

Aus der

Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik Tübingen

Abteilung Innere Medizin I

(Schwerpunkt: Gastroenterologie, Gastrointestinale Onkologie,
Hepatology, Infektiologie und Geriatrie)

**COVID-19 - Evaluation von internationalen Risikoscores an
der Tübinger Kohorte**

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

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

vorgelegt von

Häger, Lukas

2024

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. M. Bitzer
2. Berichterstatter: Professorin Dr. S. Joos

Tag der Disputation: 11.01.2024

*„To gather a knowledge about the disease
you have to work on patients bed.“*

Thomas Sydenham (1624 - 1689), englischer Arzt und
Begründer der klinischem Empirie

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	6
Tabellenverzeichnis.....	8
Abbildungsverzeichnis.....	9
1 Einleitung.....	10
1.1 Vorwort.....	10
1.2 Theoretischer Hintergrund.....	11
1.3 Aktuelle Evidenz und thematische Eingrenzung	13
1.4 COVID-19.....	15
1.4.1 Virologie und Epidemiologie	15
1.4.2 Virusvarianten.....	17
1.4.3 Pathophysiologie	20
1.4.4 Klinik und Diagnostik	21
1.4.5 Risikoprädiktion	22
1.4.6 Therapie.....	23
1.4.7 Prävention und Prognose	25
1.5 Risikoscores.....	26
1.5.1 Überblick und Evidenz	26
1.5.2 qSOFA.....	29
1.5.3 CRB-65.....	30
1.5.4 NEWS.....	31
1.5.5 COVID-GRAM	33
1.5.6 4C-Mortality Score.....	35
1.5.7 Grenzwerte in der Literatur	36
1.6 Forschungsfragen und Zielsetzung	38
2 Material und Methoden.....	40
2.1 Studiendesign und Studienziele	40
2.2 Studienpopulation	40
2.3 Definition der Kohorten.....	41
2.4 Datenerhebung und Studienablauf.....	43
2.5 Analysemethoden	45
2.5.1 Statistische Analyse.....	45
2.5.2 Exkurs: ROC-Analysen.....	46
2.6 Literaturrecherche	46

2.7 Ethische Aspekte und Datenschutz.....	47
3 Ergebnisse	47
3.1 Studienpopulation	48
3.1.1 Charakteristika der Studienpopulation	48
3.1.2 Vergleich der Kohorten	49
3.2 Ausgeschlossene Patienten	51
3.2.1 Umgang mit fehlenden Daten	51
3.2.2 Charakteristika ausgeschlossener Patienten	53
3.3 Kalkulation der Scores und statistische Analyse	53
3.3.1 Übersicht.....	53
3.3.2 Charakteristika eingeschlossener Patienten	55
3.3.3 qSOFA	57
3.3.4 CRB-65	60
3.3.5 NEWS	63
3.3.6 COVID-GRAM	66
3.3.7 4C-Mortality Score	69
3.3.8 Vergleich der Scores	72
4 Diskussion	75
4.1 Überblick und Methodik.....	76
4.2 Studienpopulation	78
4.3 Risikoscores.....	80
4.4 Schlussfolgerungen und Ausblick	86
4.5 Limitationen.....	87
5 Zusammenfassung.....	88
5.1 Deutsche Zusammenfassung.....	88
5.2 Englische Zusammenfassung	90
6 Literaturverzeichnis	92
7 Erklärung zum Eigenanteil.....	100
8 Veröffentlichungen	101
Danksagung	102

Abkürzungsverzeichnis

Abb	Abbildung
ACE	Angiotensin Converting Encyme
AF	Atemfrequenz
AG	Antigen
AIDS	Acute Immunodeficiency Syndrome
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
AUC	Area Under the Curve
AVPU	Alert Voice Pain Unresponsive
CAP	Communal Acquired Pneumonia
CFR	Case Fatality Rate
CKD	Chronic Kidney Disease
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
CoV	Coronavirus
COVID	Coronavirus Disease
CRB	Confusion, Respiratory rate, Breathing
CRP	Complement-Reaktives Protein
CRS	Cytokine Release Syndrome
CT	Computertomographie
DNI	Do Not Intubate
DNR	Do Not Resuscitate
ECMO	Extracorporeal Membrane Oxygenation
GCP	Good Clinical Practice
GCS	Glasgow Coma Scale
GRAM	Guangzhou Institute of Respiratory Health Calculator at Admission
HIV	Human Immunodeficiency Virus
ICU	Intensive Care Unit
IFR	Infection Fatality Rate
IL	Interleukin

ISARIC	International Severe Acute Respiratory and Emerging Infection Consortium
KI	Konfidenzintervall
LDH	Laktatdehydrogenase
MIS-C	Multisystem Inflammatory Syndrome in Children
MOV	Multiorganversagen
NEWS	National Early Warning Score
NLR	Neutrophil / Lymphocytes Ratio
PANGOLIN	Phylogenetic Assignment of Named Global Outbreak Lineages
PCR	Polymerase Chain Reaction
PCT	Procalcitonin
PHEIC	Public Health Emergency of International Concern
PIMS	Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome
POCT	Point of Care Testing
PR	Precision-Recall
qSOFA	Quick Sequential Organ Failure Assessment
RCT	Randomized Controlled Trial
RNA	Ribo Nucleic Acid
ROC	Receiver Operating Characteristics
SARS	Severe Acute Respiratory Syndrome
SNP	Single Nucleotid Polymorphism
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment
SSC	Surviving Sepsis Campaign
Tab	Tabelle
UKT	Universitätsklinikum Tübingen
VOC	Variant of Concern
VOI	Variant of Interest
VUI	Variant under Investigation
WHO	World Health Organisation

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Risikoscores, Übersicht über die aktuelle Evidenz	S. 28
Tabelle 2:	qSOFA, Parameter	S. 30
Tabelle 3:	CRB-65, Parameter	S. 31
Tabelle 4:	NEWS, Parameter	S. 32
Tabelle 5:	COVID-GRAM, Parameter	S. 34
Tabelle 6:	4C-Mortality Score, Parameter	S. 36
Tabelle 7:	Grenzwerte der Scores in der Literatur	S. 37
Tabelle 8:	PICO-Schemata	
Tabelle 8a:	PICO-Schema Forschungsfrage III	S. 39
Tabelle 8b:	PICO-Schema Forschungsfrage IV	S. 39
Tabelle 9:	Definition der Kohorten	S. 42
Tabelle 10:	Literaturrecherche	S. 47
Tabelle 11:	Studienpopulation, Charakteristika	S. 50
Tabelle 12:	Scores, fehlende Werte	S. 52
Tabelle 13:	Ausgeschlossene Patienten, Übersicht	S. 54
Tabelle 14:	Eingeschlossene Patienten, Übersicht	S. 56
Tabelle 15:	Scores, diskriminatorische Indizes	S. 73

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: SARS-CoV-2 Genotypisierung	S. 19
Abbildung 2: Virusvarianten in Deutschland (RKI)	S. 19
Abbildung 3: Schematischer Studienablauf	S. 44
Abbildung 4: Studienpopulation, Verteilung	S. 49
Abbildung 5: Kalkulation der Scores, Übersicht	S. 55
Abbildung 6: Verteilung der Patienten auf die Risikogruppen	
Abbildung 6a: qSOFA	S. 58
Abbildung 6b: CRB-65	S. 61
Abbildung 6c: NEWS	S. 64
Abbildung 6d: COVID-GRAM	S. 67
Abbildung 6e: 4C-Mortality Score	S. 70
Abbildung 7: Plot der ROC-AUC	
Abbildung 7a: qSOFA	S. 59
Abbildung 7b: CRB-65	S. 62
Abbildung 7c: NEWS	S. 65
Abbildung 7d: COVID-GRAM	S. 68
Abbildung 7e: 4C-Mortality Score	S. 71
Abbildung 8: Scores, Plots der ROC-AUCs	S. 74

1 Einleitung

In Teilen bereits publiziert:

Lukas Häger, Philipp Wendland, Stephanie Biergans, Simone Lederer, Marius de Arruda Botelho Herr, Christian Erhardt, Kristina Schmauder, Maik Kschischo, Nisar Peter Malek, Stefanie Bunk, Michael Bitzer, Beryl Primrose Gladstone und Siri Göpel (2022), 'External Validation of COVID-19 Risk Scores during Three Waves of Pandemic in a German Cohort - A Retrospective Study', *Journal of Personalized Medicine*, 12/11: 1775.

1.1 Vorwort

Im Vorfeld der vorliegenden Arbeit sind im Sinne der Lesbarkeit und zur Vermeidung von Missverständnissen einige Erläuterungen notwendig. Das Thema COVID-19 im Allgemeinen sowie bestimmte Aspekte (u.a. Impfungen, Maßnahmen zur Infektionskontrolle) sind laufend Bestandteil kontroverser öffentlicher Diskussionen. Insofern diese im folgenden Text naturgemäß beleuchtet werden, soll lediglich der aktuelle wissenschaftliche Stand wiedergegeben und keine Meinung zu diesem Thema in irgendeiner Form kritisiert werden. Im Sinne der Übersichtlichkeit und flüssigen Lesbarkeit steht im folgenden Text der Begriff *Patient* synonym für alle Geschlechter, Ethnien und sonstige Selbstdefinitionen. Mit weiteren Begriffen (u.a. Person, Mensch) wurde in gleicher Weise verfahren. Dies dient lediglich der flüssigen Lesbarkeit und ausdrücklich nicht dem Ausschluss oder der Abwertung bestimmter Personen oder Gruppen. Ein Teil der vorliegenden Arbeit wurde bereits im *Journal of Personalized Medicine* publiziert (siehe Kapitel *Veröffentlichungen*). Gemäß den Vorgaben und Richtlinien des *Merkblattes für Doktoranden und Betreuer* der medizinischen Fakultät der Eberhard Karls Universität Tübingen vom September 2019 wurden die bereits publizierten Anteile des folgenden Textes unterhalb der jeweiligen Kapitelüberschrift als Literaturverweis und zusätzlich im Text durch Kursivschrift und ein entsprechendes Zitat kenntlich gemacht. Die Erlaubnis des Journals zur „Zweitpublikation“ sowie die Zustimmung der beteiligten Autoren wurden eingeholt (siehe Kapitel *Erklärung zum Eigenanteil*).

1.2 Theoretischer Hintergrund

Im Dezember 2019 wurde ein neuartiges Virus aus der Familie der β -Coronaviren als Ursache für eine Häufung atypischer Pneumonien in der chinesischen Stadt Wuhan der Provinz Hubei identifiziert. Die enge genetische Verwandtschaft zum SARS-Coronavirus (SARS-CoV), welches bereits in den Jahren 2002/2003 eine Epidemie in China verursachte, hatte zur Folge, dass der neue Erreger SARS-CoV-2 und die durch diesen verursachte Erkrankung COVID-19 (coronavirus-disease 2019) genannt wurden. Die rasche Ausbreitung der Infektion erforderte zunächst lokal weitreichende Maßnahmen zur Infektionskontrolle (Abriegelung der Provinz Hubei, Ausgangssperren, Isolationsmaßnahmen, Quarantäneregelungen). Dennoch *„breitete sich COVID-19 mit alarmierender Geschwindigkeit weltweit aus und stellte Gesundheitssysteme wie Krankenhäuser weltweit vor große Herausforderungen“* (Häger et al. 2022). Diese umfassten vor dem Hintergrund der pandemischen Lage v.a. eine Überlastung der Krankenhaus- und besonders Intensivkapazitäten.

„Viele Patienten mit z.T. lebensbedrohlichem klinischen Zustandsbild mussten in provisorischen Settings und häufig von ungenügend ausgebildetem oder unerfahrenem Personal behandelt werden, was die Notwendigkeit von einfachen und objektiven klinischen Scores zur Identifikation von Patienten mit einem hohen Risiko verdeutlicht“ (Häger et al. 2022; Cram et al. 2020). *„Diese stellen weiterhin den ersten Schritt im Sinne einer personalisierten Medizin dar, um Patienten einer individuellen medizinischen Therapie zuführen zu können. Im Zuge der ersten COVID-19 Welle wurden bereits einige COVID-19 spezifische Scores unter Einbezug unterschiedlicher Populationen und klinischer Settings entwickelt und validiert“* (Häger et al. 2022), u.a. der COVID-GRAM (GRAM: Guangzhou Institute of Respiratory Health Calculator at Admission) in China (Liang et al. 2020) und der 4C-Mortality Index (4C: Coronavirus Clinical Characterisation Consortium) in Großbritannien (Knight et al. 2020). *„Diese Unterschiede (u.a. bezüglich des mittleren Alters und der Mortalität, siehe Kapitel Risikoscores) stellen die Generalisierbarkeit dieser Scores in Frage und rechtfertigen eine weitere Validierung unter Berücksichtigung unterschiedlicher Populationen und klinischer Settings. Weiterhin fanden einige für andere*

Infektionserkrankungen und die Intensivmedizin entwickelte und etablierte Modelle wie der NEWS (National Early Warning Score), der CRB-65 (confusion, respiratory rate, blood pressure - age 65), und der qSOFA (quick sequential organ failure assessment) Anwendung, deren prädiktive Fähigkeiten in Hinblick auf COVID-19 Patienten jedoch unklar sind. Beispielsweise wurde der NEWS an der Universitätsklinik Tübingen im Studienzeitraum routinemäßig bei COVID-19 Patienten angewendet, um eine zeitnahe klinische Reaktion, wie bsp. einen pflegerischen/ärztlichen Kontakt oder eine Anmeldung auf der Intensivstation initiieren zu können“ (Häger et al. 2022).

Die prädiktiven Fähigkeiten einzelner Modelle wurden bereits von mehreren Autoren mit unterschiedlichen Ergebnissen miteinander verglichen (Satici et al. 2020; Covino et al. 2021; Armiñanzas et al. 2021; Gude-Sampedro et al. 2021; Hippisley-Cox et al. 2021; Jones et al. 2021; Doğanay and Ak 2021), „*allerdings erfolgte bisher keine umfassende Analyse mehrerer vielfach verwendeter Scores in derselben Studienpopulation“* (Häger et al. 2022).

In den verschiedenen Stadien der Pandemie imponierten jedoch grundlegend unterschiedliche epidemiologische Umstände und Aspekte. Bereits im Juli 2020 wurde mit dem Nukleotid-Analogen *Remdesivir* ein erstes Medikament bedingt für die virostatistische Therapie zugelassen. Weiterhin wurde der klinische Benefit des Steroids *Dexamethason* in der Behandlung von beatmeten Patienten durch die RECOVERY Collaborative Group belegt (Horby et al. 2021). Im Dezember des Jahres 2020 wurde über eine steigende Prävalenz von neuen SARS-CoV-2 Varianten in Großbritannien und Südafrika berichtet. Aufgrund besorgniserregender Eigenschaften wie beispielsweise einer erhöhten Transmissibilität und einer möglichen Immunevasion wurden diese von der WHO als „variants under investigation“ (VUI) oder „variants of concern“ (VOC) klassifiziert (Boehm et al. 2021).

„Im Jahr 2021 wurden von der europäischen Union mehrere Impfstoffe gegen COVID-19 zugelassen, welche in verschiedenen klinischen Studien eine hohe Effizienz und Sicherheit zeigten. Dennoch wurde bereits über ein residuelles Risiko für schwere COVID-19 Verläufe in der immunisierten Bevölkerung

berichtet (Armiñanzas et al. 2021). Die voranschreitende Immunisierung der Bevölkerung durch Genesung oder Impfung, die jeweils vorherrschende Virusvariante, Maßnahmen zur Infektionskontrolle und die steigende Effizienz spezifischer Therapiestrategien haben möglicherweise einen entscheidenden Einfluss auf das Mortalitätsrisiko. In der deutschen S3-Leitlinie zur stationären Behandlung von COVID-19 Patienten wird derzeit kein Score empfohlen (Kluge et al. 2022)” (Häger et al. 2022).

„Vor diesem Hintergrund wurde in der vorliegenden Arbeit eine retrospektive Studie mit dem primären Ziel einer Evaluation der prädiktiven Fähigkeiten gebräuchlicher (NEWS, qSOFA, CRB-65) und COVID-19 spezifischer (COVID-GRAM, 4C-Score) Risikoscores hinsichtlich der Endpunkte Aufnahme auf die Intensivstation und Tod im Krankenhaus, sowie ein Vergleich der Modelle in einer deutschen Kohorte hospitalisierter COVID-19 Patienten durchgeführt. Diese stellt (nach Sichtung aktueller Evidenz) die erste Arbeit dar, in welcher alle im Vorfeld genannten Scores in einer definierten Population miteinander und über verschiedene Wellen der Pandemie hinweg verglichen werden“ (Häger et al. 2022).

1.3 Aktuelle Evidenz und thematische Eingrenzung

Die Studienlage zur Virologie, Epidemiologie, Pathophysiologie, Klinik und Therapie der SARS-CoV-2 Infektion unterlag vor dem Hintergrund eines sich dynamisch entwickelnden pandemischen Prozesses vor dem Übergang in die endemische Phase einem ständigen Wandel. Veränderte epidemiologische und klinische Bedingungen, u.a. sind hier die Prävalenz unterschiedlicher Virusvarianten, die fortschreitende Immunisierung der Bevölkerung durch Impfung oder Genesung und verbesserte Behandlungsoptionen bereits in frühen Stadien der Erkrankung zu nennen (Beccia et al. 2022), sowie variable Fallzahlen und soziale Mitigationsstrategien (Maßnahmen zur Infektionskontrolle) erschweren die Durchführung hochwertiger - prospektiver - klinischer Studien und lassen häufig nur eine retrospektive Betrachtung zu.

Seit Dezember 2019 sind die verschiedenen Aspekte der Erkrankung in einer Vielzahl von Arbeiten untersucht worden, was gewisse Schwierigkeiten in der Bewertung der aktuellen Evidenzlage mit sich bringt. Beispielsweise unterscheiden sich die untersuchten Populationen (verschiedene Länder mit unterschiedlichen Gesundheitssystemen und klinischen Voraussetzungen) z.T. erheblich hinsichtlich verschiedener Outcomeparameter (Karagiannidis et al. 2020), was die Notwendigkeit einer kritischen Überprüfung der Übertrag- und Anwendbarkeit von Studienergebnissen verdeutlicht. Die laufend aktualisierte S3-Living-Guideline „Empfehlungen zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19“ (Kluge et al. 2022) stellt hier eine gute wissenschaftliche Basis dar, um die Aktualität der theoretischen Ausführungen zu gewährleisten und die große Vielfalt teils widersprüchlicher und redundanter Evidenz zusammenzufassen. Dennoch stellt eine theoretische Abhandlung der virologischen, epidemiologischen und klinischen Charakteristika der SARS-CoV-2 Infektion im aktuellen Stadium der Pandemie eine räumliche wie zeitliche Momentaufnahme dar.

Im Folgenden wird die aktuelle Evidenz (Stand: Februar 2023) bezüglich der verschiedenen wissenschaftlichen wie klinischen Aspekte der Erkrankung beschrieben. Ein besonderer Fokus liegt dabei auf der Risikoprädiktion durch Scores sowie bisherige Arbeiten zu diesem Thema. In diesem Rahmen werden neben den im Studienprotokoll berücksichtigten Therapien naturgemäß auch verschiedene Behandlungsansätze beschrieben, welche im Studienzeitraum noch keine Rolle spielten. Diese werden mit dem Ziel einer retrospektiven Einordnung der Ergebnisse in den dynamischen pandemischen Prozess erwähnt, jedoch hinsichtlich ihrer Evidenz nicht näher beleuchtet. Weiterhin werden die Besonderheiten einer SARS-CoV-2 Infektion im pädiatrischen Bereich (PIMS/MIS-C) nicht näher behandelt, da sie nicht Thema der vorliegenden Arbeit sind. Eine ausführliche Behandlung aller Aspekte der COVID-19 Erkrankung würde den Rahmen der vorliegenden Arbeit sprengen, sodass an verschiedenen Stellen auf die aktuelle Fachliteratur verwiesen werden muss.

1.4 COVID-19

1.4.1 Virologie und Epidemiologie

Die Erkrankung COVID-19 wird durch das Virus SARS-CoV-2 verursacht. Es handelt sich um ein einzelsträngiges, behülltes RNA-Virus mit positiver Polarität aus der Familie der β -Coronaviren (Ordnung der Nidoviren) mit einer engen genetischen Verwandtschaft zu weiteren β -Coronaviren wie u.a. SARS-CoV-1 (Hu et al. 2021; Khan et al. 2020). Bisher konnte das Erregerreservoir nicht eindeutig identifiziert werden, wahrscheinlich wurde das Virus von Fledermäusen (hohe genetische Ähnlichkeit zu entsprechenden Virusstämmen) auf eine bisher ebenfalls unbekannte Säugetierspezies übertragen (Khan et al. 2020; Sharma et al. 2021).

Die ersten Erkrankungsfälle wurden im Dezember 2019 in der chinesischen Stadt Wuhan der Provinz Hubei dokumentiert, woraufhin eine rasche Ausbreitung der Erkrankung auf alle Kontinente erfolgte. Am 11. März 2020 wurde das Ausbruchsgeschehen von der WHO als Pandemie eingestuft, der erste laborbestätigte Fall in Deutschland trat am 27. Januar 2020 auf und kurz darauf wurde das Virus auch bei zwei Reiserückkehrern aus China nachgewiesen (Schilling et al. 2021). Am 23. März 2020 wurde in Deutschland ein bundesweiter Lockdown beschlossen, welcher weitreichende Einschränkungen des sozialen und kulturellen Lebens sowie Schließungen (u.a. in der Gastronomie) zur Folge hatte. Im weiteren Verlauf wurden in den Jahren 2020/2021 rezidivierende Infektionswellen mit variierenden Fallzahlen beobachtet, welche sich in Hinblick auf epidemiologische und gesellschaftliche, aber auch klinische Aspekte voneinander unterschieden.

Schilling et al. bemühen sich auf Basis epidemiologischer Parameter um eine Einteilung des Pandemieverlaufs in Deutschland in definierte Phasen im Jahr 2020: Phase 1 (erste Infektionswelle) in der Kalenderwoche 10-20, Phase 2 in der Kalenderwoche 21-39 und Phase 3 (zweite Infektionswelle) ab Kalenderwoche 40 (Schilling et al. 2021), wobei die Prävalenz von Virusvarianten und anlaufende Impfprogramme erst in späteren Aktualisierungen berücksichtigt werden. Für eine detaillierte Chronologie der weltweiten Ereignisse sei an dieser

Stelle auf die entsprechende Fachliteratur verwiesen (Hoang et al. 2021; Beccia et al. 2022; Hu et al. 2021; Long et al. 2022). In der vorliegenden Arbeit sind neben der Phaseneinteilung über Fallzahlen besonders die Prävalenz von Virusvarianten sowie die Impfquoten als epidemiologische Kenngrößen in Deutschland von Interesse, um eine entsprechende methodische Einordnung der analysierten Studienpopulation vornehmen zu können.

Die epidemiologischen Kenngrößen der Infektion (u.a. Inkubationszeit, R-Wert, Geschlechterverteilung, Hospitalisierungsrate, Mortalität) variieren und sind von einer Vielzahl von Faktoren abhängig. Zu diesen zählen demographische, geographische, sozial-kulturelle, strukturelle und biologische Aspekte. Dies wird anschaulich in einer Arbeit der *COVID-19 Excess Mortality Collaborators* aus dem Jahr 2022 deutlich, welche für unterschiedliche geographische Regionen und Länder (u.a. in Abhängigkeit des Einkommens) z.T. erheblich voneinander abweichende Mortalitätsraten zeigen konnte (COVID-19 Excess Mortality Collaborators 2022). Ein ähnliches Bild ergibt sich bei Betrachtung der *infection-fatality rate* (IFR), welche in Abhängigkeit von geographischer Region wie Altersstruktur (steigend mit höherem Alter) ebenfalls erhebliche Unterschiede aufwies (COVID-19 Forecasting Team 2022). In einer chinesischen Kohorte wurde im Zuge der ersten COVID-19 Welle im Frühjahr 2020 ein mittleres Alter von 49 Jahren mit einer Mortalität von 3.2% dokumentiert (Liang et al. 2020), während in einer britischen Population das mittlere Alter bei 73 Jahren und die Mortalität bei 32.2% lagen (Knight et al. 2020). Beide Länder unterschieden sich erheblich in der Meldepflicht und im Umgang mit erkrankten Personen insbesondere in dem genannten Zeitraum. Zudem waren in der Anfangszeit der Pandemie Testmöglichkeiten in verschiedenen Ländern unterschiedlich limitiert, sodass von unterschiedlich großen Dunkelziffern ausgegangen werden muss.

Dies verdeutlicht, dass sich selbst bei Betrachtung der ursprünglichen Virussequenz aus Wuhan Unterschiede ergeben, ohne dass weitere Virusvarianten mit potenziell veränderten biologischen Eigenschaften oder die fortschreitende Entwicklung effektiver Präventions- (Impfungen) wie Therapiestrategien (antivirale Medikamente, Dexamethason, Immunsuppression) berücksichtigt werden. In Deutschland konnte in einer

größeren Studie mit 158.490 Patienten unter Verwendung von Krankenversicherungsdaten gezeigt werden, dass die Krankenhaus-Mortalität in der ersten Welle bei 22.2% und in der zweiten Welle bei 21.7% lag, jedoch in der dritten Welle nur noch bei 14.8% (Karagiannidis et al. 2020). In einer weiteren Arbeit anhand von Daten des *Instituts für das Entgeltsystem im Krankenhaus* (InEK) lag die Rate an Intensivaufnahmen unter hospitalisierten COVID-19 Patienten bundesweit in der ersten Welle bei 30% und in der zweiten Welle nur noch bei 14%, was von den Autoren vornehmlich auf die verbesserten Therapieoptionen zurückgeführt wurde (Karagiannidis et al. 2021). Vor diesem Hintergrund wird die Notwendigkeit von Studien zu COVID-19 in zeitlich wie räumlich unterschiedlichen Settings deutlich.

1.4.2 Virusvarianten

Die Replikation des Genoms von SARS-CoV-2 durch die virale RNA-Polymerase verläuft nicht völlig fehlerfrei, auch wenn das Enzym über entsprechende Korrekturmechanismen verfügt und die Mutationsrate eher gering ist (Boehm et al. 2021). Die Veränderungen einzelner Nukleotide (*single-nucleotide polymorphism*, SNP) können entweder synonym, d.h. mit keinen/geringen Konsequenzen für den viralen Phänotyp oder nicht-synonym, d.h. mit einer Veränderung in der Aminosäuresequenz ablaufen und werden in ihrer Frequenz und Ausprägung durch bestimmte epidemiologische Rahmenbedingungen (große Anzahl infizierter Personen, hohe Viruslast, fortschreitende Immunisierung) begünstigt (Boehm et al. 2021). Auch wenn der Großteil dieser Mutationen ohne Folgen bleibt, so können Veränderungen an bestimmten Stellen des viralen Genoms dennoch Auswirkungen auf die Infektiosität, den Krankheitsverlauf und die diagnostische Nachweisbarkeit, aber auch auf die Effektivität der körpereigenen Immunabwehr und von Impfungen haben (Tao et al. 2021; Harvey et al. 2021).

Je nach vermutetem oder gesichertem Ausmaß dieser Eigenschaften werden diese Viruslinien als *variants under investigation* (VUI) oder *variantes of concern* (VOC) bezeichnet. Virologisch werden diese Varianten bsp. nach der Pangolin-

Nomenklatur auf Basis ihrer genetischen Abstammung hierarchisch geordnet, jedoch wird von der WHO im Sinne der Vereinfachung ein Benennungssystem nach Buchstaben des griechischen Alphabets vorgeschlagen.

Im September 2020 wurde erstmals die VOC B.1.1.7 (WHO: Alpha) in Großbritannien nachgewiesen, worauf in kurzem Abstand die B.1.351 (WHO: Beta) in Südafrika und die VOC B.1.1.28.1 (WHO: Gamma) in Brasilien folgten (Tao et al. 2021). *Tao et al.* beschäftigten sich in einem systematischen Review mit der biologischen und klinischen Relevanz verschiedener Virusvarianten: verschiedene Studien legen bsp. für die alpha-Variante eine erhöhte Übertragbarkeit und Mortalität nahe, jedoch kein erhöhtes Risiko für Reinfektionen, während die beta-Variante mit einem reduzierten Impferfolg assoziiert war (Tao et al. 2021). Ab März 2021 stellte *Alpha* mit fast 80% die dominierende Virusvariante in Europa dar (Boehm et al. 2021). Diese Ergebnisse stehen mit der seit Anfang 2021 am Universitätsklinikum Tübingen bei stationären COVID-19 Patienten durchgeführten Genotypisierung (siehe *Abbildung 1*) und den Surveillance-Daten des RKI zu der Prävalenz von Virusvarianten von SARS-CoV-2 in Deutschland im Jahr 2021 (siehe *Abbildung 2*) in Einklang.

VOC B.1.1617.2 (WHO: Delta) verdrängte in der zweiten Hälfte des Jahres 2021 in den USA und in Großbritannien rasch die alpha-Variante (Tao et al. 2021), was auch in den Tübinger Daten erkennbar ist. Eine weitere Beschreibung von *Delta* sowie der VOC B.1.1.529 (WHO: Omikron), welche Ende 2021 aufkam würden an dieser Stelle den Rahmen der vorliegenden Arbeit sprengen, zumal die Varianten für den untersuchten Studienzeitraum keine Rolle spielen.

