Überprüfung der Krankengeschichte stellte sich jedoch heraus, dass Patienten, die im ersten Aufenthalt eine COVID-Diagnose erhalten hatten, bei den weiteren Aufenthalten fälschlicherweise erneut mit U7.1 bzw. U7.2 codiert wurden, obwohl sie aufgrund anderer Erkrankungen aufgenommen worden waren. Dementsprechend wurde lediglich die Fallnummer des „COVID-Aufenthaltes“ beibehalten, sodass jede Person nur einmal im Kollektiv vertreten war.

2.2.3. Zusammenstellung der Studienpopulation

Im ersten Schritt wurden alle Personen unter 18 Jahren sowie alle Patienten, die mehrmals im Kollektiv vertreten waren, aus den oben genannten 1135 Fällen ausgeschlossen. Übrig geblieben sind 1087 Teilnehmer, welche mittels der Ein- und Ausschlusskriterien auf Studientauglichkeit überprüft und ggf. ausgeschlossen wurden. Von den restlichen 361 Patienten waren in 31 Fällen keine Vitalparameter bei der Aufnahme dokumentiert worden, weshalb diese ebenfalls nicht in das Kollektiv aufgenommen werden konnten.

Abschließend betrug die Größe des Patientenkollektivs 330 Teilnehmer.

Im Vorhinein war eine statistische Beratung zur Fallzahlplanung durch Herrn Jacoby vom Institut für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie der Universität Tübingen erfolgt. Die Beratung ergab, dass eine möglichst hohe Fallzahl von etwa 300-400 Patienten wünschenswert sei. Diese Fallzahl konnte somit erreicht werden.

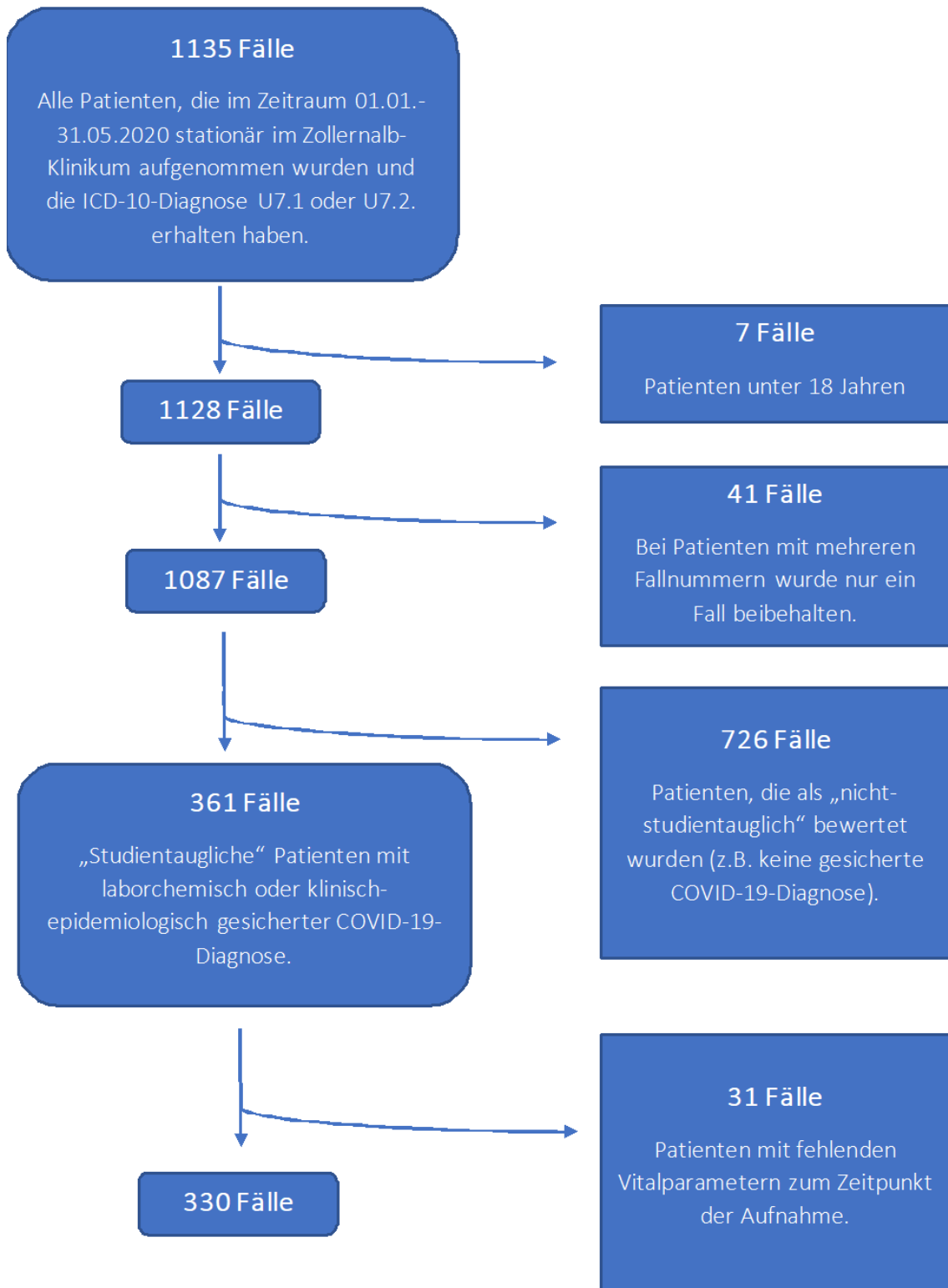


Abbildung 1: Zusammensetzung der Studienpopulation

2.3. Datenerhebung

Für die finalen 330 Studienteilnehmer erfolgte eine retrospektive Datenerhebung. Zur Datenerhebung wurde eine Datenbank mithilfe des Programms Access (Fa. Microsoft, Office 365) angelegt. Anschließend wurden die Patientenakten der Teilnehmer gesichtet, welche im digitalen Krankenhausinformationssystem (Fa.: SAP) zu finden waren. Für die weitere Erhebung der Daten wurden das Programm der Notaufnahme ERPath (Fa. eHealth-Tec), das Programm der Intensivstation PDMS (Fa. Meierhofer) sowie das Laborprogramm H&S (Fa. Limbach Gruppe SE) hinzugezogen.

Die fertige Datenbank wurde nun in das Programm Excel (Fa.: Microsoft, Office 365) exportiert, welche als Grundlage der Auswertung diente.

2.4. Klinisches Bild bei der stationären Aufnahme

Im Folgenden werden die Parameter erläutert, die den Zustand des Patienten zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme beschreiben.

2.4.1. Symptomatik

Bei der stationären Aufnahme der Patienten wurde eine Anamnese erhoben und verschiedene Symptome erfasst. Im Rahmen der Studie werden folgende vier Symptome genauer untersucht:

- Dyspnoe
- Husten
- Gliederschmerzen
- Fieber

Es waren nicht alle vier Symptome für jeden Patienten dokumentiert worden. Dies wird jedoch in der anschließenden Auswertung berücksichtigt. Fieber wurde in dieser Studie als eine Körpertemperatur von 38°C oder höher definiert.

2.4.2. Vitalparameter

Bei der stationären Aufnahme wurden verschiedene Vitalparameter routinemäßig vom medizinischen Pflegepersonal erhoben und im Rahmen der Studie anschließend in die Datenbank übernommen:

- Atemfrequenz (Atemzüge pro Minute)
- Systolischer und diastolischer Blutdruck (mmHg)
- Herzfrequenz (Schläge pro Minute)
- Periphere Sauerstoffsättigung (%)
- Sauerstoffbedarf (ja/nein)
- Temperatur (°C)
- Vigilanz
 - Alert (A): vigilant
 - Voice, pain, unresponsive (V, P, U): vigilanzgemindert
 - GCS: 3-15 Punkte

Des Weiteren wurden anhand der oben erhobenen Vitalparameter folgende Werte berechnet:

- MAD (mmHg)
- paO_2/FiO_2 (mmHg)

Der mittlere arterielle Druck (MAD) wurde wie folgt berechnet [113]:

$$MAD = \frac{2 \times (\text{diastolischer RR}) + \text{systolischer RR}}{3}$$

Der paO_2 und der FiO_2 waren bei der Aufnahme nicht gemessen worden und mussten daher anhand des folgenden Schemas bestimmt werden (für $n=330$). Für den FiO_2 wurden je nach Art der O_2 -Gabe die folgenden Werte eingesetzt [114]:

- Bei Spontanatmung = 0,21
- Bei O_2 -Gabe über eine Nasensonde = 0,3
- Bei O_2 -Gabe über eine Maske mit Reservoir/ CPAP = 0,5
- Bei endotracheal intubierten Patienten der jeweils abgeleitete FiO_2

Der paO_2 wurde aus der peripheren Sauerstoffsättigung (SpO_2) abgeleitet, welche für alle Patienten dokumentiert worden war. Für die Umrechnung wurde untenstehende Tabelle verwendet, welche im Rahmen der EPIC II-Studie von Vincent et al. herausgegeben worden war [115].

Tabelle 1: Abgeleitete paO_2 -Werte aus SpO_2 -Werten nach Vincent et al. [116]

SpO_2 (%)	paO_2 (mmHg)
80	44
81	45
82	46
83	47
84	49
85	50
86	52
87	53
88	55
89	57
90	60
91	62
92	65
93	69
94	73
95	79
96	86
97	96
98	112
99	145

Für Sauerstoffsättigungswerte kleiner als 80% wurde ebenfalls 44mmHg eingesetzt. Für den Wert 100% wurde 145 mmHg angenommen.

2.4.3. Laborparameter

In der DCU wurde routinemäßig Blut abgenommen und laborchemische Parameter bestimmt. Folgende Werte werden im Rahmen der Studie untersucht und sind notwendig, um den SOFA- sowie den 4C-Mortality-Score zu berechnen:

- Thrombozyten ($10^3/\mu\text{l}$)
- Gesamt-Bilirubin (mg/dl)
- Kreatinin (mg/dl)
- Harnstoff (mg/dl)
- CRP (mg/dl)

2.4.4. NEWS

Der NEWS war zwar in der Notaufnahme routinemäßig erfasst und im Aufnahmebericht dokumentiert worden, allerdings fielen im Rahmen der Studie fehlende oder falsch berechnete Score-Werte auf. Daher wurde er anhand der dokumentierten Vitalparameter für alle Patienten neu berechnet. Für die spätere Auswertung wurde der neu berechnete NEWS verwendet.

Pro Parameter werden 0-3 Punkte vergeben und aufsummiert. Der Score kann Werte zwischen 0 und 20 Punkten annehmen und wird wie folgt berechnet [85]:

Tabelle 2: Berechnung des NEWS-Werts nach dem Royal College of Physicians [85]

Punkte:	3	2	1	0	1	2	3
Atemfrequenz (min ⁻¹)	≤ 8		9-11	12-20		21-24	≥ 25
Sauerstoffsättigung (%)	≤ 91	92-93	94-95	≥96			
Sauerstoffgabe		Ja		Nein			
Temperatur (°C)	≤ 35,0		35,1-36,0	36,1-38,0	38,1-39,0	≥ 39,1	
Systolischer Blutdruck (mmHg)	≤ 90	91-100	101-110	111-219			≥ 220
Herzfrequenz (min ⁻¹)	≤ 40		41-50	51-90	91-110	111-130	≥ 131
Vigilanz				A			V, P, U

2.4.5. SOFA-Score

Der SOFA-Score wurde nicht im Rahmen der routinemäßigen Aufnahme berechnet und musste daher im Nachhinein erhoben werden. Er setzt sich aus sechs Parametern zusammen, wobei pro Parameter 0-4 Punkte vergeben werden. Der Score kann insgesamt 0-24 Punkte annehmen und wird wie folgt berechnet [95]:

Tabelle 3: Berechnung des SOFA-Scores nach Vincent et al. [95]

Punkte:	0	1	2	3	4
paO ₂ /FiO ₂ (mmHg)	≥ 400	300-399	200-299 oder ≤199 und nicht beatmet	100-199 und beatmet	< 100 und beatmet
Thrombozyten (10 ³ /µl)	≥ 150	100-149	50-99	20-49	<20
GCS	15	13-14	10-12	6-9	<6
Bilirubin (mg/dl)	<1,2	1,2-1,9	2,0-5,9	6,0-11,9	≥12
MAD oder Gabe von vasoaktiven Substanzen*	Keine Hypotonie	MAP <70	Dopamin ≤5 oder Dobutamin (jede Dosis)	Dopamin >5, Adrenalin ≤0,1 oder Nor-adrenalin ≤0,1	Dopamin >5, Adrenalin >0,1 oder Nor-adrenalin >0,1
Kreatinin (mg/dl)	<1,2	1,2-1,9	2,0-3,4	3,5-4,9	≥5

* Dosierung ist in µg/kg/min angegeben und vasoaktive Substanz muss für mindestens 1 Stunde gegeben worden sein

Die meisten Parameter waren im Rahmen der Routineuntersuchung bereits aufgenommen worden (GCS, Thrombozyten, Bilirubin, Kreatinin) oder konnten im Nachhinein nach obigem Schema berechnet werden (MAD, paO₂/FiO₂). Die Gabe von vasoaktiven Substanzen konnte anhand der Aufnahmeberichte ermittelt werden.

2.4.6. ISARIC-4C-Mortality-Score

Der 4C-Mortality-Score wurde ebenfalls nicht routinemäßig bei der Aufnahme berechnet, sondern im Nachhinein aus den dokumentierten Werten erhoben. Zur Berechnung des 4C-Mortality-Scores werden acht Parameter berücksichtigt. Pro Parameter werden 0-7 Punkte vergeben, weshalb der Score Werte zwischen 0 und 21 Punkten annehmen kann. Die Berechnung lautet wie folgt [99]:

Tabelle 4: Berechnung des 4C-Mortality-Scores nach Knight et al. [99]

Punkte:	0	1	2	3	4	6	7
Alter (Jahre)	<50		50-59		60-69	70-79	≥80
Geschlecht	Weiblich	Männlich					
Anzahl an Vorerkrankungen	0	1	2				
Atemfrequenz (min ⁻¹)	<20	20-29	≥30				
Periphere SpO ₂ bei Raumluft (%)	≥92		<92				
GCS	15		<15				
Harnstoff (mmol/l)	<7	7-14		>14			
CRP (mg/l)	<50	50-99	≥100				

Die Parameter Alter, Geschlecht, Atemfrequenz, SpO₂, GCS, Harnstoff und CRP wurden bereits routinemäßig bei Aufnahme erhoben und konnten direkt aus der Datenbank übernommen werden. Zu den berücksichtigten Vorerkrankungen zählen die Komorbiditäten des Charlson-Komorbiditätsindex (CCI) sowie die Diagnose Adipositas [99, 117]. Dementsprechend fallen unter den Punkt „Anzahl an Vorerkrankungen“ folgende Erkrankungen:

- Chronische Herzerkrankungen
- Chronische Lungenerkrankungen (ausgenommen Asthma)
- Chronische Nierenerkrankungen (erwartete GFR ≤30)
- Leichte bis schwere Lebererkrankungen
- Demenz
- Chronische neurologische Erkrankungen (zerebrovaskuläre Erkrankungen, Hemiplegie)

- Kollagenosen
- Diabetes mellitus
- HIV/AIDS
- Maligne Erkrankungen
- Adipositas

Die Anzahl der Vorerkrankungen wurde anhand der digitalen Krankenakte erhoben.

2.5. Zielkriterien

Zu den Zielkriterien zählen in dieser Studie alle Ereignisse, die zur Unterscheidung von kritisch kranken und weniger kritischer kranken Patienten dienen. Das primäre Zielkriterium ist in diesem Fall die Krankenhausmortalität. Weitere wichtige Endpunkte dieser Studie sind die 48-Stunden-Mortalität, eine Aufnahme auf die Intensivstation während des gesamten Krankenhausaufenthaltes sowie innerhalb von 48 Stunden nach der Aufnahme. Weitere Zielkriterien werden im Folgenden genauer aufgezählt:

2.5.1. Krankenhausaufenthalt und -verlauf

- Krankenhausverweildauer (Tage)
 - Aufnahmedatum
 - Entlassdatum bzw. Datum, an dem der Patient verstorben ist
- Krankenhausmortalität
- 48-Stunden-Mortalität
- Verlegung zur ECMO
- Verlegung auf die Intensivstation
- Verlegung auf die Intensivstation innerhalb von 48 Stunden
- Mortalität auf der Intensivstation
- Beatmungspflicht
- Kritisch krank (Krankenhausmortalität + Intensiv-Aufnahme)

Die Krankenhausverweildauer wurde anhand des Aufnahmedatums und des Entlassdatums bzw. des Tages der Verlegung in ein anderes Krankenhaus oder des Versterbens eines Patienten berechnet. 48-Stunden-Mortalität bedeutet, dass der Patient innerhalb von 48 Stunden nach der stationären Aufnahme verstorben ist. Beginn dieser 48 Stunden ist der Zeitpunkt der Messung der Vitalparameter in der Notaufnahme bzw. DCU. Diese Uhrzeit ist zuverlässig für alle Patienten dokumentiert worden. Die Aufnahme auf die Intensivstation innerhalb von 48 Stunden wurde nach dem gleichen Schema erhoben.

Die Endpunkte der Patienten, die zur ECMO verlegt wurden, sind bekannt und konnten daher in die Auswertung miteinbezogen werden. Der Endpunkt „kritisch kranker Verlauf“ ist ein zusammengesetzter Endpunkt aus Krankenhausmortalität und/ oder Aufnahme auf die Intensivstation.

2.5.2. Aufenthalt auf der Intensivstation

Bei Patienten, die auf die Intensivstation verlegt worden sind, wurden weitere Parameter erfasst. Diese sollen den Aufenthalt auf der Intensivstation und den dortigen Verlauf genauer charakterisieren und eine Unterscheidung zwischen den kritisch kranken und weniger kritisch kranken Intensivpatienten erlauben. Dabei handelt es sich um folgende Parameter:

- Intensivverweildauer
 - Aufnahmezeitpunkt auf die Intensiv
 - Tag der Entlassung von der Intensivstation bzw. Datum, an dem der Patient verstorben ist
- Beatmungspflicht
 - Beatmungsdauer gesamt (innerhalb der Gruppe der Beatmungspflichtigen)
 - Beatmungsdauer invasiv gesamt (innerhalb der Gruppe der Beatmungspflichtigen)
- Minimaler paO_2 / FiO_2 (kleinster Horowitz-Quotient)
- Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie
- Notwendigkeit einer Noradrenalin-Gabe
- Notwendigkeit einer Vasopressin-Gabe

Die Intensivverweildauer wurde entweder durch die Verlegung auf Normalstation, den Tod des Patienten oder eine Verlegung in ein anderes Krankenhaus begrenzt. Zu den beatmungspflichtigen Patienten zählen alle, die nicht-invasiv oder invasiv beatmet wurden. Zur gesamten Beatmungsdauer zählt sowohl die invasive als auch die nicht-invasive Beatmungsdauer.

Bei den Intensivpatienten wurde im Verlauf der Horovitz-Quotient regelmäßig gemessen. Der kleinste gemessene Wert während des Intensiv-Aufenthaltes wurde dann aus der Patientenakte übernommen und musste nicht nach obigem Schema berechnet werden.

Die Punkte Nierenersatzpflicht und Noradrenalin- bzw. Vasopressin-Gabe beziehen sich auf den gesamten Aufenthalt auf der Intensivstation.

2.6. Weitere Parameter

Persönliche Angaben:

- Alter am Tag der Aufnahme
- Geschlecht (m/w/d)
- Körpergewicht
- Körpergröße

Sowohl Körpergewicht als auch -größe waren bei einem Großteil der Patienten nicht dokumentiert worden und konnten daher bei der Auswertung nicht berücksichtigt werden.

Sonstiges:

- Palliativtherapie
- COVID-Diagnose
- Raucherstatus
 - Dauer des Rauchens (Jahre)
 - Menge des Rauchens (py)

Zum einen wurde erfasst, ob ein Patient zum Zeitpunkt der Aufnahme oder im Laufe des Aufenthaltes eine palliative Therapie erhalten hat, zum anderen wurde dokumentiert, ob die COVID-Diagnose laborchemisch oder klinisch-epidemiologisch gesichert worden war. Des Weiteren wurden der Raucherstatus sowie die Dauer und Menge des Rauchens erfasst. Allerdings war hier der Anamnesebericht häufig lückenhaft, sodass dieser Punkt nicht ausgewertet werden kann.

Vorerkrankungen:

Die Vorerkrankungen wurden mittels folgender Kategorien erfasst:

- Herz-Kreislauf-Erkrankungen
 - Arterielle Hypertonie
 - Koronare Herzkrankheit (KHK)
 - Herzinsuffizienz
- Lungenerkrankung
 - Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD)
 - Asthma
- Nierenerkrankung
 - chronische Niereninsuffizienz
- Diabetes mellitus
- Malignom-Erkrankung
- Rheumatische Erkrankung
- Immunsuppression
- Sonstige Erkrankungen (z.B. Z. n. Apoplex, Hyper- oder Hypothyreose, etc.)