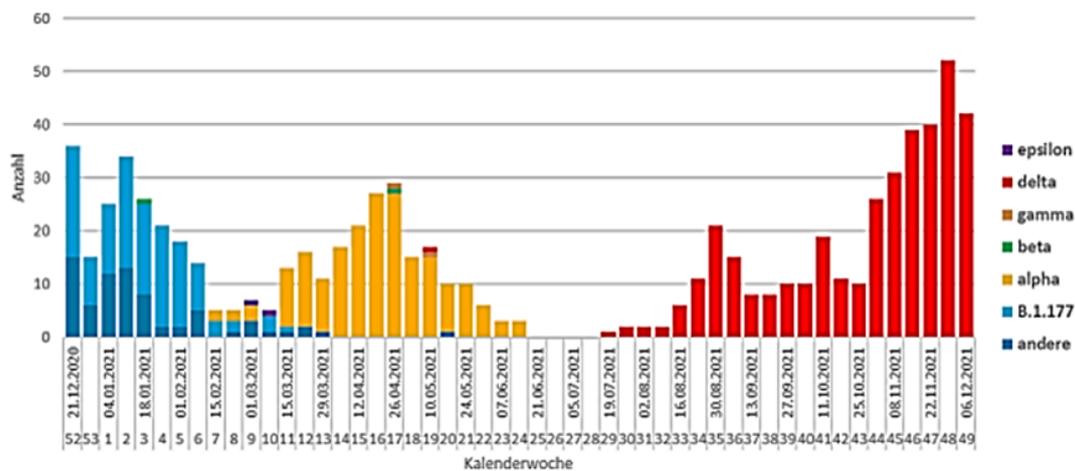


Abb. 1 Übersicht über die SARS-CoV-2 Genotypisierung der am Universitätsklinikum Tübingen hospitalisierten COVID-19 Patienten (eigene Daten, mit freundlicher Genehmigung von Dr. Jan Liese, Krankenhaushygiene Universitätsklinikum Tübingen)

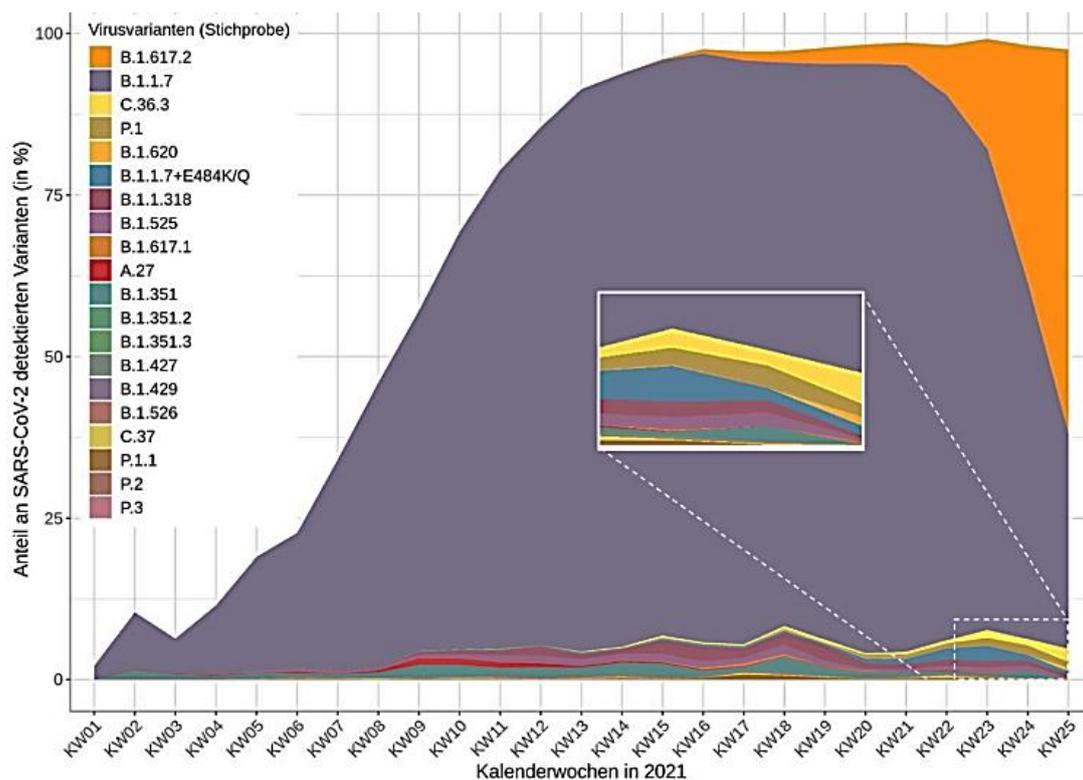


Abb. 2 Übersicht über die prozentualen Anteile der Virusvarianten in Deutschland (ohne B.1.177) anhand sequenzierter Proben einer zufälligen Stichprobe (Robert Koch-Institut: Bericht zu Virusvarianten von SARS-CoV-2 in Deutschland vom 07.07.2021 https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/DESH/Berichte-VOC-tab.html. Stand: 24.05.2023, mit freundlicher Genehmigung des Robert-Koch-Instituts)

1.4.3 Pathophysiologie

Das Virus überträgt sich über partikelhaltige Tröpfchen und Aerosole und infiziert unter Nutzung von ACE₂-Rezeptoren (angiotensin converting enzyme), unterstützt durch eine zelluläre transmembranöse Serinprotease, die Epithelzellen der oberen Atemwege (Oh et al. 2021; Hu et al. 2021; Sharma et al. 2021; Kluge et al. 2022). Durch die hochtitrige lokale Virusreplikation in den oberen Atemwegen kommt es bereits in der Inkubationsphase zu einer hohen Kontagiosität, welche etwa mit Beginn der Symptomatik ihren Höhepunkt erreicht (Oh et al. 2021). Der weitere Infektionsverlauf wird durch *Siddiqi und Mehra* in drei Stadien eingeteilt, welche mit der klinischen Krankheitsschwere korrelieren und auch für therapeutische Entscheidungen herangezogen werden können: die frühe Erkrankungsphase (Stadium 1) imponiert mit einer hohen Viruslast und den typischen Symptomen einer oberen Atemwegsinfektion mit erkrankungstypischer Lymphopenie bei insgesamt geringer Krankheitsschwere, in der pulmonale Phase (Stadium 2) nimmt die Immunantwort des Wirts zu und die Viruslast ab (klinische und radiologische Zeichen der Viruspneumonie) und in der hyperinflammatorischen Phase (Stadium 3) zeigen sich die vielfach beschriebenen Komplikationen (hohe Entzündungswerte, Zytokinsturm, ARDS, Multiorganversagen, Hyperkoagulabilität) der COVID-19 Erkrankung (Siddiqi and Mehra 2020). Im Stadium drei wird pathophysiologisch eine systemische überschießende Immunreaktion mit einer Erniedrigung der regulatorischen T-Zellen, sowie einer Erhöhung von Interleukinen, Tumornekrosefaktor, C-reaktivem Protein, Ferritin und D-Dimeren diskutiert (Siddiqi and Mehra 2020; Zhou et al. 2020). Als histologisches Korrelat imponieren u.a. eine diffuse alveoläre Schädigung, strukturelle Gefäßveränderungen im Kapillarstromgebiet und Mikrothrombosierungen (Kluge et al. 2022; Hu et al. 2021), allerdings wurden in fast allen Organen (bsp. Nebenniere) bereits Schädigungen durch das Virus nachgewiesen (Kanczkowski et al. 2022).

Der Großteil der Erkrankungen verläuft niedrig- bzw. auch asymptomatisch und erreicht das zweite Stadium nicht. Die vorliegende Arbeit behandelt hospitalisierte und damit schwerer erkrankte Patienten.

1.4.4 Klinik und Diagnostik

COVID-19 imponiert durch ein breites Spektrum klinischer Manifestationen, von oligo-/asymptomatischen Verläufen über milde Viruspneumonien bis zu schweren intensiv- und beatmungspflichtigen Verläufen. Das typische Erscheinungsbild umfasst in der frühen Erkrankungsphase eine unspezifische Erkältungssymptomatik (Husten, Schnupfen, Fieber), wobei Geruchs- und Geschmacksverluste von ca. 19% der Patienten beschrieben werden (abhängig von der vorherrschenden Virusvariante, v.a. bei der Wuhan-Sequenz und alpha-Variante) und als erkrankungstypisch gelten können (Siddiqi and Mehra 2020; Kluge et al. 2022). Das Vorhandensein von Dyspnoe und Tachypnoe stellt einen Hinweis auf einen Erkrankungsprogress (pulmonale und hyperinflammatorische Erkrankungsphase nach *Siddiqi und Mehra*) dar, in dessen Verlauf die Entwicklung einer viralen Pneumonie, eines pulmonales Parenchymversagens (ARDS) mit schwerer Gasaustauschstörung, Gerinnungsstörungen und hyperinflammatorische Erkrankungsphasen möglich sind (Tobin et al. 2020; Kluge et al. 2022; Siddiqi and Mehra 2020). Beachtung verdient in diesem Zusammenhang die sog. *silent hypoxemia*, welche v.a. bei älteren Patienten in der erste Welle beobachtet wurde und „für einen schweren COVID-19 Verlauf charakteristisch ist“ (Tobin et al. 2020; Häger et al. 2022). Weiterhin sind Herzmuskelaaffektionen, Herzrhythmusstörungen, erhöhte Thromboseneigung mit dem Risiko einer venösen Thromboembolie, akute Nierenschädigungen und in schweren Fällen Multiorganversagen (MOV) als infektionsassoziierte Komplikationen beschrieben worden, während Ko- und Superinfektionen eher selten sind (Kluge et al. 2022).

Die Sicherung der SARS-CoV-2 Infektion erfolgt über eine RT-PCR / einen Nukleinsäureamplifikationstest (real-time polymerase chain reaction, diagnostischer Goldstandard) aus respiratorischen Materialien (nasopharyngealer oder oropharyngealer Abstrich). Weiterhin etabliert haben sich verschiedene *Point of care* -Testsysteme (Antigen-Schnelltests), welche besonders in Deutschland eine große Rolle in der Teststrategie spielten. Die Sensitivität ist im Vergleich zur PCR allerdings geringer und es bestehen z.T. erhebliche Unterschiede hinsichtlich der Testvalidität zwischen den kommerziell

verfügbaren Varianten (Kluge et al. 2022). Die weitere Diagnostik dient v.a. der Einschätzung der Erkrankungsschwere und möglicher Organbeteiligungen. Die Leitlinie empfiehlt hier u.a. die Bestimmung verschiedener Laborparameter (C-reaktives Protein, Laktatdehydrogenase, Leberwerte, Differentialblutbild, D-Dimere) und eine Bildgebung der Lunge (konventionelle Röntgen-Untersuchung, Computertomographie, im intensivmedizinischen Kontext Lungensonographie), sowie weitere diagnostische Maßnahmen (u.a. Bestimmung von Procalcitonin, Interleukin-6) je nach vermuteter Organbeteiligung (Kluge et al. 2022). Diese würden den Rahmen der vorliegenden Arbeit sprengen und sind überdies nicht relevant für die gewählte Fragestellung, sodass sie an dieser Stelle nicht weiter ausgeführt werden.

1.4.5 Risikoprädiktion

Der strukturierten Evaluation von Risikofaktoren für einen schweren COVID-19 Erkrankungsverlauf kommt vor dem Hintergrund der vorherigen Ausführungen eine große Bedeutung zu. Im Sinne einer personalisierten Medizin sind u.a. die Auswahl des Therapiesettings (ambulante, normalstationäre oder intensivmedizinische Versorgung) sowie ggf. die frühzeitige Initiierung spezifischer Therapieregime zur Verhinderung infektionsassoziierter Komplikationen wichtige Ziele. Mehrere patientenassoziierte Risikofaktoren wurden bereits beschrieben, u.a. konnten (abhängig von der vorherrschenden Virusvariante) das Alter (steigendes Risiko für einen schweren Verlauf ab 50-60 Jahren), das männliche Geschlecht, die klinische Adipositas (BMI >30), Schwangerschaft, Trisomie 21, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, chronische Lungenerkrankungen, chronische Lebererkrankungen, chronische Nierenerkrankungen, neurologisch/psychiatrische Erkrankungen, Diabetes mellitus, maligne Erkrankungen und eine ggf. vorbestehende Immundefizienz identifiziert werden (Meintrup et al. 2021; Kluge et al. 2022). *Meintrup et al.* beschreiben weiterhin einen qSOFA von 3 Punkten und verschiedene laborchemische Parameter (Leukozyten, Lymphozyten, Thrombozyten, Procalcitonin) als unabhängige Risikofaktoren (Meintrup et al. 2021).

Die Bedeutung des Alters als prognostischer Faktor wird besonders anschaulich in einer Arbeit aus dem Jahr 2022 deutlich, welche eine progrediente Zunahme der geschätzten IFR (estimated infection-fatality ratio) mit steigendem Alter (0.1789% mit 40 Jahren, 20.3292% mit 90 Jahren) zeigen konnte (COVID-19 Forecasting Team 2022). *Candel et al.* wiesen außerdem unter Verwendung von Daten von COVID-19 Patienten in der Notaufnahme die Relevanz einer Veränderung verschiedener Vitalparameter (v.a. systolischer Blutdruck, Sauerstoffsättigung) v.a. bei älteren Patienten nach (Candel et al. 2022).

Unter dem Eindruck der herausfordernden pandemischen Lage wurden in der ersten COVID-19 Welle verschiedene Scores (COVID-GRAM, 4C-Mortality Score) entwickelt, um entsprechende Risikokonstellationen identifizieren zu können (siehe Kapitel *Risikoscores*). In der aktuellen Version der Leitlinie zur stationären Versorgung von COVID-19 Patienten in Deutschland wird allerdings bisher kein Score zur Risikoprädiktion empfohlen, sondern eine individuelle Evaluation des Risikoprofils durch den behandelnden Arzt (Evaluation des funktionellen Status, respiratorischer Parameter und relevanter Komorbiditäten) präferiert. Selbiges gilt für die Aufnahme auf die Intensivstation, welche auf Basis respiratorischer Symptome (Dyspnoe, Tachypnoe) und Parameter (Atemfrequenz >25-30/min, Hypoxämie, Notwendigkeit einer Sauerstoff- oder Beatmungstherapie) indiziert wird (Kluge et al. 2022).

1.4.6 Therapie

Seit Beginn der COVID-19 Pandemie wurden die Indikationsstellung und der klinische Nutzen verschiedener supportiver wie spezifischer Therapiestrategien kontrovers diskutiert. Im Zuge der ersten Infektionswelle wurden beispielsweise das Antiprotozoikum *Hydroxychloroquin* und das Makrolidantibiotikum *Azithromycin* hinsichtlich ihres therapeutischen Benefits untersucht, allerdings war die Evidenz hier eher gering (Cavalcanti et al. 2020; Abaleke et al. 2021). Die aktuellen Therapieempfehlungen in der stationären Versorgung stützen sich anhand der Risikoeinschätzung auf verschiedene Säulen. Diese umfassen v.a. antivirale und immunmodulatorische spezifische Therapiestrategien in der

Früh- und Spätphase der Infektion, sowie verschiedene supportive Ansätze. Die aktuelle Leitlinie zur stationären Versorgung von COVID-19 Patienten weist darauf hin, dass die sich dynamisch ändernden pandemischen Bedingungen einen entscheidenden Faktor sowohl in der Indikationsstellung als auch in der Nutzenbewertung klinischer Therapiestrategien darstellen, weshalb die Entscheidung für eine Behandlung sich am individuellen Risikoprofil orientieren sollte (Kluge et al. 2022).

In der Frühphase der Infektion stehen antivirale Medikamente und neutralisierende monoklonale Antikörper bei fehlender Immunisierung (Impfschutz, Virusexposition oder fehlender Immunantwort) und/oder entsprechender Risikokonstellation zur Verfügung: das Nukleosidanalogon *Remdesivir* wurde als erste antivirale Substanz für COVID-19 Patienten mit Low-Flow oder High-Flow Sauerstofftherapie zugelassen, allerdings ist der klinische Benefit insbesondere bei schwerer Erkrankung auf Basis der aktuellen Evidenz eher unsicher (Beigel et al. 2020; Ansems et al. 2021; Asselah et al. 2021; Kluge et al. 2022). Nach dem in dieser Arbeit bewerteten Studienzeitraum wurden weitere antivirale Medikamente für die Frühphase der Infektion innerhalb der ersten 5-7 Tage nach Symptombeginn zugelassen (Nirmatrelvir/Ritonavir und Molnupiravir), sowie die Indikation für den Einsatz von Remdesivir in dieser Frühphase erweitert. Die antivirale Therapie in der Frühphase bei entsprechender Risikokonstellation für einen schweren Verlauf ist mit besserer Evidenz belegt (Gottlieb et al. 2022). Die deutsche Leitlinie empfiehlt auf Basis einer breiten Evidenzgrundlage (Metanalyse aus mehreren RCTs, randomized controlled trial) die Gabe des Steroids *Dexamethason* bei Patienten mit mindestens einer Low-Flow Sauerstofftherapie und/oder einer schweren oder kritischen COVID-19 Erkrankung (Horby et al. 2021; Wagner et al. 2021; Kluge et al. 2022). Bei Patienten ohne supportive Sauerstofftherapie legen Daten der RECOVERY-Studie jedoch einen nachteiligen Effekt mit Erhöhung der Mortalität nahe (Horby et al. 2021). Weitere immunmodulatorische Therapiestrategien wie beispielsweise eine Interleukin-Blockade (IL-6 Blockade, IL-1 Blockade, JAK-Inhibitoren) werden hinsichtlich ihres Benefits diskutiert und kommen mit

unterschiedlichem Empfehlungsgrad eher in schwereren Erkrankungsphasen zum Einsatz (Kluge et al. 2022; Siddiqi and Mehra 2020).

Neben spezifischen Therapieansätzen spielen die antiinfektive Therapie von Ko- und Superinfektionen sowie das Gerinnungsmanagement (Thromboseprophylaxe, bei erhöhtem Risiko halbtherapeutische Antikoagulation) eine große Rolle. Supportive Behandlungsansätze (u.a. Kreislauftherapie, Sauerstoff- und Beatmungstherapie) sowie intensivmedizinische Maßnahmen (Bauchlagerung, extrakorporale Verfahren) stellen ebenfalls wichtige Bestandteile des Therapiekonzepts bei schweren Erkrankungsverläufen dar, werden jedoch an dieser Stelle nicht weiter ausgeführt.

1.4.7 Prävention und Prognose

Aufgrund der teilweise hohen Fallzahlen mit konsekutiver Überlastung kritischer Infrastrukturen des Gesundheitssystems (u.a. Krankenhäuser, Arztpraxen) sowie des Fehlens wirksamer Behandlungsmethoden in den ersten Monaten der Pandemie kam der Erkrankungsprävention eine große Bedeutung zu. Nicht-pharmazeutische Maßnahmen wie die AHA-L Regeln (Abstands- und Hygieneregeln, Alltagsmasken, Lüften) sind vor dem Hintergrund der Viruskinetik ein wichtiger und effektiver Baustein der Infektionsprävention und sollen v.a. die Übertragung durch (noch) nicht symptomatische infizierte Personen verhindern (Oh et al. 2021). Isolations- und Quarantänemaßnahmen dienen dem Schutz noch nicht infizierter Personen, besonders vulnerabler Gruppen. Die Prävalenz neuer Virusvarianten mit veränderter Infektionskinetik (erhöhte Kontagiösität, verringerte Infektionsdosis) stellt eine Herausforderung an präventive Maßnahmen dar (Oh et al. 2021) und macht ggf. eine laufende Anpassung erforderlich.

Seit Dezember 2020 wurden in der Europäischen Union mehrere Impfstoffe gegen SARS-CoV-2 zugelassen, welche auf unterschiedlichen Technologien (u.a. mRNA-Impfstoffe, Vektorimpfstoffe) basieren und in klinischen Studien eine

hohe Sicherheit und Effizienz zeigten (Armiñanzas et al. 2021). In einer Arbeit aus dem Jahr 2022 wird der Erfolg der Impfprogramme gegen COVID-19 eindrucksvoll deutlich: auf Basis eines mathematischen Modells schätzen *Watson et al* die durch Impfung verhinderten COVID-19 Todesfälle zwischen Dezember 2020 und Dezember 2021 auf 14.4 Millionen in 185 Ländern (Watson et al. 2022). Die Studiengruppe *COVIMO* (COVID-19 Impfquoten-Monitoring in Deutschland) hat zum Ziel, durch Befragungen Impfquoten, Impfbereitschaft und das Wissen zur COVID-19 Impfung zu evaluieren (Schmid-Küpke et al. 2022).

Die Prognose der Erkrankung ist variabel und von einer Vielzahl Faktoren abhängig (u.a. Risikoprofil des Patienten, Virusvariante, Impf- bzw. Immunisierungsstatus, Verfügbarkeit spezifischer Therapien). Die Mortalität im Krankenhaus lag in der ersten Welle je nach Studie bei 17-22% (Kluge et al. 2022), wobei ein Absinken der Sterblichkeit mit fortschreitender Pandemie beobachtet werden konnte (Karagiannidis et al. 2020). Eine vollständige *Restitutio ad integrum* ist genauso möglich wie eine über die Nachweisbarkeit des Virus hinaus persistierende Symptomatik im Sinne eines *Post-COVID-19 Syndroms*, welches aktuell Gegenstand der Forschung ist.

1.5 Risikoscores

1.5.1 Überblick und Evidenz

Die frühzeitige Initiierung eines effizienten spezifischen wie supportiven Therapieregimes im Krankheitsverlauf ist in der Behandlung verschiedener potenziell schwerer Erkrankungen (u.a. Sepsis, ambulant erworbene Pneumonie) von großer Bedeutung. Weiterhin sind Aspekte des Patientenmanagements und Therapiesettings (ambulante Therapie, stationäre Aufnahme, Intensivstation) und ggf. die Notwendigkeit einer Triage zu berücksichtigen. Um diesen Umständen gerecht zu werden, wurden verschiedene Scores teils entitätsspezifisch mit dem Ziel der Identifikation gefährdeter Patienten und der Prädiktion schwerer Krankheitsverläufe mit erhöhtem Bedarf an Diagnostik und Therapie entwickelt und etabliert. Meist

setzen sich diese Modelle aus verschiedenen Variablen zusammen, welche für die jeweilige Erkrankung voneinander ab- oder unabhängige Risikofaktoren darstellen. Den jeweiligen Variablen werden (abhängig von ihrer Gewichtung und der Komplexität des Scores) Werte zugeordnet, die in Kombination letztendlich die Zuordnung des Patienten zu einer Risikogruppe mit einem definierten empirischen Outcome ermöglichen.

COVID-19 stellte im Zuge der ersten Infektionswelle aufgrund der Neuartigkeit des Virus und der assoziierten Erkrankung vor diesem Hintergrund eine besondere Herausforderung dar. Die Anwendbarkeit etablierter infektiologischer Modelle (u.a. qSOFA Score, CRB-65 Score) war unklar und erforderte eine schnelle Evaluation, wobei gleichzeitig eine adäquate Risikoprädiktion sichergestellt werden musste. An der Universitätsklinik Tübingen wurde sich vor diesem Hintergrund aufgrund seiner großen Generalisierbarkeit, einfachen Anwendbarkeit und erster Daten aus China für den NEWS (National Early Warning Score) entschieden (Peng et al. 2020), weshalb dieser in der vorliegenden Arbeit neben weiteren Modellen Berücksichtigung findet. Spezifisch für COVID-19 wurden früh im Pandemieverlauf u.a. der COVID-GRAM und der 4C-Mortality Score anhand großer Kohorten entwickelt und validiert (Knight et al. 2020; Liang et al. 2020). Wie bereits erwähnt, hat bisher jedoch kein spezifischer Score Eingang in die deutschen Leitlinienempfehlungen gefunden (Kluge et al. 2022). Zum Thema der Entwicklung, Validierung und Evaluation von Risikoscores existiert in Bezug auf COVID-19 inzwischen eine breite Evidenzgrundlage (Knight et al. 2020; Liang et al. 2020; Covino et al. 2021; Satici et al. 2020; Armiñanzas et al. 2021; Doğanay and Ak 2021; Jones et al. 2021), welche im Folgenden auszugsweise wiedergegeben werden soll (siehe *Tabelle 1*). Die meisten Autoren betrachteten in ihren Arbeiten jedoch nur eine geringe Anzahl an Modellen, außerdem wurde der Tatsache räumlich wie zeitlich unterschiedlicher Pandemieumstände sowie einer sich dynamisch entwickelnden Situation (u.a. Prävalenz von Virusvarianten, Impfungen, Verfügbarkeit von Therapien) bisher nur unzureichend Rechnung getragen.

Tabelle 1 Risikoscores - Übersicht über die aktuelle Evidenz

Studie	Jahr/Land	Design	Fallzahl	Modelle
Knight et al	2020/GB	pro	35.463	4C-Score
Liang et al	2020/China	ret	1.590	COVID-GRAM
Covino et al	2021/Italien	ret	210	4C, COVID-GRAM, qCSI, NEWS
Satici et al	2020/Türkei	ret	681	CURB-65, PSI
Armiñanzas et al	2021/Spanien	ret	523	CURB-65, COVID-GRAM
Doğanay, Ak	2021/Türkei	ret	481	CURB-65, 4C-Score, COVID-GRAM
Jones et al	2021/Kanada	ret	959	4C-Score
Lazar Neto et al	2021/Brasilien, Spanien	ret	1.363	CURB-65, qSOFA, COVID-GRAM, 4C-Score
Vito et al	2023/Italien	ret	1.186	4C-Score

Tab. 1 Auswahl bisher publizierter Studien zur Evaluation verschiedener Scores. GB Großbritannien, *pro* prospektiv, *ret* retrospektiv, COVID Coronavirus disease, NEWS National Early Warning Score, CURB Confusion, Urea, Respiratory rate, Blood pressure, GRAM Guangzhou Institute of Respiratory Health Calculator at Admission, qCSI quick COVID-19 Severity Index, PSI Pneumonia Severity Index

Die Ergebnisse der in *Tabelle 1* gezeigten Arbeiten weichen z.T. erheblich voneinander ab, allerdings muss die Evaluation anhand unterschiedlicher Endpunkte berücksichtigt werden. Beispielsweise konnten *Covino et al* zeigen, dass der 4C-Score und der COVID-GRAM in Hinblick auf den Endpunkt *Tod im Krankenhaus aus allen Gründen* die beste Prädiktionsfähigkeit zeigten (Covino et al. 2021), während sich der CURB-65 Score (eine um den Parameter *Harnstoff* erweiterte Version des CRB-65-Scores) in einer Arbeit von *Doğanay und Ak* in Hinblick auf die Endpunkte *Tod im Krankenhaus* und *Intensivmedizinische Behandlung* dem 4C-Score überlegen zeigte (Doğanay and Ak 2021). Auch dies unterstreicht die Notwendigkeit einer weiteren Evaluation der Scores.

Vor dem Hintergrund einer vergleichenden Evaluation von nicht COVID-19 spezifischen und COVID-19 spezifischen Scores flossen in die vorliegende Arbeit

der qSOFA Score, der CRB-65 Score, der NEWS, der COVID-GRAM und der 4C-Mortality Score ein. Die Parameter, wichtige Charakteristika und statistische Maße der einzelnen Modelle werden vor dem Hintergrund der verfügbaren Literatur im Folgenden kurz beschrieben.

1.5.2 qSOFA

Der *qSOFA* (quick Sequential Organ Failure Assessment) wurde von der Sepsis-3-Arbeitsgruppe 2016 als vereinfachte Version des *SOFA* (Sequential Organ Failure Assessment) mit dem Ziel eines verbesserten Screenings auf das Vorliegen einer Sepsis bei Patienten mit Infektionsverdacht entwickelt. Der Score zeigte sich in früheren Arbeiten dem *SOFA*-Score und den SIRS-Kriterien in Hinblick auf den Endpunkt *Mortalität im Krankenhaus* außerhalb der Intensivstation überlegen (Seymour et al. 2016), bei einem Score-Wert ≥ 2 Punkten wurde eine 3-fach bis 14-fach erhöhte Letalität (ca. 8-14% Krankenhaussterblichkeit) nachgewiesen (Brunkhorst et al. 2020).

Die aktualisierte SSC-Leitlinie (surviving sepsis campaign) aus dem Jahr 2021 stellt jedoch die alleinige Verwendung des *qSOFA* als Screening-Instrument bei Patienten mit Sepsis in Frage (Evans et al. 2021). Bereits in einer Arbeit aus dem Jahr 2017 zeigten sich mehrere andere Modelle (u.a. der NEWS) dem *qSOFA* in Hinblick auf die Endpunkte *Tod im Krankenhaus* und *Aufnahme auf die Intensivstation* bei Infektionspatienten überlegen, der NEWS imponierte mit der höchsten Prädiktionsfähigkeit für den Endpunkt *Tod im Krankenhaus* (Churpek et al. 2017).

Der Score gilt bei ≥ 2 zutreffendem Kriterien als erfüllt (siehe *Tabelle 2*).

Tabelle 2 *qSOFA Score*

Parameter	Punkte
Atemfrequenz >22/Minute	1
Störung der Vigilanz	1
Systolischer Blutdruck <100mmHg	1

Tab. 2 Parameter des qSOFA Scores. *qSOFA* quick Sequential Organ Failure Assessment, *mmHg* millimeter Quecksilbersäule

1.5.3 CRB-65

Der *CRB-65 Score* (confusion, respiratory rate, blood pressure - age 65) oder *CURB-65 Score* (erweitert um den Parameter *Harnstoff*, in der vorliegenden Arbeit nicht evaluiert) wird in der Risikostratifikation der ambulant erworbenen Pneumonie eingesetzt und zeigte in mehreren Primärstudien und Metanalysen eine gute Mortalitätsprädiktion (Ewig et al. 2021).

Die deutsche Leitlinie zur ambulant erworbenen Pneumonie bemängelt jedoch u.a. das Fehlen prospektiver Interventionsstudien zu Entscheidungen über das Therapiesetting unter Verwendung des *CRB-65 Scores*, die bei ambulanten Patienten unzureichende Datenlage und die unzureichende Erfassung von Risikokonstellationen im Rahmen extrapulmonaler Manifestationen und Oxygenierungsstörungen bei schweren Pneumonien (Hecker et al. 2018). Daher wird die zusätzliche Erhebung des funktionellen Status, potenziell instabiler Komorbiditäten und des Oxygenierungsstatus zusätzlich zu den *CRB-65* Kriterien empfohlen (Ewig et al. 2021; Hecker et al. 2018).

Der Score gilt ähnlich wie der *qSOFA* bei ≥ 2 zutreffendem Kriterien als erfüllt (siehe *Tabelle 3*) und wurde bereits mehrfach mit unterschiedlichen Ergebnissen in Hinblick auf seine Prädiktionsfähigkeiten bei COVID-19 Patienten untersucht (siehe *Tabelle 1*), u.a. zeigte sich der *CURB-65* dem *4C-Score* in einer retrospektiven Validationsstudie in Hinblick auf die Endpunkte *Tod im Krankenhaus* und *Intensivmedizinische Behandlung* überlegen (Doğanay and Ak 2021). *Knight et al* wiesen jedoch für den *4C-Score* eine Überlegenheit

gegenüber dem CRB-65 Score für den Endpunkt *Tod im Krankenhaus* nach (Knight et al. 2020) und auch *Liang et al* zeigten für den *COVID-GRAM* eine höhere Prädiktionsfähigkeit im Vergleich zum CURB-65 Modell für einen kombinierten Endpunkt aus *Beatmung, Intensivtherapie* und *Tod* (Liang et al. 2020).

Tabelle 3 CRB-65 Score

Parameter	Punkte
Störung der Vigilanz	1
Atemfrequenz ≥ 30 /Minute	1
Systolischer Blutdruck < 90 mmHg	1
Alter ≥ 65 Jahre	1

Tab. 3 Parameter des CRB-65 Scores. *CRB-65* confusion, respiratory rate, blood pressure, age 65, *mmHg* Millimeter Quecksilbersäule

1.5.4 NEWS

Der *NEWS* (National Early Warning Score) wurde von der *National Early Warning Score Development and Implementation Group* (NEWSDIG) des *Royal College of Physicians* bereits im Jahr 2012 entwickelt und validiert. Das Modell dient der bettseitigen Einschätzung des Behandlungsbedarfs potenziell kritisch kranker Patienten anhand definierter Risikogruppen und empfiehlt auf dieser Basis einen klinischen Maßnahmenkatalog, welcher u.a. die Aufnahme auf die Intensivstation beinhalten kann. (The Royal College of Physicians 2012).

Der *NEWS* zeigte sich bereits in einer Arbeit aus dem Jahr 2017 dem *qSOFA* in der Vorhersage der Endpunkte *Aufnahme auf die Intensivstation* und *Tod im Krankenhaus* bei Infektionspatienten überlegen (Churpek et al. 2017). Für COVID-19 wurde das Modell ebenfalls bereits validiert und zeigte auch hier eine bessere Prädiktionsfähigkeit als der *qSOFA* für die gleichen Endpunkte (Covino et al. 2020). Auch im Vergleich mit weiteren, spezifisch für COVID-19

entwickelten Scores (COVID-GRAM, 4C-Score) stellte sich der NEWS für den Endpunkt *Tod im Krankenhaus aus allen Gründen* als nicht unterlegen heraus (Covino et al. 2021). Auf Basis erster Daten aus China (Peng et al. 2020) und aufgrund der einfachen Anwendbarkeit und Generalisierbarkeit wurde der NEWS bereits früh im Pandemieverlauf auch am Universitätsklinikum Tübingen in der Risikoprädiktion von COVID-19 Patienten eingesetzt.

Tabelle 4 NEWS

Parameter	3	2	1	0	1	2	3
AF (/Minute)	≤8		9-11	12-20		21-24	≥25
SpO ₂ (%)	≤91	92-93	94-95	≥96			
O ₂ -Therapie		ja		nein			
Temperatur (°C)	≤35		35.1-36.0	36.1-38.0	38.1-39.0	≥39.1	
Syst. Blutdruck (mmHg)	≤90	91-100	101-110	111-219			≥220
HF (bpm)	≤40		41-50	51-90	91-110	111-130	≥131
Vigilanz				A ^a			V, P, U ^a

^aAlert, Verbal Response, Painful Stimuli, Unresponsive (AVPU)

Tab. 4 Parameter des NEWS. NEWS National Early Warning Score, AF Atemfrequenz, SpO₂ Sauerstoffsättigung, C Celsius, mmHg Millimeter Quecksilbersäule, HF Herzfrequenz, bpm beats per minute

Das Modell beinhaltet ein Set aus bettseitig erhebbaren klinischen Parametern und ordnet die Patienten anhand des erreichten Punktwertes einer Risikogruppe zu (siehe *Tabelle 4*): niedriges Risiko bei <5 Punkten, mittleres Risiko zwischen 5-7 Punkten oder einem Parameter mit der Maximalpunktzahl und hohes Risiko bei ≥7 Punkten (The Royal College of Physicians 2012).

Der NEWS2 ist eine weiterentwickelte Version (anstatt der Sauerstoffsättigung wurde hier der Parameter *Hyperkapnische respiratorische Insuffizienz*

verwendet) dieses Scores, welche ursprünglich für die Vorhersage von Intensivtherapie und Mortalität septischer Patienten entwickelt wurde. Auch dieser wurde bereits für COVID-19 validiert (Covino et al. 2021; Socio et al. 2021; Covino et al. 2020; Gidari et al. 2020) und zeigte ebenfalls gute Prädiktionsfähigkeiten für die Endpunkte *Aufnahme auf die Intensivstation* und *Tod im Krankenhaus*, u.a. zeigte sich der NEWS2 „dem COVID-GRAM in der Prädiktion eines kritischen COVID-19 Verlaufs überlegen“ (Socio et al. 2021; Häger et al. 2022).

1.5.5 COVID-GRAM

Im Zuge der ersten SARS-CoV-2 Infektionswelle in China entwickelten und validierten *Liang et al.* den *COVID-GRAM* (Guangzhou Institute of Respiratory Health Calculator at Admission) mit dem Ziel der Prädiktion eines kritischen COVID-19 Erkrankungsverlaufs, welcher über einen kombinierten Endpunkt aus den Outcomeparametern *Aufenthalt auf der Intensivstation*, *Beatmung* und *Tod* definiert wurde (Liang et al. 2020).

Die Studie wurde in 575 Krankenhäusern in China durchgeführt, der Score wurde anhand einer Kohorte von 1.590 COVID-19 Patienten entwickelt und an einer Kohorte von 710 Patienten validiert. Der COVID-GRAM zeigte eine AUC (area under the curve, siehe Kapitel *Material und Methoden*) von 0.88 (95% KI, 0.85-0.91) in der Entwicklung und von ebenfalls 0.88 (95% KI, 0.84-0.93) in der Validierung. Damit imponierte der Score in diesen Kohorten mit einer höheren Prädiktionsfähigkeit als der CURB-65 Score (Liang et al. 2020). Auch in der externen Validierung zeigte der COVID-GRAM, u.a. in einer Arbeit aus dem Jahr 2021, gute Prädiktionsfähigkeiten für den Endpunkt *Tod im Krankenhaus aus allen Gründen*, jedoch war das Modell dem NEWS und 4C-Score statistisch nicht überlegen (Covino et al. 2021). *Socio et al* konnten wir den NEWS2 sogar eine Überlegenheit gegenüber dem COVID-GRAM in der Prädiktion kritischer Erkrankungsverläufe bei COVID-19 Patienten nachweisen (Socio et al. 2021).

Tabelle 5 COVID-GRAM

Parameter	Auswertung
Röntgen-Thorax Pathologie	Ja/Nein
Alter	Zahl
Hämoptysen	Ja/Nein
Dyspnoe	Ja/Nein
Vigilanz	Ja/Nein
Anzahl der Komorbiditäten ^a	Anzahl
Tumorvorgeschichte	Ja/Nein
Neutrophil/Lymphozyten Ratio (NLR)	0-80
Laktatdehydrogenase (U/L)	0-1500
Direktes Bilirubin (µmol/L)	0-24

^a Signifikante Komorbiditäten nach *Liang et al.*: COPD, arterielle Hypertonie, Diabetes, koronare Herzkrankheit, Chronisches Nierenversagen, Tumorerkrankung, zerebrale Gefäßerkrankung, Hepatitis B, Immunsuppression

Tab. 5 Parameter des COVID-GRAM. *GRAM* Guangzhou Institute of Respiratory Health Calculator at Admission, *NLR* Neutrophil/Lymphozyten Ratio, *U* Units, *L* Liter, *COPD* Chronic obstructive pulmonary disease

Der Score nimmt anhand eines komplexen logistischen Modells eine Einteilung in drei Risikogruppen vor, welche mit einem steigenden Risiko für einen kritischen Erkrankungsverlauf im Sinne des Erreichens der genannten Endpunkte (*Beatmung, Aufnahme auf die Intensivstation und Tod*) assoziiert sind: die Berechnung erfolgt auf Basis des Koeffizienten β eines logistischen Modells mit der Formel $\exp(\sum \beta \times X) / [1 + \exp(\sum \beta \times X)]$ unter Verwendung der in *Tabelle 5* aufgeführten Variablen, was aufgrund der „Komplexität einen Online-Kalkulator notwendig macht“ (Liang et al. 2020; Häger et al. 2022).

1.5.6 4C-Mortality Score

Der *4C-Mortality Score* (Coronavirus Clinical Characterisation Consortium) wurde im Zuge der ersten Infektionswelle in Großbritannien mit dem Ziel der Mortalitätsprädiktion hospitalisierter COVID-19 Patienten entwickelt (Knight et al. 2020).

Die Entwicklungs- und Validationsstudien wurden in 260 Krankenhäusern in England, Schottland und Wales durchgeführt und schlossen 35.463 Patienten bzw. 22.361 Patienten ein. Der Score zeigte eine AUC von 0.79 (95% KI 0.78-0.79) bzw. von 0.77 (95% KI 0.76-0.77) in der Validierung. Weiterhin konnten die Autoren eine Überlegenheit des Modells gegenüber anderen Scores (u.a. qSOFA, CRB-65, NEWS and COVID-GRAM) hinsichtlich des Endpunktes *Mortalität im Krankenhaus* nachweisen (Knight et al. 2020). Dies wurde durch *Covino et al* in einer externen retrospektiven Validationsstudie bestätigt, der 4C-Score zeigte hier die beste Prädiktionsfähigkeit hinsichtlich des Endpunktes *Tod im Krankenhaus aus allen Gründen*, war jedoch dem NEWS und dem COVID-GRAM statistisch nicht überlegen (Covino et al. 2021). Allerdings konnten *Doğanay und Ak* in einer weiteren Arbeit eine Überlegenheit des CURB-65 Scores gegenüber dem 4C-Score für die Endpunkte *Aufnahme auf die Intensivstation* und *Tod im Krankenhaus* nachweisen (Doğanay and Ak 2021).

In einer von *Jones et al* durchgeführten retrospektiven Validierungsstudie (siehe *Tabelle 1*) imponierte das Modell mit einer AUC von 0.77 (95% KI 0.79-0.87): die Mortalitätsraten waren 0% bei geringem Risiko, 8% bei mittlerem Risiko, 27% bei hohem Risiko und 54% bei sehr hohem Risiko (Jones et al. 2021). Diese Arbeit ist insofern von besonderem Interesse, als die Autoren eine Analyse des Scores in verschiedenen Stadien der Pandemie vornahmen. Es zeigte sich, dass die AUC mit fortschreitender Pandemie von 0.81 in der ersten COVID-19 Welle auf 0.74 bzw. 0.76 in der zweiten und dritten Welle abnahm (Jones et al. 2021).

Ähnlich dem *COVID-GRAM* werden die Patienten auf Basis verschiedener Parameter (siehe *Tabelle 6*) in mit einem steigenden Risiko für schwere/kritische Erkrankungsverläufe assoziierte Risikogruppen eingeteilt: niedriges Risiko bei 0-3 Punkten, mittleres Risiko bei 4-8 Punkten, hohes Risiko bei 9-14 Punkten und

sehr hohes Risiko bei >14 Punkten (Knight et al. 2020). Allerdings erfolgt die Kalkulation auf Basis einer Summation der Einzelpunkte ohne die Notwendigkeit eines Online-Kalkulators.

Tabelle 6 4C-Mortality Score

Parameter	Punkte
Alter in Jahren	0-7
Geschlecht bei Geburt	0-1
Anzahl an Komorbiditäten ^a	0-2
Atemfrequenz pro Minute	0-2
Sauerstoffsättigung bei Raumluft	0-2
Glasgow Coma Scale (GCS)	0-2
Harnstoff (mmol/L)	0-3
CRP (mg/dl)	0-2

^a nach einem modifizierten *Charlson Comorbidity Index*: kardiale Vorerkrankungen, chronische pulmonale Erkrankungen außer Asthma, chronische Nierenerkrankungen, milde bis schwere Lebererkrankungen, Demenz, chronische neurologische Erkrankungen, rheumatische- und Bindegewebserkrankungen, Diabetes mellitus, HIV der AIDS, Tumorerkrankungen

Tab. 6 Parameter des 4C-Mortality Scores. 4C Coronavirus Clinical Characterisation Consortium, GCS Glasgow Coma Scale, L Liter, mg Milligramm, dl Deziliter, HIV Humanes Immundefizienzvirus, AIDS Erworbenes Immundefizienzsyndrom

1.5.7 Grenzwerte in der Literatur

Das zugrundeliegende Konzept der im Vorfeld beschriebenen Modelle liegt in der Evaluation des individuellen Patientenrisikos für bestimmte Endpunkte anhand empirisch erhobener Risikoprofile für bestimmte Score-Werte (Prinzip des *Cut-offs*). Für diese Grenzen sind in der Literatur Risikogruppen und prozentuale Wahrscheinlichkeiten für das Erreichen des jeweiligen Endpunktes beschrieben (siehe *Tabelle 7*), welche an dieser Stelle kurz dargestellt werden sollen.

Tabelle 7 Grenzwerte der Scores nach Literatur

Score	Grenzwert (Punkte/%)	Risikogruppe	Risiko für das Erreichen des Endpunktes (%)	Endpunkt(e)	Literatur
qSOFA	0-1	Negativ/Niedrig	Nicht erhöht	Krankenhausletalität bei Sepsis Patienten	(Brunkhorst et al. 2020)
	2-3	Positiv/Hoch	8.0 - 14.0		
COVID-GRAM ^a	< 1.7	Niedrig	NA	Aufnahme auf die Intensivstation, invasive Beatmung oder Tod bei COVID-19 Patienten	(Liang et al. 2020)
	1.7 - <40.4	Mittel	NA		
	≥ 40.4	Hoch	NA		
NEWS	1-4	Niedrig	NA	Kein spezieller Endpunkt Klinischer Maßnahmenkatalog	(The Royal College of Physicians 2012)
	5-6	Mittel	NA		
	≥7	Hoch	NA		
CRB-65	0-1	Negativ/Niedrig	0.6 - 2.7	Mortalität bei Pneumonie Patienten	(Lim et al. 2003)
	2-4	Positiv/Hoch	6.8 - 27.8		
4C-Score	0-3	Niedrig	1.2 - 1.7	Krankenhausletalität von COVID-19 Patienten	(Knight et al. 2020)
	4-8	Mittel	9.1 - 9.9		
	9-14	Hoch	31.4 - 34.9		
	≥15	Sehr hoch	61.5 - 66.2		

^aCOVID-GRAM risk of critical illness

Tab. 7 Grenzwerte, Endpunkte und Risiko der Scores nach Literatur. *qSOFA* Quick Sequential Organ Failure Assessment, *COVID* Coronavirus Disease, *GRAM* Guangzhou Institute of Respiratory Health Calculator at Admission, *NEWS* National Early Warning Score, *CRB* Confusion, Respiratory rate, Blood pressure, *4C* Coronavirus Clinical Characterisation Consortium, *NA* keine Angabe in der Literatur

1.6 Forschungsfragen und Zielsetzung

Unter Berücksichtigung des im Vorfeld erläuterten Hintergrundes und der theoretischen Abhandlung von COVID-19 und Scores ergeben sich für die vorliegende Arbeit die folgenden Forschungsfragen. Um eine gute Übersicht über den Forschungsprozess zu gewährleisten, sowie die Formulierung der Forschungsfragen zu erleichtern wurde, sofern möglich und sinnvoll, das *PICO-Schema* (participants, intervention, comparison, outcome) angewendet (Blümle et al. 2019). Aufgrund der schwierigen Anwendbarkeit des Modells auf wissenschaftliche Fragestellungen jenseits des Vergleichs von Interventionen (Therapien, diagnostische Tests) wurden die Forschungsfragen I und II (epidemiologische Fragestellungen, Vergleich verschiedener Charakteristika des Patientenkollektivs) nicht in dieser Weise strukturiert (vgl. Eriksen and Frandsen 2018).

Forschungsfrage I:

Entsprechen die am Universitätsklinikum Tübingen stationär behandelten COVID-19 Patienten hinsichtlich zentraler Charakteristika (u.a. Demographie, Outcome) der aktuellen nationalen wie internationalen Studienlage?

Forschungsfrage II:

Gibt es unter Berücksichtigung epidemiologischer Veränderungen (neue Virusvarianten, neue Therapiestrategien, Impfungen) Unterschiede zwischen verschiedenen Zeiträumen der Pandemie hinsichtlich zentraler Charakteristika (u.a. Demographie, Outcome)?

Forschungsfrage III:

Sind die in der vorliegenden Arbeit analysierten Scores zur Risikoprädiktion eines schweren COVID-19 Verlaufs in einer deutschen Kohorte geeignet?

Tabelle 8a PICO-Schema Forschungsfrage III

P Participants	COVID-19 Patienten des Universitätsklinikums Tübingen
I Intervention	COVID-19 Risikoscores und allgemeine Risikoscores
C Comparison	Original-Publikationen
O Outcome	Kritischer Erkrankungsverlauf, definiert als <i>Aufnahme auf die Intensivstation</i> und <i>Tod im Krankenhaus</i> , bzw. Vergleich der AU-ROC der unterschiedlichen Scores.

Tabelle 8a PICO-Schema zur Strukturierung der dritten Forschungsfrage und systematischer Evidenz-Recherche. COVID Coronavirus Disease

Forschungsfrage IV:

Gibt es unter Berücksichtigung epidemiologischer Veränderungen (neue Virusvarianten, neue Therapiestrategien, Impfungen) Unterschiede zwischen verschiedenen Zeiträumen der Pandemie hinsichtlich der Prädiktionsfähigkeiten der in der vorliegenden Arbeit analysierten Scores?

Tabelle 8b PICO-Schema Forschungsfrage IV

P Participants	COVID-19 Patienten des Universitätsklinikums Tübingen
I Intervention	Vergleich der Risikoscores in den Infektionswellen
C Comparison	Risikoscores der ersten Infektionswelle (veränderte epidemiologische Aspekte)
O Outcome	Kritischer Erkrankungsverlauf, definiert als <i>Aufnahme auf die Intensivstation</i> und <i>Tod im Krankenhaus</i> und Vergleich der AU-ROC der einzelnen Scores

Tabelle 8b PICO-Schema zur Strukturierung der vierten Forschungsfrage und systematischer Evidenz-Recherche. COVID Coronavirus Disease

2 Material und Methoden

In Teilen bereits publiziert:

Lukas Häger, Philipp Wendland, Stephanie Biergans, Simone Lederer, Marius de Arruda Botelho Herr, Christian Erhardt, Kristina Schmauder, Maik Kschischo, Nisar Peter Malek, Stefanie Bunk, Michael Bitzer, Beryl Primrose Gladstone und Siri Göpel (2022), 'External Validation of COVID-19 Risk Scores during Three Waves of Pandemic in a German Cohort - A Retrospective Study', *Journal of Personalized Medicine*, 12/11: 1775.

2.1 Studiendesign und Studienziele

Zur Beantwortung der Forschungsfragen wurde eine monozentrische retrospektive Kohortenstudie als Studiendesign gewählt, welche an einem Krankenhaus der Maximalversorgung (Universitätsklinikum Tübingen, UKT) in Baden-Württemberg über drei COVID-19 Wellen hinweg durchgeführt wurde (Häger et al. 2022). Das primäre Studienziel war die Validierung und der Vergleich von etablierten infektiologischen Scores (qSOFA, CRB-65, NEWS) und COVID-19 spezifischen Modellen (COVID-GRAM, 4C-Mortality Score) hinsichtlich ihrer Prädiktionsfähigkeit für einen kritischen Erkrankungsverlauf, definiert als *Aufnahme auf die Intensivstation* und/oder *Tod im Krankenhaus* in verschiedenen Stadien der Pandemie. Die Struktur der vorliegenden Arbeit und die Darstellung der Ergebnisse orientierten sich an den Empfehlungen des *Strobe-Statement* (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology) für den Bericht von Beobachtungsstudien (Elm et al. 2007).

2.2 Studienpopulation

„In die Studie wurden Patienten ≥ 18 Jahre aufgenommen, welche im Zeitraum zwischen dem 1. März 2020 und dem 30. Mai 2021 aufgrund von COVID-19 am Universitätsklinikum Tübingen hospitalisiert wurden. Die SARS-CoV-2 Infektion wurde bei allen Patienten über den Virusnachweis in der RT-PCR gesichert. Folgende Ausschlusskriterien wurden definiert“ (Häger et al. 2022):

- *Patienten mit SARS-CoV-2 Nachweis, welche nicht aufgrund der COVID-19-Erkrankung hospitalisiert wurden*

Begründung: Vermeidung eines potenziellen Selektions-Bias durch oligo- oder asymptomatische Patienten, welche die festgelegten Endpunkte ggf. nicht aufgrund der COVID-19 Infektion erreichten (Delgado-Rodríguez and Llorca 2004)

- *Patienten mit einer Patientenverfügung oder Willensäußerung, aus der auf eine DNI/DNR (Do not intubate/Do not resuscitate) Situation geschlossen werden konnte*

Begründung: Vermeidung eines potenziellen Selektions-Bias durch Patienten, welche die festgelegten Endpunkte nur aufgrund einer DNI/DNR-Situation nicht erreichten (Delgado-Rodríguez and Llorca 2004)

- *Patienten, welche von einem externen Krankenhaus auf die Intensivstation der Universitätsklinik Tübingen verlegt wurden, bsp. für die Anlage einer ECMO (extrakorporales Membranoxygenierungssystem)*

Begründung: Vermeidung eines potenziellen *lead-time*-Bias durch Patienten, welche einen der festgelegten Endpunkte bereits vor dem Beobachtungszeitraum erreichten und bei denen konsekutiv keine Daten für die Aufnahme zur Verfügung standen (Delgado-Rodríguez and Llorca 2004)

2.3 Definition der Kohorten

“Der Studienzeitraum wurde basierend auf der Klassifikation der COVID-19 Wellen durch das Robert-Koch-Institut (Schilling et al. 2021) und epidemiologischen Schlüsselfaktoren in drei Kohorten eingeteilt: hierzu wurden die Fallzahl der COVID-19 Patienten, die Prävalenz unterschiedlicher SARS-CoV-2 Varianten in Deutschland und an der Universitätsklinik Tübingen und der Verfügbarkeit von spezifischen Therapieoptionen sowie Impfungen herangezogen. Die Prävalenz der Virusvarianten wurde anhand eigener Daten (mit Beginn der Genotypisierung Ende 2020/Anfang 2021, siehe Kapitel Virologie und Epidemiologie) und generell verfügbarer Evidenz (Boehm et al. 2021;

Hippisley-Cox et al. 2021) ermittelt. Die COVID-19 Impfraten in Deutschland wurden anhand der Ergebnisse der Studiengruppe COVIMO (siehe Kapitel Prävention und Prognose) abgeschätzt (Schmid-Küpke et al. 2022). Vor diesem Hintergrund ergab sich eine Aufteilung des Studienzeitraums in die erste Kohorte vom 1. März bis zum 30. Juni 2020, die zweite Kohorte vom 1. Juli 2020 bis zum 7. März 2021 und die dritte Kohorte vom 8. März bis zum 30. Mai 2021 (siehe Tabelle 9). Aufgrund der geringen Zahl COVID-19 assoziierter Krankenhausaufnahmen im Sommer 2020 (lediglich 7 hospitalisierte Patienten erfüllten die Einschlusskriterien zwischen Juli und September) wurde in vorliegender Arbeit von der retrospektiven Phaseneinteilung der COVID-19 Wellen durch das RKI geringfügig abgewichen (Schilling et al. 2021)“ (Häger et al. 2022).

Tabelle 9 Definition der Kohorten

	Kohorte 1	Kohorte 2	Kohorte 3
Zeitraum	01/03/2020- 30/06/2020	01/07/2020- 07/03/2021	08/03/2021- 30/05/2021
Varianten	Hohe Prävalenz des Wildtyps/B.1 ^c	Hohe Prävalenz von B.1.177 ^c	Hohe Prävalenz von B1.1.7, <i>alpha</i> ^b
Therapien	Keine	Remdesivir, Steroide	Remdesivir, Steroide
Impfungen	Keine	Impfquote 0.9-3.3% ^a (komplett geimpft)	Impfquote 6.9-27.4% ^a (komplett geimpft)

^a Impfung in Deutschland seit dem 26. Dezember 2020 verfügbar, Impfraten nach (Schmid-Küpke et al. 2022)

^b Sequenzierung am Universitätsklinikum Tübingen ab Anfang 2021, eigene Daten, mit freundlicher Genehmigung von Dr. Jan Liese, Krankenhaushygiene Universitätsklinikum Tübingen

^c Verteilung der Virusvarianten 2020 nach (Boehm et al. 2021; Hippisley-Cox et al. 2021)

Tab. 9 Entwicklung und Definition der Kohorten basierend auf epidemiologischen Schlüsselaspekten (Häger et al. 2022)

2.4 Datenerhebung und Studienablauf

“Klinische, demographische und Outcome-Daten wurden retrospektiv unter Verwendung klinischer Informations- und Dokumentationssysteme für jede Kohorte erhoben. Für die vorliegende Arbeit wurden chronische Lungenerkrankungen, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, chronische Lebererkrankungen, rheumatologische/immunologische Erkrankungen, HIV-Infektion (human immunodeficiency virus) oder AIDS (acquired immunodeficiency syndrome), Organtransplantation, Diabetes mellitus, aktive Tumorerkrankungen, Tumorerkrankungen in Remission, chronische neurologische/neuropsychiatrische Erkrankungen und chronische Nierenerkrankungen als Komorbiditäten erfasst. Ferner wurden demographische und epidemiologische Daten erhoben: Alter, Geschlecht, Body Mass Index (BMI), COVID-19 Impfstatus und der DNR/DNI-Status. Wie bereits im Vorfeld beschrieben wurden der qSOFA Score, der CRB-65 Score, der NEWS, der COVID-GRAM und der 4C-Mortality Score in die Analyse einbezogen. Jeder Score wurde separat für jeden Patienten unter Verwendung der Aufnahmedaten kalkuliert. Im Falle eines fehlenden Parameters wurde alternativ der erste erhobene Wert am Aufnahmetag oder an Tag 1 nach der Aufnahme herangezogen, um die Aussagekraft der Studie zu erhöhen. Dieses Vorgehen war bei dem Laborparameter Serum-Harnstoff und bei radiologischen Daten notwendig. Im Falle fehlendem Parameter Bilirubin direkt wurde der Parameter Bilirubin gesamt herangezogen. Der Glasgow Coma Scale wurde retrospektiv kalkuliert“ (Häger et al. 2022), wobei hierfür die Einschätzung des Bewusstseinszustands durch das medizinische Personal bei Aufnahme herangezogen wurde (für eine Übersicht über den Studienablauf siehe Abbildung 3).

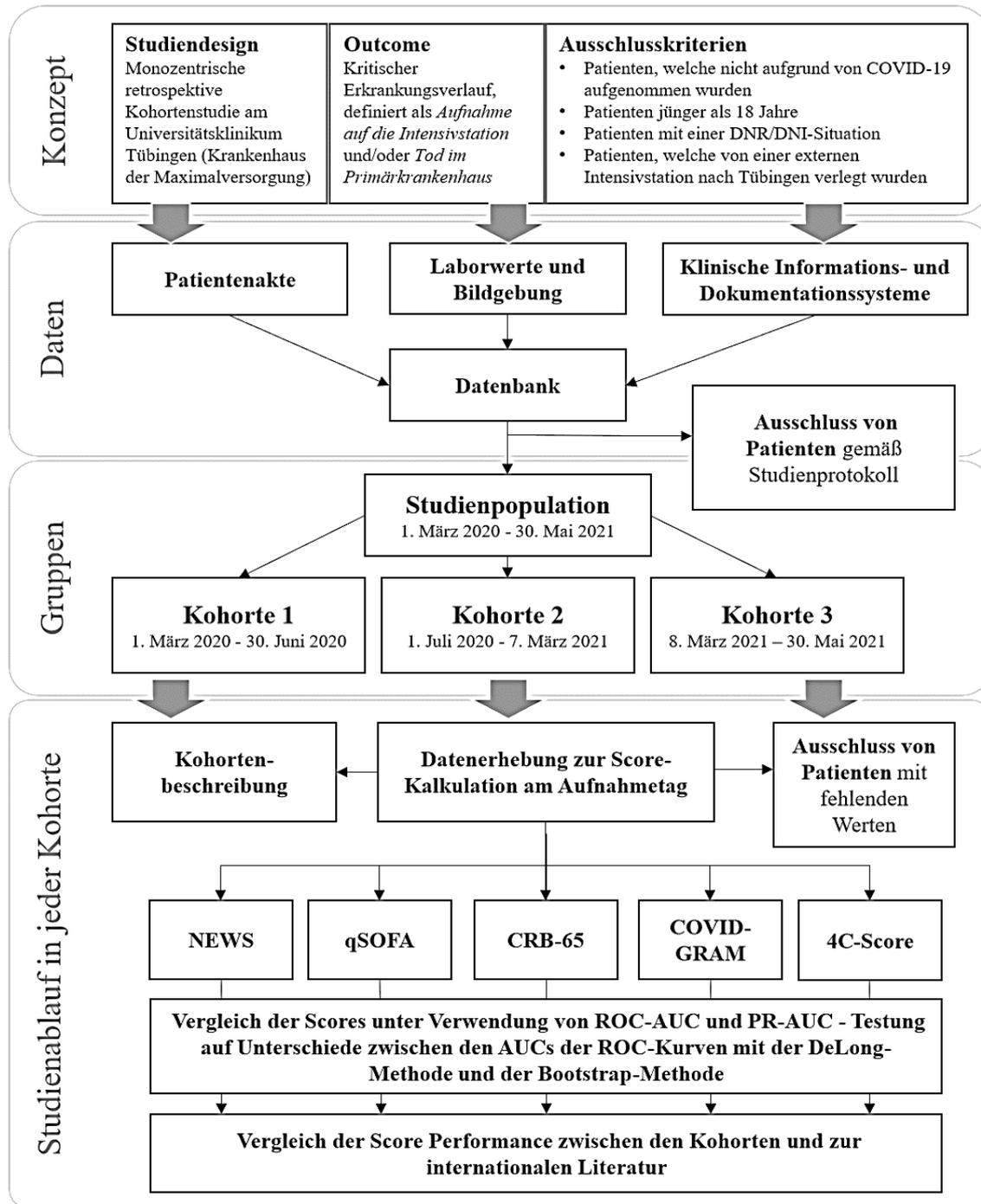


Abb. 3 Schematischer Studienablauf. Oben: Überblick über das Studienkonzept, Mitte: Definition der drei Kohorten, Unten: Studienablauf in den einzelnen Kohorten. COVID Coronavirus disease, DNR Do not resuscitate, DNI Do not intubate, NEWS National Early Warning Score, qSOFA quick Sequential Organ Failure Assessment, CRB Confusion, Respiratory rate, Blood pressure, GRAM Guangzhou Institute of Respiratory Health Calculator at Admission, PCR Polymerase Chain Reaction, ROC-AUC area under the receiver operating characteristic curve, PR-AUC area under the precision-recall curve (Häger et al. 2022)

2.5 Analysemethoden

2.5.1 Statistische Analyse

„Nach der Bildung einer Studienpopulation über die im Vorfeld definierten Ein- und Ausschlusskriterien wurden in einem zweiten Schritt Patienten mit fehlenden Daten aus der Studie ausgeschlossen. Der entsprechende Score wurde bei ≥ 1 fehlenden Wert, welcher nicht durch die klinischen Dokumentationssysteme reproduzierbar war nicht kalkuliert (siehe Kapitel Ausgeschlossene Patientengruppen). Das primäre Outcome wurde über Endpunkte der kritischen Erkrankung, definiert als Aufnahme auf die Intensivstation und/oder Tod im Primärkrankenhaus abgebildet. Für die ausgewählten Modelle wurden Prävalenz, Sensitivität, Spezifität, positiver prädiktiver Wert (PPV) und negativer prädiktiver Wert (NPV) bestimmt, die Konfidenzintervalle wurden mittels des Bootstrapping-Verfahrens abgeschätzt. Die diskriminatorischen Fähigkeiten der Scores wurden unter Verwendung der area under the receiver operating characteristic curve (ROC-AUC) und der area under the precision-recall curve (PR-AUC) eingeschätzt und verglichen. Die Gleichwertigkeit der ROC-AUCs wurde gleichermaßen mittels der DeLong-Methode und des Bootstrapping-Verfahrens getestet (DeLong et al. 1988; Carpenter and Bithell 2000). Für die Darstellung der Studienergebnisse wurde sich in vorliegender Arbeit für das Bootstrapping-Verfahren entschieden. Zur Korrektur des multiplen Testproblems wurden Bonferroni-Holm adjustierte p-Werte verwendet. Ein adjustierter p-Wert von 0.05 oder weniger wurde als signifikant betrachtet. Die Daten wurden mit R Version 4.1.2 unter Verwendung der Packages readxl, proc, precrec, boot und ggplot2 (Hadley 2016; Davison and Hinkley 1999; Robin et al. 2011; Saito and Rehmsmeier 2017) und mit SPSS Version 28.0.1.1 analysiert. Kontinuierliche Variablen wurden als Mittelwert mit der ersten und dritten Quartile und kategoriale Variablen als absolute Zahl mit Prozentwerten angegeben. Kontinuierliche Variablen wurden mit dem Mann-Whitney-U-Test und kategoriale Variablen mit dem exakten Fisher-Test miteinander verglichen“ (Häger et al. 2022).