Die jeweiligen Vorerkrankungen der Patienten wurden aus dem Aufnahme- bzw. Entlassbrief der Patienten entnommen. Einige übergeordnete Kategorien wie bspw. die Herzkreislauf-Erkrankung werden in Unterkategorien genauer spezifiziert. Patienten, die zum Beispiel an Asthma leiden, fallen unter die Punkte „Lungenerkrankung“ und „Asthma“. Patienten mit einer Lungenfibrose fallen nur unter den Punkt „Lungenerkrankung“. Leidet der Patient an einer Erkrankung, die in keine andere Kategorie passt, wird diese unter „Sonstige Erkrankungen“ erfasst.

Medikamente:

Die Medikamente werden mittels folgender Kategorien erfasst:

- ACE-Hemmer
- AT₁-Rezeptorantagonisten
- Sonstige Antihypertensiva
- Metformin
- Sonstige Dauermedikation

Die Medikamente, die unter diesem Punkt erfasst werden, wurden von den Patienten als Dauermedikation vor der stationären Aufnahme eingenommen. Zu den sonstigen Antihypertensiva zählen alle blutdrucksenkenden Medikamente, die nicht zu der Gruppe der ACE-Hemmer bzw. AT₁-Rezeptorantagonisten gehören, also zum Beispiel Beta-Blocker oder Calciumkanalantagonisten.

2.7. Auswertung

2.7.1. Datendokumentation

Die Datendokumentation erfolgte wie bereits oben erwähnt mithilfe der Programme Access und Excel (Fa. Microsoft). Während des Aufbaus der Datenbank mit Access konnte noch keine Anonymisierung erfolgen, da die Datenerhebung noch nicht abgeschlossen war. Ab dem Zeitpunkt, an dem die Datenerhebung beendet worden war, wurden alle Daten pseudonymisiert und nur noch in dieser anonymisierten Form für die weitere Auswertung verwendet.

2.7.2. Statistische Analyse

Die statistische Auswertung wurde mithilfe des Programms JMP 15 (Fa.: SAS) durchgeführt. Eine Beratung zur statistischen Auswertung ist durch Herrn Jacoby vom Institut für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie der Universität Tübingen erfolgt.

Im Rahmen der deskriptiven Statistik wurde eine Analyse der Variablen durchgeführt. Für die nominalen und ordinalen Variablen wurde die Anzahl der Patienten sowie die prozentuale Verteilung erhoben. Für die numerischen Variablen wurden der Median, der Interquartilabstand, die Quantilen, das Minimum und Maximum, der Mittelwert sowie die Standardabweichung und das 95-% Konfidenzintervall berechnet.

Ein Vergleich von zwei Gruppen wurde für die dichotomen, nominalen Variablen mithilfe des Chi-Quadrat-Tests nach Pearson bzw. bei kleinen Stichproben mithilfe des Fisher's Exakt Tests durchgeführt. Bei den numerischen Variablen wurde hierfür zunächst mithilfe des Shapiro-Wilk-Tests bestimmt, ob es sich um eine Normalverteilung handelt. War dies der Fall, wurde als Hypothesentest der t-Test verwendet. In allen anderen Fällen wurde der Mann-Whitney-U angewendet. Das Signifikanzniveau betrug $p < 0,05$.

Mittels nominal logistischer Regressionsanalyse wurden für verschiedene Parameter die jeweilige Odds ratio (OR) berechnet.

Zur Beurteilung der Modellgüte der Scores und deren Vergleich wurden Receiver-Operationscharakteristiken (ROC) erstellt sowie die jeweilige Area under the curve (AUC) der ROC und deren 95%-Konfidenzintervall (95%-KI) berechnet. Nimmt die AUC den Wert 0,5 an, ist dies der schlechteste Wert, 1,0 entspricht einem perfekten Vorhersagewert [118]. Dieser Teil der Auswertung wurde mit SPSS 27 (Fa. IBM Statistics) durchgeführt.

Die Graphiken wurden mithilfe von JMP 15, SPSS 27 und Word (Fa. Microsoft, Office 365) erstellt.

2.7.3. Datenschutz

Da die Voraussetzungen des § 13 (1) des Landesdatenschutzgesetzes gegeben sind, entfällt eine gesonderte Einwilligung der Patienten bei der retrospektiven Datenauswertung.

Alle Daten wurden in anonymisierter Form ausgewertet und gespeichert, sodass keine Rückschlüsse auf einzelne Patienten gezogen werden können.

3. Ergebnisse

3.1 Allgemeine Daten der Studienteilnehmer

In die retrospektive Studie wurden 1135 Patienten miteingeschlossen, die im Zeitraum 01.01.- 30.05.2020 stationär im Zollernalb Klinikum aufgenommen worden waren. Entsprechend der Ein- und Ausschlusskriterien mussten 805 Patienten ausgeschlossen werden, sodass am Ende 330 Fälle mit einer klinischen oder laborchemisch gesicherten COVID-Diagnose einbezogen werden konnten. Obwohl der Zeitraum Januar bis Mai 2020 berücksichtigt wurde, waren alle 330 Fälle zwischen dem 12.03.2020 und dem 20.05.2020 stationär aufgenommen worden.

Von den 330 Studienteilnehmern wurde bei 177 Personen (53,6%) die COVID-Diagnose durch einen PCR-Test gesichert. Bei allen anderen 153 Fällen (46,4%) wurde die COVID-Diagnose klinisch gestellt. Das mediane Alter der Patienten beträgt 78 Jahre und die Geschlechterverteilung ist mit 155 weiblichen und 175 männlichen Teilnehmern fast ausgeglichen. Die mediane Krankenhausverweildauer beträgt acht Tage. Des Weiteren sind von den 330 Patienten 100 während des Krankenhausaufenthalts verstorben, 17 davon innerhalb der ersten 48 Stunden nach der stationären Aufnahme. Die Mortalitätsrate der Studienteilnehmer beträgt somit 30,3%. Insgesamt wurden fünf Patienten zur ECMO-Therapie in andere Krankenhäuser verlegt, wovon drei verstorben sind. Außerdem wurden 48 der 330 Fälle (14,5%) auf die Intensivstation verlegt. Insgesamt waren 34 Patienten (10,3%) beatmungspflichtig und davon erhielten 27 Patienten (8,2%) eine invasive Beatmung. Die Patienten, die auf der Intensivstation waren, und die Verstorbenen werden zu der Gruppe „kritisch krank“ zusammengefasst. Zu dieser Gruppe zählen 121 (36,7%) Patienten. Insgesamt erhielten 53 Patienten schon bei Aufnahme (n=4) oder im Verlauf des Krankenhausaufenthaltes (n=49) eine palliative Therapie.

Im Vergleich der Verstorbenen (n=100) mit den Überlebenden (n=230) fallen einige Unterschiede auf. Das mediane Alter der Überlebenden beträgt 76 Jahre und das der Verstorbenen 83 Jahre, welche somit signifikant älter sind. Bei Betrachtung der Krankenhausmortalität innerhalb der einzelnen Altersgruppen wird deutlich, dass insbesondere unter den Älteren im Verhältnis mehr Patienten gestorben sind. In der Gruppe, der über 89-Jährigen, verstarben bspw. 65%. Die Berechnung der Odds ratio für die untenstehenden Altersgruppen ergibt eine Erhöhung des Mortalitätsrisikos um den Faktor 1,898 (1,503-2,397) pro Gruppe. Des Weiteren wird das Gesamtkollektiv nach Patienten, die jünger als 70 Jahre alt waren, und nach Patienten, die 70 Jahre oder älter waren, aufgeteilt. Die Berechnung der Odds ratio ergibt, dass für die ältere Gruppe das Mortalitätsrisiko um das 3,85-Fache (2,027-7,314) erhöht ist.

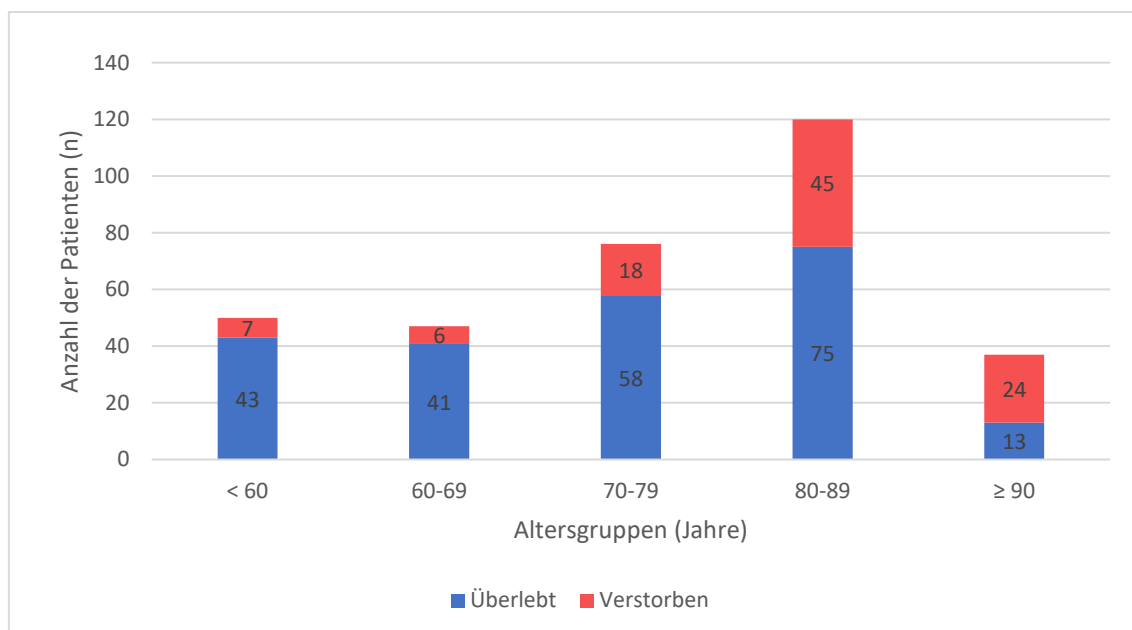


Abbildung 2: Altersverteilung und Krankenhausmortalität innerhalb der einzelnen Altersgruppen

Im weiteren Vergleich fällt auf, dass die Geschlechterverteilung der Männer und Frauen in den jeweiligen Gruppen recht ausgeglichen ist. Dem diversen Geschlecht wird kein Studienteilnehmer zugeordnet. In der Gruppe der Frauen sind 27,7% und in der Gruppe der Männer 32,6% verstorben. Die Odds Ratio für

das Mortalitätsrisiko beträgt für Männer 1,25, womit das Mortalitätsrisiko zwar leicht, jedoch nicht signifikant erhöht ist.

Die mediane Krankenhausverweildauer ist bei den Überlebenden mit acht Tagen signifikant höher als die der Verstorbenen mit sechs Tagen. Außerdem wurde aus der Gruppe der Verstorbenen eine signifikant höhere Zahl an Patienten auf die Intensivstation verlegt und war beatmungspflichtig. Es sind 27 der 100 Fälle auf der Intensivstation und die übrigen 73 auf der Normalstation verstorben.

Tabelle 5: Merkmale der Studienteilnehmer

Merkmal	Alle Patienten n= 330	Krankenhausmortalität		P
		überlebt n= 230 (69,7%)	verstorben n=100 (30,3%)	
Alter [Jahre]	78 [67-85]	76 [63-83]	83 [76-89]	< 0,0001
Geschlecht [weiblich]	155 (47%)	112 (72,3%)	43 (27,7%)	-
Krankenhaus- verweildauer [Tage]	8 [4-13]	8 [5-15]	5,5 [3-10]	< 0,0001
COVID-Diagnose* [PCR-positiv]	177 (53,6%)	125 (70,6%)	52 (29,4%)	-
Verlegung zur ECMO	5 (1,5%)	2 (40%)	3 (60%)	-
Palliativtherapie	53 (16,1%)	3 (5,7%)	50 (94,3%)	< 0,0001
Aufenthalt auf ITS	48 (14,5%)	21 (43,7%)	27 (56,3%)	< 0,0001
Verlegung auf ITS innerhalb der ersten 48h	27 (8,2%)	14 (51,9%)	13 (48,1%)	0,0352
Mortalität auf der ITS	27 (8,2%)	-	27 (100%)	-
Beatmungspflichtig	34 (10,3%)	12 (35,3%)	22 (64,7%)	< 0,0001

Daten sind als Anzahl der Patienten (%) oder Median [Interquartilabstand] angegeben

Alle Prozentangaben in den Zeilen „überlebt“ und „verstorben“ beziehen sich auf das jeweilige n in der linken Spalte

* COVID-Diagnose: PCR-positiv vs. klinische Diagnose

3.2 Klinischer Befund bei der stationären Aufnahme

Bei der stationären Aufnahme wurden klinische Befunde dokumentiert. Es wurden die Symptome Dyspnoe, Husten, Fieber und Gliederschmerzen erfasst. Da nicht bei allen Patienten jedes Symptom erfragt worden war, fehlen hier einige Werte. Dementsprechend litten in der DCU 145 von 279 Patienten (52%) an Dyspnoe, 161 von 252 (63,9%) an Husten, 74 von 330 (22,4%) an Fieber und 33 von 177 (18,6%) an Gliederschmerzen.

Die Vital- und Laborparameter wurden jedoch für alle 330 Studienteilnehmer erfasst. Die mediane Atemfrequenz beträgt 22 pro Minute, der mediane systolische Blutdruck 136 mmHg, der Diastolische 79 mmHg und der mittlere arterielle Blutdruck 99mmHg. Die Herzfrequenz liegt im Median bei 87 Schlägen pro Minute, die SpO₂ bei 93,5% und die Temperatur bei 37,2°. 78 Patienten (23,6%) benötigten eine Sauerstoffgabe und 39 (11,8%) litten an einer Vigilanzminderung.

Im Vergleich wird deutlich, dass die im Verlauf verstorbenen Patienten signifikant häufiger eine Dyspnoe-Symptomatik bei der Aufnahme beschrieben haben. Die Odds ratio für das Symptom Dyspnoe beträgt 3,203 (95%-KI: 1,818-5,643). Gliederschmerzen wurde häufiger von Patienten erwähnt, die überlebt haben. Sowohl der mittlere arterielle Blutdruck als auch die periphere Sauerstoffsättigung und der Horovitz-Quotient weisen bei den Verstorbenen eine signifikante Erniedrigung auf. Zudem ist in dieser Gruppe die Atemfrequenz deutlich erhöht und mehr Patienten benötigten Sauerstoff oder waren vigilanzgemindert. Des Weiteren sind die Laborwerte Kreatinin, Harnstoff und CRP der Verstorbenen bei Aufnahme deutlich erhöht.

Tabelle 6: Klinischer Befund zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme

Parameter	Alle Patienten n= 330	Krankenhausmortalität		p
		überlebt n= 230 (69,7%)	verstorben n=100 (30,3%)	
Atemfrequenz [min ⁻¹]	22 [18-28]	21 [18-27]	25 [20-32]	0,0003
RR systolisch [mmHg]	136 [120-158]	138 [122-158]	133 [117-159]	-
RR diastolisch [mmHg]	79 [69-89]	80 [70-89]	78 [65-87]	-
Herzfrequenz [min ⁻¹]	87 [78-100]	87 [76-100]	88 [79-100]	-
SpO ₂ [%]	93,5 [90-96]	95 [91-97]	91 [86-95]	< 0,0001
O ₂ -Bedarf	78 (23,6%)	35 (44,9%)	43 (55,1%)	< 0,0001
Temperatur [°C]	37,2 [36,6-37,9]	37,2 [36,6-37,9]	37,2 [36,6-37,9]	-
Vigilanzminderung	39 (11,8%)	11 (28,2%)	28 (71,8%)	< 0,0001
MAD	99 [89-99]	100,2 [90-112]	97,5 [84-108]	0,0443
paO ₂ /FiO ₂	328,6 [248-410]	347,6 [286-410]	261,9 [176-348]	< 0,0001
Thrombozyten [10 ³ /μl]	201 [160-267]	203 [165-267]	189 [142-269]	-
Bilirubin [mg/dl]	0,5 [0,4-0,8]	0,5 [0,4-0,7]	0,5 [0,4-0,8]	-
Kreatinin [mg/dl]	1,1 [0,9-1,6]	1,1 [0,8-1,5]	1,4 [1-2]	< 0,0001
Harnstoff [mg/dl]	44 [29-76]	39,5 [27,8-61,3]	71 [40-103]	< 0,0001
CRP [mg/dl]	7 [2,9-13,2]	5,9 [2,37-11,01]	9,87 [5,2-15,8]	< 0,0001
Symptome				
Dyspnoe	145/279 (52%)	89/201 (61,4%)	56/78 (38,6%)	< 0,0001
Husten	161/252 (63,9%)	125/192 (77,6%)	36/60 (22,4%)	-
Gliederschmerzen	33/177 (18,6%)	32/141 (97%)	1/36 (3%)	0,0062
Fieber**	74 (22,4%)	52 (70,3%)	22 (29,7%)	-

Daten sind als Anzahl der Patienten (%) oder Median [Interquartilabstand] angegeben

Alle Prozentangaben in den Zeilen „überlebt“ und „verstorben“ beziehen sich auf das jeweilige n in der linken Spalte

**Fieber ab ≥38°C

3.3 Scores

3.3.1 Prädiktion der Krankenhausmortalität im Vergleich

Zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme wurden anhand der erfassten Parameter drei Scores zur Vorhersage des Verlaufs bzw. des Outcomes berechnet. Für das gesamte Patientenkollektiv liegt der NEWS im Median bei fünf, der SOFA-Score bei zwei und der 4C-Mortality-Score (4C-Score) bei elf. Bei den Verstorbenen waren bei der Aufnahme alle drei Scores im Median höher als bei den Überlebenden.

Tabelle 7: Vergleich der Punktwerte der Scores bei Aufnahme

Score	Alle Patienten n= 330	Krankenhausmortalität		p
		überlebt n= 230 (69,7%)	verstorben n=100 (30,3%)	
NEWS	5 [2-7]	4 [2-6]	7,5 [4-9]	< 0,0001
SOFA	2 [1-4]	2 [1-3]	4 [3-5]	< 0,0001
4C-Score	11 [9-14]	10 [7-13]	14 [12-16]	< 0,0001

Daten sind als Median [Interquartilabstand] angegeben

Um die Vorhersagekraft der drei Scores vergleichen zu können, wurden Receiver-Operationscharakteristiken (ROC) erstellt und die jeweilige Area under the receiver operating characteristic (AUROC) sowie deren 95%-Konfidenzintervall berechnet. Im Vergleich wird deutlich, dass der SOFA- und der 4C-Mortality-Score mit einer AUC von 0,805 bzw. 0,801 eine ähnlich gute Vorhersagekraft hinsichtlich der Krankenhausmortalität aufweisen. Auch die 95%-Konfidenzintervalle der beiden Scores sind fast identisch. Die AUC (0,743) und das 95%-Konfidenzintervall des NEWS sind hingegen etwas geringer.

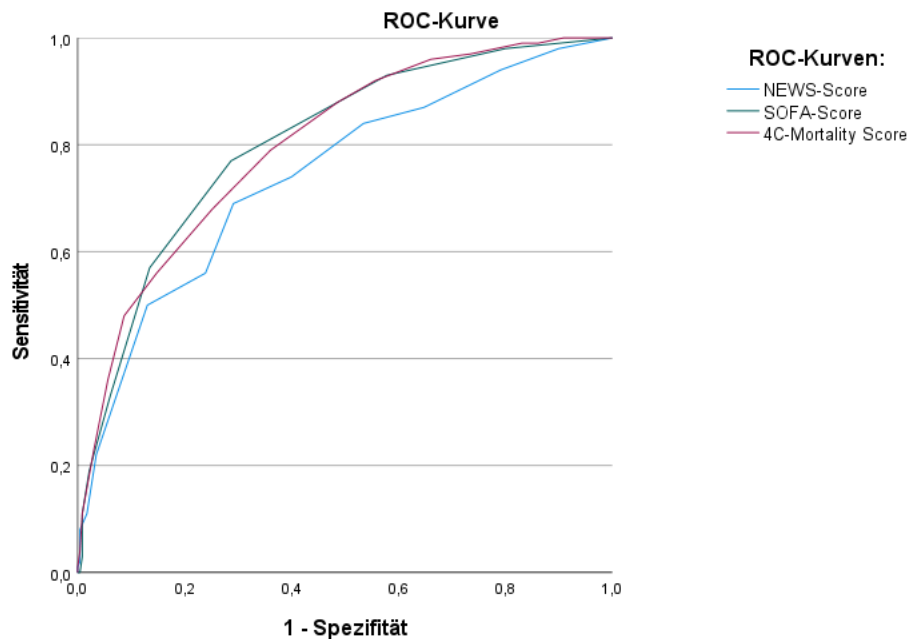


Abbildung 3: Vergleich der Scores hinsichtlich der Prädiktion der Krankenhausmortalität

Tabelle 8: Vergleich der AUROCs der Krankenhausmortalität

Scores	AUROC, 95%-KI
NEWS	0,743 (0,684-0,802)
SOFA	0,805 (0,754-0,855)
4C-Score	0,801 (0,751-0,851)

Des Weiteren ist eine Subgruppenanalyse des Outcomes Krankenhausmortalität erfolgt. Zum einen wurden die Patienten in zwei Gruppen entsprechend des Alters geteilt (unter 70 Jahre/ 70 Jahre und älter). Für die Gruppe der unter 70-jährigen zeigen der NEWS- und der SOFA-Score signifikant höhere AUROCs. Zum anderen werden die Patienten nach Art der Diagnosestellung ausgewertet (laborchemisch gesichert/ klinisch-epidemiologisch). Hier unterscheiden sich die AUROCs nur gering zwischen den Gruppen. Die Gruppe der PCR-positiven Fälle zeigt etwas höhere AUROC-Werte, welche allerdings nicht signifikant sind.