Der Vergleich der Mittelwerte der Altersstruktur erfolgte mittels einer einfaktoriellen Varianzanalyse (ANOVA) unter Angabe des p-Wertes.

2.5.2 Exkurs: ROC-Analysen

Die ROC-Analyse ist ein statistisches Verfahren zur Beschreibung der Genauigkeit eines diagnostischen Tests oder bsp. eines Laborwertes. Der Vorteil des Verfahrens liegt darin, dass hierfür kein Grenzwert erforderlich ist, vielmehr werden Sensitivität und Spezifität für jeden möglichen Grenzwert ermittelt und als Kurve in einem Diagramm (ROC-Kurve) aufgetragen (Kottas et al. 2014). Hierbei entspricht die rechte obere Ecke des Diagramms einer Sensitivität und Spezifität von 100%, also einem perfekten Test (den es in dieser Form nicht gibt). Die Berechnung der AUC (Fläche unterhalb der ROC-Kurve) erbringt dementsprechend Werte zwischen 0.5 (Prädiktionsfähigkeit des Testes nicht besser als zufällig) und 1 (jeder Patient wird richtig diagnostiziert), d.h. je höher die AUC desto besser die Prädiktionsfähigkeit des Tests (Kottas et al. 2014). Der Vergleich der AUCs der einzelnen Scores untereinander erfolgte mittels der oben genannten Testverfahren (DeLong et al. 1988; Carpenter and Bithell 2000).

2.6 Literaturrecherche

Mit dem Ziel der Identifikation relevanter Evidenz zu den PICO-strukturierten Fragestellungen (siehe Kapitel *Forschungsfragen und Zielsetzung*) wurde eine systematische Literaturrecherche (Blümle et al. 2019) unter Verwendung der Datenbank *Pubmed/Medline* durchgeführt. Zusätzlich wurden verschiedene Leitlinien (u.a. zur stationären Therapie von COVID-19 Patienten), sowie laufend aktualisierte Surveillance-Daten des Robert-Koch-Instituts (Schmid-Küpke et al. 2022) einbezogen. Zur Organisation des endgültigen Literaturverzeichnisses wurde das wissenschaftliche Literaturverwaltungsprogramm *Citavi 6.11* verwendet. Die verwendeten Sucheingaben sind in *Tabelle 10* aufgeführt.

Tabelle 10 Literaturrecherche

Forschungsfrage	Verwendete Sucheingaben
1	COVID-19, SARS-CoV-2, risk factors, pathogenesis
2	variants, vaccination, treatment, remdesivir, dexamethasone
3 (PICO)	COVID-GRAM, 4C-Score, qSOFA, NEWS, CRB-65
4 (PICO)	4C-Score, COVID-GRAM

Tab. 10 Übersicht über verwendete Sucheingaben in Zusammenhang mit COVID-19 in der Datenbank *PubMed/Medline* nach den im Vorfeld formulierten PICO-Fragestellungen. *PICO* participants, intervention, comparison, outcome, *COVID* Coronavirus disease, *NEWS* National Early Warning Score, *qSOFA* quick Sequential Organ Failure Assessment, *CRB* Confusion, Respiratory rate, Blood pressure, *GRAM* Guangzhou Institute of Respiratory Health Calculator at Admission

2.7 Ethische Aspekte und Datenschutz

Das Studienprotokoll folgt den Vorgaben und Leitlinien des *Good Clinical Practice* (GCP). Der Ethikantrag für die Erstellung der Datenbank sowie die deskriptive und analytische Aufbereitung der Daten wurde von der lokalen Ethikkommission des Universitätsklinikums Tübingen genehmigt (Nr. 431/2020BO). Die Bestimmungen der Datenschutzgesetze wurden beachtet und eine adäquate Pseudonymisierung aller Daten entsprechend der Datenschutzbestimmungen wurde sichergestellt (Häger et al. 2022).

3 Ergebnisse

In Teilen bereits publiziert:

Lukas Häger, Philipp Wendland, Stephanie Biergans, Simone Lederer, Marius de Arruda Botelho Herr, Christian Erhardt, Kristina Schmauder, Maik Kschischo, Nisar Peter Malek, Stefanie Bunk, Michael Bitzer, Beryl Primrose Gladstone und Siri Göpel (2022), 'External Validation of COVID-19 Risk Scores during Three Waves of Pandemic in a German Cohort - A Retrospective Study', *Journal of Personalized Medicine*, 12/11: 1775.

3.1 Studienpopulation

3.1.1 Charakteristika der Studienpopulation

„Insgesamt 756 Patienten wurden zwischen Februar 2020 und Mai 2021 aufgrund einer COVID-19 Erkrankung hospitalisiert, von diesen wurden 347 (45.9%) in die Studie eingeschlossen. Die erste Kohorte setzte sich aus 134 (38.6%), die zweite Kohorte aus 187 (53.9%) und die dritte Kohorte aus 26 (7.5%) Patienten zusammen. Insgesamt 153 Patienten (44.1%) waren weiblich, das mittlere Alter zum Aufnahmezeitpunkt lag bei 65.4 Jahren (IQR 57.0 bis 78.0). Radiologische Zeichen für eine COVID-19 Pneumonie zeigten 173 (49.9%) Patienten, 184 (53%) imponierten mit Dyspnoe, 179 (51.6%) mit Husten und 189 (52.2%) mit Fieber. Die häufigsten Komorbiditäten waren kardiovaskuläre Erkrankungen, Bluthochdruck und Diabetes. Insgesamt 146 Patienten (42.1%) wurden mit Steroiden und 131 (37.8%) mit Remdesivir behandelt“ (Häger et al. 2022).

Remdesivir wurde in der ersten Infektionswelle bei keinem Patienten eingesetzt, 24 Patienten (17.9%) erhielten eine Steroid-Therapie. In den folgenden Kohorten wurde eine, dem jeweiligen wissenschaftlichen Stand entsprechend leitlinienkonforme COVID-19 Therapie durchgeführt. *„Lediglich ein Patient (0.3%) wurde zumindest einmal gegen COVID-19 geimpft, die verwendete Vaccine ist unbekannt“ (Häger et al. 2022).*

„Die Krankenhaus-Mortalität lag insgesamt bei 9.2% (n = 32), und 23.6% (n = 82) benötigten eine intensivmedizinische Behandlung. Tabelle 11 gibt einen Überblick über die Charakteristika der Studienpopulation“ (Häger et al. 2022). Die Verteilung der Studienpopulation auf die 3 Kohorten ist unter Berücksichtigung der im Vorfeld definierten Kriterien (siehe *Tabelle 9, Kapitel Material und Methoden*) in *Abbildung 4* dargestellt.

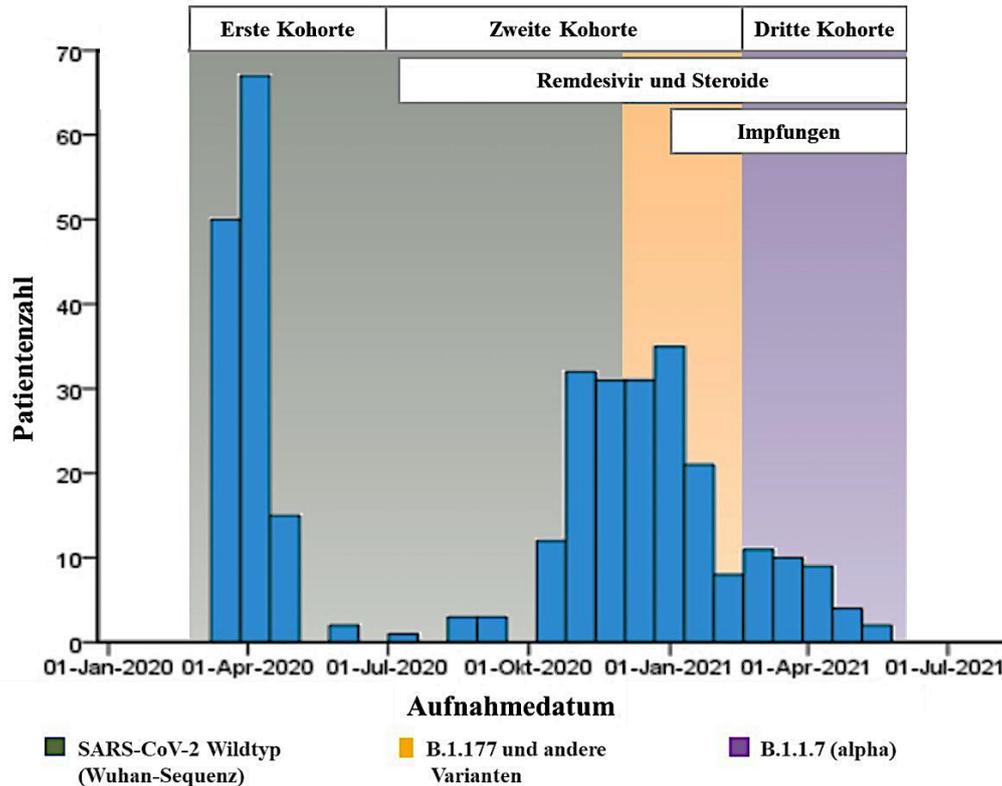


Abb. 4 Verteilung der Studienpopulation auf die 3 Kohorten unter Berücksichtigung der im Vorfeld formulierten epidemiologischen Schlüsselkriterien (siehe Kapitel *Material und Methoden*). *Anm.* die Sequenzierung der Virusvarianten erfolgte am Universitätsklinikum Tübingen ab Anfang 2021, für die Literaturangaben zu den Variantenverteilungen im Vorfeld siehe Kapitel *Definition der Kohorten*

3.1.2 Vergleich der Kohorten

Im Vergleich der ersten mit der zweiten Kohorte zeigten sich Unterschiede v.a. hinsichtlich des Outcomes. „Die Aufnahmezeit auf die Intensivstation sowie die Mortalitätsrate nahm von der ersten Welle zur zweiten Welle signifikant ab (p -Wert 0.002 bzw. 0.044). Die gemessene Sauerstoffsättigung bei Aufnahme war in der zweiten Welle signifikant höher als in der ersten Welle (p -Wert 0.034), während durchschnittlich weniger Fieber dokumentiert wurde (p -Wert 0.036). Es konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen der ersten und der zweiten Welle hinsichtlich Alters- und Geschlechtsverteilung sowie Art und Anzahl der Komorbiditäten beobachtet werden“ (Häger et al. 2022).

Characteristics	Overall No (%) or Mean (Q1–Q3)	First Cohort No (%) or Mean (Q1–Q3)	Second Cohort No (%) or Mean (Q1–Q3)	Third Cohort No (%) or Mean (Q1–Q3)	p-Value *
Study population	347 (100)	134 (38.6)	187 (53.9)	26 (7.5)	-
In-hospital mortality	32 (9.2)	23 (17.2)	9 (4.8)	0 (0)	0.044
ICU admission	82 (23.6)	50 (37.3)	30 (16.0)	2 (7.7)	0.002
Average age	65.4 (57.0–78.0)	67.0 (58.5–80.0)	65.1 (57.0–76.0)	59.6 (51.8–68.3)	1
Women	153 (44.1)	57 (42.5)	84 (44.9)	12 (46.2)	1
COVID-19 vaccination	1 (0.3)	0 (0)	0 (0)	1 (3.8)	-
Respiratory disease	72 (20.7)	22 (16.4)	44 (23.5)	6 (23.1)	1
Cardiovascular disease	246 (70.9)	99 (73.9)	131 (70.1)	16 (61.5)	1
Diabetes	82 (23.6)	32 (23.9)	46 (24.6)	4 (15.3)	1
Hypertension	204 (58.8)	86 (64.2)	106 (56.7)	12 (46.2)	1
Liver disease	27 (7.8)	10 (7.5)	12 (6.4)	5 (19.2)	1
Chronic kidney disease	41 (11.8)	12 (9.7)	25 (13.4)	3 (11.5)	1
HIV or AIDS	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
Organ transplantation	11 (3.2)	4 (3.0)	6 (3.2)	1 (3.8)	1
Malignancy (active)	45 (13.0)	9 (6.7)	34 (18.2)	2 (7.7)	0.236
Malignancy (history)	29 (8.4)	20 (14.9)	7 (3.7)	2 (7.7)	0.070
Neurological conditions	79 (22.8)	29 (21.6)	44 (23.5)	6 (23.1)	1
COVID-19 findings	173 (49.9)	82 (61.2)	79 (42.2)	12 (46.2)	0.272
Oxygen saturation (%)	93.4 (92.0–97.0)	91.9 (90.0–96.0)	94.4 (93.0–97.0)	94.2 (93.0–97.0)	0.034
Heart rate (/min)	86.5 (74.0–96.0)	88.9 (76.0–100.0)	85.1 (72.0–94.0)	83.4 (69.0–91.0)	1
Respiratory rate (/min)	21.1 (16.0–24.0)	22.4 (17.0–26.0)	20.6 (16.3–24.0)	17.8 (15.0–20.0)	1
Syst. Blood pressure (mmHg)	132.0 (118.0–145.0)	129.3 (110.0–140.0)	133.8 (120.0–148.0)	127.1 (116.3–138.3)	1
Temperature (°C)	37.1 (36.4–37.7)	37.3 (36.5–38.1)	36.8 (36.2–37.4)	37.5 (36.8–38.3)	0.036
GCS	14.8 (15.0–15.0)	14.8 (15.0–15.0)	14.9 (15.0–15.0)	14.8 (15.0–15.0)	1
Dyspnea	184 (53.0)	71 (53.0)	103 (55.1)	10 (38.5)	1
Cough	179 (51.6)	84 (62.7)	88 (47.1)	7 (26.9)	0.751
Fever	181 (52.2)	86 (64.2)	80 (42.8)	15 (57.7)	0.026
Leukocyte count (/μL)	6828.2 (4355.0–8355.0)	6586.8 (4385.0–7970.0)	7064.0 (4305.0–8575.0)	6389.1 (4543.0–7665.0)	1
Neutrophil count (10 ³ /μL)	5.2 (3.0–6.4)	4.9 (3.1–6.3)	5.4 (2.9–6.8)	5.3 (3.4–6.4)	1
Lymphocyte count (10 ³ /μL)	1.1 (0.6–1.2)	1.0 (0.6–1.1)	1.3 (0.6–1.3)	1.0 (1.0–1.2)	1
Urea (mmol/L)	49.5 (27.0–62.0)	47.1 (24.8–62.0)	52.2 (28.0–65.0)	43.5 (29.0–56.8)	1
CRP (mg/dL)	8.0 (1.0–11.9)	8.9 (2.6–13.3)	7.7 (1.7–11.2)	6.3 (1.9–11.5)	1
Bilirubin (mg/dL)	0.7 (0.4–0.8)	0.7 (0.5–0.9)	0.6 (0.4–0.8)	0.6 (0.4–0.8)	0.507
LDH (U/L)	346.6 (229.8–378.5)	328.6 (229.5–389.0)	361.4 (225.0–365.5)	344.0 (240.0–411.0)	1
Steroids	146 (42.1)	24 (17.9)	103 (59.9)	19 (73.1)	-
Remdesivir	131 (37.8)	0 (0)	112 (55.1)	19 (73.1)	-

* Bonferroni–Holm adjusted p-values for the comparison of the first and second cohorts.

Tab. 11 Übersicht über demographische, strukturelle, klinische Charakteristika der in der vorliegenden Arbeit analysierten Studienpopulation und Vergleich der Kohorten, direkt aus der Publikation von Häger *et al* übernommen. *ICU* Intensive Care Unit, *COVID* Coronavirus disease, *HIV* human immunodeficiency virus, *AIDS* acquired immunodeficiency syndrome, *CRP* C-reaktives Protein, *LDH* Laktatdehydrogenase, μ l Mikroliter, *mg* Milligramm, *d*l Deziliter, *U* Units, *L* Liter, *mmol* Millimol. *Anm.* *COVID-19 findings* meint radiologische Zeichen einer SARS-CoV-2 Infektion (Häger *et al.* 2022)

Die obige Tabelle (*Tabelle 11*) mit Informationen zu den Charakteristika der einzelnen Kohorten ist direkt aus der Publikation von Häger *et al* übernommen und ist daher in englischer Sprache dargestellt.

„Aufgrund der geringen Fallzahl wiesen die statistischen Tests in der dritten Kohorte eine geringe Signifikanz auf. Lediglich die mittlere Atemfrequenz zeigte sich in der dritten Kohorte im Vergleich mit der ersten Kohorte signifikant geringer (p -Wert 0.04). Dennoch konnte auch in der dritten Kohorte tendenziell eine Verringerung der Aufnahmezeit auf die Intensivstation, der Mortalitätsrate und auch des mittleren Alters im Vergleich zur zweiten Kohorte beobachtet werden (siehe Tabelle 11)“ (Häger *et al.* 2022).

An dieser Stelle muss hervorgehoben werden, dass die geringe Fallzahl in der dritten Kohorte vor dem Hintergrund einer statistischen Auswertung zwar einen limitierenden Faktor darstellt, jedoch aufgrund der im Vorfeld beschriebenen epidemiologischen Kriterien die im Studienprotokoll festgelegte zeitliche Einteilung beibehalten wurde. Dies geschah mit dem Ziel, die Aussagekraft der Studie v.a. hinsichtlich der Fragestellungen II und IV zu erhöhen.

3.2 Ausgeschlossene Patienten

3.2.1 Umgang mit fehlenden Daten

Nach Ausschluss der im Studienprotokoll (siehe Kapitel *Material und Methoden*) festgelegten Patientengruppen und Erhalt einer endgültigen Studienpopulation mussten für jeden Score einzelne weitere Patienten aufgrund fehlender Daten ausgeschlossen werden. Wie bereits erwähnt, *„wurde der jeweilige Score bereits bei einem fehlenden Parameter nicht kalkuliert“* (Häger *et al.* 2022), um die Aussagekraft der Studie zu erhöhen. Dennoch war es im Sinne einer ausreichenden Fallzahl stellenweise notwendig, einzelne, in großer Zahl fehlende Werte zu ersetzen (Parameter *Bilirubin direkt* durch *Bilirubin gesamt*) oder den zeitlichen Rahmen der Datenerhebung von 24 auf 48 Stunden zu erweitern (Parameter *Harnstoff*). *„Dies betraf v.a. die Laborparameter Serum-*

Harnstoff und Direktes Bilirubin und radiologische Daten, sowie den Glasgow Coma Scale“ (Häger et al. 2022).

Die nach Durchführung der erwähnten Anpassungen weiterhin fehlenden Werte sind in *Tabelle 12* aufgeführt.

Tabelle 12 *Fehlende Werte*

Fehlender Wert	Score	Erste Kohorte	Zweite Kohorte	Dritte Kohorte
		N (%)	N (%)	N (%)
Harnstoff	4C-Score	33 (24.6)	91 (48.7)	22 (84.6)
Bilirubin	COVID-GRAM	11 (8.2)	42 (22.5)	7 (26.9)
LDH	COVID-GRAM	13 (9.7)	39 (20.9)	7 (26.9)
Atemfrequenz	4C-Score, qSOFA, CRB-65, NEWS	10 (7.5)	36 (19.3)	5 (19.2)
Sauerstoffgabe	NEWS	10 (7.5)	27 (14.4)	5 (19.2)
Sauerstoffsättigung	4C-Score, NEWS	10 (7.5)	27 (14.4)	5 (19.2)
Temperatur	NEWS	9 (6.7)	26 (13.9)	5 (19.2)
Systolischer Blutdruck	CRB-65, qSOFA, NEWS	8 (6.0)	25 (13.4)	5 (19.2)
Herzfrequenz	NEWS	8 (6.0)	24 (12.8)	5 (19.2)
GCS	4C-Score, CRB-65, qSOFA, COVID-GRAM, NEWS	8 (6.0)	24 (12.8)	5 (19.2)
CRP	4C-Score	7 (5.2)	18 (9.6)	3 (11.5)

Tab 12 Fehlende für die Kalkulation der Scores notwendige Werte für N=347 Patienten in der Studienpopulation. *COVID* Coronavirus Disease, *GRAM* Guangzhou Institute of Respiratory Health Calculator at Admission, *qSOFA* Quick Sequential Organ Failure Assessment, *CRB* Confusion, Respiratory rate, Blood pressure, *NEWS* National Early Warning Score, *LDH* Lactate dehydrogenase, *GCS* Glasgow Coma Scale, *CRP* C-reactive protein, *4C* Coronavirus Clinical Characterisation Consortium (Häger et al. 2022)

3.2.2 Charakteristika ausgeschlossener Patienten

Um den Auswirkungen eines potenziellen Selektions-BIAS (Verzerrungseffekt) durch den Ausschluss von Patienten mit fehlenden Werten zu begegnen, werden an dieser Stelle die Charakteristika dieser Patientengruppe im Sinne einer Populationsbeschreibung kurz wiedergegeben (siehe *Tabelle 13*).

Eine statistische Evaluation ggf. vorhandener Unterschiede zur Studienpopulation insgesamt wurde nicht durchgeführt, dennoch sind bei Betrachtung wesentlicher Charakteristika orientierende Aussagen möglich: der Anteil weiblicher Patienten war unter den ausgeschlossenen Patienten etwas höher, das mittlere Alter war insgesamt vergleichbar. Der Anteil der Patienten mit der Notwendigkeit einer intensivmedizinischen Versorgung war v.a. beim 4C-Mortality Score unter den ausgeschlossenen Patienten deutlich geringer, einen Erklärungsansatz bietet die hohe Zahl fehlender Werte (v.a. *Harnstoff*, vgl. *Tabelle 12*) in der zweiten und der dritten Kohorte (signifikant niedrigere Intensivaufnahmerate in der gesamten Studienpopulation). Weiterhin zeigten sich die Mortalitätsraten für den CRB-65 Score und den qSOFA in der Gruppe ausgeschlossener Patienten geringer, was durch die generell geringe Zahl fehlender Werte für diese beiden Modelle begründet werden kann.

3.3 Kalkulation der Scores und statistische Analyse

3.3.1 Übersicht

„Der Vergleich der prädiktiven Fähigkeiten der Scores wurde zunächst anhand der gesamten Studienpopulation“ (Häger et al. 2022) und in einem zweiten Schritt für jede Kohorte einzeln durchgeführt.

„Aufgrund der geringen Fallzahl in der dritten Kohorte hatten auch hier statistische Tests eine geringere Signifikanz, weswegen diese vom Vergleich zwischen den Kohorten ausgeschlossen wurde (siehe Kapitel Ausgeschlossene Patientengruppen)“ (Häger et al. 2022).

Tabelle 13 Charakteristika ausgeschlossener Patienten

	CRB-65 N (% od. Q1-Q3)	NEWS N (% od. Q1-Q3)	4C-Score N (% od. Q1-Q3)	GRAM N (% od. Q1-Q3)	qSOFA N (% od. Q1-Q3)
Gesamt	51	66	194	98	51
Weiblich	26 (51.0)	35 (53.0)	95 (49.0)	55 (56.1)	26 (51.0)
Mittleres Alter	59.3 (46.0- 76.0)	61.2 (50.0- 76.0)	62.9 (53.0- 76.0)	65.9 (59.0- 80.0)	59.3 (46.0- 76.0)
ICU	10 (19.6)	17 (25.8)	25 (12.9)	16 (16.3)	10 (19.6)
Tod	3 (5.9)	6 (9.1)	14 (7.2)	8 (8.2)	3 (5.9)
Kohorte 1	10 (19.6)	17 (25.8)	47 (24.2)	20 (20.4)	10 (19.6)
Weiblich	4 (40.0)	10 (58.8)	22 (46.8)	13 (65.0)	4 (40.0)
Mittleres Alter	52.8 (33.8- 80.0)	56.1 (46.0- 74.0)	62.7 (50.0- 80.0)	64.9 (50.8- 80.8)	52.8 (33.8- 80.0)
ICU	5 (50.0)	7 (41.2)	14 (29.8)	8 (40.0)	5 (50.0)
Tod	2 (20.0)	3 (17.6)	10 (21.3)	4 (20.0)	2 (20.0)
Kohorte 2	36 (70.6)	44 (66.7)	124 (63.9)	66 (67.3)	36 (70.6)
Weiblich	20 (55.6)	23 (52.3)	63 (50.8)	36 (54.5)	20 (55.6)
Mittleres Alter	61.9 (55.0- 76.0)	63.9 (56.0- 76.0)	63.8 (55.0- 76.0)	67.4 (60.0- 81.0)	61.9 (55.0- 76.0)
ICU	4 (11.1)	9 (20.5)	10 (8.1)	7 (10.6)	4 (11.1)
Tod	1 (2.8)	3 (6.8)	4 (3.2)	4 (6.1)	1 (2.8)
Kohorte 3	5 (9.8)	5 (7.6)	23 (11.9)	12 (12.2)	5 (9.8)
Weiblich	2 (40.0)	2 (40.0)	10 (43.5)	6 (50.0)	2 (40.0)
Mittleres Alter	53.8 (36.0- 71.0)	53.8 (36.0- 71.0)	58.5 (48.0- 68.0)	59.5 (49.8- 68.0)	53.8 (36.0- 71.0)
ICU	1 (20.0)	1 (20.0)	1 (4.3)	1 (8.3)	1 (20.0)
Tod	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Tab. 13 Charakteristika ausgeschlossener Patienten für jeden analysierten Score. *CRB* Confusion, Respiratory rate, Blood pressure, *NEWS* National Early Warning Score, *COVID* Coronavirus Disease, *GRAM* Guangzhou Institute of Respiratory Health Calculator at Admission, *qSOFA* Quick Sequential Organ Failure Assessment, *ICU* Intensive Care Unit (Häger et al. 2022)

Im Folgenden werden zunächst für jeden Score die Verteilung der Werte über die gesamte Studienpopulation und für jede Kohorte im Einzelnen beschrieben, um dann in einem nächsten Schritt die prädiktiven Fähigkeiten der Modelle (ROC-Kurve und ROC-AUCs) darzustellen. Im Anschluss erfolgt der Vergleich der ROC-AUCs untereinander und zwischen den Kohorten.

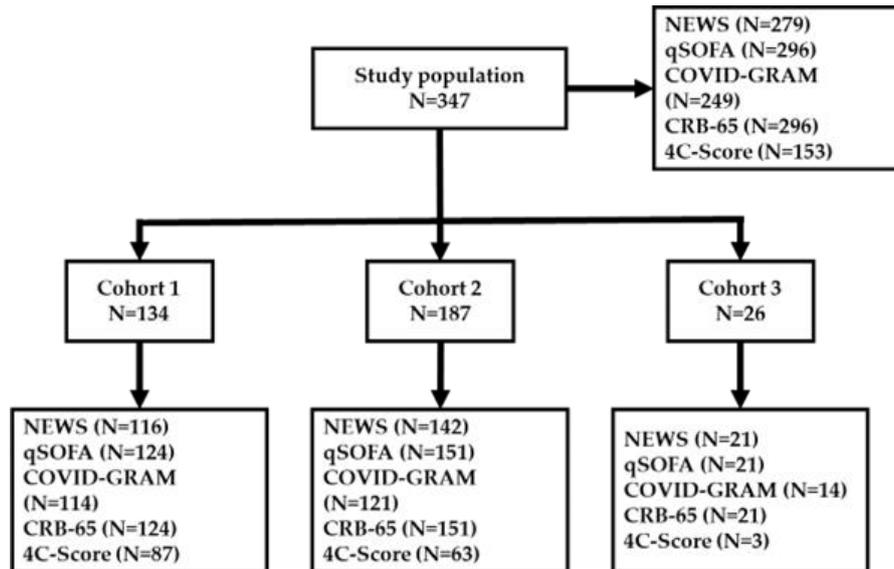


Abb. 5 Überblick über die Kalkulation der Scores. *NEWS* National Early Warning Score, *qSOFA* quick Sequential Organ Failure Assessment, *COVID* Coronavirus Disease, *GRAM* Guangzhou Institute of Respiratory Health Calculator at Admission, *CRB* Confusion, Respiratory rate, Blood pressure (Häger et al. 2022)

3.3.2 Charakteristika eingeschlossener Patienten

In *Abbildung 5* ist anschaulich zu erkennen, dass (wie im Vorfeld beschrieben) aufgrund fehlender Werte für die Berechnung jedes Score eine jeweils unterschiedliche Patientenpopulation herangezogen wurde (siehe Kapitel *Ausgeschlossene Patientengruppen*). Um eine statistisch valide und reliable Analyse der beobachteten Modelle in der vorliegenden Studienpopulation gewährleisten zu können, ist an dieser Stelle die Darstellung der Charakteristika der einzelnen Score-spezifischen Patientenpopulationen notwendig. *Tabelle 14* gibt einen Überblick über die Alters- und Geschlechtsstruktur sowie die Prävalenz der gewählten Endpunkte.