Tabelle 9: Vergleich der AUROCs der Krankenhausmortalität aufgeteilt nach Alter

Scores	AUROC, 95%-KI <70 Jahre (n=97)	AUROC, 95%-KI ≥ 70 Jahre (n=233)
NEWS	0,870* (0,779-0,962)	0,720 (0,652-0,789)
SOFA	0,857* (0,772-0,942)	0,780 (0,718-0,842)
4C-Score	0,804 (0,684-0,925)	0,777 (0,715-0,839)

*p<0,05

Tabelle 10: Vergleich der AUROCs der Krankenhausmortalität aufgeteilt nach Art der Diagnose

Scores	AUROC, 95%-KI Klinische Diagnose (n=153)	AUROC, 95%-KI PCR-positiv (n=177)
NEWS	0,736 (0,646-0,826)	0,749 (0,670-0,827)
SOFA	0,795 (0,715-0,876)	0,820 (0,755-0,885)
4C-Score	0,794 (0,715-0,873)	0,816 (0,751-0,881)

3.3.2 Prädiktion weiterer Endpunkte im Vergleich

Im Folgenden werden die drei Scores hinsichtlich weiterer Endpunkte verglichen. Bei der 48h-Mortalität zeigen alle drei Scores hohe AUC-Werte. Der SOFA-Score weist die größte AUC auf (0,86), gefolgt vom NEWS (0,86) und dem 4C-Mortality-Score (0,82). Beim Outcome „kritisch kranker Verlauf“ hat der SOFA-Score mit 0,78 ebenfalls die größte AUC, gefolgt vom NEWS. Bei der Aufnahme auf die Intensivstation allgemein und auch innerhalb von 48h zeigt der NEWS die beste Performance mit einer AUC von 0,74 bzw. 0,77.

Tabelle 11: Vergleich AUROCs hinsichtlich verschiedener Endpunkte

	AUROC, 95%-KI			
	48h-Mortalität	Kritisch kranker Verlauf*	ITS-Aufnahme	ITS-Aufnahme 48h
NEWS	0,857 (0,785-0,929)	0,763 (0,708-0,817)	0,738 (0,658-0,817)	0,773 (0,685-0,862)
SOFA	0,863 (0,791-0,936)	0,778 (0,727-0,830)	0,623 (0,540-0,705)	0,627 (0,522-0,732)
4C-Score	0,821 (0,736-0,905)	0,734 (0,677-0,791)	0,482 (0,391-0,573)	0,462 (0,347-0,577)

*Verstorbene Patienten + Intensivpatienten

3.3.3. NEWS

Der bei der Aufnahme gemessene NEWS weist in dieser Studie eine Spanne von 0-15 Punkten bei maximal 20 möglichen Punkten auf. Im Median beträgt er fünf Punkte.

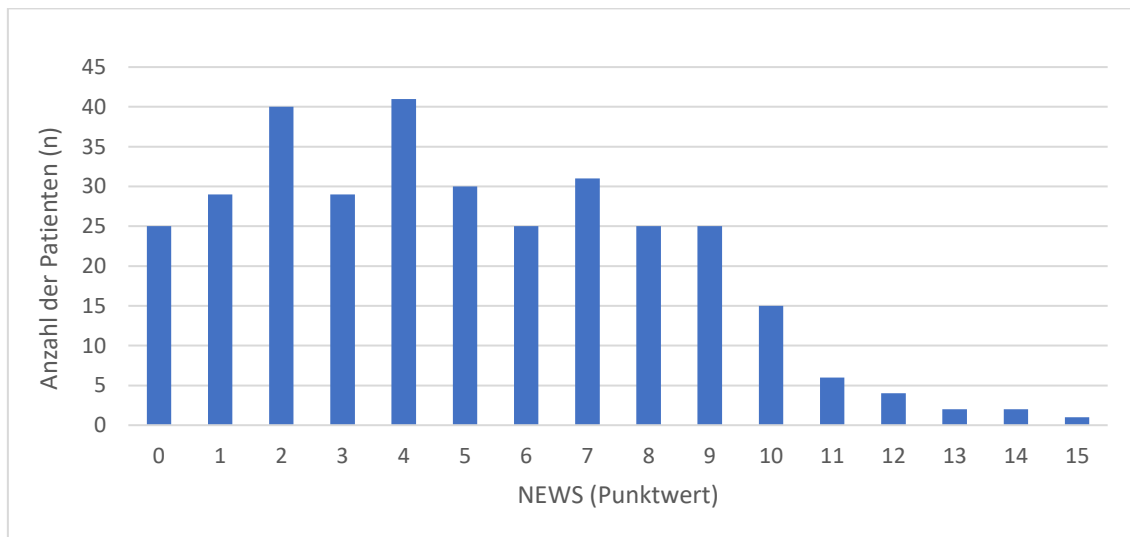


Abbildung 3: Verteilung der NEWS-Punktwerte bei Aufnahme

Die Werte des NEWS kann man drei Kategorien zuordnen:

- 0-4: niedriges Risiko
- 5-6 oder ein einzelner Wert mit der Punktzahl 3: mittleres Risiko
- ≥ 7 : hohes Risiko

Jeder dieser drei Kategorien kann etwa ein Drittel der Patienten zugeordnet werden. In der niedrigsten Risikogruppe ist die Mortalitätsrate mit 14,5% am geringsten. In der mittleren Gruppe beträgt sie 26,5% und in der höchsten Gruppe erreicht sie mit 50,5% den höchsten Wert. Außerdem sind bereits bei der Aufnahme 56 der 100 Verstorbenen in die Risikogruppe „hoch“ eingestuft worden.

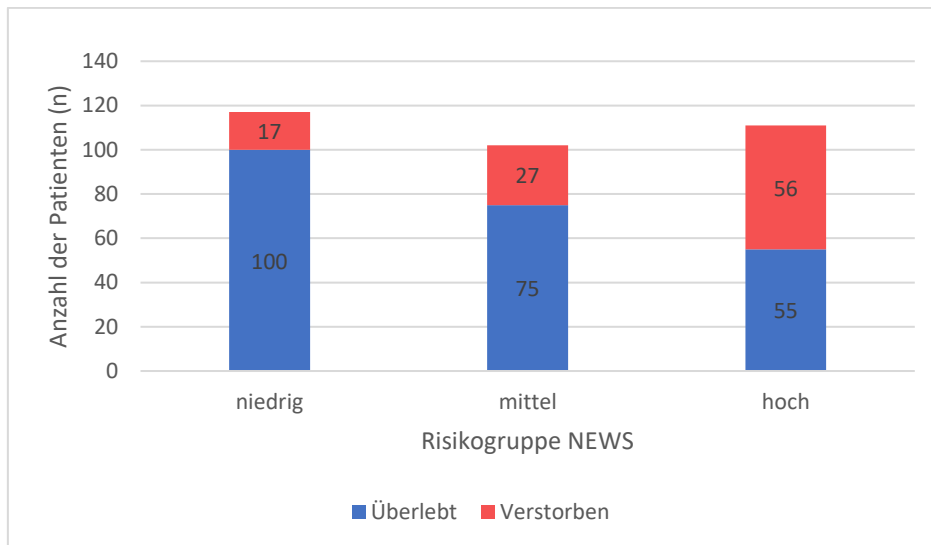


Abbildung 4: Krankenhausmortalität innerhalb der einzelnen Risikogruppen des NEWS

Des Weiteren wurde die Odds Ratio pro Punkt berechnet. Diese beträgt 1,342 (95%-KI: 1,232-1,462). Demnach erhöht sich das Mortalitätsrisiko um das 1,34-Fache pro Score-Punkt.

Innerhalb der einzelnen Risikogruppen wurden weitere Outcome-Ergebnisse untersucht und verglichen. Bei allen vier untersuchten Endpunkten zeigt sich von Risikogruppe „niedrig“ bis „hoch“ eine Steigerung des Patientenanteils, auf den der jeweilige Endpunkt zutrifft. In der Risikogruppe „hoch“ sind ca. 61% kritisch krank, 50% sind verstorben, 29% wurden auf die ITS aufgenommen und 21% waren beatmungspflichtig. Diese Anteile sind im Vergleich zu den Risikogruppe „niedrig“ und „mittel“ deutlich erhöht.

Tabelle 12: Häufigkeiten einzelner Endpunkte innerhalb der einzelnen Risikogruppen des NEWS

Risikogruppe NEWS	Alle Patienten (n)	Kritisch krank	ITS-Aufnahme	Beatmungspflichtig
Niedrig	117	21 (17,9%)	8 (6,8%)	6 (5,1%)
Mittel	102	32 (31,4%)	8 (7,8%)	4 (3,9%)
Hoch	111	68 (61,3%)	32 (28,8%)	23 (20,7%)

Daten sind als Anzahl der Patienten (%) angegeben

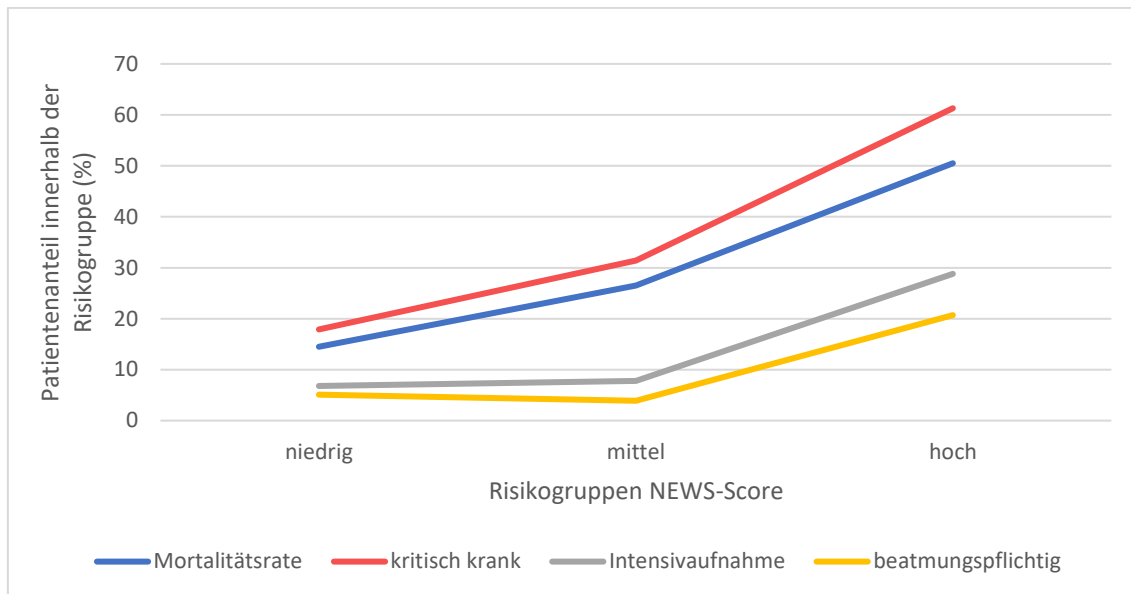


Abbildung 5: Die Häufigkeiten der Endpunkte in Abhängigkeit der Risikogruppen

Im Folgenden werden die Mortalitätsraten entsprechend der Höhe des NEWS berechnet. Diese Zuordnung entspricht jedoch nicht den oben genannten Risikokategorien, da dort bei einem einzelnen 3-Punkte-Wert bereits die Kategorie „mittleres Risiko“ vergeben wurde.

Tabelle 13: Mortalitätsrate in Abhängigkeit des NEWS

NEWS	Alle Patienten (n)	Verstorbene (n)	Mortalitätsrate
0-4	164	26	15,9%
5-6	55	18	32,7%
7-8	56	20	35,7%
9-20	55	36	65,5%

3.3.4 SOFA-Score

Die SOFA-Scores der Teilnehmer wurden in Zweierschritten zu Gruppen zusammengefasst und hinsichtlich des Mortalitätsrisikos untersucht. Im Patientenkollektiv dieser Studie beginnt der niedrigste SOFA-Score bei null und endete mit einem höchsten SOFA-Score von neun, auch wenn theoretisch ein maximaler SOFA-Score von 24 möglich gewesen wäre. Ein Großteil der Patienten (n=242) hatte bei Aufnahme einen SOFA-Score zwischen 0-3. Nur 24 Patienten weisen einen SOFA-Score von ≥ 6 auf.

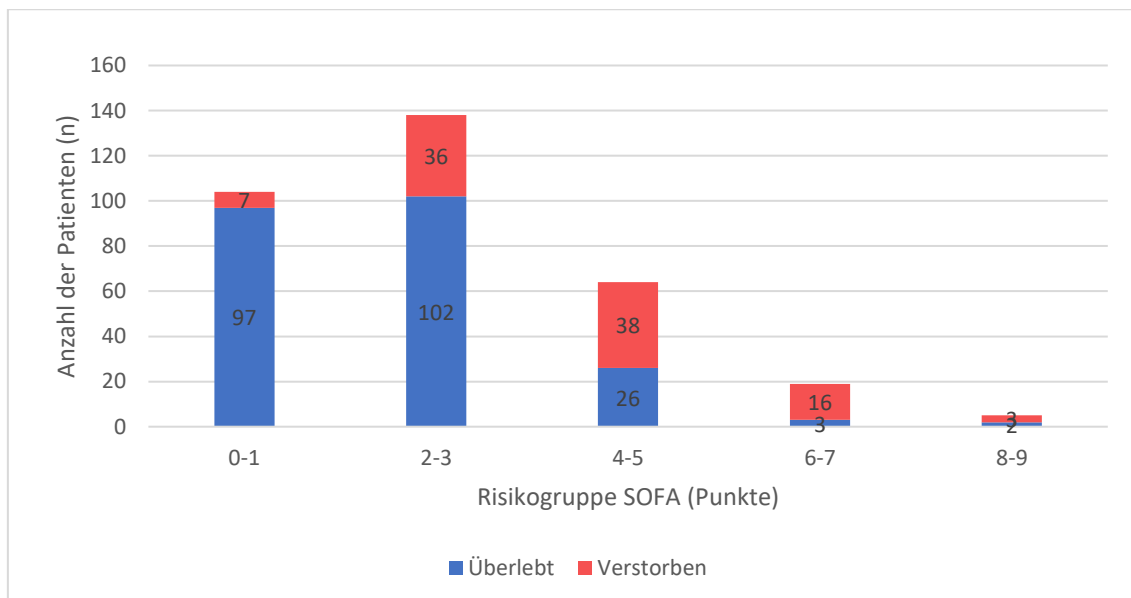


Abbildung 6: Krankenhausmortalität in Abhängigkeit der SOFA-Risikogruppen

Die Mortalitätsrate steigt bis zu einem SOFA-Score von sieben stetig an und fällt ab einem Wert von acht wieder ab. Allerdings befinden sich in der Gruppe SOFA-Score 8-9 nur fünf Patienten.

Tabelle 14: Mortalitätsrate in Abhängigkeit des SOFA-Scores

SOFA-Score	Alle Patienten (n)	Verstorbene (n)	Mortalitätsrate
0-1	104	7	6,7 %
2-3	138	36	26,1 %
4-5	64	38	59,4 %
6-7	19	16	84,2 %
8-9	5	3	60%

Des Weiteren beträgt die Odds Ratio für den SOFA-Score 1,966 (95%-KI: 1,654-2,337). Für jeden Punkt, um den sich der SOFA-Score erhöht, steigt das Mortalitätsrisiko etwa um das Doppelte.

3.3.5 ISARIC-4C-Mortality-Score

Die Punktwerte des 4C-Mortality-Scores lassen sich vier Risikogruppen zuordnen: [99]

- 0-3: niedrig
- 4-8: mittel
- 9-14: hoch
- ≥ 15 : sehr hoch

Mit einer Zahl von 16 Patienten ist die Gruppe „niedrig“ am kleinsten und mit 180 Patienten ist die Gruppe „hoch“ am größten. In den Gruppen „niedrig“ und „mittel“ sind insgesamt nur vier Personen verstorben. In der Gruppe mit hohem Risiko beträgt die Mortalitätsrate 26,7% (n=48) und in der Gruppe „sehr hoch“ liegt sie bei 70,6% (n=48).

Tabelle 15: Mortalitätsrate abhängig von der Risikogruppe des 4C-Mortality-Scores

Risikogruppe 4C-Scores	Alle Patienten (n)	Verstorbene (n)	Mortalitätsrate
Niedrig	16	0	0%
Mittel	66	4	6,1%
Hoch	180	48	26,7%
Sehr hoch	68	48	70.6%

Außerdem beträgt die Odds Ratio für den 4C-Mortality-Score 1,436 (95%-KI: 1,308-1,577). Für jeden Punkt, um den der 4C-Mortality-Score ansteigt, erhöht sich das Mortalitätsrisiko um ca. das 1,4-Fache.

3.4 Verlauf auf der Intensivstation

48 Patienten (14,5%) wurden auf die Intensivstation aufgenommen, 27 davon innerhalb der ersten 48 Stunden nach der Aufnahme. Das mediane Alter der Intensivpatienten beträgt 70 Jahre, die Geschlechterverteilung ist mit 52,1% weiblichen und 47,9% männlichen Patienten etwa ausgeglichen und die Krankenhausverweildauer liegt im Median bei zwölf Tagen, während die mediane Intensivverweildauer bei fünf Tagen liegt. 70,8% der Intensivpatienten wiesen einen positiven PCR-Test auf, die restlichen 29,2% erhielten eine klinisch-epidemiologische COVID-Diagnose.

Von den 48 Patienten sind 27 verstorben, zwei davon innerhalb der ersten 48 Stunden nach der Aufnahme. Von den weiblichen Intensivpatienten sind 48% und von den männlichen Intensivpatienten 65,2% verstorben. Zehn Patienten fallen unter das Kriterium Palliativtherapie, wovon acht verstorben sind. Insgesamt waren 34 Intensivpatienten beatmungspflichtig, 27 erhielten eine invasive Beatmung. Die invasive Beatmungsdauer innerhalb der Gruppe der Beatmungspflichtigen beträgt im Median fünf Tage. Die gesamte Beatmungsdauer, also die Zeit der invasiven und nicht-invasiven Beatmung zusammengerechnet, liegt bei sieben Tagen. Als geringster Horowitz-Quotient ($\text{paO}_2/\text{FiO}_2$) wurde im Median 195 mmHg gemessen. Fünf Intensivpatienten benötigten ein Nierenersatzverfahren und 30 Patienten bekamen Noradrenalin sowie zehn Patienten eine Vasopressin-Gabe. Bei Aufnahme ins Krankenhaus liegt der mediane NEWS der Intensivpatienten bei acht, der SOFA-Score bei drei und der 4C-Mortality-Score bei elf.

Die Verstorbenen sind mit einem medianen Alter von 75 Jahren älter als die Überlebenden mit 63 Jahren, allerdings nicht signifikant. Die Krankenhausverweildauer ist in der Gruppe der Verstorbenen kürzer. Von den 34 beatmungspflichtigen Patienten sind 22 verstorben und zwölf haben überlebt. Deren mediane Gesamt-Beatmungsdauer liegt mit zwölf Tagen höher als die der Verstorbenen mit fünf Tagen.

Sowohl der SOFA-Score als auch der 4C-Mortality-Score bei Aufnahme liegen bei den später Verstorbenen signifikant höher. Der NEWS der Verstorbenen ist mit neun Punkten ebenfalls höher als bei den Überlebenden mit sieben Punkten.

Tabelle 16: Merkmale der Intensivpatienten

Merkmal	Alle ITS-Patienten n= 48	Krankenhausmortalität		p
		überlebt n= 21 (43,8%)	verstorben n=27 (56,2%)	
Alter [Jahre]	70 [55,3-78]	63 [53,5-73,5]	75 [62-80]	(0,0672)
Geschlecht [weiblich]	25 (52,1%)	13 (52%)	12 (48%)	-
Krankenhausverweildauer [Tage]	12 [6 -23]	22 [8,5-35]	10 [5-17]	0,0167
COVID-Diagnose* [PCR-positiv]	34 (70,8%)	16 (47,1%)	18 (52,9%)	-
ITS-Aufnahme in den ersten 48h	27 (56,3%)	14 (51,9%)	13 (48,1%)	-
Intensivverweildauer [Tage]	5 [2-16]	8 [2,5-22,5]	4 [2-11]	-
Beatmungspflichtig	34 (70,8%)	12 (35,3%)	22 (64,7%)	-
- Beatmungsdauer gesamt [Tage]**	7 [2-15]	12 [4,3-24,3]	5 [1,8-11,3]	0,0413
- Beatmungsdauer invasiv [Tage]	5 [1-15]	10,5 [2-20,5]	3,5 [0-10,5]	-
paO ₂ /FiO ₂ min. [mmHg]	195 [147-324]	233 [160-376]	163 [145-230]	-
Nierenersatzverfahren	5 (10,4%)	1 (20%)	4 (80%)	-
Noradrenalin-Gabe	30 (62,5%)	11 (36,7%)	19 (63,3%)	-
Vasopressin-Gabe	10 (20,8%)	3 (30%)	7 (70%)	-
Scores bei Aufnahme				
NEWS	8 [5-9,8]	7 [4-9]	9 [6-10]	-
SOFA	3 [2-4]	2 [1,5-3,5]	4 [2-5]	0,0285
4C-Score	11 [8-14,8]	8 [7-12,5]	13 [9-15]	0,0052

Daten sind als Anzahl der Patienten (%) oder Median [Interquartilabstand] angegeben

Alle Prozentangaben in den Zeilen „überlebt“ und „verstorben“ beziehen sich auf das jeweilige n in der linken Spalte

* COVID-Diagnose: PCR-positiv vs. klinische Diagnose

**nicht-invasiv + invasiv, in der Gruppe der Beatmungspflichtigen

Im Folgenden ist die Anzahl der Intensivpatienten nach Liegedauer auf der Intensivstation dargestellt und nach der Krankenhausmortalität aufgeteilt worden. Die mediane Intensivverweildauer der verstorbenen Patienten beträgt vier Tage. Aus der Gruppe der Verstorbenen ist der Patient mit der längsten Verweildauer nach 22 Tagen auf der Intensivstation verstorben. Die Aufenthaltsdauer der Überlebenden beträgt im Median acht Tage und der längste Intensivaufenthalt eines überlebenden Patienten liegt bei 51 Tagen.

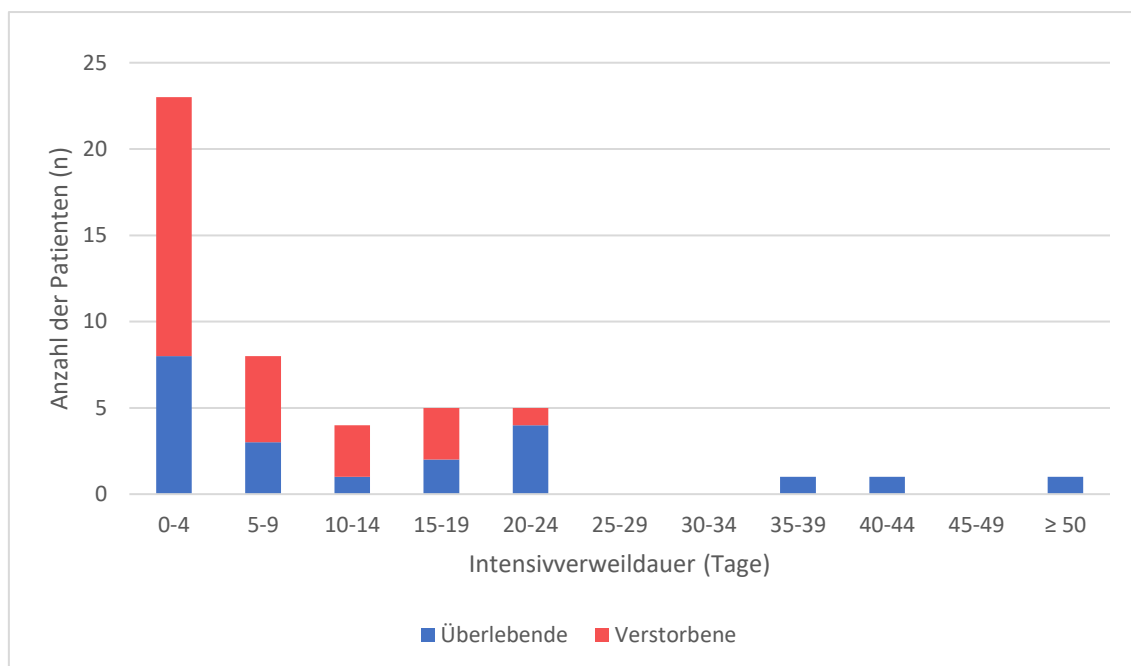


Abbildung 7: Liegedauer auf Intensiv aufgeteilt nach Mortalität

3.5 Komorbiditäten und Medikamente

Im Folgenden wird das Patientenkollektiv hinsichtlich der Komorbiditäten untersucht. Die meisten Studienteilnehmer (n=259) litten an Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Darunter werden die Erkrankungen arterielle Hypertonie (n=222), KHK (n=64), Herzinsuffizienz (n=67) sowie weitere hier nicht genauer aufgelistete Herz-Kreislauf-Erkrankungen zusammengefasst. Außerdem litten 55 Patienten an einer Lungenerkrankung, worunter auch die Fälle mit COPD (n=32) und Asthma (n=8) fallen. 104 Patienten hatten eine Vorerkrankung der Niere, 91

davon litten an einer chronischen Niereninsuffizienz. Weitere Komorbiditäten, die an dieser Stelle erfasst werden, sind Diabetes mellitus (n=108), maligne Erkrankungen (n=46) sowie rheumatische Erkrankungen (n=16). Zusätzlich wird auch das Vorliegen einer Immunsuppression erfasst. Lediglich 34 Patienten (10,3%) litten unter keiner der hier aufgelisteten Vorerkrankungen.

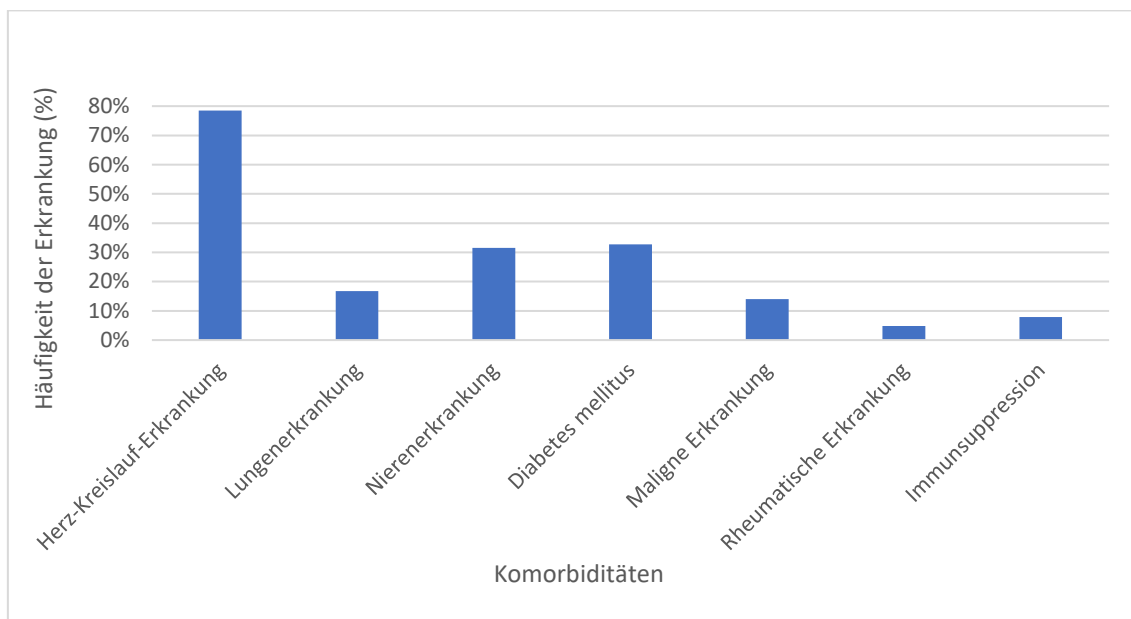


Abbildung 8: Häufigkeitsverteilung der Komorbiditäten

Im Vergleich zu den Überlebenden sind signifikant mehr Verstorbene an Herz-Kreislauf-Erkrankungen, an einer KHK, einer Herzinsuffizienz sowie an einer Nierenerkrankung und chronischen Niereninsuffizienz erkrankt. Alle anderen Komorbiditäten kommen in beiden Gruppen etwa gleich häufig vor.

Von den erfassten Dauer-Medikamenten sind die sonstigen Antihypertensiva mit 62,1% die größte Gruppe. 84,2% der Patienten nahmen sonstige Dauermedikamente im Zeitraum vor der stationären Aufnahme ein.

Im Vergleich zwischen den Verstorbenen und Überlebenden ergeben sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Medikamenteneinnahme bis auf die sonstige Dauermedikation. In der Gruppe der Verstorbenen nahmen 92% der

Patienten regelmäßig Pharmaka ein, wohingegen es in der Gruppe der Überlebenden lediglich 80,9% waren.

Tabelle 17: Häufigkeitsverteilung der Komorbiditäten und Medikamente

Komorbiditäten:	Alle Patienten n= 330	Krankenhausmortalität		p
		überlebt n= 230 (69,7%)	verstorben n=100 (30,3%)	
Herz-Kreislauf- Erkrankung	259 (78,5%)	171 (66%)	88 (34%)	0,0038
Arterielle Hypertonie	222 (67,3%)	151 (68%)	71 (32%)	-
KHK	64 (19,4%)	37 (57,8%)	27 (42,2%)	0,0212
Herzinsuffizienz	67 (20,3%)	38 (56,7%)	29 (43,3%)	0,0096
Lungenerkrankung	55 (16,7%)	39 (70,9%)	16 (29,1%)	-
COPD	32 (9,7%)	23 (71,9%)	9 (28,1%)	-
Asthma	8 (2,4%)	6 (75%)	2 (25%)	-
Nierenerkrankung	104 (31,5%)	60 (57,7%)	44 (42,3%)	0,0013
CKD*	91 (27,6%)	51 (56%)	40 (44%)	0,0009
Diabetes mellitus	108 (32,7%)	72 (66,7%)	36 (33,3%)	-
Maligne Erkrankung	46 (14%)	32 (69,6%)	14 (30,4%)	-
Rheumatische Erkrankung	16 (4,8%)	10 (62,5%)	6 (37,5%)	-
Immunsuppression	26 (7,9%)	19 (73,1%)	7 (26,9%)	-
Medikamente:				
ACE-Hemmer	89 (27%)	64 (71,9%)	25 (28,1%)	-
AT ₁ - Rezeptorantagonisten	73 (22,1%)	51 (69,9%)	22 (30,1%)	-
Sonstige Antihypertensiva	205 (62,1%)	139 (67,8%)	66 (32,2%)	-
Metformin	40 (12,1%)	29 (72,5%)	11 (27,5%)	-
Sonstige Dauermedikation	278 (84,2%)	186 (66,9%)	92 (33,1%)	0,0108

Daten sind als Anzahl der Patienten (%) angegeben

Alle Prozentangaben in den Zeilen „überlebt“ und „verstorben“ beziehen sich auf das jeweilige n in der linken Spalte

*CKD=chronic kidney disease=chronische Niereninsuffizienz

Im Folgenden wird der Zusammenhang zwischen der Anzahl der Vorerkrankungen und der Mortalitätsrate betrachtet. Berücksichtigt wurden die in der vorherigen Tabelle aufgezählten Komorbiditäten. Mehr als sieben Vorerkrankungen waren bei keinem Patienten erfasst worden. Je größer die Anzahl an Komorbiditäten ist, desto höher ist auch die Mortalitätsrate. Hier besteht ein signifikanter Zusammenhang.

Tabelle 18: Zusammenhang zwischen der Anzahl der Komorbiditäten und der Mortalitätsrate

Anzahl bekannter Komorbiditäten (n)	Alle Patienten (n)	Verstorbene (n)	Mortalitätsrate
0	41	8	19,5%
1	70	16	22,9%
2	82	23	28%
3	76	25	32,9%
4	37	19	51,4%
5	19	5	26,3
6	4	3	75%
7	1	1	100%

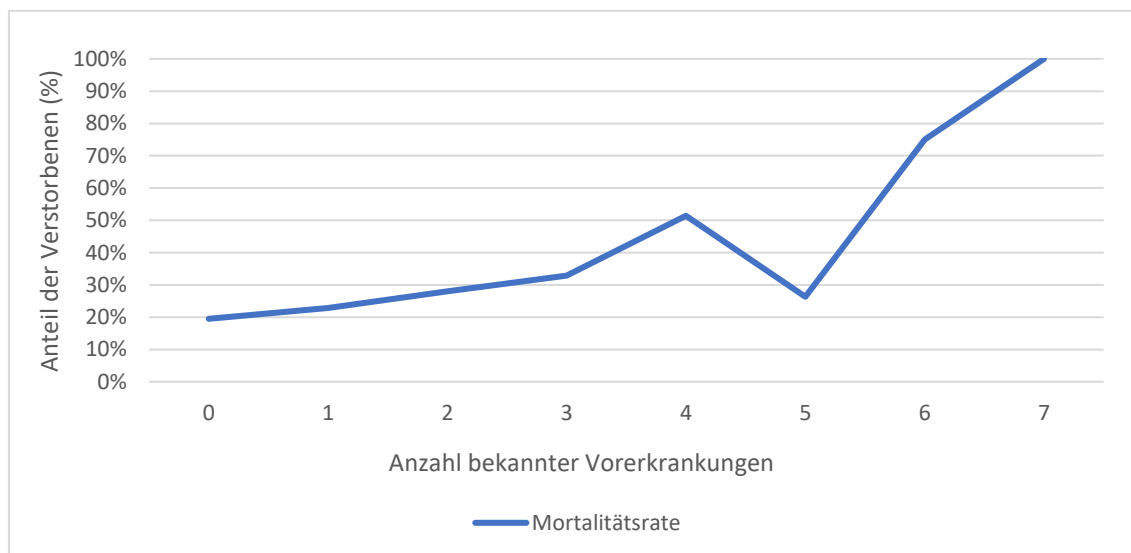


Abbildung 9: Zusammenhang zwischen der Anzahl der Komorbiditäten und der Mortalitätsrate

Des Weiteren wurden für die verschiedenen Komorbiditäten und Medikamente die jeweilige Odds ratio berechnet. Liegt eine Herz-Kreislauf-Erkrankung vor, so ist das Mortalitätsrisiko um das 2,5-Fache erhöht. Patienten mit einer Nierenerkrankung haben ein 2,2-fach erhöhtes Risiko zu versterben und bei Patienten mit Dauermedikation ist das Risiko um das 2,7-Fache erhöht. Innerhalb der Gruppe der Diabetiker beträgt die OR 0,8272 für die Krankenhausmortalität bei Metformin-Einnahme. Dies ist jedoch statistisch nicht signifikant.

Tabelle 19: Odds ratios der Komorbiditäten und Medikamente

Komorbiditäten	Odds ratio (95%-KI)	p
Herz-Kreislauf-Erkrankung	2,530 (1,292-4,954)	0,0038
Lungenerkrankung	0,933 (0,494-1,762)	-
Nierenerkrankung	2,226 (1,360-3,643)	0,0015
Diabetes mellitus	1,234 (0,753-2,024)	-
Maligne Erkrankung	1,007 (0,512-1,983)	-
Rheumatische Erkrankung	1,404 (0,496-3,975)	-
Immunsuppression	0,836 (0,340-2,056)	-
Medikamente:		
ACE-Hemmer	0,865 (0,506-1,479)	-
AT ₁ -Rezeptorantagonisten	0,990 (0,562-1,744)	-
Sonstige Antihypertensiva	1,271 (0,778-2,076)	-
Metformin	0,857 (0,410-1,791)	-
Sonstige Dauermedikation	2,720 (1,230-6,016)	0,0072

3.6 Zusammenfassung der Ergebnisse

Das Patientenkollektiv umfasst 330 Patienten. Das mediane Alter beträgt 78 Jahre. Von den 330 hospitalisierten Patienten wurden 48 (14,5%) auf die Intensivstation verlegt, 34 (10,3%) wurden beatmet, 27 (8,2%) davon invasiv und 100 sind verstorben. Somit beträgt die Mortalitätsrate 30,3%. Männer und Frauen sind etwa gleich häufig im Kollektiv vertreten und in der Gruppe der Verstorbenen überwiegt der männliche Anteil nicht signifikant. Allerdings ist die Gruppe der Verstorbenen mit einem medianen Alter von 83 älter als die Überlebenden mit 76 Jahren. Hinsichtlich der klinischen Befunde bei der Aufnahme zeigen sich weitere Unterschiede zwischen den Verstorbenen und den Überlebenden. Bei den Verstorbenen wird eine höhere Atemfrequenz, eine geringere SpO₂, ein erhöhter O₂-Bedarf, ein geringerer MAD sowie ein erniedrigter paO₂/FiO₂ festgestellt. Die Laborwerte Kreatinin, Harnstoff und CRP der Verstorbenen sind deutlich erhöht und Dyspnoe sowie eine Vigilanzminderung kommen in dieser Gruppe vermehrt vor.

Des Weiteren sind alle drei Scores zum Zeitpunkt der Aufnahme bei den Verstorbenen signifikant erhöht. Alle drei Scores zeigen eine gute Vorhersagekraft für die Krankenhausmortalität, die Krankenhausmortalität innerhalb von 48 Stunden und einen kritisch kranken Verlauf, wobei die Performance des SOFA-Scores im Vergleich zu den beiden anderen leicht überwiegt. Hinsichtlich der Intensivaufnahme und der Intensivaufnahme innerhalb von 48 Stunden erweist sich der NEWS als bester Vorhersagescore, gefolgt vom SOFA-Score.

Von den 48 Intensivpatienten sind 27 (56,2%) verstorben, 34 (70,8%) waren beatmungspflichtig, 27 (56,2%) davon invasiv. Die gesamte Beatmungsdauer beträgt im Median sieben Tage, wobei die invasive Beatmungsdauer im Median bei fünf Tagen liegt. Auch hier sind die Verstorbenen älter als die Überlebenden, wenn auch nicht signifikant. Betrachtet man die Scores zum Zeitpunkt der Aufnahme, fällt auf, dass bei den verstorbenen Intensivpatienten lediglich der SOFA- und der 4C-Mortality-Score erhöht sind und der NEWS-Wert keinen Unterschied zeigt.

Die meisten Patienten (78,5%) waren an Herz-Kreislauf-Erkrankungen erkrankt, gefolgt von Diabetes mellitus (32,7%) und Nierenerkrankungen (31,5%). Lungenerkrankungen (16,7%), maligne Erkrankungen (14%), rheumatische Erkrankungen (4,8%) und eine Immunsuppression (7,9%) wurden hingegen seltener beobachtet. Die Komorbiditäten Herz-Kreislauf-Erkrankung, insbesondere eine KHK und eine Herzinsuffizienz, sowie eine Nierenerkrankung, insbesondere eine chronische Niereninsuffizienz, gehen mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko einher.

Von den Studienteilnehmern nahmen 27% ACE-Hemmer, 22,1% AT₁-Rezeptorantagonisten, 62,1% sonstige Antihypertensiva und 12,1% Metformin ein. Allgemein gaben 84% eine Dauermedikation an und für diese kann ein erhöhtes Mortalitätsrisiko beobachtet werden.

4. Diskussion

4.1 Allgemeine Daten zum Patientenkollektiv

COVID-Diagnose

53,6% des Patientenkollektivs haben eine laborchemische und 46,4% eine klinisch-epidemiologisch gesicherte COVID-Diagnose erhalten. Eine Rate von 100% laborchemisch gesicherten COVID-Diagnosen wäre zwar wünschenswert gewesen, allerdings fand der Studienzeitraum zu Beginn der Pandemie statt. Erst im Laufe der Pandemie verbesserten sich Abstrichmaterialien und Abstrichtechnik, wodurch die Zuverlässigkeit des Testverfahrens gesteigert wurde. Zudem erfolgte die Vorstellung im Krankenhaus überwiegend spät im Krankheitsverlauf, so dass der Zeitpunkt der höchsten Virusreplikation im Nasenrachenraum möglicherweise bei einem Großteil der Studienteilnehmer bereits überschritten war. Durch die Berücksichtigung der Patienten mit einer klinisch-epidemiologischen Diagnose wurde die Fallzahl erhöht und dadurch die Power der Studie verbessert. Zudem können in dieser Studie eine klinisch-epidemiologische und eine laborchemisch gesicherte COVID-Diagnose als gleichwertig angesehen werden, da die Grenzen für die klinisch-epidemiologische Diagnose sehr eng gesteckt wurden.