Tabelle 14 Charakteristika eingeschlossener Patienten

	CRB-65 N (% od. Q1-Q3)	NEWS N (% od. Q1-Q3)	4C-Score N (% od. Q1-Q3)	GRAM N (% od. Q1-Q3)	qSOFA N (% od. Q1-Q3)	p
Gesamt	296	279	153	249	296	
Weiblich	127(42.9)	118(42.3)	58 (37.9)	98 (39.4)	127(42.9)	
Mittleres Alter	66.4 (59.0- 78.0)	66.4 (59.0- 79.0)	68.5 (61.0- 80.0)	65.2 (56.0- 77.0)	66.4 (59.0- 78.0)	0.286
ICU	72 (24.3)	64 (22.9)	57 (37.3)	66 (26.5)	72 (24.3)	
Tod	29 (9.8)	26 (9.3)	18 (11.8)	24 (9.6)	29 (9.8)	
Kohorte 1	124	116	87	114	124	
Weiblich	53 (42.7)	47 (40.5)	35 (40.2)	44 (38.6)	53 (42.7)	
Mittleres Alter	68.1 (59.0- 80.0)	68.6 (60.0- 80.0)	69.2 (61.0- 80.0)	67.3 (59.0- 80.0)	68.1 (59.0- 80.0)	0.926
ICU	45 (36.3)	43 (37.1)	36 (41.4)	42 (36.8)	45 (36.3)	
Tod	21 (16.9)	20 (17.2)	13 (14.9)	19 (16.7)	21 (16.9)	
Kohorte 2	151	142	63	121	151	
Weiblich	64 (42.4)	61 (43.0)	21 (33.3)	48 (39.7)	64 (42.4)	
Mittleres Alter	65.8 (58.0- 76.0)	65.5 (57.0- 76.0)	67.6 (61.0- 77.0)	63.8 (54.5- 74.0)	65.8 (58.0- 76.0)	0.515
ICU	26 (17.2)	20 (14.1)	20 (31.7)	23 (19.0)	26 (17.2)	
Tod	8 (5.3)	6 (4.2)	5 (7.9)	5 (4.1)	8 (5.3)	
Kohorte 3	21	21	3	14	21	
Weiblich	10 (47.6)	10 (47.6)	2 (66.7)	6 (42.9)	10 (47.6)	
Mittleres Alter	61.0 (53.0- 68.5)	61.0 (53.0- 68.5)	68.0 (61.0- 82.0)	59.6 (51.5- 69.0)	61.0 (53.0- 68.5)	0.921
ICU	1 (4.8)	1 (4.8)	1 (33.3)	1 (7.1)	1 (4.8)	
Tod	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	

Tab. 14 Charakteristika eingeschlossener Patienten für jeden analysierten Score. *CRB* Confusion, Respiratory rate, Blood pressure, *NEWS* National Early Warning Score, *COVID* Coronavirus Disease, *GRAM* Guangzhou Institute of Respiratory Health Calculator at Admission, *qSOFA* Quick Sequential Organ Failure Assessment, *ICU* Intensive Care Unit

Während in keiner der 3 Kohorten ein signifikanter Unterschied in der Altersstruktur beobachtet werden konnte, so zeigte sich in der Population des 4C-Score im Vergleich zu den anderen Modellen eine höhere Prävalenz sowohl der Aufnahmen auf die Intensivstation als auch der Todesfälle über alle Kohorten hinweg. Dies steht mit den vorherigen Ausführungen im Einklang, da sich bei Betrachtung der ausgeschlossenen Patientengruppen für den 4C-Score eher geringe Intensivaufnahmeraten zeigten (vgl. *Tabelle 14*). Einen Erklärungsansatz bietet die große Anzahl fehlender Werte (v.a. *Harnstoff*, vgl. *Tabelle 12*) in der zweiten und der dritten Kohorte. Hier kann postuliert werden, dass die Bestimmung des Parameters *Harnstoff* im klinischen Kontext eher bei schwerer erkrankten Patienten erfolgte (Urämiediagnostik, indiziert u.a. bei akuter Nierenschädigung), weshalb in dieser Gruppe mehr Score-Werte bestimmt werden konnten. Bei Betrachtung der anderen Modelle zeigten sich keine größeren Unterschiede hinsichtlich der Endpunkt-Prävalenzen.

3.3.3 qSOFA

Der qSOFA Score konnte für insgesamt 296 Patienten (85.3% der gesamten Studienpopulation) retrospektiv berechnet werden. Davon entfielen 124 Patienten (92.5% der Kohorte) auf die erste Kohorte, 151 Patienten (80.7% der Kohorte) auf die zweite Kohorte und 21 Patienten (80.8% der Kohorte) auf die dritte Kohorte. Für 51 Patienten (14.7% der Studienpopulation) konnte aufgrund fehlender Parameter retrospektiv kein Score-Wert berechnet werden. Insgesamt 281 Patienten (81.0% der Studienpopulation) wurden der Gruppe mit niedrigem Risiko (0-1 Punkte, vgl. Kapitel *Grenzwerte*) zugeteilt, in der Gruppe mit hohem Risiko (≥ 2 Punkte) waren es 15 Patienten (4.3% der Studienpopulation). Von den Patienten in der Gruppe mit geringem Risiko wurden 61 Patienten (21.7%) auf die Intensivstation aufgenommen, in der Gruppe mit hohem Risiko waren es 11 Patienten (73.3%), unter den Patienten, für die kein Score-Wert kalkuliert werden konnte 10 (19.6%). In der Gruppe mit niedrigem Risiko verstarben 27 Patienten (9.6%) im Krankenhaus, in der Gruppe mit hohem Risiko waren es 2 Patienten (13.3%). 3 Patienten (5.9%) ohne Score-Wert verstarben im stationären Verlauf.

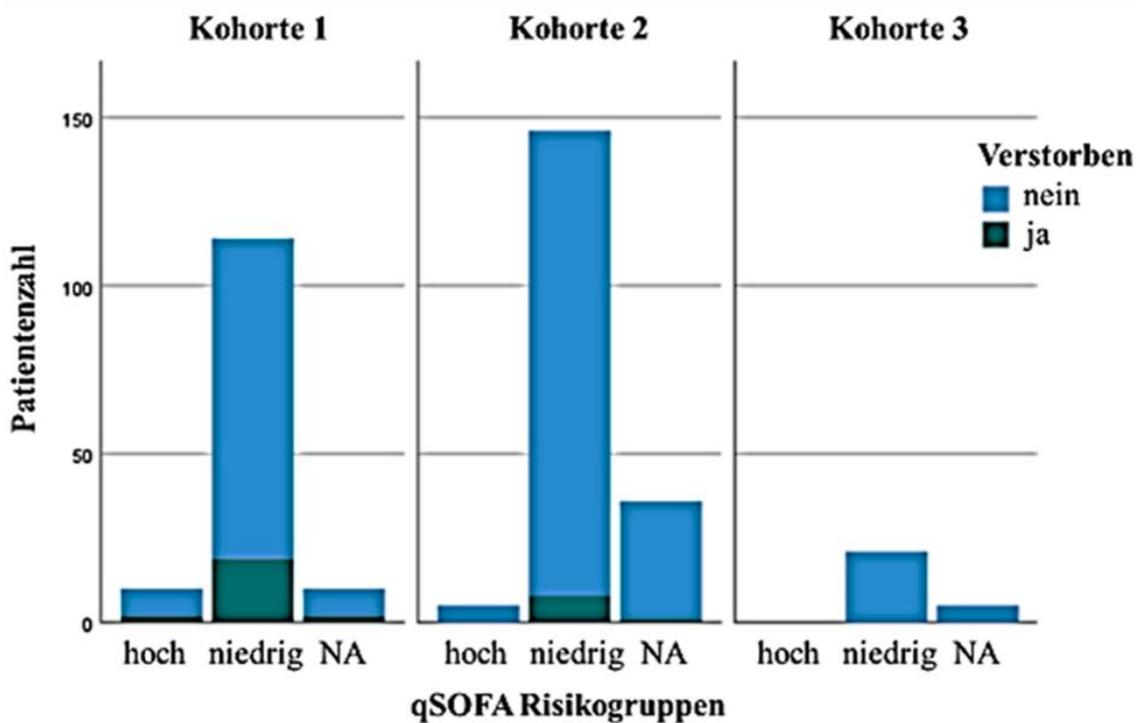
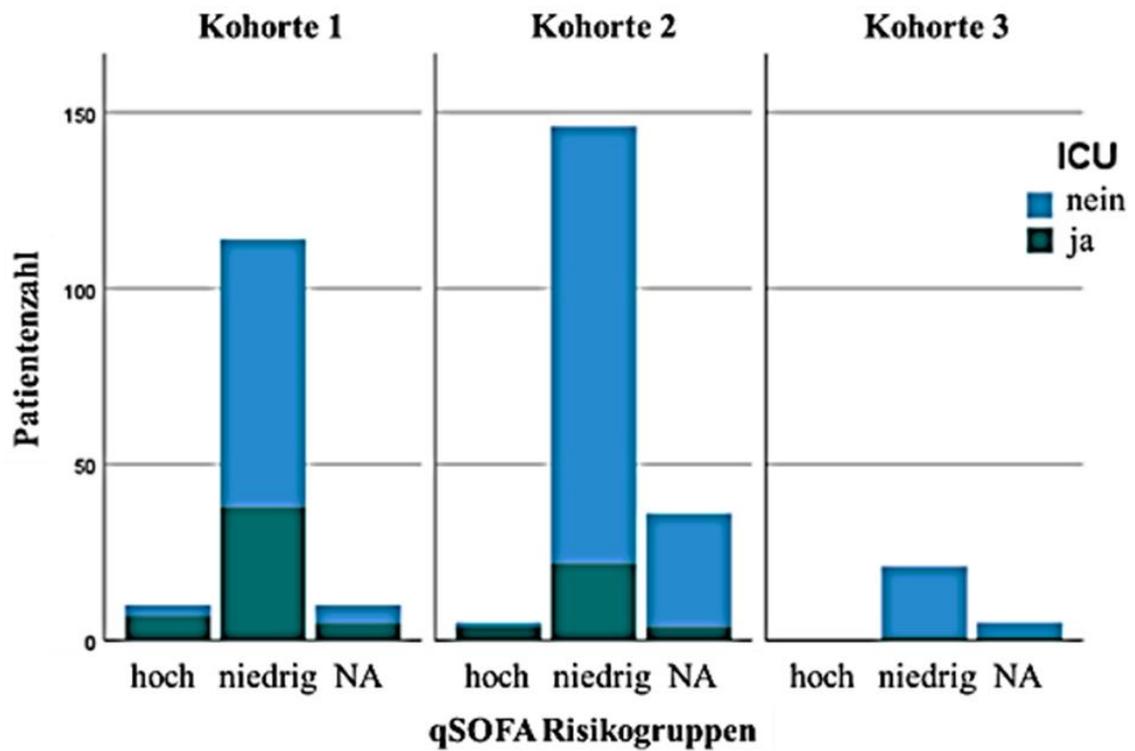


Abb. 6a Verteilung der Patienten in den einzelnen Kohorten auf die Risikogruppen für den Endpunkt *Aufnahme auf die Intensivstation* (oben) und *Tod im Krankenhaus* (unten). *NA* kein Wert, *ICU* Intensive care Unit, *qSOFA* quick Sequential Organ Failure Assessment

Prädiktive Fähigkeiten

Aufnahme auf die Intensivstation: Der Score zeigte insgesamt eine ROC-AUC von 0.70 (95% KI 0.64-0.77) und eine PR-AUC von 0.47 (95% KI 0.36-0.58). In der Analyse der Kohorten ergab sich eine ROC-AUC von 0.71 (95% KI 0.62-0.80) und eine PR-AUC von 0.58 (95% KI 0.43-0.72) für den Zeitraum vom 1. März 2020 bis zum 30. Juni 2020. In der zweiten Kohorte zeigte der qSOFA eine ROC-AUC von 0.67 (95% KI 0.56-0.78) und eine PR-AUC von 0.38 (95% KI 0.21-0.55).

Tod im Krankenhaus: Über die gesamte Studienpopulation zeigte der Score eine ROC-AUC von 0.67 (95% KI 0.58-0.75) und eine PR-AUC von 0.16 (95% KI 0.09-0.23). Für die erste Kohorte ergab sich eine ROC-AUC von 0.66 (95% KI 0.54-0.77) und eine PR-AUC von 0.24 (95% KI 0.14-0.37). In der zweiten Kohorte wurde eine ROC-AUC von 0.63 (95% KI 0.44-0.81) und eine PR-AUC von 0.07 (95% KI 0.03-0.14) beobachtet.

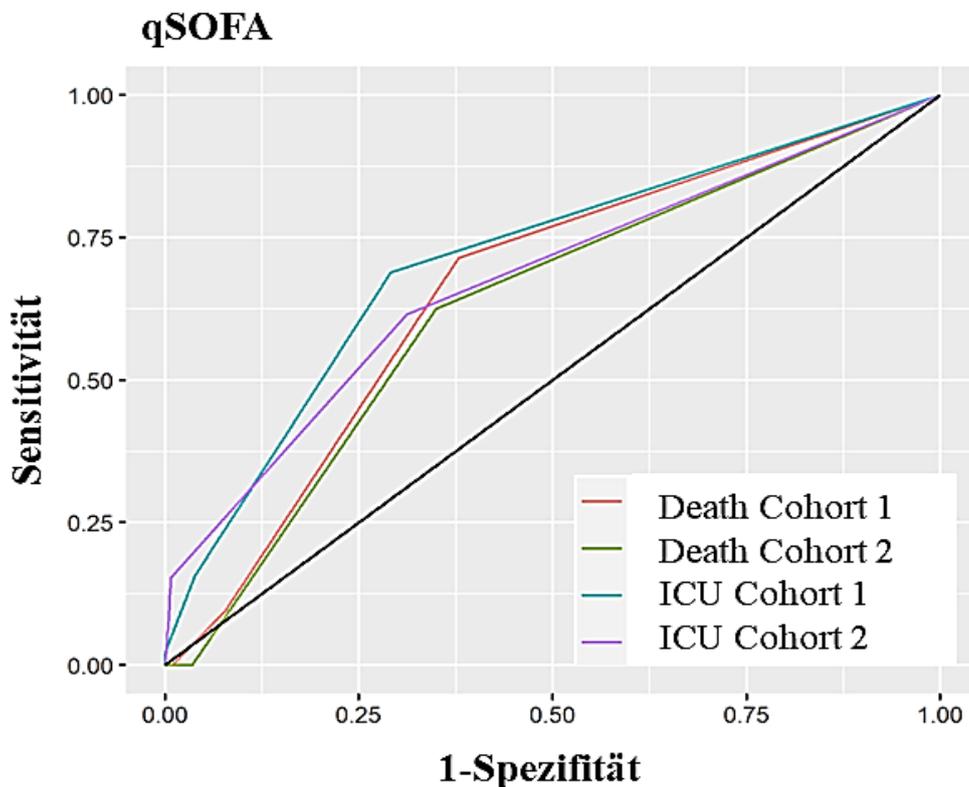


Abb. 7a Plot der ROC-AUC des qSOFA für die Endpunkte *Aufnahme auf die Intensivstation* und *Tod im Krankenhaus* unter Berücksichtigung der ersten und zweiten Kohorte. AUC Area Under the Curve, ROC Receiver Operating Characteristic, ICU Intensive Care Unit (Häger et al. 2022)

3.3.4 CRB-65

Der CRB-65 Score konnte für insgesamt 296 Patienten (85.3% der Studienpopulation) retrospektiv kalkuliert werden. Davon entfielen 124 Patienten auf die erste Kohorte (92.5% der Kohorte), 151 Patienten auf die zweite Kohorte (80.7% der Kohorte) und 21 Patienten auf die dritte Kohorte (80.8% der Kohorte). Für 51 Patienten (14.7% der Studienpopulation) konnte aufgrund fehlender Daten kein Score-Wert berechnet werden.

Über die ganze Studienpopulation wurden 236 Patienten (68.0% der Studienpopulation) der Gruppe mit niedrigem Risiko zugeteilt (Wert < 2 Punkte, siehe Kapitel *Grenzwerte*). In der Gruppe mit hohem Risiko (Wert \geq 2 Punkte) waren es 60 (17.3% der Studienpopulation). Von den Patienten in der Gruppe mit niedrigem Risiko wurden 40 (16.9%) im Verlauf des stationären Aufenthaltes auf die Intensivstation aufgenommen. In der Gruppe mit hohem Risiko lag der Anteil der intensivmedizinisch behandelten Patienten bei 32 (53.3%). Unter den Patienten ohne Score-Wert waren es 10 (19.6%). In der Gruppe der Patienten mit niedrigem Risiko verstarben 15 (6.4%) im Krankenhaus. In der Gruppe der Patienten mit hohem Risiko waren es 14 Patienten (23.3%). 3 Patienten (5.9%) ohne Score-Wert verstarben im stationären Verlauf.

Prädiktive Fähigkeiten

Aufnahme auf die Intensivstation: Der Score zeigte insgesamt eine ROC-AUC von 0.73 (95% KI 0.67-0.79) und eine PR-AUC von 0.49 (95% KI 0.37-0.60). In der ersten Kohorte wurde eine ROC-AUC von 0.73 (95% KI 0.65-0.82) und eine PR-AUC von 0.62 (95% KI 0.48-0.75) ermittelt. In der zweiten Kohorte lag die ROC-AUC bei 0.71 (95% KI 0.60-0.81) und die PR-AUC bei 0.37 (95% KI 0.20-0.56).

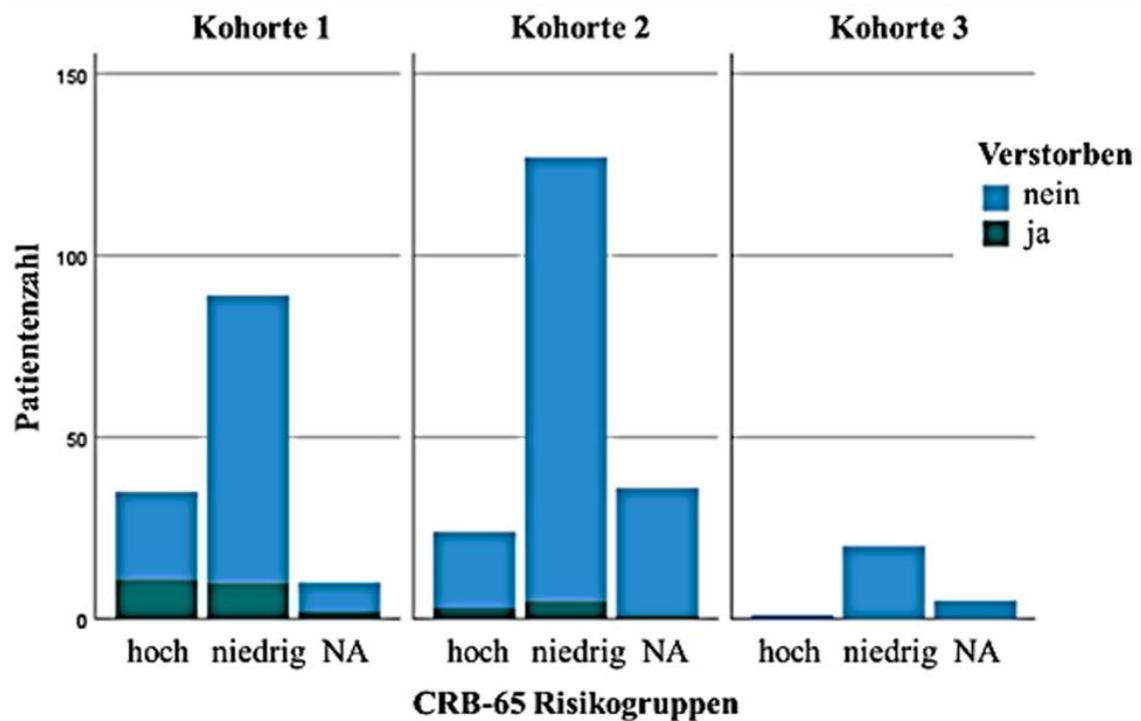
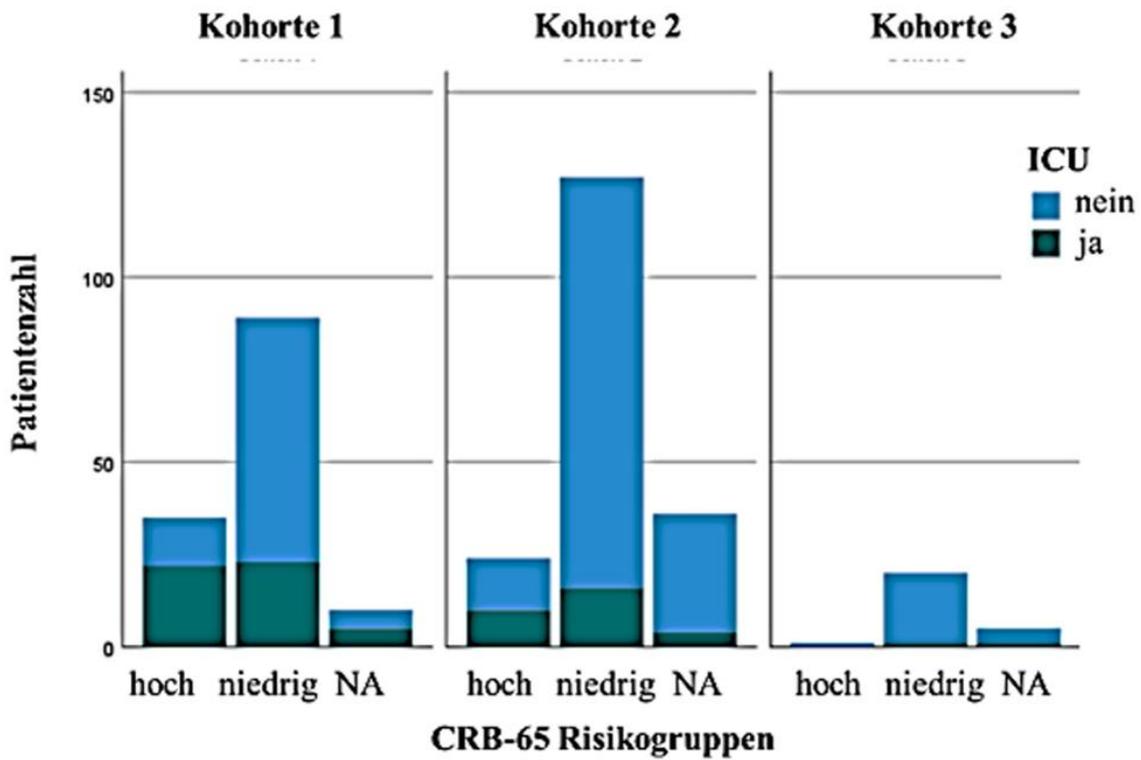


Abb. 6b Verteilung der Patienten in den einzelnen Kohorten auf die Risikogruppen für den Endpunkt *Aufnahme auf die Intensivstation* (oben) und *Tod im Krankenhaus* (unten). NA kein Wert, ICU Intensive Care Unit, CRB Confusion, Respiratory rate, Blood pressure

Tod im Krankenhaus: Über den gesamten Studienzeitraum zeigte der CRB-65 eine ROC-AUC von 0.71 (95% KI 0.62-0.79) und eine PR-AUC von 0.18 (95% KI 0.11-0.28). In der ersten Kohorte lag die ROC-AUC bei 0.70 (95% KI 0.60-0.80) und die PR-AUC bei 0.26 (95% KI 0.15-0.39). In der zweiten Kohorte wurde eine ROC-AUC von 0.64 (95% KI 0.40-0.85) und eine PR-AUC von 0.13 (95% KI 0.03-0.34) ermittelt.

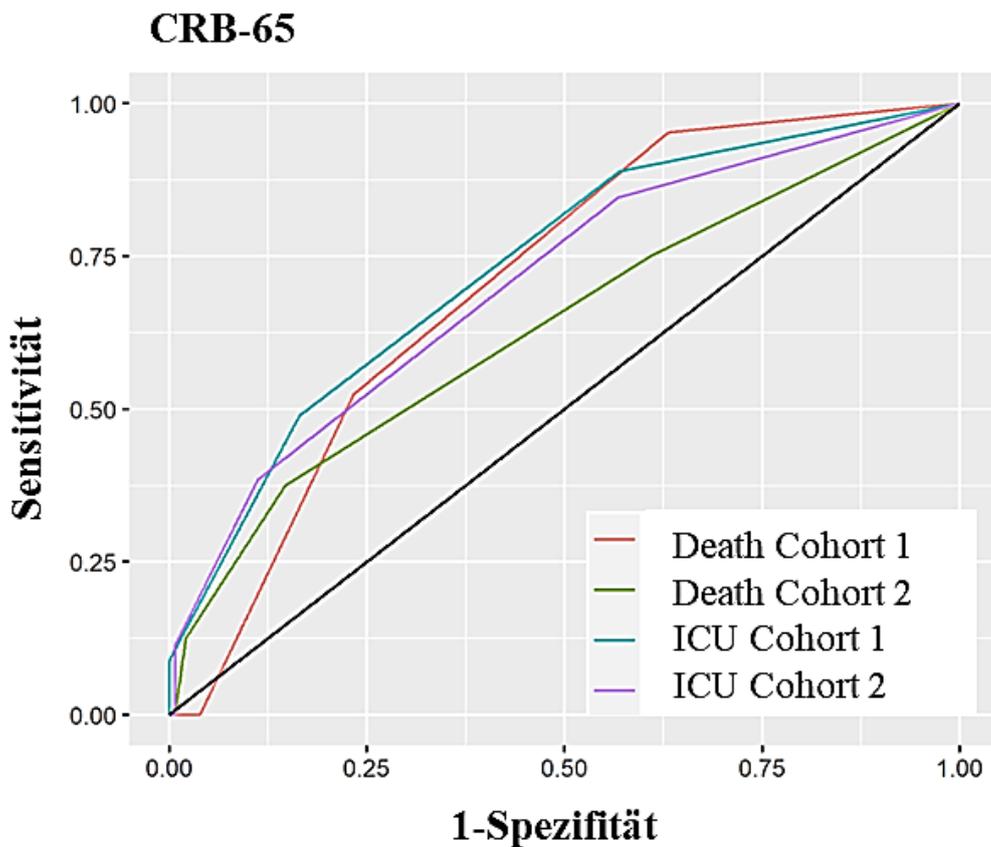


Abb. 7b Plot der ROC-AUC des CRB-65 für die Endpunkte *Aufnahme auf die Intensivstation* und *Tod im Krankenhaus* unter Berücksichtigung der ersten und zweiten Kohorte. *AUC* Area Under the Curve, *ROC* Receiver Operating Characteristic, *ICU* Intensive Care Unit (Häger et al. 2022)

3.3.5 NEWS

Der NEWS konnte für insgesamt 279 Patienten (80.4% der gesamten Studienpopulation) retrospektiv kalkuliert werden. Davon entfielen 116 Patienten auf die erste Kohorte (86.6% der Kohorte), 142 Patienten auf die zweite Kohorte (75.9% der Kohorte) und 21 Patienten auf die dritte Kohorte (80.8% der Kohorte). Für 68 Patienten (19.6% der Studienpopulation) konnte kein Score-Wert ermittelt werden.

In die Gruppe mit niedrigem Risiko (0-4 Punkte, siehe Kapitel *Grenzwerte*) wurden insgesamt 145 Patienten (41.8% der Studienpopulation) eingeteilt, in der Gruppe mit mittlerem Risiko (5-7 Punkte) waren es 52 (15.0% der Studienpopulation). 82 Patienten (23.6% der Studienpopulation) hatten ein hohes Risiko (≥ 7 Punkte). Von den Patienten in der Gruppe mit niedrigem Risiko wurden 7 Patienten (4.8%) auf die Intensivstation aufgenommen. In der Gruppe mit mittlerem Risiko waren es 14 Patienten (26.9%) und in der Gruppe mit hohem Risiko wurden 43 Patienten (52.4%) im Verlauf des stationären Aufenthalts intensivmedizinisch betreut. Von den Patienten ohne Score-Wert wurden 18 Patienten (26.5%) auf die Intensivstation aufgenommen. Von den Patienten in der Gruppe mit niedrigem Risiko verstarben 4 (2.8%) im stationären Verlauf. In der Gruppe mit mittlerem Risiko waren es ebenfalls 4 (7.7%), während in der Gruppe mit hohem Risiko 18 Patienten (22.0%) verstarben. Von den Patienten, für die kein Score-Wert ermittelt werden konnte verstarben 6 Patienten (8.8%).

Prädiktive Fähigkeiten

Aufnahme auf die Intensivstation: Über die gesamte Studienpopulation zeigte der NEWS eine ROC-AUC von 0.83 (95% KI 0.76-0.88) und eine PR-AUC von 0.61 (95% KI 0.48-0.72). In der ersten Kohorte wurde eine ROC-AUC von 0.88 (95% KI 0.80-0.94) und eine PR-AUC von 0.81 (95% KI 0.69-0.91) beobachtet. In der zweiten Kohorte lag die ROC-AUC bei 0.71 (95% KI 0.60-0.81) und die PR-AUC bei 0.26 (95% KI 0.13-0.43).

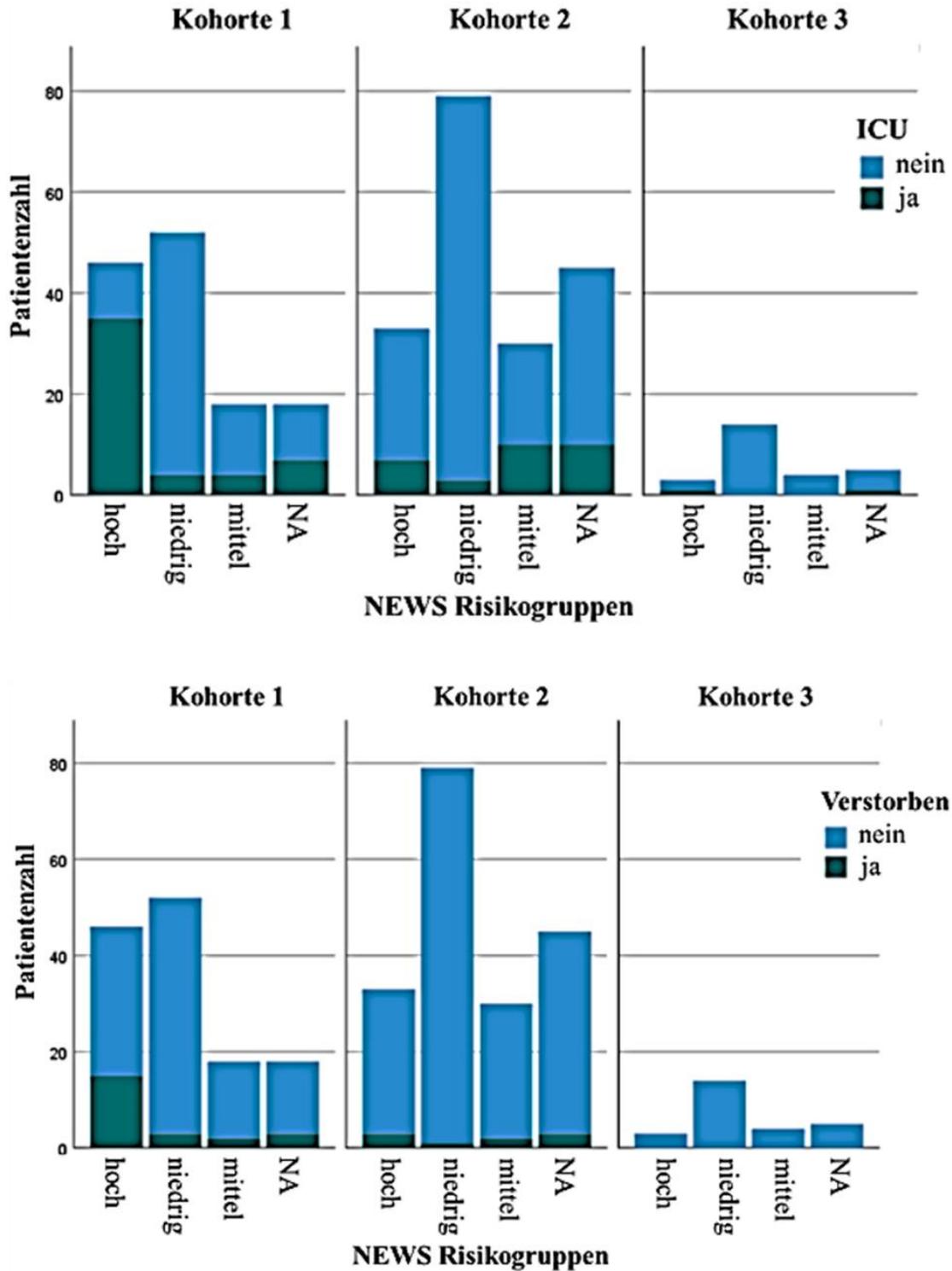


Abb. 6c Verteilung der Patienten in den einzelnen Kohorten auf die Risikogruppen für den Endpunkt *Aufnahme auf die Intensivstation* (oben) und *Tod im Krankenhaus* (unten). NA kein Wert, ICU Intensive care Unit, NEWS National Early Warning Score

Tod im Krankenhaus: Insgesamt zeigte der Score eine ROC-AUC von 0.77 (95% KI 0.66-0.86) und eine PR-AUC von 0.29 (95% KI 0.15-0.46). In der ersten Kohorte ergab sich eine ROC-AUC von 0.75 (95% KI 0.61-0.86) und eine PR-AUC von 0.39 (95% KI 0.20-0.61). In der zweiten Kohorte wurde eine ROC-AUC von 0.73 (95% KI 0.48-0.91) und eine PR-AUC von 0.10 (95% KI 0.02-0.25) beobachtet.