Palliativtherapie

Das Kriterium „Palliativtherapie“ wurde ursprünglich in die Auswertung miteinbezogen, um einen besseren Überblick über das Patientenkollektiv zu erhalten. Es muss jedoch bedacht werden, dass die Therapie des gesamten Kollektivs einen supportiven und keinen kurativen Ansatz verfolgte. Zudem erfolgte keine einheitliche Dokumentation des Palliativstatus. Häufig erfolgte im Verlauf eine Therapiezieländerung von kurativ nach palliativ, welche nicht immer eindeutig nachvollziehbar war. Dies wird an der Diskrepanz zwischen den 100 Verstorbenen und den zusammengerechnet 69 verstorbenen Intensiv- und/oder Palliativpatienten deutlich. 31 verstorbene Patienten erhielten dementsprechend weder eine Palliativ- noch eine Maximaltherapie auf der Intensivstation. Diese Patienten sind entweder unerwartet verstorben oder es erfolgte eine lückenhafte

Dokumentation der Palliativtherapie. Aus diesen Gründen wird das Kriterium in der Auswertung nicht weiter berücksichtigt.

Mortalitätsrate

Die Mortalitätsrate dieser Studie ist mit 30,3% im Literaturvergleich im höheren Bereich anzusiedeln. Dies kann durch den mit 78 Jahren vergleichsweise hohen Altersmedian dieser Studie erklärt werden.

Basierend auf den Meldedaten gemäß des Infektionsschutzgesetzes sind während der ersten COVID-Welle 23% der hospitalisierten Patienten in Deutschland verstorben [25]. In den Studien von S. Richardson et al. [119], Karagiannidis et al. [50], Chen et al. [58] und Sottile et al. [120] beträgt die Mortalitätsrate 8,6-22%, wobei der Altersmedian zum Teil bei ca. 55 Jahren liegt [58, 120]. Studien mit vergleichbarem Altersmedian weisen jedoch ähnliche Mortalitätsraten auf. Covino et al. schlossen nur über 80-jährige Patienten ein und erfassten eine Mortalitätsrate von 32,2% [53]. Bei D. Richardson et al. beträgt der Anteil der Verstorbenen 32,1% bei einem mittleren Alter von 73,3 Jahren [121]. Die Studie von Knight et al. gibt eine Mortalität von 32,2% in der Hauptgruppe (Altersmedian: 73 Jahre) und 30,1% in der Vergleichsgruppe (Altersmedian: 76 Jahre) an [99].

Weitere Parameter

Insgesamt ist die mediane Krankenhausverweildauer der Verstorbenen signifikant kürzer als die der Überlebenden. Dies lässt sich dadurch erklären, dass die Überlebenden eine lange Therapie benötigten, während die schwer kranken Patienten häufig innerhalb von Stunden oder wenigen Tagen nach Aufnahme verstorben sind. Der Anteil der Patienten, die auf die Intensivstation aufgenommen wurden (14,5%), deckt sich sehr gut mit den Meldedaten während der ersten COVID-Welle [25] sowie mit Studien von Chang et al. [122], Grant et al. [27] sowie Richardson et al. [119], die eine Intensiv-Aufnahmekquote von 14,2-21% beschreiben. Auch die mediane Krankenhausverweildauer von 8 Tagen deckt sich mit Studien von Karagiannidis et al. [50] und Sottile et al. [120], welche 5,5-10 Tage angeben. Des Weiteren werden in den Studie von Grant et al.,

Richardson et al. und Karagiannidis et al. ein Anteil von 9-17,2% invasiv beatmeten Patienten und 1,2-2% ECMO-Patienten beschrieben [27, 50, 119]. Dies stimmt mit dem hier erfassten Anteil von 8,2% invasiv beatmeten Patienten und 1,5% ECMO-Patienten überein.

4.2. Verlauf auf Intensiv

Sowohl die Krankenhausverweil- als auch die Beatmungsdauer ist bei den Überlebenden signifikant höher als bei den Verstorbenen. Alle anderen Variablen unterscheiden sich zwischen den beiden Gruppen nicht signifikant, was wahrscheinlich der kleinen Fallzahl von 48 Patienten geschuldet ist. Der kleinste gemessene Horowitz-Quotient liegt im Median bei 195 mmHg und spiegelt somit den schlechten respiratorischen Zustand der Intensivpatienten wider, denn ein Quotient von ≤ 200 mmHg entspricht einem moderaten und ≤ 100 mmHg einem schweren ARDS [106].

Eine Metanalyse von Potere et al. gibt die Mortalitätsrate von COVID-Patienten auf der Intensivstation mit 34% an [123]. Andere Studien haben Intensiv-Mortalitätsraten von 28% bis 60% erhoben [105, 122, 124-126]. Gemäß den Meldedaten sind in Deutschland während der ersten Corona-Welle 47% der Intensivpatienten verstorben und 23% wurden beatmet [25]. Eine deutsche Sentinel-Erhebung, die COVID-Patienten mit einer akuten respiratorischen Erkrankung der unteren Atemwege untersucht, gibt eine Rate von 57% beatmeten Intensivpatienten an [72]. In einer Studie von Grasselli et al. über COVID-Intensivpatienten in der Lombardei wurden 88% der ITS-Patienten invasiv beatmet [127]. Bei Chang et al. wurden 69% der COVID-Intensivpatienten invasiv beatmet und die Intensivverweildauer beträgt im Mittel 7,8 Tage [122]. Serafim et al. erfassten in ihrem systematische Review eine mediane Intensivaufenthaltsdauer von 9 Tagen und 58% der Patienten benötigten eine invasive Beatmung [126].

Die Mortalitätsrate auf der Intensivstation liegt in dieser Studie mit 56,2% im höheren Bereich. Die in der Literatur angegebenen Häufigkeiten von invasiv und nicht-invasiv beatmeten Patienten nehmen einer breites Spektrum an. Eine Rate

von 56,3% invasiv beatmeter Intensivpatienten in dieser Studie ist vergleichbar mit den oben genannten Raten von 58-88% invasiv beatmeter COVID-Patienten. Bei Karagiannidis et al beträgt die mittlere Beatmungsdauer 13,5 Tage [50] und bei Chang et al. liegt die mittlere invasive Beatmungsdauer bei 10,2 Tagen [122]. Diese Zeitspannen sind somit länger als die hier gemessene mediane Beatmungsdauer von 7 Tage bzw. 5 Tage für die invasive Beatmung.

Der Grund hierfür könnte sein, dass trotz des hohen Altersmedianes und der schlechten Prognose dieser Studienteilnehmer vergleichsweise viele Patienten auf die Intensivstation aufgenommen wurden, jedoch aufgrund eines fulminanten Verlaufs verstorben sind. Darauf deutet auch die kürzere Beatmungsdauer hin.

4.3. Scores

4.3.1. NEWS

Verwendung des NEWS anstatt des NEWS2

In dieser Studie wird der ursprüngliche NEWS anstatt des aktualisierten NEWS2 untersucht. Wie in der Einleitung bereits beschrieben, wird für die Berechnung des NEWS2 eine zweite O₂-Skala verwendet, sofern der Patient an einem hyperkapnischen respiratorischen Versagen leidet. Für die Berechnung des NEWS hingegen wird nur eine Skala verwendet und nicht zwischen verschiedenen Arten der respiratorischen Insuffizienz unterschieden. Laut Pimentel et al. bringt jedoch die Verwendung des NEWS2 bei Patienten mit hyperkapnischer respiratorischer Insuffizienz keine Verbesserung der Vorhersagekraft hinsichtlich der Krankenhausmortalität im Vergleich zum NEWS [128]. Zwar empfiehlt das Royal College of Physicians die Verwendung des NEWS2 für COVID-19-Patienten, allerdings gibt es einige Studien, welche gezeigt haben, dass der ursprüngliche NEWS in Hinblick auf die Vorhersage der Krankenhausmortalität und der Intensivaufnahme von COVID-Patienten als gleichwertig zum NEWS2 angesehen werden kann [92, 121, 129, 130]. Grund dafür ist, dass die durch SARS-CoV-2 ausgelöste Pneumonie zu einer hypoxischen respiratorischen Insuffizienz führt [92, 127]. Bei dieser Art der

respiratorischen Insuffizienz ist der Punktwert des NEWS identisch zum NEWS2 [85, 93]. Des Weiteren wurden bei der stationären Aufnahme der Studienteilnehmer routinemäßig der ursprüngliche NEWS und dessen Vitalparameter erhoben und nicht bei allen Patienten eine BGA durchgeführt, sodass retrospektiv ein hyperkapnisches respiratorisches Versagen nicht mehr für alle Patienten nachvollzogen werden kann.

Punktwerte

Bei Covino et al. beträgt der NEWS bei Aufnahme im Median 3 Punkte und der Unterschied zwischen dem medianen NEWS der Verstorbenen und der Überlebenden ist ebenfalls signifikant [92]. In einer weiteren Studie von Covino et al. wurden lediglich die COVID-Patienten in das Kollektiv aufgenommen, die 60 Jahre oder älter waren. Hier beträgt der NEWS im Median ebenfalls 3 Punkte, und der Punktwert der Verstorbenen ist ebenfalls signifikant höher als der der Überlebenden [100]. Auch Hu et al. beschreiben diesen signifikanten Unterschied [91]. Bei Pokeerbux et al. beträgt der mediane NEWS bei der Aufnahme von COVID-Patienten 4 Punkte [131].

Insgesamt ist der mediane NEWS bei Aufnahme in dieser Studie mit 5 Punkten etwas höher als in der Literatur, wobei die Mortalitätsraten von Covino et al. und Pokeerbux et al. mit 7,8% bzw. 11,4% darauf hindeuten, dass es sich in diesen Studien um eine weniger kritisch kranke Kohorte handelt. Übereinstimmend mit den genannten Studien liegt der NEWS der Verstorbenen bei Aufnahme signifikant über dem der Überlebenden.

Vorhersagekraft

Die hier erfassten AUROCs für die Krankenhausmortalität innerhalb von 48 Stunden und für die Intensivaufnahme innerhalb von 48 Stunden sind gut vergleichbar mit der Studie von Covino et al. [92]. In einer weiteren Studie von Covino et al. wurden nur Patienten, die 60 Jahre alt oder älter waren, aufgenommen. Die AUROC für die Krankenhausmortalität war sowohl in der zweiten Studie von Covino et al. als auch bei Hu et al. etwas höher als in dieser Studie [91, 100]. Bei Pokeerbux et al. setzt sich der primäre Endpunkt aus

Krankenhausmortalität und/oder Aufnahme auf die Intensivstation zusammen, was dem Kriterium „kritisch krank“ in dieser Studie entspricht. Die AUROC von Pokeerbux et al. war für diesen Endpunkt niedriger als in unserer Studie [131]. Insgesamt nehmen die AUROCs für die verschiedenen Endpunkte ähnliche Werte wie in der Literatur zwischen 0,743 und 0,857 ein, was für eine moderate bis gute Vorhersagekraft spricht. Der NEWS zeigt die beste Performance hinsichtlich des Endpunktes „Mortalität innerhalb von 48 Stunden“. Grund dafür könnte sein, dass der auf Vitalparametern basierende Score keine konstanten Variablen wie bspw. das Alter beinhaltet und daher dynamische Zustände abbildet, weshalb er sich insbesondere zur Vorhersage kurzfristiger Ereignisse eignet. Außerdem gehen laut Izcovich et al. einige der Variablen, die der NEWS beinhaltet, mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko einher. Dazu gehören niedriger Blutdruck, Hypoxämie, Tachykardie und Tachypnoe [56]. Dadurch eignet sich der NEWS eher für die Überwachung gefährdeter Patienten, um Änderungen des Patientenzustandes frühzeitig zu erfassen und so eine bevorstehende kritische Situation frühzeitig zu erkennen.

Im Folgenden werden die Mortalitätsraten je nach Punktwert dargestellt und mit der vom Royal College of Physicians zitierten Studie von Corfield et al. verglichen [132]. Die in unserer Studie beobachteten Krankenhaus-Mortalitätsraten liegen deutlich höher als die in der Literatur angegebenen Raten. Ein Grund könnte sein, dass die Kohorte von Corfield et al. schlecht vergleichbar mit dieser Studie ist. Corfield et al. schlossen im Jahr 2009 lediglich Sepsis-Patienten in die Studie ein. Zudem deutet die Mortalitätsrate von 15% auf ein weniger kritisch krankes Kollektiv hin [132].

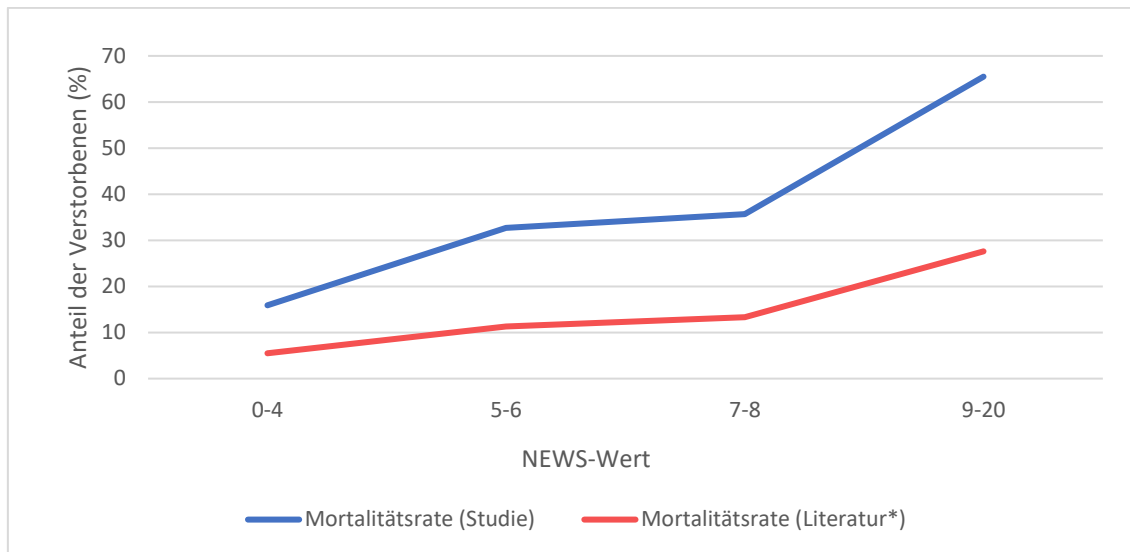


Abbildung 10: Vergleich der Mortalitätsraten der Studie mit der Literatur in Abhängigkeit des NEWS *[132], Endpunkt: 30-Tagesmortalität

4.3.2. SOFA-Score

Der mediane SOFA-Score bei der Aufnahme beträgt zwei Punkte. Die Gruppe der Verstorbenen weisen im Median einen höheren Score als die der Überlebenden auf. Diese Ergebnisse stimmen mit der Literatur überein. In einer von Zhou et al. durchgeführten COVID-Studie beträgt der mediane SOFA-Score bei Aufnahme zwei Punkte [18]. Sowohl bei Zhou et al. als auch bei Liu et al. liegt der bei der Aufnahme gemessene mediane SOFA-Score der Verstorbenen signifikant höher als der der Überlebenden [18, 97].

Die bei uns gemessene AUROC von 0,805 für die Krankenhausmortalität ist sehr gut mit der Literatur vergleichbar. Die AUROCs für die Krankenhausmortalität bei Liu et al., Lalueza et al., und Sottile et al. liegen zwischen 0,778-0,850 [88, 97, 120]. Insgesamt deuten die AUROCs für die Krankenhausmortalität, die 48-Stunden-Mortalität und des kritisch kranken Verlaufs auf eine gute Vorhersagekraft des SOFA-Scores hinsichtlich dieser Endpunkte hin. Auch Zhou et al. kommen zu dem Schluss, dass der SOFA-Score ein zuverlässiger Prognose-Score für das Mortalitätsrisiko von COVID-Patienten ist [18]. Für die Prognose der Intensivaufnahme von COVID-Patienten bzw. der

Intensivaufnahme innerhalb von 48 Stunden scheint der SOFA-Score aufgrund niedrigerer AUROC-Werte jedoch weniger gut geeignet zu sein.

Des Weiteren werden im Folgenden die Mortalitätsraten entsprechend der jeweiligen Risikogruppe dargestellt. Die Gruppe mit 8-9 Punkten besteht nur aus acht Teilnehmern und wird aufgrund mangelnder Aussagekraft nicht berücksichtigt. Im Vergleich mit der in der Literatur häufig zitierten Studie von Ferreira et al., stellt man fest, dass unsere Mortalitätsraten deutlich höher liegen [96]. Ein Grund dafür könnte sein, dass die Studie von Ferreira et al. ein anderes Patientenkollektiv umfasst. Es handelt sich um Intensivpatienten mit unterschiedlichen Krankheitsbildern, COVID-19 ist keines davon. Im Unterschied zu anderen intensivpflichtigen Krankheitsbildern markieren im Fall einer COVID-19-Erkrankung einige Komponenten des SOFA-Scores wie z.B. ein Nierenversagen oder ein katecholaminpflichtiges Kreislaufversagen einen Punkt, an dem oft keine Reversibilität mehr möglich ist. Dies kann dazu beitragen, dass in diesem Kollektiv höhere SOFA-Werte mit einer deutlich schlechteren Prognose einhergehen als in dem Kollektiv von Ferreira et al. Zudem wurde die Studie vor über 20 Jahren durchgeführt und zum damaligen Zeitpunkt war der Stand der Technik noch ein anderer, weshalb Vital- und Laborparameter weniger gut vergleichbar sind. Zudem handelt es sich um eine Single-Center Studie, welche mit 352 Patienten eine geringe Fallzahl aufweist. Diese ist womöglich zu gering, um daraus Aussagen für die Allgemeinheit abzuleiten.

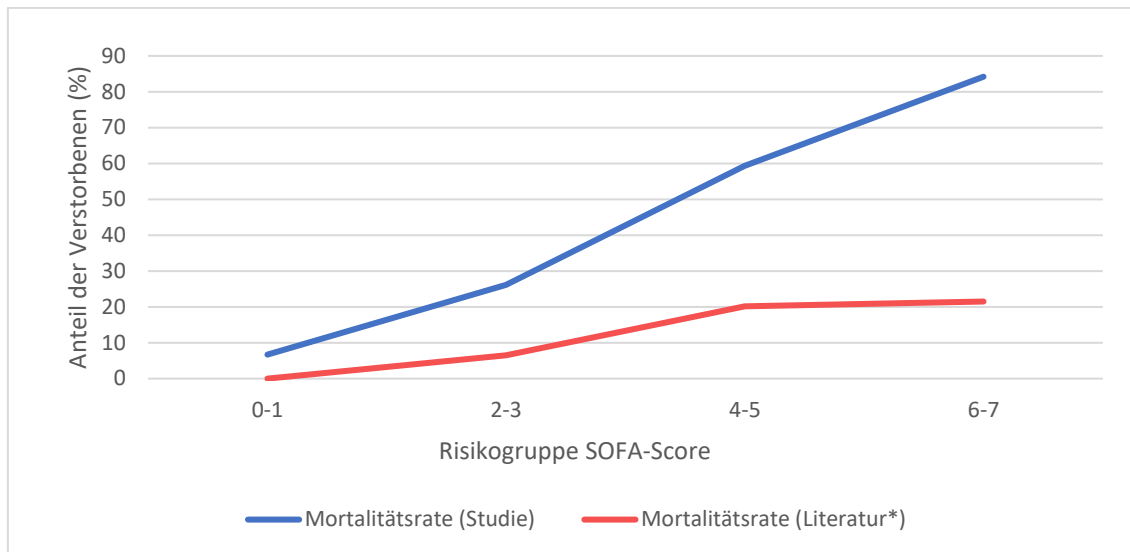


Abbildung 11: Vergleich der Mortalitätsraten von Studie und Literatur in Abhängigkeit des SOFA-Werts
*[96]

Insgesamt sagt der SOFA-Score die Mortalität zwar gut voraus, allerdings markieren hohe Werte oft ein weit fortgeschrittenes und schlecht therapierbares Stadium. Wie auch die schlechtere Vorhersage der Intensivaufnahme erkennen lässt, eignet er sich eher weniger gut zur kurzfristigen Prognose.

4.3.3. ISARIC-4C-Mortality-Score

Der 4C-Mortality-Score wurde als Vertreter der COVID-spezifischen Scores ausgewählt. Es gibt zwar noch einer Reihe weiterer COVID-spezifischer Scores wie beispielsweise den qCSI [133] oder COVID-Gram [134], wobei diese in Studien entwickelt wurden, die mit 1.172 bzw. 1.590 deutlich geringere Fallzahlen aufwiesen als die große Studie zur Entwicklung des 4C-Mortality-Scores, welche 35.463 Teilnehmer in der Hauptgruppe und 22.361 Teilnehmer in der Kontrollgruppe miteingeschlossen hat [99]. Auch ein Review von Wynants et al., in welchem 107 prognostische Modelle für COVID-Patienten untersucht wurden, kommt zu dem Schluss, dass alle Modelle ein großes Bias-Risiko aufweisen würden, viele nicht geeignet seien und sich lediglich der 4C-Mortality-Score als sehr vielversprechender, prognostischer Score herausstellen würde, welcher jedoch noch weiterer Analysen bedarf [107].

In dieser Studie liegt der 4C-Mortality-Score im Median bei 11 Punkten bei Aufnahme. Der von Covino et al. erfasste mediane 4C-Mortality-Score bei Aufnahme liegt mit 9 Punkten etwas darunter [100]. Allerdings liegt die Mortalitätsrate bei Covino et al. bei 20%, was auf eine weniger kritisch kranke Kohorte schließen lässt [100]. Sowohl in dieser Studie als auch bei Covino et al. ist der mediane Punktwert der Verstorbenen bei Aufnahme signifikant höher als bei den Überlebenden [100].

Die hohe Vorhersagekraft des 4C-Mortality-Scores für die Krankenhausmortalität, die 48-Stunden-Mortalität und den kritisch kranken Verlauf, die in den Studien von Covino et al., van Dam et al. und in der Originalstudie von Knight et al. berichtet wird, hat sich in dieser Studie bestätigt [99-101]. Die Studien sind gut vergleichbar, da sich alle Kohorten aus COVID-19-Patienten zusammensetzen.

Für die Endpunkte „Intensivaufnahme“ und „Intensivaufnahme innerhalb von 48 Stunden“ erweist er sich als weniger vorhersagekräftig, da die jeweilige AUROC hier bei 0,482 bzw. bei 0,462 liegt. Der 4C-Mortality-Score eignet sich also eher nicht als Marker zur Vorhersage kurzfristiger Ereignisse.

Im Folgenden wird das Mortalitätsrisiko für die einzelnen Risikogruppen abgebildet und mit den in der Originalstudie von Knight et al. angegebenen Raten verglichen [99]. Die Mortalitätsraten korrelieren sehr gut miteinander und stimmen deutlich besser überein als die oben dargestellten Vergleiche für den NEWS und den SOFA-Score. Ein Grund dafür könnte sein, dass die Kohorten gut miteinander vergleichbar sind. Das Patientenkollektiv von Knight et al. umfasst zwar eine deutlich größere Fallzahl, jedoch beträgt der Altersmedian 76 Jahre (bei uns: 78 Jahre), der Anteil der Frauen liegt bei 45,6% (bei uns: 47%), es handelt sich ebenfalls ausschließlich um hospitalisierte COVID-Patienten und die Mortalitätsrate liegt bei 30,1% (bei uns: 30,3%). Zudem wurde der 4C-Mortality-Score auch explizit zur Vorhersage des Endpunktes „Mortalität“ entwickelt und das Patientenkollektiv umfasst ebenfalls nur Patienten mit dem Krankheitsbild „COVID-19“.

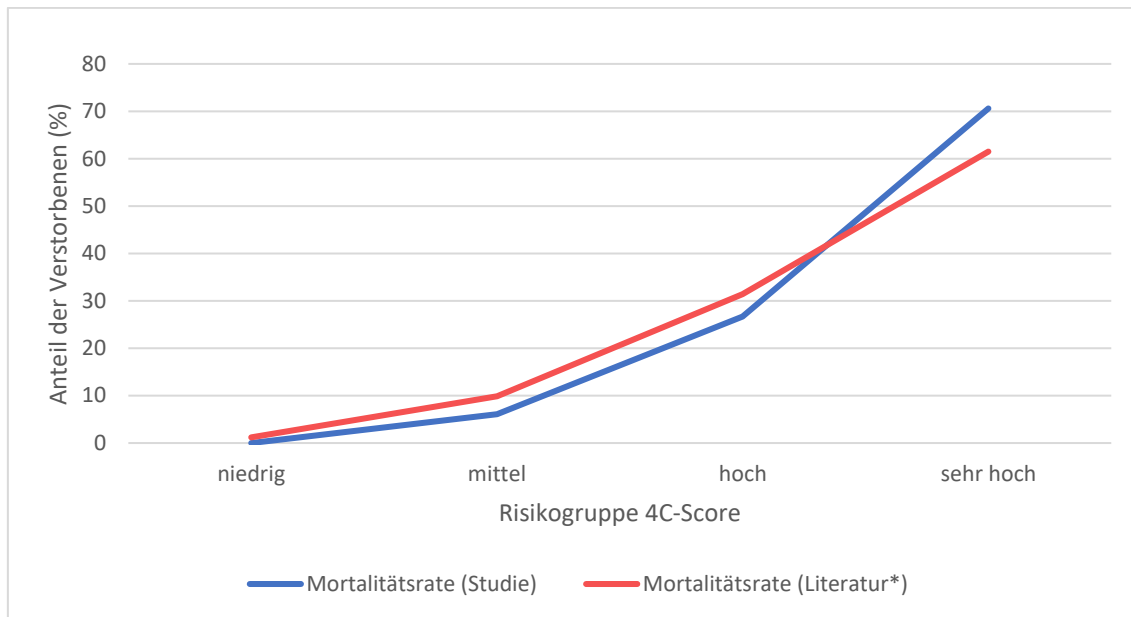


Abbildung 12: Vergleich der Mortalitätsraten der Studie mit der Literatur in Abhängigkeit des 4C-Scores
*[99]

Insgesamt eignet sich der 4C-Mortality-Score sehr gut zur Vorhersage der Mortalität bei COVID-Patienten. Er berücksichtigt viele Risikofaktoren für einen schweren Verlauf wie beispielsweise das Alter, Geschlecht und die Anzahl an Komorbiditäten. Auch ein hoher CCI [135], eine erhöhte Atemfrequenz [98], eine verminderte Sauerstoffsättigung [56] sowie ein erhöhtes CRP [136, 137] gehen mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko einher. Des Weiteren wird von Nogueira et al. ein Zusammenhang zwischen einer schweren COVID-Erkrankung und einer akuten Niereninsuffizienz beschrieben, weshalb die im 4C-Mortality-Score erfassten erhöhten Harnstoff-Level mit einem schweren Verlauf sowie einer erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert sind [138]. Die durch COVID verursachte Nierenschädigung wird im SOFA-Score durch die Variable Kreatinin ebenfalls berücksichtigt.

4.3.4. Vergleich der Scores

Im Vergleich zeigen alle drei Risikoscores einen signifikanten Unterschied zwischen dem medianen Score-Wert der Überlebenden und der Verstorbenen, welcher bei Aufnahme erhoben wurde.

Alle drei Scores eignen sich als gute Vorhersagescores für die Krankenhausmortalität, wobei der SOFA-Score die beste Performance zeigt. Teilt man das Patientenkollektiv in eine jüngere und eine ältere Gruppe ein, ist bei allen drei Scores die Prognosefähigkeit für die jüngere Gruppe der unter 70-Jährigen besser. Vor allem der NEWS-Score erweist sich als guter Prognoseparameter für die jüngere Gruppe. Alle drei Scores zeigen eine gute Vorhersagekraft für die 48-Stunden-Mortalität und eine moderate Vorhersagekraft für den kritisch kranken Verlauf.

Diese Ergebnisse stimmen mit der Literatur überein. Bei Lalueza et al.[88], Covino et al. [100], van Dam et al. [101] und Wellbelove et al. [139] werden die Scores zum Teil untereinander und zum Teil mit anderen Scores wie z.B. dem qSOFA, dem CRB65 oder dem MEWS verglichen.. Hier erweisen sich alle drei Scores ebenfalls als gute Vorhersageparameter für die Mortalität von COVID-Patienten, wobei im Vergleich meist der 4C-Mortality-Score und der SOFA-Score am besten abschneiden [88, 100, 101, 139].

Für die Endpunkte Intensivaufnahme und Intensivaufnahme innerhalb von 48 Stunden zeigt in dieser Studie nur der NEWS eine moderate Performance, wohingegen der SOFA- und insbesondere der 4C-Mortality-Score weniger gut abschneiden. Auch bei Covino et al. zeigt der NEWS-Score die beste Performance hinsichtlich der Endpunkte Intensivaufnahme innerhalb von 48 Stunden und innerhalb von 7 Tagen auf [92]. Ein Grund für die weniger genaue Vorhersagekraft des 4C-Mortality-Scores könnte sein, dass dieser explizit für die Vorhersage des Mortalitätsrisikos entwickelt wurde. Für die Prognose eines kritisch kranken Verlaufs wurde zusätzlich das „ISARIC 4C Deterioration model“ entwickelt [140]. Zudem berücksichtigen sowohl der 4C-Mortality-Score als auch der SOFA-Score weniger dynamische Parameter wie bspw. Laborparameter und

können daher gegebenenfalls dynamische Zustände schlechter widerspiegeln wie der NEWS.

Um einen Überblick über den Gesamtzustand des Patienten zu erhalten, ist der NEWS daher besser geeignet, denn er deckt nicht nur das Mortalitätsrisiko, sondern auch das Risiko einer Intensivaufnahme mit einer moderaten Vorhersagekraft ab. Des Weiteren ist der NEWS in der Notaufnahme einfach und schnell zu erheben und kann daher auch von nicht geschultem Personal berechnet werden. Er liefert einen sofortigen Überblick über den Zustand des Patienten, da man nicht wie bei den anderen Scores zunächst auf Laborergebnisse warten oder etwaige Komorbiditäten in Erfahrung bringen muss. Dies kostet viel Zeit, insbesondere wenn eine Anamnese aus verschiedenen Gründen erschwert ist. Er ist insbesondere als Verlaufsparemeter geeignet und kann je nach Digitalisierungsgrade des Krankenhauses weitgehend bis vollständig automatisiert erhoben werden und frühzeitig vor einer kritischen Verschlechterung warnen.

4.4. Risikofaktoren für die Mortalität und einen kritischen Verlauf

Alter und Geschlecht

Der Altersmedian dieser Studie deckt sich mit dem vom RKI angegebenen Altersmedian von 82 Jahren von allen in Deutschland Verstorbenen (Stand: KW28, 2021) [14]. Des Weiteren wird ein Altersunterschied zwischen den Überlebenden und Verstorbenen beobachtet und das Mortalitätsrisiko der über 70-Jährigen ist im Vergleich zu den Jüngeren um das 3,85-Fache erhöht. Dies stimmt mit diversen Studien überein, die alle zu dem Schluss kommen, dass das Alter einen der größten Risikofaktoren für einen schweren Verlauf darstellt. Die große OpenSAFELY-Studie aus dem Vereinigten Königreich [19], aber auch kleinere Studie wie zum Beispiel Zhou et al. [18], Chen et al. [58] oder das RKI [14] beschreiben ein erhöhtes Mortalitätsrisiko für ältere Patienten.

Wie Peckham et al. feststellen, erkrankten Männer und Frauen etwa gleich häufig an COVID-19 [17]. Auch in dieser Studie ist die Geschlechterverteilung ausgeglichen. Allerdings stellt hier, anders als in der Literatur beschrieben, das männliche Geschlecht keinen Risikofaktor dar. Viele Studien wie Ortolan et al. [15], Peckham et al. [17] oder die OpenSAFELY-Studie [19] beschreiben für das männliche Geschlecht ein signifikant erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf sowie zu versterben. Warum in dieser Studie die Männer kein signifikant höheres Mortalitätsrisiko aufweisen, ist nicht bekannt. Dies könnte zum einen zufallsbedingt sein, zum anderen der im Vergleich zu den genannten Studien kleinen Fallzahl geschuldet sein.

Befund bei Aufnahme

In dieser Studie wurden als häufigste Symptome bei Aufnahme Husten und Dyspnoe erfasst, wohingegen Fieber deutlich seltener beobachtet wurde. Im Gegensatz dazu werden in der Literatur, wie bspw. von Grant et al. [27], Guan et al. [141], Bennett et al. [142], Wong et al. [143] und Koh et al. [144], am häufigsten die Symptome Fieber und Husten beschrieben, während Dyspnoe deutlich seltener vorkommt.

Der Anteil der Patienten mit Husten deckt sich mit der in der Literatur beschriebenen Häufigkeit. Fieber kommt jedoch in allen genannten Studien deutlich häufiger vor. Gründe könnten unterschiedliche Messmethoden, ungenaue Fieberthermometer oder unterschiedliche Definitionen von Fieber sein. Die Studie von Guan et al. definiert Fieber beispielsweise als axilläre Temperatur von 37,5°C oder höher [141], wohingegen in dieser Studie erst eine aurikulär gemessene Temperatur von 38°C oder höher als Fieber gewertet wurde. Zudem entwickeln ältere Menschen seltener COVID-typische Symptome wie Fieber [145]. Dies könnte hier aufgrund des hohen Altersmedianes ebenfalls eine Rolle spielen, denn bei den genannten Studien liegt der Altersmedian bei 46-56 Jahren. Dyspnoe hingegen wird in der Literatur deutlich seltener beschrieben. Im Gegensatz zu Fieber und Husten ist Dyspnoe jedoch ein Symptom, das oft eher spät auftritt und einen schweren Verlauf markiert. Es geht zudem mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko einher [56, 146], was auch in

dieser Studie festgestellt wurde. In den oben genannten Studien liegen die Mortalitätsraten bei 1,4-7% [27, 141] und es wurden z.T. auch ambulante Patienten eingeschlossen [27]. Dies spricht für weniger kritisch kranke Studienpopulationen und könnte erklären, warum in diesen Studien so wenig Patienten an Dyspnoe litten.

Das Symptom Gliederschmerzen konnte aufgrund mangelnder vergleichbarer Studien nicht in Bezug zur Literatur gesetzt werden.

Komorbiditäten

Übereinstimmend mit den Studien von Karagiannidis et al. [50] und S. Richardson et al. [119] leiden die Studienteilnehmer am häufigsten unter kardiovaskulären Erkrankungen wie arterieller Hypertonie, KHK, Herzrhythmusstörungen oder einer Herzinsuffizienz sowie unter Diabetes mellitus. Weitere häufig vorkommende Vorerkrankungen sind chronische Nieren- oder Lungenerkrankungen. Bei Wong et al. werden die oben genannten Komorbiditäten ebenfalls als die Häufigsten beschrieben, allerdings mit einer geringeren Prävalenz [143]. Man muss jedoch beachten, dass der Altersmedian bei Wong et al. bei 45,8 Jahren liegt und diese Kohorte daher deutlich jünger und somit grundsätzlich weniger multimorbide ist [143].

Wie auch in dieser Studie beobachtet, wird in der Literatur beschrieben, dass jegliche Komorbiditäten mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko einhergehen. Laut Chen et al. führen bereits zwei oder mehr Vorerkrankungen zu einer Erhöhung des Risikos [58]. Wie Izcovich et al. und auch die OpenSAFELY-Studie feststellen, sind viele Vorerkrankungen mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko im Rahmen einer COVID-19-Erkrankung assoziiert [19, 56]. Dazu gehören kardiovaskuläre Erkrankungen, Diabetes, respiratorische Erkrankungen, Adipositas, maligne Erkrankungen, Nieren- und Lebererkrankungen sowie neurologische oder autoimmune Erkrankungen. In dieser Studie hingegen führten lediglich Herz-Kreislauf-Erkrankungen (KHK und Herzinsuffizienz) und Nierenerkrankungen (CKD) zu einem erhöhten Mortalitätsrisiko. Ursache könnte die kleine Fallzahl von 330 Teilnehmern im Vergleich zu den großen Reviews und Metaanalysen sein. Einige der Komorbiditäten wie zum Beispiel die

Herzrhythmusstörung oder die Dyslipidämie wurden in dieser Studie gar nicht erfasst. Auch die Fettleibigkeit, die häufig als Risikofaktor angegeben wird, wurde hier nur im Rahmen des CCI für den 4C-Mortality-Score und nicht als separates Kriterium erfasst.

Medikamente

Es wurde betrachtet, ob die Einnahme verschiedener Medikamente vor der stationären Aufnahme mit dem Mortalitätsrisiko korreliert.

Zu Beginn der Pandemie wurden Bedenken geäußert, dass ACE-Hemmer und AT₁-Rezeptorantagonisten als Inhibitoren des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) einen Einfluss auf die Expression von ACE2 haben könnten [147]. Da das SARS-CoV-2 Virus über ACE2 in die Zellen eindringt, war zunächst unklar, ob die Einnahme dieser Medikamente einen Einfluss auf die Erkrankungsschwere von COVID-19 haben könnte [147]. Hippisley et al. zeigen jedoch in einer großen Studie mit über acht Millionen Teilnehmern, dass eine Einnahme von ACE-Hemmern und AT₁-Rezeptorantagonisten eher zu einem reduzierten Risiko, allgemein an COVID-19 zu erkranken, führte [148]. In dieser Studie sind weder ACE-Hemmer noch AT₁-Rezeptorantagonisten mit einem Risiko für einen schweren Verlauf assoziiert [148]. Auch Studien von Zhang et al. und Li et al. kommen zu dem Ergebnis, dass die Einnahme von ACE-Hemmern und AT₁-Rezeptorantagonisten nicht mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert sei [149, 150]. Diese Erkenntnisse stimmen mit der hier durchgeführten Studie überein.

Wie viele Studien berichten, sind auch Beta-Blocker nicht mit einem erhöhten, sondern teilweise eher mit einem erniedrigten Mortalitätsrisiko assoziiert [148, 151-153]. Für Calciumkanal-Blocker gibt es noch keine einheitlichen Erkenntnisse. Hippisley et al. [148] und Pinto-Sietsma et al. [151] berichten von einer Erhöhung des Mortalitätsrisikos, Ren et al. [153] beobachteten keine Assoziation und bei Chouchana et al. [152] hingegen wurde eine Erniedrigung des Risikos festgestellt. Da in dieser Studie die Beta-Blocker, die Calciumkanal-Blocker sowie weitere Antihypertensiva zu einer Gruppe zusammengefasst wurden, kann keine Aussage zu den einzelnen Klassen getroffen werden.

Insgesamt geht in dieser Studie die Gruppe der sonstigen Antihypertensiva nicht mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko einher, was sich mit den Erkenntnissen der meisten publizierten Studien deckt.

Eine Metformin-Einnahme geht laut der Literatur mit einem erniedrigten Mortalitätsrisiko einher, insbesondere bei Frauen und Diabetikern [154-156]. Als Ursache wird die antiinflammatorische Komponente von Metformin vermutet [154]. Diese Beobachtung konnte in der Studie nicht gemacht werden. Weder bei der Gesamtpopulation noch bei den Frauen oder Diabetikern konnte eine signifikante Erniedrigung des Mortalitätsrisikos bei Metformin-Einnahme nachgewiesen werden. Dies könnte an der kleinen Patientenzahl, die Metformin eingenommen haben, liegen.

Lediglich eine Dauermedikation mit sonstigen Medikamenten geht in dieser Studie mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko einher. Dies lässt sich wahrscheinlich durch die damit verbundenen Komorbiditäten erklären. Wer eine Dauermedikation einnimmt, leidet in der Regel an einer Komorbidität und wie oben bereits erwähnt wurde, geht fast jede Vorerkrankung mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko einher.

4.5. Fazit

Die Mortalitätsrate dieser Studie ist im Vergleich zu bereits publizierten Studien erhöht. Dies spricht dafür, dass das gesamte Kollektiv vermehrt kritisch kranke Patienten umfasst. Insgesamt bildet die Kohorte im Vergleich zur gesamten Gesellschaft bereits eine schwerer erkrankte Gruppe ab, da nur hospitalisierte Patienten eingeschlossen wurden. Daher können z.B. Häufigkeitsangaben oder Odds ratios nicht auf die gesamte Gesellschaft bezogen werden.

Übereinstimmend mit den Erkenntnissen in der Literatur zeigt diese Studie, dass eine Vorhersage über das Outcome des Patienten anhand des klinischen Befundes zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme eines COVID-19-Patienten getroffen werden kann. Es hat sich gezeigt, dass sich der NEWS sehr gut eignet, um in der Akutsituation einen schnellen Überblick über den Zustand eines Patienten zu erhalten. Möchte man sich explizit das Mortalitätsrisiko ermitteln, eignen sich der SOFA- oder 4C-Mortality-Score besser. Allerdings sollte man die besprochenen Vorhersagescores nicht als alleiniges Triage-Tool einsetzen, da auch Patienten mit niedrigen Scores kritisch erkranken können und umgekehrt. Insbesondere der NEWS spiegelt aufgrund der dynamischen Parameter nur eine Momentaufnahme wider und der Zustand kann sich jederzeit ändern. Er eignet sich besonders zur Überwachung des Patientenzustandes während der Behandlung auf einer Normalstation. Der 4C-Mortality- und auch der SOFA-Score sind zwar etwas konstanter, allerdings sollte in Zeiten der Ressourcenknappheit unbedingt das Gesamtbild des Patienten sowie wichtige Risikofaktoren für einen schweren Verlauf wie z.B. das Alter oder Vorerkrankungen berücksichtigt werden. Ein Risikoscore kann jedoch dazu beitragen, sich einen objektiven Überblick über den Patienten zu verschaffen und liefert ggf. ergänzende Informationen.