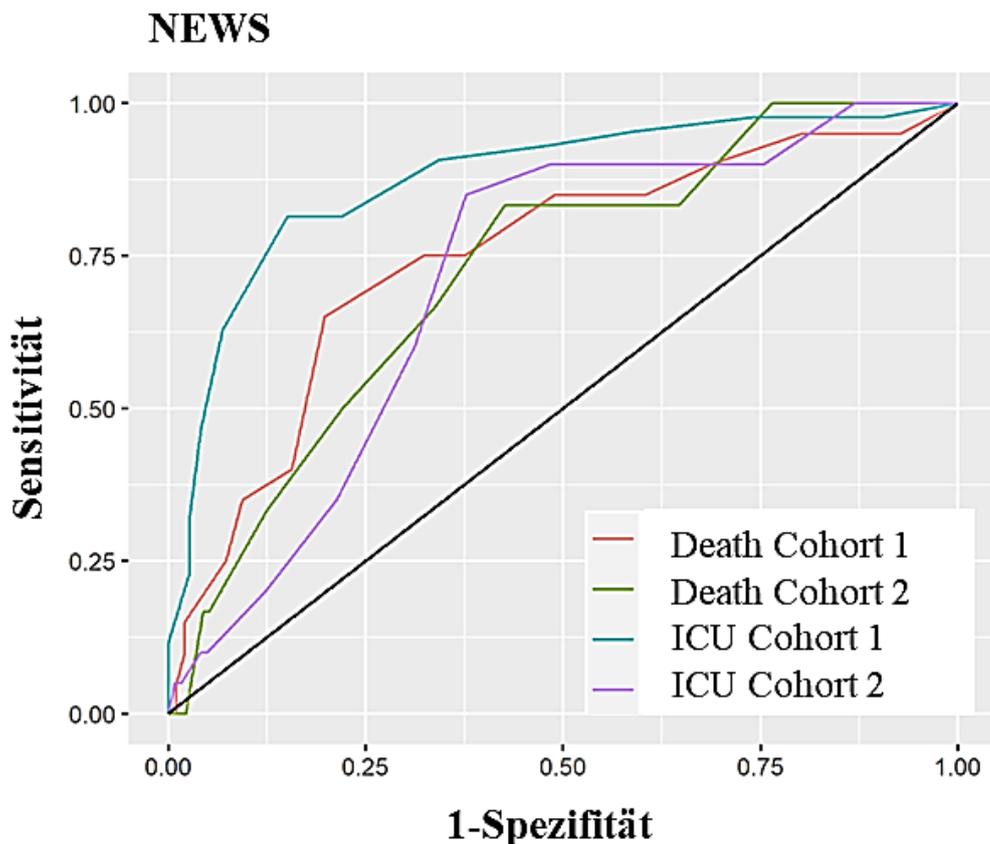


Abb. 7c Plot der ROC-AUC des NEWS für die Endpunkte *Aufnahme auf die Intensivstation* und *Tod im Krankenhaus* unter Berücksichtigung der ersten und zweiten Kohorte. *AUC* Area Under the Curve, *ROC* Receiver Operating Characteristic, *ICU* Intensive Care Unit (Häger et al. 2022)

3.3.6 COVID-GRAM

Der COVID-GRAM konnte für insgesamt 249 Patienten (71.8% der Studienpopulation) retrospektiv kalkuliert werden. Davon entfielen 114 Patienten (85.1% der Kohorte) auf die erste Kohorte, 121 Patienten (64.7% der Kohorte) auf die zweite Kohorte und 14 Patienten (53.8% der Kohorte) auf die dritte Kohorte. Für insgesamt 98 Patienten (28.2% der Studienpopulation) konnte kein Score-Wert kalkuliert werden.

Kein Patient (0% der Studienpopulation) wurde in die Gruppe mit niedrigem Risiko eingeordnet. In der Gruppe mit mittlerem Risiko wurden insgesamt 8 Patienten (2.3% der Studienpopulation) beobachtet, 241 Patienten (69.5% der Studienpopulation) wurden der Gruppe mit hohem Risiko zugewiesen. In der Gruppe mit mittlerem Risiko wurde 1 Patient (12.5%) auf die Intensivstation aufgenommen. In der Gruppe mit hohem Risiko waren es 65 Patienten (27.0%). Von den Patienten, für die kein Score-Wert berechnet werden konnte wurden 16 Patienten (16.3%) im Verlauf des stationären Aufenthaltes intensivmedizinisch betreut. In der Gruppe mit mittlerem Risiko verstarb kein Patient (0%). In der Gruppe mit hohem Risiko wurden 24 Todesfälle (10.0%) beobachtet. Von den Patienten, für die kein Score-Wert berechnet werden konnte verstarben 8 Patienten (8.2%) im Verlauf des stationären Aufenthaltes.

Prädiktive Fähigkeiten

Aufnahme auf die Intensivstation: Der Score zeigte eine ROC-AUC von 0.75 (95% KI 0.67-0.82) und eine PR-AUC von 0.54 (95% KI 0.41-0.67) über die gesamte Studienpopulation. In der ersten Kohorte lag die ROC-AUC bei 0.75 (95% KI 0.66-0.85) und die PR-AUC bei 0.71 (95% KI 0.57-0.82). In der zweiten Kohorte wurden eine ROC-AUC von 0.72 (95% KI 0.60-0.84) und eine PR-AUC von 0.36 (95% KI 0.21-0.56) beobachtet.

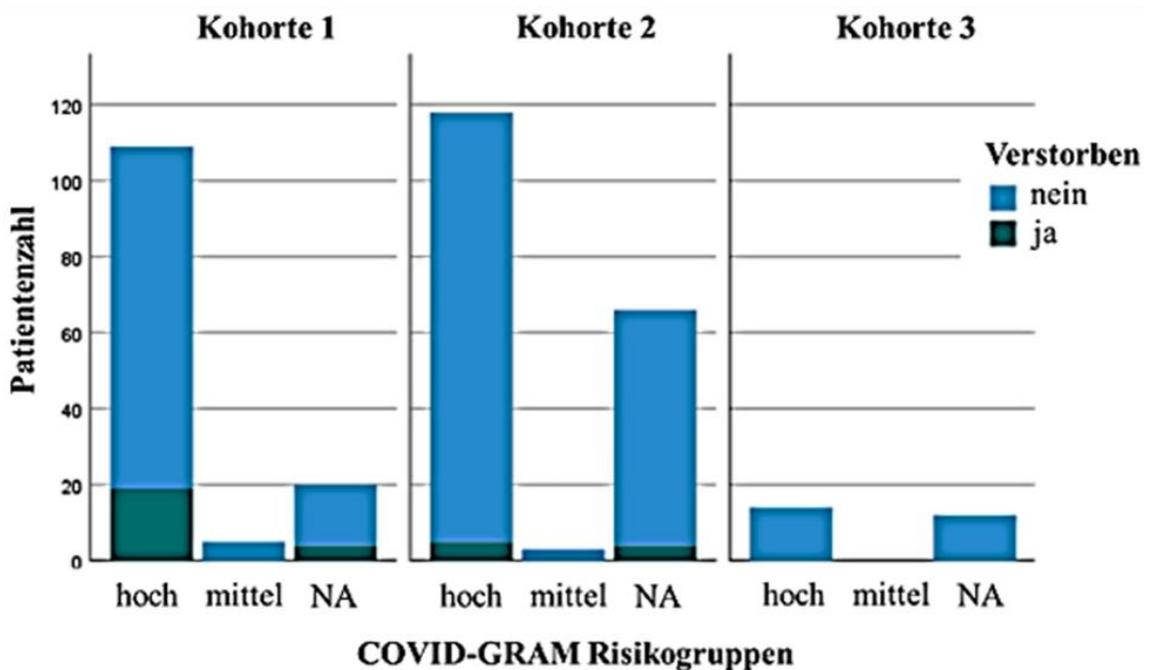
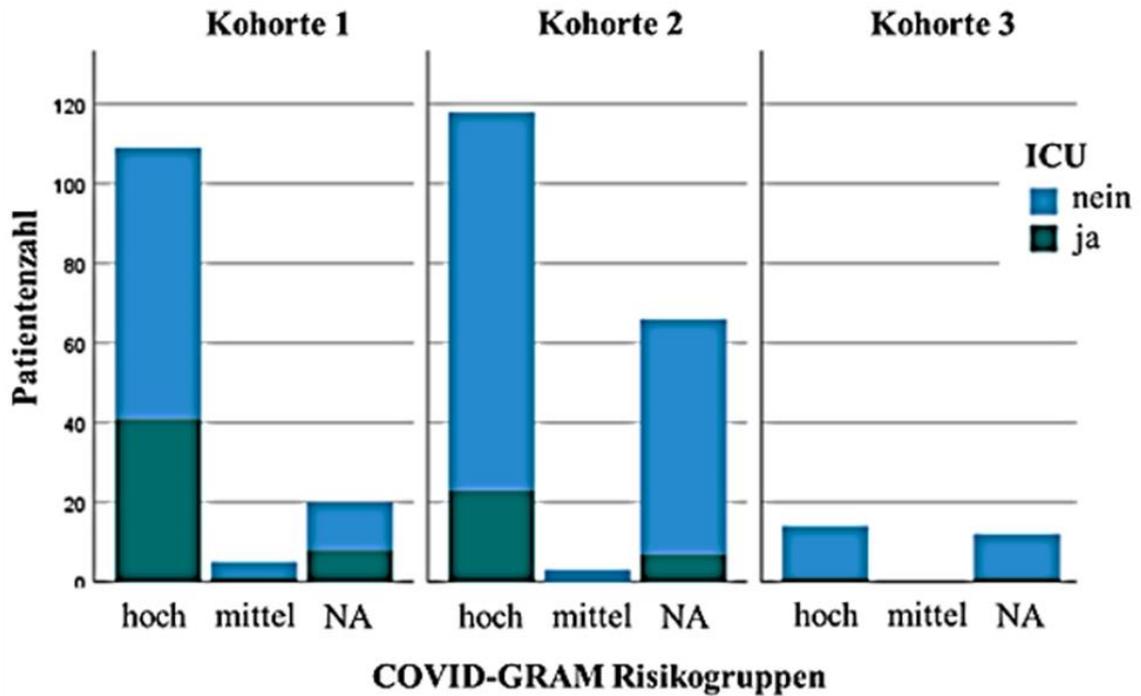


Abb. 6d Verteilung der Patienten in den einzelnen Kohorten auf die Risikogruppen für den Endpunkt *Aufnahme auf die Intensivstation* (oben) und *Tod im Krankenhaus* (unten). NA kein Wert, ICU Intensive Care Unit, GRAM Guangzhou Institute of Respiratory Health Calculator at Admission

Tod im Krankenhaus: Über die gesamte Studienpopulation zeigte der Score eine ROC-AUC von 0.68 (95% KI 0.56-0.78) und eine PR-AUC von 0.19 (95% KI 0.09-0.33). In der ersten Kohorte wurde eine ROC-AUC von 0.65 (95% KI 0.51-0.79) und eine PR-AUC von 0.32 (95% KI 0.14-0.51) ermittelt. In der zweiten Kohorte lag die ROC-AUC bei 0.65 (95% KI 0.51-0.78) und die PR-AUC bei 0.06 (95% KI 0.02-0.11).

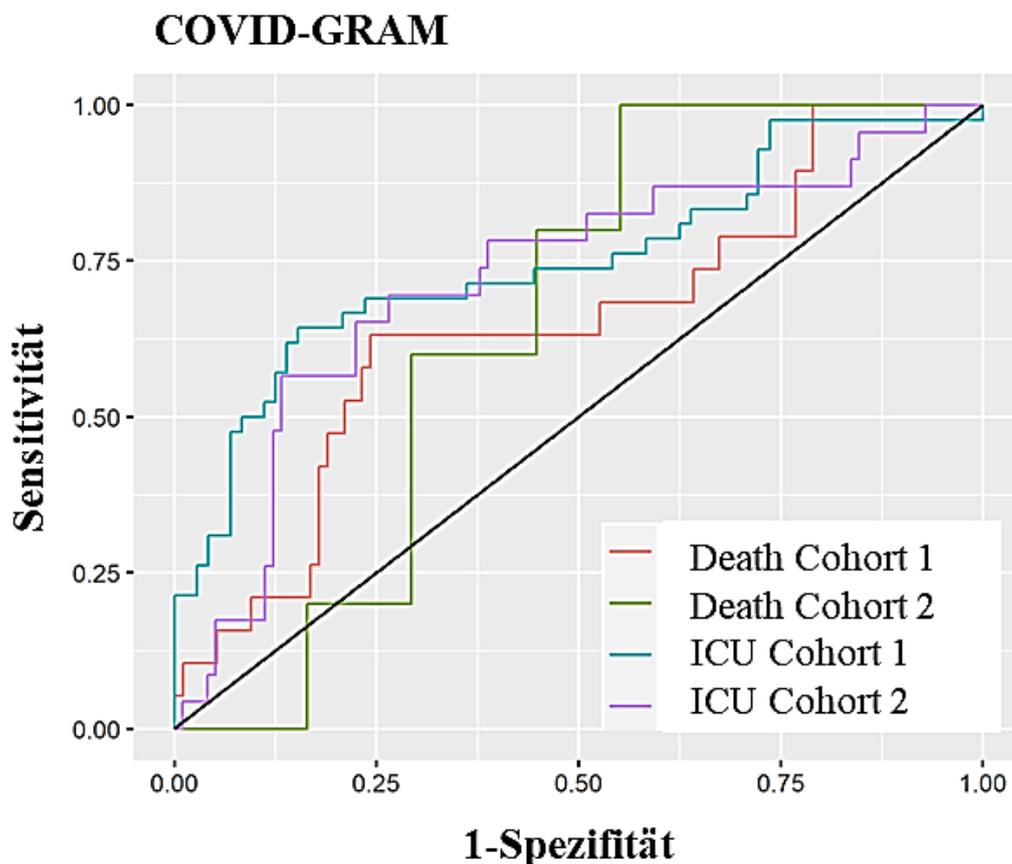


Abb. 7d Plot der ROC-AUC des COVID-GRAM für die Endpunkte *Aufnahme auf die Intensivstation* und *Tod im Krankenhaus* unter Berücksichtigung der ersten und zweiten Kohorte. *AUC* Area Under the Curve, *ROC* Receiver Operating Characteristic, *ICU* Intensive Care Unit (Häger et al. 2022)

3.3.7 4C-Mortality Score

Der 4C-Mortality Score konnte für insgesamt 153 Patienten (44.1% der Studienpopulation) retrospektiv kalkuliert werden. Davon entfielen 87 Patienten (64.9% der Kohorte) auf die erste Kohorte, 63 Patienten (33.7% der Kohorte) auf die zweite Kohorte und 3 Patienten (11.5% der Kohorte) auf die dritte Kohorte. Für 194 (55.9% der Studienpopulation) Patienten konnte aufgrund fehlender Parameter kein Score-Wert errechnet werden.

Insgesamt 3 Patienten (0.9% der Studienpopulation) wurden der Gruppe mit niedrigem Risiko (0-3 Punkte, siehe Kapitel *Grenzwerte*) zugeteilt, in der Gruppe mit mittlerem Risiko (4-8 Punkte) waren es 23 Patienten (6.6% der Studienpopulation) und in der Gruppe der Patienten mit hohem Risiko (9-14 Punkte) 112 (32.3% der Studienpopulation). Der Gruppe der Patienten mit sehr hohem Risiko (≥ 15 Punkte) wurden 15 Patienten (4.3% der Studienpopulation) zugeordnet. In der Gruppe der Patienten mit niedrigem Risiko wurde 1 Patient (33.3%) auf die Intensivstation aufgenommen. In der Gruppe mit mittlerem Risiko waren es 3 Patienten (13.0%), in der Gruppe mit hohem Risiko 41 Patienten (36.6%). 12 Patienten (80.0%) mit sehr hohem Risiko wurden im stationären Verlauf intensivmedizinisch behandelt. In der Gruppe, für welche kein Score-Wert kalkuliert werden konnte waren es 25 Patienten (12.9%). In der Gruppe mit niedrigem Risiko und in der Gruppe mit mittlerem Risiko verstarben keine Patienten (0% der Studienpopulation). In der Gruppe mit hohem Risiko wurden 12 Todesfälle (10.7%) beobachtet. In der Gruppe mit sehr hohem Risiko waren es 6 Patienten (40.0%). Von den Patienten, für die kein Score-Wert ermittelt werden konnte verstarben 14 Patienten (7.2%).

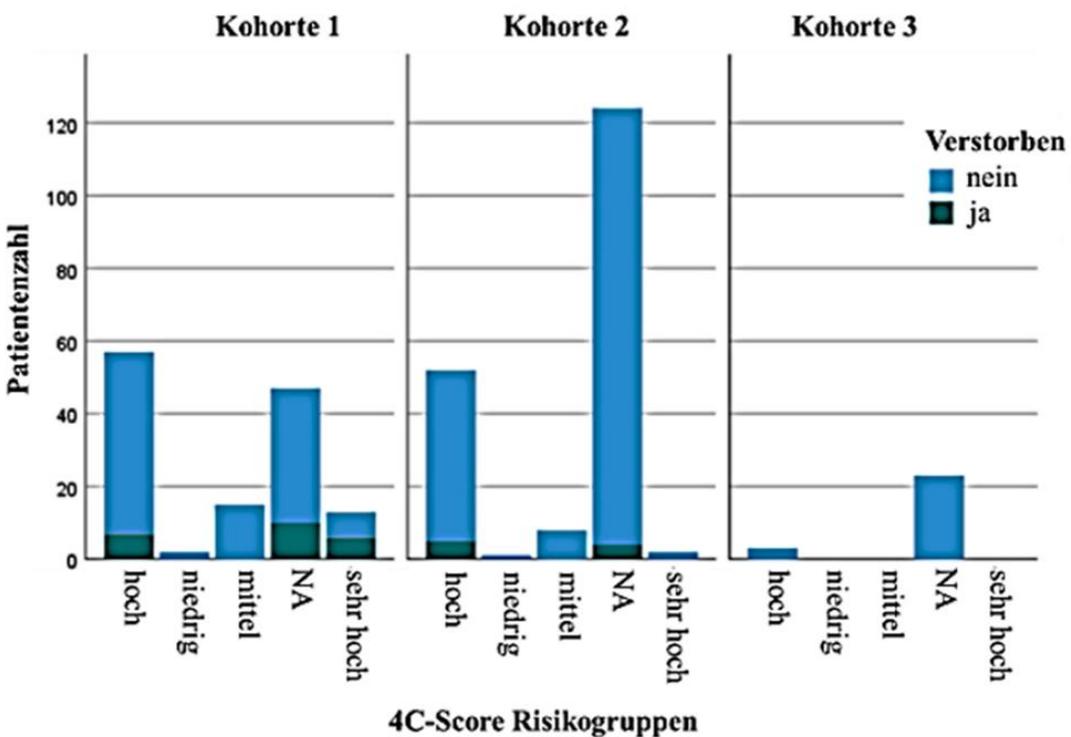
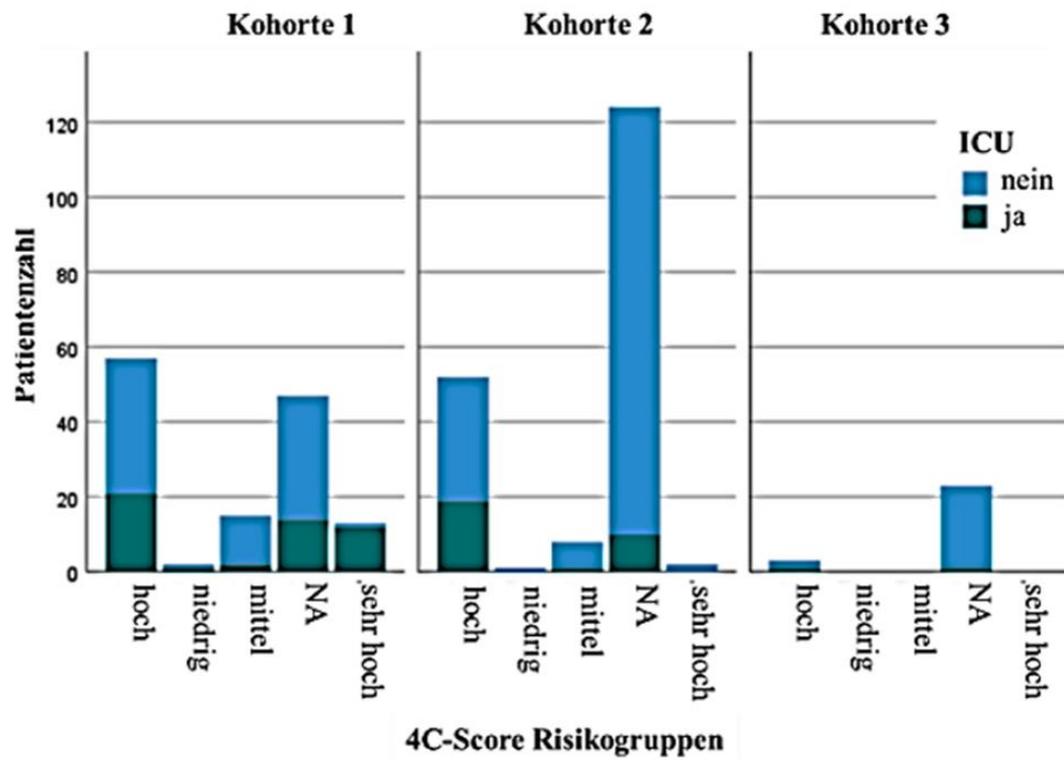


Abb. 6e Verteilung der Patienten in den einzelnen Kohorten auf die Risikogruppen für den Endpunkt *Aufnahme auf die Intensivstation* (oben) und *Tod im Krankenhaus* (unten). NA kein Wert, ICU Intensive Care Unit, 4C Coronavirus Clinical Characterisation Consortium

Prädiktive Fähigkeiten

Aufnahme auf die Intensivstation: Über die gesamte Studienpopulation ergab sich eine ROC-AUC von 0.76 (95% KI 0.67-0.84) und eine PR-AUC von 0.64 (95% KI 0.50-0.78). In der ersten Kohorte ergaben sich eine ROC-AUC von 0.84 (95% KI 0.74-0.93) und eine PR-AUC von 0.79 (95% KI 0.62-0.92). In der zweiten Kohorte lag die ROC-AUC bei 0.58 (95% KI 0.42-0.72) und die PR-AUC bei 0.35 (95% KI 0.21-0.52).

Tod im Krankenhaus: Über die gesamte Studienpopulation ergab sich eine ROC-AUC von 0.81 (95% KI 0.69-0.90) und eine PR-AUC von 0.37 (95% KI 0.17-0.60). In der ersten Kohorte lag die ROC-AUC bei 0.87 (95% KI 0.78-0.94) und die PR-AUC bei 0.47 (95% KI 0.23-0.75). In der zweiten Kohorte wurde eine ROC-AUC von 0.59 (95% KI 0.33-0.84) und eine PR-AUC von 0.11 (95% KI 0.03-0.23) ermittelt.

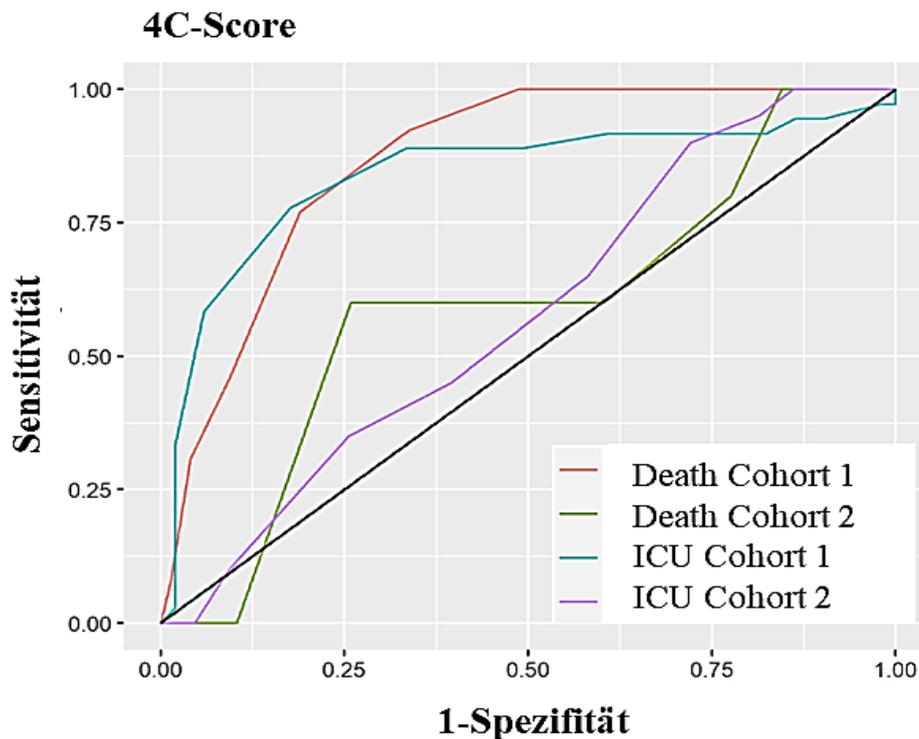


Abb. 7e Plot der ROC-AUC des COVID-GRAM für die Endpunkte *Aufnahme auf die Intensivstation* und *Tod im Krankenhaus* unter Berücksichtigung der ersten und zweiten Kohorte. AUC Area Under the Curve, ROC Receiver Operating Characteristic, ICU Intensive Care Unit (Häger et al. 2022)

3.3.8 Vergleich der Scores

Der Vergleich der Scores erfolgte zunächst miteinander unter Betrachtung der gesamten Studienpopulation (inkl. der dritten Kohorte mit geringer Fallzahl) und in einem zweiten Schritt für jedes Modell einzeln zwischen der ersten und der zweiten Kohorte.

In der Literatur sind vor dem Hintergrund der Einordnung der Patienten in Risikogruppen nach Punktwerten für jeden Score spezifische Grenzwerte angegeben (siehe Kapitel *Grenzwerte*). Die diskriminatorischen Indizes (Prävalenz, Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer prädiktiver Wert) sind für jeden Endpunkt und Grenzwert in *Tabelle 15* dargestellt. Die Plots der ROC-Kurven sind in Hinblick auf die beiden Endpunkte für jeden Score in *Abbildung 8* dargestellt.

„Insgesamt zeigte der NEWS die besten prädiktiven Fähigkeiten in Hinblick auf den Endpunkt Aufnahme auf die Intensivstation, was durch die ROC-AUC (0.83; 95% KI 0.76–0.88, für detaillierte Ergebnisse siehe Kapitel NEWS) bestätigt wurde. Allerdings wies der 4C-Score eine höhere PR-AUC (0.64; 95% KI 0.50–0.78, für detaillierte Ergebnisse siehe Kapitel 4C-Mortality Score) auf. Der Unterschied zwischen der ROC-AUC des NEWS und der ROC-AUC des qSOFA (0.70; 95% KI 0.64–0.77, für detaillierte Ergebnisse siehe Kapitel qSOFA); war statistisch signifikant (p-Wert 0.01); indessen konnte für die anderen Modelle kein statistisch signifikanter Unterschied gezeigt werden. Der 4C-Mortality Score zeigte die höchste ROC-AUC in Hinblick auf den Endpunkt Tod im Krankenhaus (0.81; 95% KI 0.69-0.90). Wiederum war der Unterschied zu den anderen Modellen jedoch nicht statistisch signifikant. Der qSOFA, der CRB-65 Score und der COVID-GRAM zeigten insgesamt niedrigere AUC-Werte (vgl. die entsprechenden Kapitel)“ (Häger et al. 2022).

Tabelle 15 Diskriminatorische Indizes^a

	Grenzwert	Prävalenz (95% CI)	Sensitivität (95% CI)	Spezifität (95% CI)	PPV (95% CI)	NPV (95% CI)
Aufnahme auf die Intensivstation						
qSOFA	≥2	24.3 (19.5-29.3)	15.3 (7.5-24.2)	98.2 (96.3-99.6)	73.4 (50.0-93.8)	78.3 (73.4-83.1)
COVID-GRAM ^b	≥1.7%	-	-	-	-	-
	≥40.4%	26.5 (21.0-32.0)	98.5 (94.9-100)	3.8 (1.2-6.9)	27.0 (21.4-32.6)	87.5 (57.1-100)
NEWS	≥5	22.9 (18.1-27.9)	89.0 (80.7-96.2)	64.1 (57.7-70.4)	42.5 (34.2-51.0)	95.2 (91.3-98.5)
	≥7	22.9 (18.1-27.9)	67.1 (55.4-78.3)	81.8 (76.5-86.9)	52.4 (41.5-63.3)	89.3 (84.7-93.4)
CRB-65	≥2	24.3 (19.5-29.3)	44.4 (32.8-56.2)	87.5 (82.9-91.6)	53.3 (40.4-66.1)	83.0 (78.2-87.7)
4C-Score	≥4	37.2 (29.6-45.0)	98.2 (94.0-100)	2.1 (0-5.4)	37.3 (29.6-45.2)	66.5 (0-100)
	≥9	37.2 (29.6-45.0)	93.0 (85.7-98.4)	22.9 (14.8-31.6)	41.7 (33.1-50.4)	84.6 (69.6-96.6)
	≥15	37.2 (29.6-45.0)	21.0 (10.9-32.0)	96.9 (92.9-100)	79.9 (57.1-100)	67.4 (59.4-75.0)
Tod im Krankenhaus						
qSOFA	≥2	9.8 (6.5-13.3)	6.9 (0-17.6)	95.1 (92.4-97.5)	13.3 (0-33.3)	90.4 (86.8-93.7)
COVID-GRAM ^b	≥1.7%	-	-	-	-	-
	≥40.4%	9.6 (6.1-13.5)	100	3.6 (1.3-6.2)	9.9 (6.3-13.9)	100
NEWS	≥5	9.3 (6.0-12.9)	84.6 (69.2-96.7)	55.7 (49.6-61.7)	16.4 (10.4-23.0)	97.2 (94.3-99.4)
	≥7	9.3 (6.0-12.9)	69.2 (50.0-86.4)	74.7 (69.2-80.0)	21.9 (13.3-31.4)	95.9 (93.0-98.5)
CRB-65	≥2	9.8 (6.5-13.3)	48.3 (30.0-66.7)	82.7 (78.1-87.1)	23.3 (13.0-34.5)	93.6 (90.4-96.6)
4C-Score	≥4	11.8 (6.9-17.1)	100	2.2 (0-5.1)	12.0 (7.1-17.5)	100
	≥9	11.8 (6.9-17.1)	100	19.3 (12.8-26.1)	14.2 (8.5-20.6)	100
	≥15	11.8 (6.9-17.1)	33.3 (11.8-57.1)	93.3 (88.8-97.2)	40.1 (14.3-66.7)	91.3 (86.3-95.7)

^a Grenzwerte der Scores laut Literatur

^b COVID-GRAM risk of critical illness, kein Patient in der Studienpopulation wies weniger als 1.7% auf

Tab. 15 Diskriminatorische Indizes für alle in der Literatur beschriebenen Grenzwerte der analysierten Scores. *PPV* positive predictive value, *NPV* negative predictive value, *ICU* Intensive Care Unit, *qSOFA* Quick Sequential Organ Failure Assessment, *COVID* Coronavirus Disease, *GRAM* Guangzhou Institute of Respiratory Health Calculator at Admission, *NEWS* National Early Warning Score, *CRB* Confusion, Respiratory rate, Blood pressure, *4C* Coronavirus Clinical Characterisation Consortium (Häger et al. 2022)

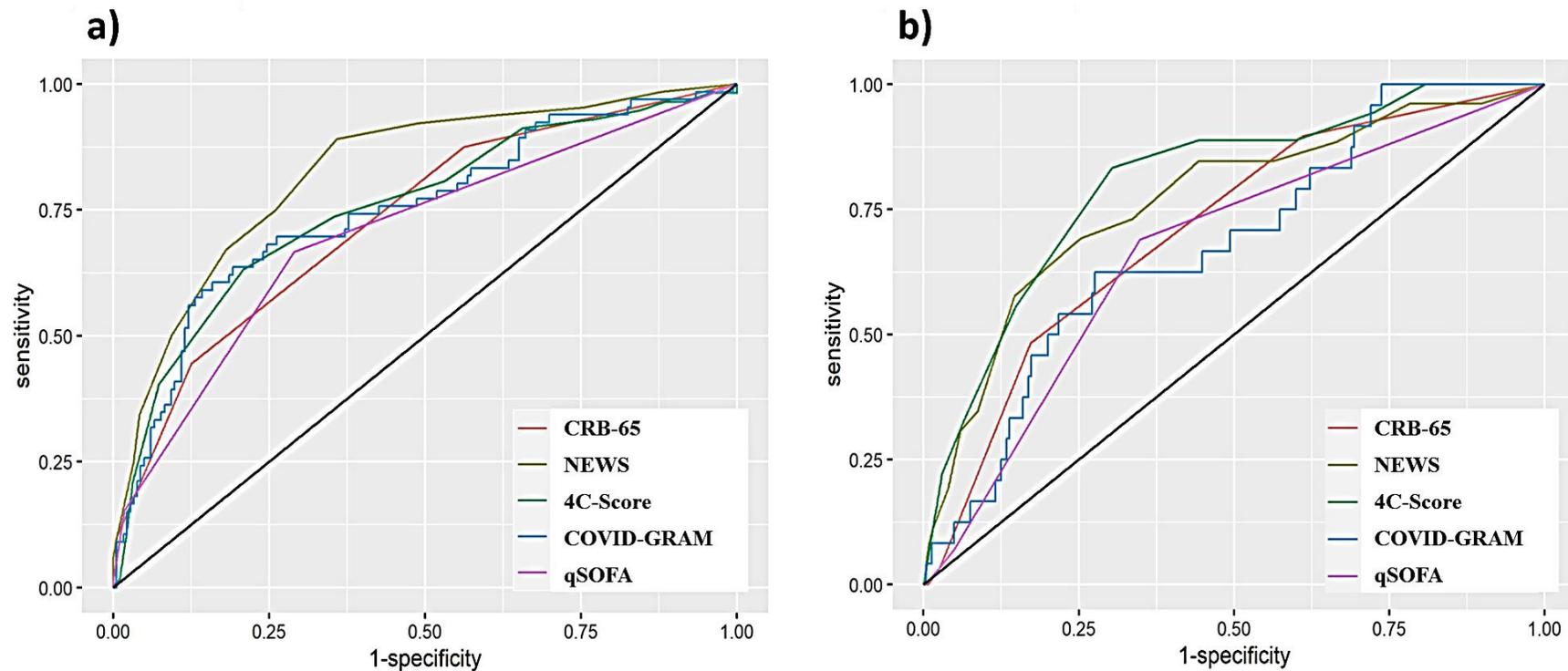


Abb. 8 Plots der ROC-AUCs aller untersuchter Scores für die Endpunkte (a) *Aufnahme auf die Intensivstation* und (b) *Tod im Krankenhaus* unter Berücksichtigung der gesamten Studienpopulation. *AUC* Area under the curve, *ROC* Receiver Operating Characteristic, *qSOFA* Quick Sequential Organ Failure Assessment, *COVID* Coronavirus Disease, *GRAM* Guangzhou Institute of Respiratory Health Calculator at Admission, *NEWS* National Early Warning Score, *CRB* Confusion, Respiratory rate, Blood pressure, *4C* Coronavirus Clinical Characterisation Consortium (Häger et al. 2022)

“Der NEWS und der 4C-Mortality Score zeigten in der zweiten Kohorte eine schlechtere Prädiktionsfähigkeit als in der ersten Kohorte. Der NEWS hatte in der ersten Kohorte eine ROC-AUC von 0.88 (95% KI 0.80–0.94) und in der zweiten Kohorte von 0.71 (95% KI 0.60–0.81) in Hinblick auf den Endpunkt Aufnahme auf die Intensivstation, während die ROC-AUC in Hinblick auf den Endpunkt Tod im Krankenhaus in der ersten Kohorte bei 0.75 (95% KI 0.62–0.86) und in der zweiten Kohorte bei 0.73 (95% KI 0.53–0.89) lag. Diese Unterschiede waren in Hinblick auf den Endpunkt Aufnahme auf die Intensivstation statistisch signifikant (p-Wert 0.011), allerdings nicht in Hinblick auf den Endpunkt Tod im Krankenhaus“ (Häger et al. 2022).

„Der 4C-Score imponierte in der ersten Kohorte mit einer ROC-AUC von 0.84 (95% KI 0.73–0.93) und in der zweiten Kohorte von 0.58 (95% KI 0.42–0.72) bezüglich des Endpunktes Aufnahme auf die Intensivstation, während in Hinblick auf den Endpunkt Tod im Krankenhaus eine ROC-AUC von 0.87 (95% KI 0.78–0.94) in der ersten Kohorte und von 0.59 (95% KI 0.33–0.84) in der zweiten Kohorte beobachtet werden konnte. Hier waren die Unterschiede für beide Endpunkte statistisch signifikant (p-Wert 0.002 bzw. 0.045). Der qSOFA, der CRB-65 Score und der COVID-GRAM zeigten keine statistische signifikanten Unterschiede zwischen der ersten und der zweiten Kohorte“ (Häger et al. 2022).

4 Diskussion

In Teilen bereits publiziert:

Lukas Häger, Philipp Wendland, Stephanie Biergans, Simone Lederer, Marius de Arruda Botelho Herr, Christian Erhardt, Kristina Schmauder, Maik Kschischo, Nisar Peter Malek, Stefanie Bunk, Michael Bitzer, Beryl Primrose Gladstone und Siri Göpel (2022), ‘External Validation of COVID-19 Risk Scores during Three Waves of Pandemic in a German Cohort - A Retrospective Study’, Journal of Personalized Medicine, 12/11: 1775.

4.1 Überblick und Methodik

„In der vorliegenden Arbeit wurden die prädiktiven Fähigkeiten verschiedener COVID-19 spezifischer sowie im klinischen Alltag gebräuchlicher Risikoscores in einer retrospektiven Kohorte von COVID-19 Patienten über drei Infektionswellen der Pandemie evaluiert und miteinander verglichen“ (Häger et al. 2022).

Wie eingangs erwähnt, unterscheidet sich die vorliegende Arbeit in einigen Aspekten von den bisher erfolgten Studien zum Thema der Risikoprädiktion bei COVID-19. Das Studienprotokoll wurde mit dem Ziel erarbeitet, nicht nur im Vergleich der einzelnen Scores das Modell mit der größten Aussagekraft hinsichtlich verschiedener Endpunkte der kritischen Erkrankung zu ermitteln, sondern auch mit Blick auf eine dynamische pandemische Situation sich stetig verändernde Umstände und Aspekte zu berücksichtigen. Zu diesem Zweck wurde die Studienpopulation analog zu verschiedenen Zeiträumen mit unterschiedlichen epidemiologischen Gegebenheiten in drei Kohorten aufgeteilt. Im Vorfeld wurden verschiedene Patientengruppen (siehe Kapitel *Material und Methoden*) aus der Studie ausgeschlossen, um einen potenziellen *Bias* (u.a. Vorselektion kritisch kranker Patienten oder Nicht-Erreichen eines Endpunktes aufgrund einer DNR/DNI-Situation) der Untersuchungsergebnisse zu vermeiden und potenzielle *Confounder* (Störgrößen, u.a. Erreichen eines Endpunktes aufgrund des Einflusses einer anderen Erkrankung) zu eliminieren (Delgado-Rodríguez and Llorca 2004).

An dieser Stelle ist auch zu erwähnen, dass die verschiedenen untersuchten Scores eine Risikoprädiktion zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme des Patienten zum Ziel haben, d.h. direkte Verlegungen von anderen Krankenhäusern auf die Intensivstation sind im ursprünglichen Design der Modelle nicht abgebildet. Der COVID-GRAM wurde sogar hinsichtlich der Endpunkte *Aufnahme auf die Intensivstation* und *Beatmung* entwickelt und validiert, was die Notwendigkeit eines Ausschlusses der entsprechenden Patientengruppe aus der Analyse verdeutlicht. Weiterhin muss vor diesem Hintergrund die Rolle des Universitätsklinikums Tübingen als ARDS-Zentrum diskutiert werden. Viele Patienten wurden von Kliniken anderer Versorgungsstufe

(Krankenhäuser der Grund-, Regel- und Schwerpunktversorgung) in bereits kritischem Zustandsbild bei ausgeschöpfter lungenprotektiver Beatmungstherapie zur ECMO-Therapie nach Tübingen (Krankenhaus der Maximalversorgung) verlegt. In diesem Setting wurde ein Endpunkt der kritischen Erkrankung (*Aufnahme auf die Intensivstation*) also bereits vor dem Beginn des Beobachtungszeitraums (Hospitalisierung am Universitätsklinikum Tübingen) erreicht. Auch ist zu diskutieren, ob der andere in der vorliegenden Arbeit gewählte Endpunkt (*Tod im Krankenhaus*) in dieser Patientengruppe aufgrund der bereits weitgehend ausgeschöpften Therapieoptionen (Bedeutung der ECMO-Therapie als Rescue-Maßnahme) im Vergleich zu weniger kritisch kranken Patienten eher erreicht wurde (Badulak et al. 2021; Barbaro et al. 2021; Wiedemann et al. 2020; Bertini et al. 2022). Vor diesem Hintergrund wird die Notwendigkeit eines Ausschlusses dieser Patientengruppe aus der Analyse deutlich.

Aufgrund der retrospektiven Herangehensweise konnten v.a. situationsgebundene weitere potenzielle Störgrößen (u.a. Situation bei Erhebung der Daten, *Human Factors*) nicht beeinflusst werden. Auf Basis dieses methodischen Vorgehens konnten anhand der resultierenden Studienpopulation in Hinblick auf die im Vorfeld formulierten Forschungsfragen folgende Hauptergebnisse herausgearbeitet werden:

- *Forschungsfrage I:* Die Studienpopulation entsprach in ihren wesentlichen Charakteristika der aktuellen Evidenz;
- *Forschungsfrage II:* Es wurden signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Kohorten hinsichtlich des Outcomes beobachtet;
- *Forschungsfrage III:* COVID-GRAM und 4C-Score zeigten gegenüber dem NEWS keine signifikant höhere Prädiktionsfähigkeit und waren teils sogar unterlegen;
- *Forschungsfrage IV:* Es wurden teils signifikante Unterschiede zwischen den Kohorten hinsichtlich der Prädiktionsfähigkeit der Scores beobachtet.

Diese Punkte werden im Folgenden vor dem Hintergrund der gewählten Forschungsfragen und der aktuellen Literatur diskutiert.

4.2 Studienpopulation

Die häufigsten in der Studienpopulation beobachteten Komorbiditäten waren kardiovaskuläre Erkrankungen, Bluthochdruck und Diabetes mellitus, was mit der für die erste COVID-19 Welle in Deutschland verfügbaren Evidenz in Einklang steht (Karagiannidis et al. 2020). Dies wurde auch in Hinblick auf das mittlere Alter und den Anteil weiblicher Patienten beobachtet, welche sich über den Studienzeitraum hinweg nicht signifikant änderten.

„Im Vergleich der drei Kohorten konnte jedoch beobachtet werden, dass die Mortalitätsraten und der Anteil der Aufnahmen auf die Intensivstation über den Studienzeitraum hinweg signifikant abnahmen. Insbesondere der Anteil der intensivmedizinischen Behandlungen in der vorliegenden Studienpopulation ist mit nationalen Daten vergleichbar – laut den Daten des InEK (Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus) lag die nationale Intensivaufnahmerate in der ersten Welle bei 30% und in der zweiten Welle bei 14% (Karagiannidis et al. 2021) – in der vorliegenden Studienpopulation waren es 37% bzw. 16%. Die Mortalität im Krankenhaus lag am Universitätsklinikum Tübingen bei 17% in der ersten Welle, 5% in der zweiten Welle und 0% in der dritten Welle. In einer weiteren Studie wurde anhand von Krankenversicherungsdaten von 158.490 deutschen Patienten eine Krankenhaus-Mortalität von 22.2% in der ersten Welle, 21.7% in der zweiten Welle und 14.8% in der dritten Welle nachgewiesen, wobei in der gleichen Studie bereits signifikante Unterschiede zwischen den Krankenhäusern beobachtet wurden (Karagiannidis et al. 2020). Als mögliche Ursache für die unterschiedliche Mortalität kann das in der vorliegenden Kohorte im Vergleich zur obigen Studie deutlich jüngere Altersmittel (67 und 65 Jahre versus 72 und 74 Jahre in der ersten bzw. zweiten Welle) diskutiert werden“ (Häger et al. 2022).

Diese These wird durch eine Arbeit des *COVID-19 Forecasting Teams* aus dem Jahr 2022 gestützt, welche eine mit höherem Alter steigende IFR nachweisen konnte (COVID-19 Forecasting Team 2022). Eine weitere Arbeit aus dem Jahr 2022 konnte in Abhängigkeit von der geographischen Region und dem wirtschaftlichen Einkommen stark schwankende Mortalitätsraten zeigen (COVID-19 Excess Mortality Collaborators 2022), was vor dem Hintergrund der Ergebnisse von *Karagiannidis et al.* (Nachweis signifikanter Mortalitätsunterschiede zwischen den Krankenhäusern) auch als Einflussfaktor zu diskutieren ist (Karagiannidis et al. 2020). Die vorliegende Studie wurde an einem Krankenhaus mit spezifischer Expertise in der ARDS-Behandlung (Universitätsklinikum Tübingen, Krankenhaus der Maximalversorgungsstufe) durchgeführt, was das Outcome der Patienten im Sinne eines verbesserten Gesamtüberlebens kritisch kranker Intensivpatienten modifiziert haben könnte (Bertini et al. 2022). Allerdings wird die Bedeutung der ECMO-Therapie in der Behandlung des COVID-19 assoziierten ARDS nach wie vor kontrovers diskutiert (Barbaro et al. 2021, 2021; Bertini et al. 2022).

„In der dritten Welle konnten aufgrund der geringen Fallzahl keine statistisch signifikanten Zahlen ermittelt werden. Eine Abnahme der Intensivaufnahmen und Mortalitätsraten im Pandemieverlauf wurde jedoch sowohl in Deutschland, als auch in anderen Ländern beschrieben, meistens interpretiert im Sinne eines Zusammenwirkens von verbesserter Therapie und des schützenden Effekts der Immunisierung und Impfung (Long et al. 2022; Karagiannidis et al. 2021). Vor dem Hintergrund des in der vorliegenden Arbeit gewählten Studienaufbaus mit der Analyse von drei verschiedenen „COVID-19 Wellen“, u.a. definiert durch unterschiedliche Behandlungsoptionen und Verfügbarkeit von Impfungen kann dies auch hier vermutet werden“ (Häger et al. 2022).

Watson et al dokumentierten auf Basis eines mathematischen Modells (Entwicklung auf Basis der Daten aus 185 Ländern) den Einfluss der Impfprogramme auf den Verlauf der Pandemie, insbesondere konnten die Autoren einen größeren Effekt der Impfung bei hoher IFR in Assoziation zum Alter nachweisen (Watson et al. 2022).

„Der Effekt der Impfungen in der dritten Kohorte ist also vermutlich in dem reduzierten mittleren Alter der überwiegend nicht geimpften hospitalisierten Patienten in dieser Gruppe reflektiert, nicht zuletzt da zu Beginn die Impfung älterer Patienten und solcher mit schweren Komorbiditäten priorisiert wurde“ (Häger et al. 2022).

4.3 Risikoscores

„Die COVID-19 spezifischen Modelle (in der vorliegenden Studie COVID-GRAM und 4C-Mortality Score) zeigten sich gegenüber dem NEWS nicht signifikant überlegen, was besonders bei Betrachtung des Endpunktes Aufnahme auf die Intensivstation gezeigt werden konnte. Liang et al. publizierten für einen gemeinsamen Endpunkt aus den Kriterien Aufnahme auf die Intensivstation, invasive Beatmung oder Tod eine AUC von 0.88 (95% KI 0.85–0.91) in der Stammkohorte (Liang et al. 2020). Diese Ergebnisse konnten in der vorliegenden Arbeit mit einer AUC des Modells von 0.75 (Aufnahme auf die Intensivstation) und 0.65 (Tod im Krankenhaus) nicht reproduziert werden. Knight et al. publizierten für den 4C-Score eine AUC von 0.79 (KI 0.78–0.79) in der Stammkohorte für den Endpunkt Tod im Krankenhaus (Knight et al. 2020). In der vorliegenden Studienpopulation konnte für die erste Kohorte – welche vor dem Hintergrund der zeitliche Einordnung die von Knight et al. analysierte Population am ehesten reflektiert – eine AUC von 0.84 (Aufnahme auf die Intensivstation) bzw. von 0.87 (Tod im Krankenhaus) ermittelt werden, wodurch diese Ergebnisse bestätigt werden“ (Häger et al. 2022).

„Die Anwendung der COVID-19 spezifischen Modelle COVID-GRAM und 4C-Score im Rahmen des klinischen Assessments ist aufgrund der Anzahl der verwendeten Variablen und der benötigten Datenquellen (Vorerkrankungen, radiologische Bildgebung und laborchemische Parameter) im Vergleich zum NEWS schwieriger, für die Kalkulation des COVID-GRAM ist bsp. ein Online-Kalkulationsprogramm notwendig (Liang et al. 2020)“ (Häger et al. 2022).

Dies wurde auch im Studienablauf deutlich: die retrospektive Kalkulation von COVID-GRAM und 4C-Score war hinsichtlich der geforderten Parameter im

Vergleich zu den anderen analysierten Modellen aufwändiger (u.a. mussten einige Parameter außerhalb der klinischen Routine ersetzt werden, siehe Kapitel *Umgang mit fehlenden Daten*), was sich auch in einer geringeren Fallzahl widerspiegelt. Besonders die große Anzahl fehlender Werte für den Parameter *Harnstoff* (notwendig in der Kalkulation des 4C-Mortality Score, siehe Kapitel *Umgang mit fehlenden Daten*) mit einer konsekutiv geringeren Fallzahl in der zweiten Kohorte für den 4C-Score muss in der Interpretation der Analyseergebnisse berücksichtigt werden. Dies wird v.a. bei Betrachtung der Charakteristika der pro Score eingeschlossenen Patienten deutlich (vgl. *Tabelle 14*). Die Population, anhand derer der 4C-Score analysiert wurde, zeigte über die geringere Fallzahl hinaus eine gegenüber den anderen Scores höhere Prävalenz der Aufnahmen auf die Intensivstation und Todesfälle. Besonders deutlich war dieser Effekt in der zweiten und dritten Kohorte zu beobachten. Hier kann postuliert werden, dass die Bestimmung des Parameters *Harnstoff* im klinischen Kontext eher bei schwerer erkrankten Patienten erfolgte (Urämiediagnostik, indiziert u.a. bei akuter Nierenschädigung), weshalb in dieser Gruppe mehr Score-Werte bestimmt werden konnten. Weitere Studien, ggf. auch prospektiver Natur wären hier wünschenswert. Die Komplexität der COVID-19 spezifischen Modelle gilt es (unter der Voraussetzung der Übertragbarkeit der in der Konstruktion und Validierung verwendeten Risikofaktoren auf unsere Studienpopulation) also zu diskutieren. Der Umgang mit fehlenden Werten erfolgte in der vorliegenden Arbeit medizinisch wie statistisch möglichst sinnvoll und zurückhaltend (siehe Kapitel *Umgang mit fehlenden Werten*) um einen potenziellen Bias zu minimieren. Aus dem gleichen Grund wurde sich methodisch bewusst gegen statistische Verfahren zum empirischen Ersatz fehlender Werte entschieden.

„Der NEWS beinhaltet hauptsächlich Vitalzeichen, welche einfach und unkompliziert bettseitig erhoben werden können. Dies stellt im klinischen Alltag einen Vorteil gegenüber komplexeren Modellen dar. Die unterschiedlichen Leistungen der Modelle erklären sich möglicherweise auch über Unterschiede zwischen den Stammkohorten der Originalpublikationen und der vorliegenden Studienpopulation, v.a. hinsichtlich verschiedener Baseline-Charakteristika

(mittleres Alter, Anteil intensivmedizinisch versorgter Patienten, Anteil verstorbener Patienten) und epidemiologischer Konditionen (u.a. bezüglich der Gesundheitssysteme und der Triagenotwendigkeit) (Häger et al. 2022).

Liang et al. dokumentierten in der Entwicklung und Validierung des COVID-GRAM für die analysierten Studienkohorten ein mittleres Alter von 48.9 bzw. 48.2 Jahren und eine Letalität von 3.2% bzw. 1.1% (Liang et al. 2020). *Knight et al* (4C-Mortality Score) zeigten in einem ähnlichen Zeitraum der Pandemie (2020, Wuhan-Sequenz vorherrschend) in Großbritannien ein mittleres Alter von 73 bzw. 76 Jahren und eine Krankenhausletalität von 32.2% bzw. 30.1% (Knight et al. 2020). In der Tübinger Kohorte lag das mittlere Alter im betreffenden Zeitraum (Erste Kohorte der vorliegenden Studienpopulation) bei 67 Jahren und die Krankenhausletalität bei 17.2% (Häger et al. 2022). Wie bereits im Vorfeld erwähnt (siehe Kapitel COVID-19) ist besonders das Alter ein spezifischer und harter Risikofaktor (mit zunehmendem Alter steigende IFR) für einen kritischen COVID-19 Verlauf und muss vor diesem Hintergrund als ein wichtiger Einflussfaktor diskutiert werden (Candel et al. 2022; COVID-19 Forecasting Team 2022; Kluge et al. 2022; Meintrup et al. 2021). Die Bedeutung der Altersstruktur wird nicht nur in der steigenden Mortalität deutlich (sowohl von *Liang et al* als auch von *Knight et al* als Endpunkt gewählt), sondern auch in den COVID-19 spezifischen Scores (COVID-GRAM und 4C-Mortality Score) selbst, welche beide das Alter als Parameter beinhalten (Knight et al. 2020; Liang et al. 2020).

„Candel et al. konnten in einer kürzlich erschienen Arbeit zeigen, dass die Auswirkungen von pathologisch veränderten Vitalparametern auf die Mortalität von COVID-19 Patienten mit zunehmendem Alter steigen (Candel et al. 2022). Dies kann vor dem Hintergrund der vorherigen Ausführung besonders in Hinblick auf die Stammkohorte des COVID-GRAM mit einem mittleren Alter von 48.9 Jahren im Vergleich zu der vorliegenden Population mit einem mittleren Alter von 65 Jahren diskutiert werden“ (Häger et al. 2022).

An dieser Stelle sollte angemerkt werden, dass der *NEWS*, der *qSOFA* und der *CRB-65* weder spezifisch für COVID-19, noch in diesem Zusammenhang für die in der vorliegenden Arbeit gewählten Endpunkte entwickelt wurden (siehe Kapitel *Risikoscores*). Dies gilt eingeschränkt auch für den *4C-Score*, welcher ursprünglich lediglich für die Mortalitätsprädiktion von SARS-CoV-2 infizierten Patienten im Krankenhaus und nicht hinsichtlich einer Aufnahme auf die Intensivstation validiert wurde (Knight et al. 2020). Das in der vorliegenden Arbeit gewählte Studienziel eines Vergleichs der einzelnen Modelle hinsichtlich ihrer Prädiktionsfähigkeit (Häger et al. 2022) erforderte jedoch die Untersuchung in Hinblick auf einen gemeinsamen Endpunkt. Mit dem Ziel einer möglichst gemeinsamen Basis mit einer hohen Aussagekraft wurden aus diesem Grund sowohl die *Mortalität im Krankenhaus* als auch die *Aufnahme auf die Intensivstation* als Endpunkte der kritischen Erkrankung berücksichtigt. Beispielsweise wurde der *NEWS* mit dem Ziel der Initiierung einer zeitnahen klinischen Reaktion anhand objektiver Kriterien (The Royal College of Physicians 2012) entwickelt; Dennoch zeigte der *NEWS* eine nicht signifikant schlechtere und teils sogar bessere Prädiktionsfähigkeit als die COVID-19 spezifischen Modelle; besonders im Vergleich mit dem *COVID-GRAM*, welcher spezifisch für die in der vorliegenden Arbeit gewählten Endpunkte entwickelt und validiert wurde (Häger et al. 2022). Dies weist auf eine hohe Generalisierbarkeit des *NEWS* hin. Diese Annahme wird durch eine Arbeit aus dem Jahr 2017 unterstützt, welche für Infektionspatienten bzw. Patienten mit vermuteter Sepsis eine Überlegenheit des *NEWS* im Vergleich mit dem *qSOFA* in Hinblick auf die Endpunkte *Tod im Krankenhaus* und *Aufnahme auf die Intensivstation* nachweisen konnte (Churpek et al. 2017).

„Die Ergebnisse der vorliegenden Studie verdeutlichen weiterhin die Notwendigkeit einer Evaluation der Risikoscores in unterschiedlichen Settings. Wie bereits im Vorfeld beschrieben, zeigte der 4C-Score zwar höhere Prädiktionsfähigkeiten als der COVID-GRAM, zeigte sich jedoch dem NEWS nicht signifikant überlegen. Dies steht im Einklang mit einer italienischen Studie, welche ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen dem COVID-GRAM (AUC 0.785, 95% KI 0.723–0.838), dem 4C-Score (AUC 0.799, 95% KI 0.738–

0.851) und dem NEWS (AUC 0.764, 95% KI 0.700–0.819) in Bezug auf den Endpunkt *Tod im Krankenhaus aus allen Ursachen* zeigen konnte (Covino et al. 2021). In einer weiteren Arbeit konnte eine Überlegenheit des NEWS2 (wie bereits im Kapitel Risikoscores erwähnt: eine überarbeitete Version des in der vorliegenden Arbeit untersuchten NEWS, welche anstatt der Sauerstoffsättigung den Parameter *hyperkapnische respiratorische Insuffizienz* verwendet) gegenüber dem COVID-GRAM hinsichtlich der Vorhersage eines kritischen Erkrankungsverlaufs herausgearbeitet werden (AUC 0.87, 95% KI 0.80–0.93 für den NEWS2 und 0.77, 95% KI 0.68–0.85 für den COVID-GRAM) (Socio et al. 2021). Der CRB-65 Score und der qSOFA Score zeigten sich, als klinisch etablierte Modelle in der Risikostratifikation der ambulant erworbenen Pneumonie und der Sepsis dem NEWS in der Prädiktion eines kritischen COVID-19 Erkrankungsverlaufs signifikant unterlegen, was die spezifische Bedeutung eines Monitorings der Sauerstoffsättigung zusätzlich zu der Atemfrequenz hervorhebt. Einen Erklärungsansatz bietet hier das Phänomen der *silent hypoxemia*, einer *oligo- bis asymptomatischen Hypoxämie*, häufig ohne Anstieg der Atemfrequenz, welche als charakteristisch für schwere COVID-19 Verläufe gilt (Tobin et al. 2020)“ (Häger et al. 2022).

In einer weiteren Arbeit zeigten sich COVID-19 spezifische Modelle (COVID-GRAM, 4C-Score) den etablierten Modellen (CURB-65, qSOFA) allerdings in Hinblick auf ihre Prädiktionsfähigkeiten für den Endpunkt *Krankenhausletalität* nicht signifikant überlegen, in Hinblick auf den Endpunkt *Aufnahme auf die Intensivstation* zeigten alle untersuchten Modelle eher schlechte AUC-Werte (Lazar Neto et al. 2021). Eine Besonderheit dieser Studie ist der Vergleich von Studienpopulationen in Brasilien und Spanien mit jeweils unterschiedlichen Gesundheitssystemen und Pandemieerläufen, hier konnten vergleichbare Ergebnisse für beide Länder nachgewiesen werden (Lazar Neto et al. 2021).

Tatsächlich ist jedoch der Endpunkt *Aufnahme auf die Intensivstation* ein von verschiedenen und nicht immer einheitlichen Faktoren abhängiger Endpunkt, da die Kapazitäten der Intensivstation, Überwachungsmöglichkeiten auf den Normalstationen und nicht zuletzt krankenhausinterne Vorgaben hierfür entscheidend und nicht immer einheitlich sein könnten.

„Im Zuge der abnehmenden Mortalitäts- und Intensivaufnahmeraten verringerten sich auch die prädiktiven Fähigkeiten der Scores“ (Häger et al. 2022).

Methodisch muss hier die, bereits im Vorfeld erwähnte, große Anzahl fehlender Werte (besonders für den Parameter *Harnstoff*, siehe Kapitel *Umgang mit fehlenden Daten*) in der zweiten Kohorte diskutiert werden, welche einen potenziellen BIAS für das Analyseergebnis darstellt. Um einer Verzerrung der Analyseergebnisse vorzubeugen, wurde sich hinsichtlich dieser Problematik dennoch gegen einen Ersatz der fehlenden Werte durch statistische Verfahren oder andere Parameter entschieden. Wie bereits erwähnt, zeigte sich im Vergleich der pro Score eingeschlossenen Patientenpopulationen für den 4C-Score eine erhöhte Prävalenz der Endpunkte, während bei Betrachtung weiterer Charakteristika sowie zwischen den anderen Modellen kein statistisch signifikanter Unterschied nachgewiesen wurde (siehe Kapitel *Charakteristika eingeschlossener Patienten*). Ein Sektions-BIAS ist kann hier somit nicht ausgeschlossen werden. Grundsätzlich stellen die deutschlandweit niedrigen Zahlen für intensivstationäre Behandlung und Mortalität in späteren Stadien der Pandemie aus statistischer Sicht eine Störgröße dar. Je seltener der gewählte Endpunkt erreicht wird, desto schlechter sind die Vorhersagewerte des Modells und desto höhere Fallzahlen werden für eine sinnvolle Evaluation benötigt. Weitere, ggf. prospektive Studien wären hier wünschenswert.