In Zukunft werden wahrscheinlich sogenannte „Machine learning models“ in den Fokus rücken. In einer Pandemie mit einer neuartigen Erkrankung dauert es einige Zeit bis prognostische Modelle entwickelt werden [157]. Um diese kritische Phase zu überbrücken, eignet sich ein „Machine learning model“, welches bereits im Vorfeld für ähnliche Erkrankungen entwickelt worden ist [157].

5. Zusammenfassung

Ziel der Studie ist es, herauszufinden, ob es Möglichkeiten gibt, anhand des klinischen Befundes zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme eines COVID-19-Patienten eine Vorhersage über den Verlauf und das Outcome des Patienten zu treffen. Zur Studienpopulation wurden alle Patienten mit einer COVID-19-Diagnose gezählt, die im Zeitraum 01.01.-31.05.20 stationär im Zollernalb Klinikum aufgenommen worden waren. Nach Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien umfasst das Patientenkollektiv 330 Patienten. Es erfolgte einer retrospektive Datenerhebung und eine anschließende statistische Auswertung. Zur Objektivierung des klinischen Bildes bei Aufnahme wurden der NEWS, der SOFA-Score und der 4C-Mortality-Score berechnet

Das Kollektiv ist im Median 78 Jahre alt und besteht zu 47% aus Frauen. Die Mortalitätsrate beträgt 30,3%. Zwischen der Gruppe der Überlebenden und den Verstorbenen gibt es einige Unterschiede. Die Verstorbenen waren deutlich älter als die Überlebenden und hatten bei der Aufnahme eine höhere Atemfrequenz, höhere Kreatinin-, Harnstoff- und CRP-Werte, eine geringere Sauerstoffsättigung, einen niedrigeren MAD und sie litten häufiger unter Dyspnoe, einer Vigilanzminderung sowie vermehrtem Sauerstoffbedarf. Zudem wurden in der Gruppe der Verstorbenen bei Aufnahme ein signifikant höherer NEWS, SOFA- und 4C-Mortality-Score berechnet. Für die Vorhersage der Endpunkte „Krankenhausmortalität“, „Mortalität innerhalb von 48 Stunden“ sowie „kritisch kranker Verlauf“ zeigen alle drei Scores eine gute Prognosefähigkeit, wobei der SOFA-Score am besten abschneidet. Der NEWS hingegen erweist sich für die Vorhersage der Endpunkte „Intensivaufnahme“ und „Intensivaufnahme innerhalb von 48 Stunden“ als am geeignetsten. Als häufigste Vorerkrankungen werden Herz-Kreislauf-Erkrankungen, gefolgt von Diabetes mellitus und Nierenerkrankungen beobachtet. Zudem korreliert eine erhöhte Anzahl an Vorerkrankungen mit einem höheren Mortalitätsrisiko.

Übereinstimmend mit der Literatur ergibt die Studie, dass sowohl ein höheres Alter als auch eine Herz-Kreislauf- oder Nierenerkrankung sowie das Symptom

Dyspnoe mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko einhergehen. Allerdings zählen in dieser Studie im Gegensatz zu einem Großteil der bereits publizierten Studien das männliche Geschlecht sowie andere Komorbiditäten nicht zu den Risikofaktoren. Eine Einnahme von ACE-Hemmern sowie AT₁-Rezeptorantagonisten erweist sich übereinstimmend mit der Literatur nicht als Risikofaktor. Jedoch kann die zum Teil berichtete Risikosenkung durch eine Metformin-Einnahme nicht bestätigt werden.

Abschließend kann man sagen, dass das klinische Bild bei der stationären Aufnahme auf jeden Fall einen Vorhersagewert für den weiteren Verlauf und das Outcome des Patienten darstellt. Insgesamt ist der NEWS am besten zur schnellen Ersteinschätzung in der Akutsituation sowie zur Verlaufsbeobachtung geeignet. Für die explizite Vorhersage der Mortalität eignen sich jedoch der SOFA- sowie der 4C-Mortality-Score am besten. Allerdings sollte in Zeiten der Ressourcenknappheit das gesamte Bild eines Patienten berücksichtigt werden und die Risikoscores nicht als alleiniges Triage-Tool eingesetzt werden. Die Erfassung von Risikofaktoren wie dem Alter oder der Komorbiditäten spielt ebenfalls eine wichtige Rolle.

6. Literaturverzeichnis

1. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020;395(10224):565-574.
2. Wu F, Zhao S, Yu B, Chen YM, Wang W, Song ZG, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*. 2020;579(7798):265-269.
3. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507-513.
4. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506.
5. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *Jama*. 2020;323(13):1239-1242.
6. John Hopkins University. COVID-19 Dashboard. <https://coronavirus.jhu.edu/map.html> [Zugriff.15.07.2021]
7. WHO. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). Situation Report – 51. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200311-sitrep-51-covid-19.pdf?sfvrsn=1ba62e57_10 [Zugriff.15.07.2021]
8. John Hopkins University. COVID-19 Situation Report on July 16, 2021. <https://myemail.constantcontact.com/COVID-19-Updates---July-16--2021.html?soid=1107826135286&aid=YC-l52tC79o> [Zugriff.21.07.2021]
9. Robert Koch-Institut. Täglicher Lagebericht des RKI zur Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19). 20.07.2021 – Aktualisierter Stand für Deutschland. https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Situationsberichte/Jul_2021/2021-07-20-de.pdf?__blob=publicationFile [Zugriff.20.07.21]
10. WHO. Novel Coronavirus(2019-nCoV). Situation Report – 22. <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200211-sitrep-22-ncov.pdf> [Zugriff.29.08.2021]
11. Umakanthan S, Sahu P, Ranade AV, Bukelo MM, Rao JS, Abrahao-Machado LF, et al. Origin, transmission, diagnosis and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Postgrad Med J*. 2020;96(1142):753-758.
12. Mallah SI, Ghorab OK, Al-Salmi S, Abdellatif OS, Tharmaratnam T, Iskandar MA, et al. COVID-19: breaking down a global health crisis. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2021;20(1):35.doi:10.1186/s12941-021-00438-7

13. He X, Lau EHY, Wu P, Deng X, Wang J, Hao X, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat Med.* 2020;26(5):672-675.
14. Robert Koch-Institut. Epidemiologischer Steckbrief zu SARS-CoV-2 und COVID-19. updated 14.07.2021.
https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Steckbrief.html;jsessionid=44D348493C286D41151D6F5DAEA06EEB.internet111?nn=13490888
[Zugriff.24.07.2021]
15. Ortolan A, Lorenzin M, Felicetti M, Doria A, Ramonda R. Does gender influence clinical expression and disease outcomes in COVID-19? A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2020;99:496-504.
16. Meng Y, Wu P, Lu W, Liu K, Ma K, Huang L, et al. Sex-specific clinical characteristics and prognosis of coronavirus disease-19 infection in Wuhan, China: A retrospective study of 168 severe patients. *PLoS Pathog.* 2020;16(4).doi:10.1371/journal.ppat.1008520
17. Peckham H, de Gruijter NM, Raine C, Radziszewska A, Ciurtin C, Wedderburn LR, et al. Male sex identified by global COVID-19 meta-analysis as a risk factor for death and ITU admission. *Nat Commun.* 2020;11(1):6317.doi:10.1038/s41467-020-19741-6
18. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054-1062.
19. Collaborative TO, Williamson E, Walker AJ, Bhaskaran K, Bacon S, Bates C, et al. OpenSAFELY: factors associated with COVID-19-related hospital death in the linked electronic health records of 17 million adult NHS patients. *medRxiv.* 2020.doi:10.1101/2020.05.06.20092999
20. Baig AM, Khaleeq A, Ali U, Syeda H. Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host-Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms. *ACS Chem Neurosci.* 2020;11(7):995-998.
21. Zhang X, Li S, Niu S. ACE2 and COVID-19 and the resulting ARDS. *Postgrad Med J.* 2020;96(1137):403-407.
22. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020;395(10229):1033-1034.
23. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 2020;180(7):934-943.
24. Mueller AL, McNamara MS, Sinclair DA. Why does COVID-19 disproportionately affect older people? *Aging (Albany NY).* 2020;12(10):9959-9981.
25. Schilling J, Lehfeld A, Schumacher D, Ullrich A, Diercke M, et al. Krankheitsschwere der ersten COVID-19-Welle in Deutschland basierend auf den

Meldungen gemäß Infektionsschutzgesetz. *Journal of Health Monitoring*. 2020;5(S11):2-20.doi:10.25646/7169

26. Boytsov SA, Pogosova NV, Paleev FN, Ezhov MV, Komarov AL, Pevsner DV, et al. Clinical Characteristics and Factors Associated with Poor Outcomes in Hospitalized Patients with Novel Coronavirus Infection COVID-19. *Kardiologija*. 2021;61(2):4-14.
27. Grant MC, Geoghegan L, Arbyn M, Mohammed Z, McGuinness L, Clarke EL, et al. The prevalence of symptoms in 24,410 adults infected by the novel coronavirus (SARS-CoV-2; COVID-19): A systematic review and meta-analysis of 148 studies from 9 countries. *PLoS One*. 2020;15(6).doi:10.1371/journal.pone.0234765
28. Tong JY, Wong A, Zhu D, Fastenberg JH, Tham T. The Prevalence of Olfactory and Gustatory Dysfunction in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2020;163(1):3-11.
29. White-Dzuro G, Gibson LE, Zazzeron L, White-Dzuro C, Sullivan Z, Diiorio DA, et al. Multisystem effects of COVID-19: a concise review for practitioners. *Postgrad Med*. 2021;133(1):20-27.
30. Darmon M, Clec'h C, Adrie C, Argaud L, Allaouchiche B, Azoulay E, et al. Acute respiratory distress syndrome and risk of AKI among critically ill patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;9(8):1347-1353.
31. Stevens JS, King KL, Robbins-Juarez SY, Khairallah P, Toma K, Alvarado Verduzco H, et al. High rate of renal recovery in survivors of COVID-19 associated acute renal failure requiring renal replacement therapy. *PLoS One*. 2020;15(12).doi:10.1371/journal.pone.0244131
32. Alfano G, Ferrari A, Fontana F, Mori G, Magistroni R, Meschiari M, et al. Incidence, risk factors and outcome of acute kidney injury (AKI) in patients with COVID-19. *Clin Exp Nephrol*. 2021;25(11):1203-1214.
33. Frontera JA, Sabadia S, Lalchan R, Fang T, Flusty B, Millar-Verneti P, et al. A Prospective Study of Neurologic Disorders in Hospitalized Patients With COVID-19 in New York City. *Neurology*. 2021;96(4):575-586.
34. Du Y, Tu L, Zhu P, Mu M, Wang R, Yang P, et al. Clinical Features of 85 Fatal Cases of COVID-19 from Wuhan. A Retrospective Observational Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201(11):1372-1379.
35. Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *Bmj*. 2020;368.doi:10.1136/bmj.m1091
36. Liu D, Wang Q, Zhang H, Cui L, Shen F, Chen Y, et al. Viral sepsis is a complication in patients with Novel Corona Virus Disease (COVID-19). *Med Drug Discov*. 2020;8.doi:10.1016/j.medidd.2020.100057
37. Roedl K, Söffker G, Fischer D, Müller J, Westermann D, Issleib M, et al. Effects of COVID-19 on in-hospital cardiac arrest: incidence, causes, and outcome - a

retrospective cohort study. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2021;29(1).doi:10.1186/s13049-021-00846-w

38. Contou D, Claudinon A, Pajot O, Micaëlo M, Longuet Flandre P, Dubert M, et al. Bacterial and viral co-infections in patients with severe SARS-CoV-2 pneumonia admitted to a French ICU. *Ann Intensive Care.* 2020;10(1).doi:10.1186/s13613-020-00736-x

39. Langer F, Kluge S, Klamroth R, Oldenburg J. Coagulopathy in COVID-19 and Its Implication for Safe and Efficacious Thromboprophylaxis. *Hamostaseologie.* 2020;40(3):264-269.

40. Liu Y, Gao W, Guo W, Guo Y, Shi M, Dong G, et al. Prominent coagulation disorder is closely related to inflammatory response and could be as a prognostic indicator for ICU patients with COVID-19. *J Thromb Thrombolysis.* 2020;50(4):825-832.

41. National Institute for Health and Care Excellence: Clinical Guidelines. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2020. p. 5.

42. Deutsche Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin (DGIIIN), Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI), Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP), Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (DGI). S3-Leitlinie - Empfehlungen zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19 updated 17.05.2021. AWMF-Register-Nr. 113/001]. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/113-001LGI_S3_Empfehlungen-zur-stationaeren-Therapie-von-Patienten-mit-COVID-19__2021-05.pdf [Zugriff.20.07.21]

43. Cabrera Martimbianco AL, Pacheco RL, Bagattini Â M, Riera R. Frequency, signs and symptoms, and criteria adopted for long COVID-19: A systematic review. *Int J Clin Pract.* 2021.doi:10.1111/ijcp.14357

44. Shah W, Hillman T, Playford ED, Hishmeh L. Managing the long term effects of covid-19: summary of NICE, SIGN, and RCGP rapid guideline. *Bmj.* 2021;372.doi:10.1136/bmj.n136

45. Wong HYF, Lam HYS, Fong AH, Leung ST, Chin TW, Lo CSY, et al. Frequency and Distribution of Chest Radiographic Findings in Patients Positive for COVID-19. *Radiology.* 2020;296(2):72-78.

46. Vancheri SG, Saviotto G, Ballati F, Maggi A, Canino C, Bortolotto C, et al. Radiographic findings in 240 patients with COVID-19 pneumonia: time-dependence after the onset of symptoms. *Eur Radiol.* 2020;30(11):6161-6169.

47. Zhu J, Zhong Z, Li H, Ji P, Pang J, Li B, et al. CT imaging features of 4121 patients with COVID-19: A meta-analysis. *J Med Virol.* 2020;92(7):891-902.

48. Adams HJA, Kwee TC, Yakar D, Hope MD, Kwee RM. Chest CT Imaging Signature of Coronavirus Disease 2019 Infection: In Pursuit of the Scientific Evidence. *Chest.* 2020;158(5):1885-1895.

49. Shi H, Han X, Jiang N, Cao Y, Alwalid O, Gu J, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(4):425-434.
50. Karagiannidis C, Mostert C, Hentschker C, Voshaar T, Malzahn J, Schillinger G, et al. Case characteristics, resource use, and outcomes of 10 021 patients with COVID-19 admitted to 920 German hospitals: an observational study. *Lancet Respir Med.* 2020;8(9):853-862.
51. Ludvigsson JF. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatr.* 2020;109(6):1088-1095.
52. Zhen-Dong Y, Gao-Jun Z, Run-Ming J, Zhi-Sheng L, Zong-Qi D, Xiong X, et al. Clinical and transmission dynamics characteristics of 406 children with coronavirus disease 2019 in China: A review. *J Infect.* 2020;81(2):11-15.
53. Covino M, De Matteis G, Polla DAD, Santoro M, Burzo ML, Torelli E, et al. Predictors of in-hospital mortality and death risk stratification among COVID-19 patients aged ≥ 80 years old. *Arch Gerontol Geriatr.* 2021;95.doi:10.1016/j.archger.2021.104383
54. COVID-ICU Group on behalf of the REVA Network and the COVID-ICU Investigators. Clinical characteristics and day-90 outcomes of 4244 critically ill adults with COVID-19: a prospective cohort study. *Intensive Care Med.* 2021;47(1):60-73.
55. Rivera-Izquierdo M, Del Carmen Valero-Ubierna M, JL Rd, Fernández-García M, Martínez-Diz S, Tahery-Mahmoud A, et al. Sociodemographic, clinical and laboratory factors on admission associated with COVID-19 mortality in hospitalized patients: A retrospective observational study. *PLoS One.* 2020;15(6).doi:10.1371/journal.pone.0235107
56. Izcovich A, Ragusa MA, Tortosa F, Lavena Marzio MA, Agnoletti C, Bengolea A, et al. Prognostic factors for severity and mortality in patients infected with COVID-19: A systematic review. *PLoS One.* 2020;15(11).doi:10.1371/journal.pone.0241955
57. Rossi AP, Gottin L, Donadello K, Schweiger V, Nocini R, Taiana M, et al. Obesity as a risk factor for unfavourable outcomes in critically ill patients affected by Covid 19. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2021;31(3):762-768.
58. Chen L, Liu S, Tian J, Pan H, Liu Y, Hu J, et al. Disease progression patterns and risk factors associated with mortality in deceased patients with COVID-19 in Hubei Province, China. *Immun Inflamm Dis.* 2020;8(4):584-594.
59. Lowe R, Ferrari M, Nasim-Mohi M, Jackson A, Beecham R, Veighey K, et al. Clinical characteristics and outcome of critically ill COVID-19 patients with acute kidney injury: a single centre cohort study. *BMC Nephrol.* 2021;22(1):92.doi:10.1186/s12882-021-02296-z
60. Neves P, Sato VAH, Mohrbacher S, Ferreira BMC, Oliveira É S, Pereira LVB, et al. Acute Kidney Injury Due to COVID-19 in Intensive Care Unit: An Analysis From a Latin-American Center. *Front Med (Lausanne).* 2021;8.doi:10.3389/fmed.2021.620050

61. Piñeiro GJ, Molina-Andújar A, Hermida E, Blasco M, Quintana LF, Rojas GM, et al. Severe acute kidney injury in critically ill COVID-19 patients. *J Nephrol.* 2021;34(2):285-293.
62. Reddy RK, Charles WN, Sklavounos A, Dutt A, Seed PT, Khajuria A. The effect of smoking on COVID-19 severity: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol.* 2021;93(2):1045-1056.
63. Raspe M, Bals R, Hering T, Pankow W, Rupp A, Rustler C, et al. COVID-19 und Rauchen. Ein Positionspapier der Task Force Tabakentwöhnung der DGP. 2021.doi:10.1055/a-1503-1744
64. Azoulay E, Fartoukh M, Darmon M, Géri G, Voiriot G, Dupont T, et al. Increased mortality in patients with severe SARS-CoV-2 infection admitted within seven days of disease onset. *Intensive Care Med.* 2020;46(9):1714-1722.
65. Wang L, He W, Yu X, Hu D, Bao M, Liu H, et al. Coronavirus disease 2019 in elderly patients: Characteristics and prognostic factors based on 4-week follow-up. *J Infect.* 2020;80(6):639-645.
66. Brouqui P, Amrane S, Million M, Cortaredona S, Parola P, Lagier JC, et al. Asymptomatic hypoxia in COVID-19 is associated with poor outcome. *Int J Infect Dis.* 2021;102:233-238.
67. Malik P, Patel U, Mehta D, Patel N, Kelkar R, Akrmah M, et al. Biomarkers and outcomes of COVID-19 hospitalisations: systematic review and meta-analysis. *BMJ Evid Based Med.* 2021;26(3):107-108.
68. Biehl M, Sese D. Post-intensive care syndrome and COVID-19 - Implications post pandemic. *Cleve Clin J Med.* 2020.doi:10.3949/ccjm.87a.ccc055
69. Beitler JR, Malhotra A, Thompson BT. Ventilator-induced Lung Injury. *Clin Chest Med.* 2016;37(4):633-646.
70. Emanuel EJ, Persad G, Upshur R, Thome B, Parker M, Glickman A, et al. Fair Allocation of Scarce Medical Resources in the Time of Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382(21):2049-2055.
71. Socolovitch RL, Fumis RRL, Tomazini BM, Pastore L, Galas F, de Azevedo LCP, et al. Epidemiology, outcomes, and the use of intensive care unit resources of critically ill patients diagnosed with COVID-19 in Sao Paulo, Brazil: A cohort study. *PLoS One.* 2020;15(12).doi:10.1371/journal.pone.0243269
72. Tolksdorf K, Buda S, Schuler E, Wieler LH, Haas W. Eine höhere Letalität und lange Beatmungsdauer unterscheiden COVID-19 von schwer verlaufenden Atemwegsinfektionen in Grippewellen. *Epid Bull.* 2020;41:3-10.
73. Palacios-González C, Pugh J, Wilkinson D, Savulescu J. Ethical heuristics for pandemic allocation of ventilators across hospitals. *Dev World Bioeth.* 2021.doi:10.1111/dewb.12315

74. Morrow BM, Gopalan PD, Joubert I, Paruk F, Pope A. Critical care triage during the COVID-19 pandemic in South Africa: A constitutional imperative! *S Afr Med J*. 2020;110(12):1176-1179.
75. Craxì L, Vergano M, Savulescu J, Wilkinson D. Rationing in a Pandemic: Lessons from Italy. *Asian Bioeth Rev*. 2020;12(3):1-6.
76. Christian MD, Sprung CL, King MA, Dichter JR, Kissoon N, Devereaux AV, et al. Triage: care of the critically ill and injured during pandemics and disasters: CHEST consensus statement. *Chest*. 2014;146(4):61-74.
77. Fiest KM, Krewulak KD, Plotnikoff KM, Kemp LG, Parhar KKS, Niven DJ, et al. Allocation of intensive care resources during an infectious disease outbreak: a rapid review to inform practice. *BMC Med*. 2020;18(1):404.doi:10.1186/s12916-020-01871-9
78. Routsis C, Magira E, Kokkoris S, Siembos I, Vrettou C, Zervakis D, et al. Hospital Resources May Be an Important Aspect of Mortality Rate among Critically Ill Patients with COVID-19: The Paradigm of Greece. *J Clin Med*. 2020;9(11).doi:10.3390/jcm9113730
79. Farrell TW, Francis L, Brown T, Ferrante LE, Widera E, Rhodes R, et al. Rationing Limited Healthcare Resources in the COVID-19 Era and Beyond: Ethical Considerations Regarding Older Adults. *J Am Geriatr Soc*. 2020;68(6):1143-1149.
80. Farrell TW, Ferrante LE, Brown T, Francis L, Widera E, Rhodes R, et al. AGS Position Statement: Resource Allocation Strategies and Age-Related Considerations in the COVID-19 Era and Beyond. *J Am Geriatr Soc*. 2020;68(6):1136-1142.
81. Love DJ, Nycum LR, Blackmon TS, Patefield AJ, Bird P, Stoker SE, et al. Simulation of "North Carolina Protocol for Allocating Scarce Inpatient Critical Care Resources in a Pandemic" in a Multi-hospital Health Care System. *N C Med J*. 2021;82(1):21-28.
82. Sohrabi C, Alsafi Z, O'Neill N, Khan M, Kerwan A, Al-Jabir A, et al. World Health Organization declares global emergency: A review of the 2019 novel coronavirus (COVID-19). *Int J Surg*. 2020;76:71-76.
83. Jang JG, Hur J, Hong KS, Lee W, Ahn JH. Prognostic Accuracy of the SIRS, qSOFA, and NEWS for Early Detection of Clinical Deterioration in SARS-CoV-2 Infected Patients. *J Korean Med Sci*. 2020;35(25).doi:10.3346/jkms.2020.35.e234
84. Lenzen-Schulte M. Rasche Triage symptomatischer Patienten in der Notaufnahme. *Dtsch Arztebl*. 2020;117(14):715-716.
85. Royal College of Physicians. National Early Warning Score (NEWS): Standardising the assessment of acute-illness severity in the NHS. Report of a working party. London: RCP;2012.<https://www.rcplondon.ac.uk/file/9559/download>[Zugriff:25.07.21]
86. Nannan Panday RS, Minderhoud TC, Alam N, Nanayakkara PWB. Prognostic value of early warning scores in the emergency department (ED) and acute medical unit (AMU): A narrative review. *Eur J Intern Med*. 2017;45:20-31.

87. Kim I, Song H, Kim H, Park K, Kim S, Oh S. Use of the National Early Warning Score for predicting in-hospital mortality in older adults admitted to the emergency department. *Clin Exp Emerg Med* 2020;7(1):61-66.
88. Lalueza A, Lora-Tamayo J, de la Calle C, Sayas-Catalán J, Arrieta E, Maestro G, et al. The early use of sepsis scores to predict respiratory failure and mortality in non-ICU patients with COVID-19. *Rev Clin Esp.* 2020.doi:10.1016/j.rce.2020.10.004
89. Kovach CP, Fletcher GS, Rudd KE, Grant RM, Carlbom DJ. Comparative prognostic accuracy of sepsis scores for hospital mortality in adults with suspected infection in non-ICU and ICU at an academic public hospital. *PLoS One.* 2019;14(9).doi:10.1371/journal.pone.0222563
90. Smith GB, Prytherch DR, Meredith P, Schmidt PE, Featherstone PI. The ability of the National Early Warning Score (NEWS) to discriminate patients at risk of early cardiac arrest, unanticipated intensive care unit admission, and death. *Resuscitation.* 2013;84(4):465-470.
91. Hu H, Yao N, Qiu Y. Predictive Value of 5 Early Warning Scores for Critical COVID-19 Patients. *Disaster Med Public Health Prep.* 2020:1-8.doi:10.1017/dmp.2020.324
92. Covino M, Sandroni C, Santoro M, Sabia L, Simeoni B, Bocci MG, et al. Predicting intensive care unit admission and death for COVID-19 patients in the emergency department using early warning scores. *Resuscitation.* 2020;156:84-91.
93. Royal College of Physicians. National Early Warning Score (NEWS) 2: Standardising the assessment of acute-illness severity in the NHS. Updated report of a working party. London: RCP;2017.[https://www.rcplondon.ac.uk/file/8636/download\[Zugriff:25.07.21\]](https://www.rcplondon.ac.uk/file/8636/download[Zugriff:25.07.21])
94. Vincent JL, de Mendonça A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM, et al. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on "sepsis-related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine. *Crit Care Med.* 1998;26(11):1793-1800.
95. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 1996;22(7):707-710.
96. Ferreira FL, Bota DP, Bross A, Mélot C, Vincent J-L. Serial Evaluation of the SOFA Score to Predict Outcome in Critically Ill Patients. *JAMA.* 2001;286(14):1754-1758.
97. Liu S, Yao N, Qiu Y, He C. Predictive performance of SOFA and qSOFA for in-hospital mortality in severe novel coronavirus disease. *Am J Emerg Med.* 2020;38(10):2074-2080.

98. Zhou S, Mi S, Luo S, Wang Y, Ren B, Cai L, et al. Risk Factors for Mortality in 220 Patients With COVID-19 in Wuhan, China: A Single-Center, Retrospective Study. *Ear Nose Throat J.* 2021;100(2):140-147.
99. Knight SR, Ho A, Pius R, Buchan I, Carson G, Drake TM, et al. Risk stratification of patients admitted to hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: development and validation of the 4C Mortality Score. *Bmj.* 2020;370.doi:10.1136/bmj.m3339
100. Covino M, De Matteis G, Burzo ML, Russo A, Forte E, Carnicelli A, et al. Predicting In-Hospital Mortality in COVID-19 Older Patients with Specifically Developed Scores. *J Am Geriatr Soc.* 2021;69(1):37-43.
101. van Dam P, Zelis N, van Kuijk SMJ, Linkens A, Brüggemann RAG, Spaetgens B, et al. Performance of prediction models for short-term outcome in COVID-19 patients in the emergency department: a retrospective study. *Ann Med.* 2021;53(1):402-409.
102. Abdulla W, Vogt S. *Praxisbuch Interdisziplinäre Intensivmedizin - 4. Auflage.* München: Elsevier; 2021.167
103. Sarfaraz S, Shaikh Q, Saleem SG, Rahim A, Herekar FF, Junejo S, et al. Determinants of in-hospital mortality in COVID-19; a prospective cohort study from Pakistan. *PLoS One.* 2021;16(5).doi:10.1371/journal.pone.0251754
104. Gao J, Zhong L, Wu M, Ji J, Liu Z, Wang C, et al. Risk factors for mortality in critically ill patients with COVID-19: a multicenter retrospective case-control study. *BMC Infect Dis.* 2021;21(1):602.doi:10.1186/s12879-021-06300-7
105. Leoni MLG, Lombardelli L, Colombi D, Bignami EG, Pergolotti B, Repetti F, et al. Prediction of 28-day mortality in critically ill patients with COVID-19: Development and internal validation of a clinical prediction model. *PLoS One.* 2021;16(7).doi:10.1371/journal.pone.0254550
106. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *Jama.* 2012;307(23):2526-2533.
107. Wynants L, Van Calster B, Collins GS, Riley RD, Heinze G, Schuit E, et al. Prediction models for diagnosis and prognosis of covid-19: systematic review and critical appraisal. *Bmj.* 2020;369.doi:10.1136/bmj.m1328
108. Robert Koch-Institut. Täglicher Lagebericht des RKI zur Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19). 01.05.2020 – Aktualisierter Stand für Deutschland. https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Situationsberichte/2020-05-01-de.pdf?__blob=publicationFile [Zugriff.07.09.21]
109. Robert Koch-Institut. Täglicher Lagebericht des RKI zur Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19). 02.05.2020 – Aktualisierter Stand für Deutschland. https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Situationsberichte/2020-05-02-de.pdf?__blob=publicationFile [Zugriff.07.09.21]

110. Robert Koch-Institut. Täglicher Lagebericht des RKI zur Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19). 07.05.2020 – Aktualisierter Stand für Deutschland. https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Situationsberichte/2020-05-07-de.pdf?__blob=publicationFile [Zugriff.07.09.21]
111. Robert Koch-Institut. Täglicher Lagebericht des RKI zur Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19). 29.04.2020 – Aktualisierter Stand für Deutschland. https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Situationsberichte/2020-04-29-de.pdf?__blob=publicationFile [Zugriff.07.09.21]
112. Xie X, Zhong Z, Zhao W, Zheng C, Wang F, Liu J. Chest CT for Typical Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pneumonia: Relationship to Negative RT-PCR Testing. *Radiology*. 2020;296(2):41-45.
113. Leuwer M. MG, Trappe H., Zuzan O. *Checkliste Intensivmedizin. 5. Auflage*. Stuttgart: Thieme; 2017.47
114. MDCALC. FiO₂-Angabe anhand der Sauerstoff-Flussrate. <https://www.mdcalc.com/sequential-organ-failure-assessment-sofa-score#evidence> [Zugriff.10.09.2021]
115. Vincent JL, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *Jama*. 2009;302(21):2323-2329.
116. Vincent JLea. Instructions to complete the CRFs -Conversion tables. <http://intensive.org/epic2/Documents/Estimation%20of%20PO2%20and%20FiO2.pdf> [Zugriff.11.09.2021]
117. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373-383.
118. Swets JA. Measuring the accuracy of diagnostic systems. *Science*. 1988;240(4857):1285-1293.
119. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *Jama*. 2020;323(20):2052-2059.
120. Sottile PD, Albers D, DeWitt PE, Russell S, Stroh JN, Kao DP, et al. Real-Time Electronic Health Record Mortality Prediction During the COVID-19 Pandemic: A Prospective Cohort Study. *J Am Med Inform Assoc*. 2021.doi:10.1093/jamia/ocab100
121. Richardson D, Faisal M, Fiori M, Beatson K, Mohammed M. Use of the first National Early Warning Score recorded within 24 hours of admission to estimate the risk of in-hospital mortality in unplanned COVID-19 patients: a retrospective cohort study. *BMJ Open*. 2021;11(2).doi:10.1136/bmjopen-2020-043721
122. Chang R, Elhusseiny KM, Yeh YC, Sun WZ. COVID-19 ICU and mechanical ventilation patient characteristics and outcomes-A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2021;16(2).doi:10.1371/journal.pone.0246318

123. Potere N, Valeriani E, Candeloro M, Tana M, Porreca E, Abbate A, et al. Acute complications and mortality in hospitalized patients with coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2020;24(1):389.doi:10.1186/s13054-020-03022-1
124. Elhadi M, Alsoufi A, Abusalama A, Alkaseek A, Abdeewi S, Yahya M, et al. Epidemiology, outcomes, and utilization of intensive care unit resources for critically ill COVID-19 patients in Libya: A prospective multi-center cohort study. *PLoS One*. 2021;16(4).doi:10.1371/journal.pone.0251085
125. Ferrando C, Mellado-Artigas R, Gea A, Arruti E, Aldecoa C, Bordell A, et al. Patient characteristics, clinical course and factors associated to ICU mortality in critically ill patients infected with SARS-CoV-2 in Spain: A prospective, cohort, multicentre study. *Rev Esp Anesthesiol Reanim (Engl Ed)*. 2020;67(8):425-437.
126. Serafim RB, Póvoa P, Souza-Dantas V, Kalil AC, Salluh JIF. Clinical course and outcomes of critically ill patients with COVID-19 infection: a systematic review. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27(1):47-54.
127. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *Jama*. 2020;323(16):1574-1581.
128. Pimentel MAF, Redfern OC, Gerry S, Collins GS, Malycha J, Prytherch D, et al. A comparison of the ability of the National Early Warning Score and the National Early Warning Score 2 to identify patients at risk of in-hospital mortality: A multi-centre database study. *Resuscitation*. 2019;134:147-156.
129. Kostakis I, Smith GB, Prytherch D, Meredith P, Price C, Chauhan A. The performance of the National Early Warning Score and National Early Warning Score 2 in hospitalised patients infected by the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Resuscitation*. 2021;159:150-157.
130. Royal College of Physicians. NEWS2 and deterioration in COVID-19. <https://www.rcplondon.ac.uk/news/news2-and-deterioration-covid-19> [Zugriff. 14.07.2021]
131. Pokeerbux MR, Yelnik CM, Faure E, Drumez E, Bruandet A, Labreuche J, et al. National early warning score to predict intensive care unit transfer and mortality in COVID-19 in a French cohort. *Int J Clin Pract*. 2021;75(6).doi:10.1111/ijcp.14121
132. Corfield AR, Lees F, Zealley I, Houston G, Dickie S, Ward K, et al. Utility of a single early warning score in patients with sepsis in the emergency department. *Emerg Med J*. 2014;31(6):482-487.
133. Haimovich AD, Ravindra NG, Stoytchev S, Young HP, Wilson FP, van Dijk D, et al. Development and Validation of the Quick COVID-19 Severity Index: A Prognostic Tool for Early Clinical Decompensation. *Ann Emerg Med*. 2020;76(4):442-453.
134. Liang W, Liang H, Ou L, Chen B, Chen A, Li C, et al. Development and Validation of a Clinical Risk Score to Predict the Occurrence of Critical Illness in Hospitalized Patients With COVID-19. *JAMA Intern Med*. 2020;180(8):1081-1089.

135. Tuty Kuswardhani RA, Henrina J, Pranata R, Anthonius Lim M, Lawrensia S, Suastika K. Charlson comorbidity index and a composite of poor outcomes in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(6):2103-2109.
136. Tian R, Wu W, Wang C, Pang H, Zhang Z, Xu H, et al. Clinical characteristics and survival analysis in critical and non-critical patients with COVID-19 in Wuhan, China: a single-center retrospective case control study. *Sci Rep*. 2020;10(1):17524.doi:10.1038/s41598-020-74465-3
137. Herold T, Jurinovic V, Arnreich C, Lipworth BJ, Hellmuth JC, von Bergwelt-Baildon M, et al. Elevated levels of IL-6 and CRP predict the need for mechanical ventilation in COVID-19. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(1):128-136.
138. Nogueira SÁ R, Oliveira SCS, Carvalho AFM, Neves JMC, Silva L, Silva Junior GBD, et al. Renal changes and acute kidney injury in covid-19: a systematic review. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2020;66(2):112-117.
139. Wellbelove Z, Walsh C, Perinpanathan T, Lillie P, Barlow G. Comparing the 4C mortality score for COVID-19 to established scores (CURB65, CRB65, qSOFA, NEWS) for respiratory infection patients. *J Infect*. 2021;82(3):414-451.
140. Gupta RK, Harrison EM, Ho A, Docherty AB, Knight SR, van Smeden M, et al. Development and validation of the ISARIC 4C Deterioration model for adults hospitalised with COVID-19: a prospective cohort study. *Lancet Respir Med*. 2021;9(4):349-359.
141. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708-1720.
142. Bennett S, Tafuro J, Mayer J, Darlington D, Wong CW, Muntean EA, et al. Clinical features and outcomes of adults with coronavirus disease 2019: A systematic review and pooled analysis of the literature. *Int J Clin Pract*. 2021;75(3).doi:10.1111/ijcp.13725
143. Wong CKH, Wong JYH, Tang EHM, Au CH, Wai AKC. Clinical presentations, laboratory and radiological findings, and treatments for 11,028 COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2020;10(1).doi:10.1038/s41598-020-74988-9
144. Koh J, Shah SU, Chua PEY, Gui H, Pang J. Epidemiological and Clinical Characteristics of Cases During the Early Phase of COVID-19 Pandemic: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:295.doi:10.3389/fmed.2020.00295
145. Martín-Sánchez FJ, Del Toro E, Cardassay E, Valls Carbó A, Cuesta F, Vígara M, et al. Clinical presentation and outcome across age categories among patients with COVID-19 admitted to a Spanish Emergency Department. *Eur Geriatr Med*. 2020;11(5):829-841.
146. Jain V, Yuan JM. Predictive symptoms and comorbidities for severe COVID-19 and intensive care unit admission: a systematic review and meta-analysis. *Int J Public Health*. 2020;65(5):533-546.

147. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JJV, Pfeffer MA, Solomon SD. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382(17):1653-1659.
148. Hippisley-Cox J, Young D, Coupland C, Channon KM, Tan PS, Harrison DA, et al. Risk of severe COVID-19 disease with ACE inhibitors and angiotensin receptor blockers: cohort study including 8.3 million people. *Heart*. 2020;106(19):1503-1511.
149. Zhang P, Zhu L, Cai J, Lei F, Qin JJ, Xie J, et al. Association of Inpatient Use of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers With Mortality Among Patients With Hypertension Hospitalized With COVID-19. *Circ Res*. 2020;126(12):1671-1681.
150. Li J, Wang X, Chen J, Zhang H, Deng A. Association of Renin-Angiotensin System Inhibitors With Severity or Risk of Death in Patients With Hypertension Hospitalized for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection in Wuhan, China. *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):825-830.
151. Pinto-Sietsma SJ, Flossdorf M, Buchholz VR, Offerhaus J, Bleijendaal H, Beudel M, et al. Antihypertensive drugs in COVID-19 infection. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2020;6(6):415-416.
152. Chouchana L, Beeker N, Garcelon N, Rance B, Paris N, Salamanca E, et al. Association of Antihypertensive Agents with the Risk of In-Hospital Death in Patients with Covid-19. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2021:1-6.doi:10.1007/s10557-021-07155-5
153. Ren L, Yu S, Xu W, Overton JL, Chiamvimonvat N, Thai PN. Lack of association of antihypertensive drugs with the risk and severity of COVID-19: A meta-analysis. *J Cardiol*. 2021;77(5):482-491.
154. Kow CS, Hasan SS. Mortality risk with preadmission metformin use in patients with COVID-19 and diabetes: A meta-analysis. *J Med Virol*. 2021;93(2):695-697.
155. Bramante CT, Ingraham NE, Murray TA, Marmor S, Hovertsen S, Gronski J, et al. Observational Study of Metformin and Risk of Mortality in Patients Hospitalized with Covid-19. *medRxiv*. 2020.doi:10.1101/2020.06.19.20135095
156. Crouse A, Grimes T, Li P, Might M, Ovalle F, Shalev A. Metformin use is associated with reduced mortality in a diverse population with COVID-19 and diabetes. *medRxiv*. 2020.doi:10.1101/2020.07.29.20164020
157. Lichtner G, Balzer F, Haufe S, Giesa N, Schiefenhövel F, Schmieding M, et al. Predicting lethal courses in critically ill COVID-19 patients using a machine learning model trained on patients with non-COVID-19 viral pneumonia. *Sci Rep*. 2021;11(1).doi:10.1038/s41598-021-92475-7

7. Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift

Die Arbeit wurde in der Zentralen Notaufnahme des Zollernalb Klinikums Balingen unter Betreuung von PD Dr. Otto Tschritter durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit PD. Dr. Otto Tschritter, Chefarzt der Zentralen Notaufnahme am Zollernalb Klinikum.

Die Datenerhebung wurde nach Einarbeitung durch Markus Maucher, zuständig für das Hygiene- und ärztliche Qualitätsmanagement, und nach anfänglicher Unterstützung durch Alexander Wohlgenannt eigenständig von mir durchgeführt.

Die statistische Auswertung erfolgte nach Beratung durch Herrn Jacoby vom Institut für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie der Universität Tübingen und nach Absprache mit PD Dr. Otto Tschritter durch mich.

Ich versichere, das Manuskript selbständig unter Korrektur von PD Dr. Otto Tschritter verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Stuttgart, den 27.11.2022

8. Danksagung

Zunächst möchte ich mich bei meinem Doktorvater und Betreuer PD Dr. med. Otto Tschritter für die Möglichkeit der Dissertation und darüber hinaus für die hervorragende Betreuung und tatkräftige Unterstützung bedanken.

Ein besonderer Dank gilt auch dem Zollernalb Klinikum, das mir die Möglichkeit gegeben hat, in diesem Haus meine Dissertation durchzuführen. Ich wurde außerordentlich gut unterstützt, indem mir zum Beispiel ein Heimzugang sowie ein Laptop zur Verfügung gestellt wurden. Des Weiteren möchte ich mich bei Markus Maucher für die kompetente und freundliche Unterstützung sowie für die Einarbeitung in das Programm „Access“ bedanken. Ein Dank gilt auch Alexander Wohlgenannt für die anfängliche Mithilfe bei der Datenerhebung. Ebenfalls bedanken möchte ich mich bei meinem Mitdoktoranden Simon Sauter für den fachlichen Austausch und die gegenseitige Unterstützung.

Ein besonderer Dank gilt Jenny und vor allem meinen Eltern, auf die ich mich immer verlassen kann und die immer versuchen, mir alles zu ermöglichen.

Abschließend möchte ich mich bei Philipp für die großartige Unterstützung und Motivation während der gesamten Zeit bedanken!