Jedoch steht das Ergebnis im Einklang mit einer kanadischen Studie, welche ebenfalls für den 4C-Mortality Score eine im Vergleich zur ersten Welle (AUC 0.81, 95% KI 0.76-0.86) verringerte AUC in der zweiten (0.74, 95% KI 0.69-0.80) und dritten (0.76, 95% KI 0.69-0.83) Welle beobachten konnte (Jones et al. 2021). Diese wurde von den Autoren analog zur vorliegenden Arbeit im Sinne verbesserter Therapieoptionen, einer fortschreitenden Immunisierung der Bevölkerung durch Impfprogramme und dem Aufkommen neuer Varianten von SARS-CoV-2 diskutiert (Jones et al. 2021; Häger et al. 2022). Auch *de Vito et al* kommen in einer weiteren Arbeit (Evaluation des 4C-Mortality Scores für die *Omicron*-Variante) zu dem Schluss, dass verbesserte Therapieoptionen den Krankheitsverlauf und die Mortalität von COVID-19 stark modifizieren (Vito et al. 2023). Trotz eines eher geringen AUC-Wertes von 0.78 betrachten die Autoren

den 4C-Score dennoch als valides Modell in der COVID-19 Risikoprädiktion, diskutieren jedoch auch in dieser Arbeit die im Vergleich zu weiteren Studien (siehe Kapitel *Risikoscores*) unterschiedlichen Prädiktionsfähigkeiten des Scores im Sinne der Pandemieprogression (verbesserte Therapieoptionen, Effekt der Impfungen, Prävalenz neuer Virusvarianten) und empfehlen, neue Modelle in Erwägung zu ziehen (Vito et al. 2023).

„Aufgrund der geringen Fallzahl wurden in der dritten Kohorte die AUC und PR-AUC nicht kalkuliert, dennoch kann vermutet werden, dass sich der beobachtete Trend vor dem Hintergrund weiter fallender Mortalitäts- und Intensivaufnahmeraten fortsetzt. Eine weitere Evaluation der Risikostratifikation v.a. in Hinblick auf dynamische epidemiologische Entwicklungen ist also notwendig, besonders unter Berücksichtigung neuer Virusvarianten, Therapie- und Präventionsmöglichkeiten“ (Häger et al. 2022).

4.4 Schlussfolgerungen und Ausblick

“Interessanterweise zeigten sich die COVID-19 spezifischen Risikoscores COVID-GRAM und 4C-Mortality Score in einer hospitalisierten Kohorte dem NEWS v.a. in der Vorhersage eines Aufenthaltes auf der Intensivstation nicht überlegen, obwohl diese zusätzliche bestätigte Risikofaktoren für einen schweren COVID-19 Verlauf beinhalten. Als einfach handhabbarer, bettseitig einsetzbarer Score erwies sich der NEWS in der vorliegenden Studienpopulation als sinnvolles Modell zur Identifikation von Patienten mit einem Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf. Dies ist besonders im Kontext der Verhältnisse im klinischen Alltag eine wichtige Erkenntnis, vor deren Hintergrund der Einsatz des NEWS in der Risikostratifikation hospitalisierter Patienten diskutiert werden sollte. Abnehmende Aufnahmezeiten auf die Intensivstation sowie abnehmende Mortalitätsraten beeinflussten die prädiktiven Fähigkeiten der untersuchten Scores, sodass vor dem Hintergrund der dynamischen epidemiologischen Entwicklungen weitere Forschungen zu diesem Thema wünschenswert sind“ (Häger et al. 2022).

Im Sinne der einfachen Handhabbarkeit und Generalisierbarkeit im klinischen Alltag bei gleichzeitig hoher prognostischer Validität könnten auch „*Machine learning*“-Modelle zukünftig eine sinnvolle Ergänzung oder Alternative in der klinischen Risikoprädiktion darstellen. In einer aktuellen Arbeit zu diesem Thema konnten für ein solches Modell in Hinblick auf die Endpunkte *Aufnahme auf die Intensivstation* und *Krankenhausletalität* bei COVID-19 Patienten AUC-Werte von 0.821 bzw. 0.918 gezeigt werden (Wendland et al. 2023). Auch hier ist eine weitere Evaluation (ggf. im Vergleich mit klinischen Scores) wünschenswert, um unter dem Eindruck der in der Einleitung geschilderten Herausforderungen und Problematiken der COVID-19 Pandemie (Überlastung der Krankenhaus- und Intensivkapazitäten, provisorische Settings, unerfahrenes Personal) mit Blick auf zukünftige Szenarien (u.a. weitere Pandemien) eine bestmögliche personalisierte Risikoprädiktion zu gewährleisten.

4.5 Limitationen

„Aufgrund des retrospektiven Charakters der Studie mussten Patienten mit fehlenden Parametern ausgeschlossen werden, wodurch potenziell ein Bias hin zu schwerer erkrankten Patienten (bei denen mehr Parameter dokumentiert werden) erzeugt wird“ (Häger et al. 2022). Dieser Effekt könnte bei der Analyse des 4C-Score von Bedeutung gewesen sein, da in dem für diesen Score analysierten Patientenkollektiv eine erhöhte Prävalenz von Aufnahmen auf die Intensivstation und verstorbenen Patienten beobachtet wurde.

„Weiterhin war die Fallzahl in der dritten Kohorte kleiner als in den anderen Kohorten. Die Studie wurde an einem Universitätsklinikum (Krankenhaus der Maximalversorgung und Zentrum für ECMO-Therapie) durchgeführt, was einen möglichen Selektions-Bias darstellt. Da die Analyse bis zum Juni 2021 durchgeführt wurde finden die danach folgenden VOCs Delta und Omicron keine Berücksichtigung. Andererseits waren die Hospitalisierungs- und Intensivaufnahme sowie die Mortalität insbesondere mit der Omicron-Variante stetig rückläufig, sodass auch eine weitere Abnahme der Prädiktionsfähigkeiten der Scores postuliert werden kann. Die Stärke der

vorliegenden Studie liegt in dem umfassenden Vergleich mehrerer vielfach genutzter Scores in einer deutschen Population. Weiterhin wurde die Analyse unter Berücksichtigung der sich im Verlauf der Pandemie stetig ändernden epidemiologischen und therapeutischen Konditionen durchgeführt“ (Häger et al. 2022).

5 Zusammenfassung

In Teilen bereits publiziert:

Lukas Häger, Philipp Wendland, Stephanie Biergans, Simone Lederer, Marius de Arruda Botelho Herr, Christian Erhardt, Kristina Schmauder, Maik Kschischo, Nisar Peter Malek, Stefanie Bunk, Michael Bitzer, Beryl Primrose Gladstone und Siri Göpel (2022), ‘External Validation of COVID-19 Risk Scores during Three Waves of Pandemic in a German Cohort - A Retrospective Study’, Journal of Personalized Medicine, 12/11: 1775.

5.1 Deutsche Zusammenfassung

Design und Ziele: *„Im Zuge der COVID-19 Pandemie wurden eine Vielzahl von Scores entwickelt, um Patienten mit einem hohen Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf frühzeitig zu identifizieren. Allerdings ist nicht schlussendlich geklärt, inwiefern diese Modelle unter Berücksichtigung unterschiedlicher Populationen, klinischer Aspekte, Gesundheitssysteme und epidemiologischen Umständen übertrag- und generalisierbar sind. Das Ziel der vorliegenden Arbeit war ein Vergleich der Prädiktionsfähigkeiten von verschiedenen klinisch etablierten und COVID-19 spezifischen Scores für die Endpunkte Aufnahme auf die Intensivstation und Tod im Krankenhaus in einer deutschen Population in verschiedenen Stadien der COVID-19 Pandemie“ (Häger et al. 2022).*

Methodik: *„Die vorliegende monozentrische retrospektive Kohortenstudie schloss erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit einer COVID-19 Erkrankung am Universitätsklinikum Tübingen ein. Die prädiktive Validität des qSOFA, CRB-65, NEWS, COVID-GRAM und 4C-Mortality Scores wurde in drei verschiedenen*

Kohorten miteinander verglichen. Berücksichtigt wurden die erste Infektionswelle (bis zum 30. Juni 2020), die zweite Infektionswelle (1. July 2020 bis 7. März 2021) und die dritte Infektionswelle (8. März 2021 bis 30. Mai 2021). Die statistischen Vorhersagewerte, die ROC-AUC und die PR-AUC wurden unter Verwendung der DeLong'schen Methode und des Bootstrapping-Verfahrens ermittelt und miteinander verglichen“ (Häger et al. 2022).

Ergebnisse: *„Insgesamt wurden 347 Patienten in die Studie eingeschlossen, 153 (44.1%) waren weiblich, das mittlere Alter lag bei 65.4 Jahren (IQR 57.0-78.0). Von diesen wurden 82 Patienten (23.6%) auf die Intensivstation aufgenommen, 32 Patienten (9.2%) verstarben. Im Verlauf des Studienzeitraums konnte eine signifikante Reduktion der Aufnahmen auf die Intensivstation (p-Wert 0.002) und der Anzahl verstorbener Patienten (p-Wert 0.044) beobachtet werden. Der NEWS und der 4C-Mortality Score zeigten die höchste Prädiktionsfähigkeit für die genannten Endpunkte, sowohl der COVID-GRAM als auch der 4C-Score zeigten sich dem NEWS nicht überlegen. Im Verlauf des Studienzeitraums zeigte sich eine signifikante Verschlechterung der Prädiktionsfähigkeit von NEWS (p-Wert 0.011 für eine Aufnahme auf die Intensivstation) und 4C-Score (p-Wert 0.002 für eine Aufnahme auf die Intensivstation und 0.045 für Tod im Krankenhaus)“ (Häger et al. 2022).*

Schlussfolgerung: *„Die mit fortschreitender Pandemie rückläufigen Intensivaufnahmen und die geringere Mortalitätsrate verschlechterten die Prädiktionsfähigkeit der Scores. Besonders in Hinblick auf den dynamischen Charakter der Pandemie ist eine weitere und kontinuierliche Evaluation des Risikobewertung notwendig, auch unter Berücksichtigung neuer Behandlungs- und Präventionsmöglichkeiten. Der NEWS als einfach nutzbares bettseitiges Modell stellte sich als sinnvolles Instrument in der Risikoprädiktion heraus, während komplexere COVID-19 spezifische Scores sich nicht überlegen zeigten“ (Häger et al. 2022).*

5.2 Englische Zusammenfassung

Objective: “Several risk scores have been developed during the course of the COVID-19 pandemic to identify patients at risk for critical illness. However, the generalizability of these scores with regard to different populations, clinical settings, healthcare systems, and new epidemiological circumstances is unknown. The objective of our study was to compare frequently used scores and COVID-19 specific clinical scoring models in predicting ICU-stay and in-hospital mortality in a population with hospitalized COVID-19 patients during three waves of pandemic in Germany” (Häger et al. 2022).

Methods: “This monocentric retrospective cohort study included hospitalized adults (age ≥ 18) with COVID-19 diagnosis at University Hospital Tübingen. The predictive validity for the in-hospital mortality outcome and admission to intensive care unit of qSOFA, CRB-65, NEWS, COVID-GRAM and 4C-Mortality Score was compared in three different cohorts: the first wave (until June 30th, 2020), second wave (July 1st, 2020 to March 7th, 2021), and third wave (March 8th, 2021 to May 30th, 2021). In order to obtain the result discriminatory indices, area under the receiver operating characteristic curve (ROC-AUC) and area under the precision-recall curve (PR-AUC) are calculated and compared using DeLong’s method and a bootstrapping approach” (Häger et al. 2022).

Results: “A total of 347 patients were included during the study period, of whom 153 (44.1%) were female, mean age was 65.4 years (IQR 57.0-78.0). Overall 82 (23.6%) were admitted to the ICU, 32 patients (9.2%) died in hospital. During the study period the ICU-admission-rate and the hospital-mortality-rate significantly decreased (Bonferroni-Holm-adjusted p-values 0.002 for ICU admission and 0.044 for in-hospital mortality). Overall NEWS and 4C-Score performed best for the outcomes ICU admission and in-hospital mortality in COVID-19 patients. GRAM- and 4C-Score failed to show significant superiority compared to NEWS. The performance of NEWS significantly decreased during the progression of the pandemic (p-value of 0.011 for ICU admission), as well as the performance of 4C-Score (p-value of 0.002 for ICU-admission and of 0.045 for in-hospital mortality)” (Häger et al. 2022).

Conclusion: “Decreasing mortality rates and ICU-admission rates decreased the discriminatory ability of the scores. A further evaluation of risk assessment according to rapidly changing epidemiological circumstances would be needed, especially considering new treatment and prevention options. As an easy to use bedside scoring system, the NEWS-score has proven to be a useful tool to identify patients at risk for critical illness while more complex COVID-specific scores 4C and COVID-GRAM were not superior” (Häger et al. 2022).

6 Literaturverzeichnis

1. Abaleke, E., Abbas, M., Abbasi, S. et al. (2021), 'Azithromycin in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial', *The Lancet*, 397/10274: 605–612.
2. Ansems, K., Grundeis, F., Dahms, K. et al. (2021), 'Remdesivir for the treatment of COVID-19', *The Cochrane database of systematic reviews*, 8: CD014962.
3. Armiñanzas, C., Arnaiz de Las Revillas, F., Gutiérrez Cuadra, M. et al. (2021), 'Usefulness of the COVID-GRAM and CURB-65 scores for predicting severity in patients with COVID-19', *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*, 108: 282–288.
4. Asselah, T., Durantel, D., Pasmant, E. et al. (2021), 'COVID-19: Discovery, diagnostics and drug development', *Journal of hepatology*, 74/1: 168–184.
5. Badulak, J., Antonini, M. V., Stead, C. M. et al. (2021), 'Extracorporeal Membrane Oxygenation for COVID-19: Updated 2021 Guidelines from the Extracorporeal Life Support Organization', *ASAIO journal (American Society for Artificial Internal Organs : 1992)*, 67/5: 485–495.
6. Barbaro, R. P., MacLaren, G., Boonstra, P. S. et al. (2021), 'Extracorporeal membrane oxygenation for COVID-19: evolving outcomes from the international Extracorporeal Life Support Organization Registry', *Lancet (London, England)*, 398/10307: 1230–1238.
7. Beccia, F., Di Pilla, A., Causio, F. A. et al. (2022), 'Narrative Review of the COVID-19 Pandemic's First Two Years in Italy', *International journal of environmental research and public health*, 19/23.
8. Beigel, J. H., Tomashek, K. M., Dodd, L. E. et al. (2020), 'Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report', *The New England journal of medicine*, 383/19: 1813–1826.
9. Bertini, P., Guarracino, F., Falcone, M. et al. (2022), 'ECMO in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-analysis', *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*, 36/8 Pt A: 2700–2706.

10. Blümle, A., Lagrèze, W. A., and Motschall, E. (2019), 'Systematische Literaturrecherche in PubMed : Eine Kurzanleitung' [Systematic literature search in PubMed : A short introduction], Schmerz (Berlin, Germany), 33/1: 75–92.
11. Boehm, E., Kronig, I., Neher, R. A. et al. (2021), 'Novel SARS-CoV-2 variants: the pandemics within the pandemic', Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, 27/8: 1109–1117.
12. Brunkhorst, F. M., Weigand, M. A., Pletz, M. et al. (2020), 'S3-Leitlinie Sepsis – Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge : Langfassung' [S3 Guideline Sepsis-prevention, diagnosis, therapy, and aftercare : Long version], Medizinische Klinik, Intensivmedizin und Notfallmedizin, 115/Suppl 2: 37–109.
13. Candel, B. G., Duijzer, R., Gaakeer, M. I. et al. (2022), 'The association between vital signs and clinical outcomes in emergency department patients of different age categories', Emergency medicine journal : EMJ, 2022.
14. Carpenter, J., and Bithell, J. (2000), 'Bootstrap confidence intervals: when, which, what? A practical guide for medical statisticians', Statist. Med., 19/9: 1141–1164.
15. Cavalcanti, A. B., Zampieri, F. G., Rosa, R. G. et al. (2020), 'Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19', The New England journal of medicine, 383/21: 2041–2052.
16. Churpek, M. M., Snyder, A., Han, X. et al. (2017), 'Quick Sepsis-related Organ Failure Assessment, Systemic Inflammatory Response Syndrome, and Early Warning Scores for Detecting Clinical Deterioration in Infected Patients outside the Intensive Care Unit', American journal of respiratory and critical care medicine, 195/7: 906–911.
17. COVID-19 Excess Mortality Collaborators (2022), 'Estimating excess mortality due to the COVID-19 pandemic: a systematic analysis of COVID-19-related mortality, 2020-21', Lancet (London, England), 399/10334: 1513–1536.
18. COVID-19 Forecasting Team (2022), 'Variation in the COVID-19 infection–fatality ratio by age, time, and geography during the pre-vaccine era: a systematic analysis', The Lancet, 2022.

19. Covino, M., Matteis, G. de, Burzo, M. L. et al. (2021), 'Predicting In-Hospital Mortality in COVID-19 Older Patients with Specifically Developed Scores', *Journal of the American Geriatrics Society*, 69/1: 37–43.
20. Covino, M., Sandroni, C., Santoro, M. et al. (2020), 'Predicting intensive care unit admission and death for COVID-19 patients in the emergency department using early warning scores', *Resuscitation*, 156: 84–91.
21. Cram, P., Anderson, M. L., and Shaughnessy, E. E. (2020), 'All Hands on Deck: Learning to "Un-specialize" in the COVID-19 Pandemic', *Journal of hospital medicine*, 15/5: 314–315.
22. Davison, A. C., and Hinkley, D. V. (1999), *Bootstrap methods and their applications* (Cambridge series in statistical and probabilistic mathematics; repr, Cambridge: Cambridge Univ. Press).
23. Delgado-Rodríguez, M., and Llorca, J. (2004), 'Bias', *Journal of epidemiology and community health*, 58/8: 635–641.
24. DeLong, E. R., DeLong, D. M., and Clarke-Pearson, D. L. (1988), 'Comparing the Areas under Two or More Correlated Receiver Operating Characteristic Curves: A Nonparametric Approach', *Biometrics*, 44/3: 837.
25. Doğanay, F., and Ak, R. (2021), 'Performance of the CURB-65, ISARIC-4C and COVID-GRAM scores in terms of severity for COVID-19 patients', *International journal of clinical practice*, 75/10: e14759.
26. Elm, E. von, Altman, D. G., Egger, M. et al. (2007), 'The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies', *The Lancet*, 370/9596: 1453–1457.
27. Eriksen, M. B., and Frandsen, T. F. (2018), 'The impact of patient, intervention, comparison, outcome (PICO) as a search strategy tool on literature search quality: a systematic review', *Journal of the Medical Library Association : JMLA*, 106/4: 420–431.
28. Evans, L., Rhodes, A., Alhazzani, W. et al. (2021), 'Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021', *Critical care medicine*, 49/11: e1063-e1143.

29. Ewig, S., Kolditz, M., Pletz, M. et al. (2021), 'Behandlung von erwachsenen Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie – Update 2021' [Management of Adult Community-Acquired Pneumonia and Prevention - Update 2021 - Guideline of the German Respiratory Society (DGP), the Paul-Ehrlich-Society for Chemotherapy (PEG), the German Society for Infectious Diseases (DGI), the German Society of Medical Intensive Care and Emergency Medicine (DGIIIN), the German Viological Society (DGV), the Competence Network CAPNETZ, the German College of General Practitioners and Family Physicians (DEGAM), the German Society for Geriatric Medicine (DGG), the German Palliative Society (DGP), the Austrian Society of Pneumology Society (ÖGP), the Austrian Society for Infectious and Tropical Diseases (ÖGIT), the Swiss Respiratory Society (SGP) and the Swiss Society for Infectious Diseases Society (SSI)], *Pneumologie* (Stuttgart, Germany), 75/9: 665–729.
30. Gidari, A., Socio, G. V. de, Sabbatini, S. et al. (2020), 'Predictive value of National Early Warning Score 2 (NEWS2) for intensive care unit admission in patients with SARS-CoV-2 infection', *Infectious diseases (London, England)*, 52/10: 698–704.
31. Gottlieb, R. L., Vaca, C. E., Paredes, R. et al. (2022), 'Early Remdesivir to Prevent Progression to Severe Covid-19 in Outpatients', *The New England journal of medicine*, 386/4: 305–315.
32. Gude-Sampedro, F., Fernández-Merino, C., Ferreiro, L. et al. (2021), 'Development and validation of a prognostic model based on comorbidities to predict COVID-19 severity: a population-based study', *International journal of epidemiology*, 50/1: 64–74.
33. Hadley, W. (2016), *Ggplot2: Elegant graphics for data analysis (Use R!; Second edition*, Switzerland: Springer).
34. Häger, L., Wendland, P., Biergans, S. et al. (2022), 'External Validation of COVID-19 Risk Scores during Three Waves of Pandemic in a German Cohort—A Retrospective Study', *JPM*, 12/11: 1775.
35. Harvey, W. T., Carabelli, A. M., Jackson, B. et al. (2021), 'SARS-CoV-2 variants, spike mutations and immune escape', *Nature reviews. Microbiology*, 19/7: 409–424.
36. Hecker, M., Sommer, N., Tello, K. et al. (2018), 'Ambulant erworbene Pneumonie' [Community-acquired pneumonia], *Medizinische Klinik, Intensivmedizin und Notfallmedizin*, 113/4: 313–324.

37. Hippisley-Cox, J., Coupland, C. A., Mehta, N. et al. (2021), 'Risk prediction of covid-19 related death and hospital admission in adults after covid-19 vaccination: national prospective cohort study', *BMJ (Clinical research ed.)*, 374: n2244.
38. Hoang, V.-T., Colson, P., Levasseur, A. et al. (2021), 'Clinical outcomes in patients infected with different SARS-CoV-2 variants at one hospital during three phases of the COVID-19 epidemic in Marseille, France', *Infection, genetics and evolution : journal of molecular epidemiology and evolutionary genetics in infectious diseases*, 95: 105092.
39. Horby, P., Lim, W. S., Emberson, J. R. et al. (2021), 'Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19', *The New England journal of medicine*, 384/8: 693–704.
40. Hu, B., Guo, H., Zhou, P. et al. (2021), 'Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19', *Nature reviews. Microbiology*, 19/3: 141–154.
41. Jones, A., Pitre, T., Juneke, M. et al. (2021), 'External validation of the 4C mortality score among COVID-19 patients admitted to hospital in Ontario, Canada: a retrospective study', *Scientific reports*, 11/1: 18638.
42. Kanczkowski, W., Evert, K., Stadtmüller, M. et al. (2022), 'COVID-19 targets human adrenal glands', *The lancet. Diabetes & endocrinology*, 10/1: 13–16.
43. Karagiannidis, C., Mostert, C., Hentschker, C. et al. (2020), 'Case characteristics, resource use, and outcomes of 10 021 patients with COVID-19 admitted to 920 German hospitals: an observational study', *The Lancet Respiratory Medicine*, 8/9: 853–862.
44. Karagiannidis, C., Windisch, W., McAuley, D. F. et al. (2021), 'Major differences in ICU admissions during the first and second COVID-19 wave in Germany', *The Lancet Respiratory Medicine*, 9/5: e47-e48.
45. Khan, M., Khan, H., Khan, S. et al. (2020), 'Epidemiological and clinical characteristics of coronavirus disease (COVID-19) cases at a screening clinic during the early outbreak period: a single-centre study', *Journal of medical microbiology*, 69/8: 1114–1123.
46. Kluge, S., Janssens, U., Welte, T. et al. (2022), 'S3-Leitlinie - Empfehlungen zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19' <https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/113001LGI_S3_Empfehlungen-zur-stationaeren-Therapie-von-Patienten-mit-COVID-19_2022-03.pdf>, updated 28 Feb 2022, accessed 14 Apr 2022.

47. Knight, S. R., Ho, A., Pius, R. et al. (2020), '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 (Clinical research ed.)*, 370: m3339.
48. Kottas, M., Kuss, O., and Zapf, A. (2014), 'A modified Wald interval for the area under the ROC curve (AUC) in diagnostic case-control studies', *BMC medical research methodology*, 14: 26.
49. Lazar Neto, F., Marino, L. O., Torres, A. et al. (2021), 'Community-acquired pneumonia severity assessment tools in patients hospitalized with COVID-19: a validation and clinical applicability study', *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 27/7: 1037.e1-1037.e8.
50. Liang, W., Liang, H., Ou, L. et al. (2020), 'Development and Validation of a Clinical Risk Score to Predict the Occurrence of Critical Illness in Hospitalized Patients With COVID-19', *JAMA internal medicine*, 180/8: 1081–1089.
51. Lim, W. S., van der Eerden, M. M., Laing, R. et al. (2003), 'Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study', *Thorax*, 58/5: 377–382.
52. Long, B., Carius, B. M., Chavez, S. et al. (2022), 'Clinical update on COVID-19 for the emergency clinician: Presentation and evaluation', *The American journal of emergency medicine*, 54: 46–57.
53. Meintrup, D., Borgmann, S., Seidl, K. et al. (2021), 'Specific Risk Factors for Fatal Outcome in Critically Ill COVID-19 Patients: Results from a European Multicenter Study', *Journal of clinical medicine*, 10/17.
54. Oh, D.-Y., Böttcher, S., Kröger, S. et al. (2021), 'SARS-CoV-2-Übertragungswege und Implikationen für den Selbst- und Fremdschutz' [SARS-CoV-2 transmission routes and implications for self- and non-self-protection], *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz*, 64/9: 1050–1057.
55. Peng, X., Subbe, C. P., Zhang, L. et al. (2020), 'NEWS can predict deterioration of patients with COVID-19', *Resuscitation*, 152: 26–27.
56. Robin, X., Turck, N., Hainard, A. et al. (2011), 'pROC: an open-source package for R and S+ to analyze and compare ROC curves', *BMC bioinformatics*, 12: 77.

57. Saito, T., and Rehmsmeier, M. (2017), 'Precrec: fast and accurate precision-recall and ROC curve calculations in R', *Bioinformatics* (Oxford, England), 33/1: 145–147.
58. Satici, C., Demirkol, M. A., Sargin Altunok, E. et al. (2020), 'Performance of pneumonia severity index and CURB-65 in predicting 30-day mortality in patients with COVID-19', *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*, 98: 84–89.
59. Schilling, J., Buda, S., Fischer, M. et al. (2021), 'Retrospektive Phaseneinteilung der COVID-19-Pandemie in Deutschland bis Februar 2021', Robert-Koch-Institut 2021. <https://dx.doi.org/10.25646/8149>
60. Schmid-Küpke, N. K., Neufeind, J., Wichmann, O. et al. (2022), 'COVIMO. COVID-19 vaccination rate monitoring in Germany' <<https://www.rki.de/EN/Content/infections/epidemiology/outbreaks/COVID-19/projects/covimo.html>>, updated 22 Apr 2022, accessed 28 Apr 2022.
61. Seymour, C. W., Liu, V. X., Iwashyna, T. J. et al. (2016), 'Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)', *JAMA*, 315/8: 762–774.
62. Sharma, A., Ahmad Farouk, I., and Lal, S. K. (2021), 'COVID-19: A Review on the Novel Coronavirus Disease Evolution, Transmission, Detection, Control and Prevention', *Viruses*, 13/2.
63. Siddiqi, H. K., and Mehra, M. R. (2020), 'COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal', *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation*, 39/5: 405–407.
64. Socio, G. V. de, Gidari, A., Sicari, F. et al. (2021), 'National Early Warning Score 2 (NEWS2) better predicts critical Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) illness than COVID-GRAM, a multi-centre study', *Infection*, 49/5: 1033–1038.
65. Tao, K., Tzou, P. L., Nouhin, J. et al. (2021), 'The biological and clinical significance of emerging SARS-CoV-2 variants', *Nature reviews. Genetics*, 22/12: 757–773.
66. The Royal College of Physicians (2012), 'National Early Warning Score (NEWS): Standardising the assessment of acute-illness severity in the NHS', London: Royal College of Physicians

67. Tobin, M. J., Laghi, F., and Jubran, A. (2020), 'Why COVID-19 Silent Hypoxemia Is Baffling to Physicians', *American journal of respiratory and critical care medicine*, 202/3: 356–360.
68. Vito, A. de, Colpani, A., Saderi, L. et al. (2023), 'Is the 4C Score Still a Valid Item to Predict In-Hospital Mortality in People with SARS-CoV-2 Infections in the Omicron Variant Era?', *Life (Basel, Switzerland)*, 13/1.
69. Wagner, C., Griesel, M., Mikolajewska, A. et al. (2021), 'Systemic corticosteroids for the treatment of COVID-19', *The Cochrane database of systematic reviews*, 8: CD014963.
70. Watson, O. J., Barnsley, G., Toor, J. et al. (2022), 'Global impact of the first year of COVID-19 vaccination: a mathematical modelling study', *The Lancet. Infectious diseases*, 22/9: 1293–1302.
71. Wendland, P., Schmitt, V., Zimmermann, J. et al. (2023), 'Machine learning models for predicting severe COVID-19 outcomes in hospitals', *Informatics in medicine unlocked*, 37: 101188.
72. Wiedemann, D., Bernardi, M. H., Distelmaier, K. et al. (2020), 'Empfehlungen für ECMO bei COVID-19-Patienten: Consensus Paper zur Extrakorporalen Membranoxygenierung der Medizinischen Universität Wien' [Recommendations for Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO) in COVID-19 Patients], *Wiener klinisches Magazin : Beilage zur Wiener klinischen Wochenschrift*, 23/4: 168–173.
73. Zhou, F., Yu, T., Du, R. et al. (2020), 'Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study', *The Lancet*, 395/10229: 1054–1062.

7 Erklärung zum Eigenanteil

Die vorliegende Arbeit wurde in der *Klinik für Innere Medizin I* des *Universitätsklinikums Tübingen* (UKT) unter Betreuung von Dr. med. Siri Göpel (Betreuerin, Oberärztin Klinik für Innere Medizin I) und Prof. Dr. med. Michael Bitzer (Doktorvater, stellvertretender ärztlicher Direktor der Klinik für Innere Medizin I) durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte durch mich unter Betreuung von Dr. med. Siri Göpel und Prof. Dr. med. Michael Bitzer. Die Durchführung der Studie erfolgte durch mich in Zusammenarbeit mit Dr. Primrose Beryl (Epidemiologin, Innere Medizin I), Dr. Stephanie Biergans (Bioinformatikerin, Medizinisches Datenintegrationszentrum), Simone Lederer (Bioinformatikerin, Medizinisches Datenintegrationszentrum), Marius Herr (Bioinformatiker, Medizinisches Datenintegrationszentrum), Christian Erhardt (Bioinformatiker, Medizinisches Datenintegrationszentrum), Dr. Kristina Schmauder (Studienbeauftragte Ärztin, Institut für medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene), Philipp Wendland (Bioinformatiker, Rhein-Ahr Campus Remagen) und dem Studienteam der Klinik für Innere Medizin I. Die Dokumentation der Patientendaten wurden von mir in Zusammenarbeit mit weiteren Studenten und dem Studienteam der Klinik für Innere Medizin I durchgeführt. Die retrospektive Kalkulation der Scores wurde durch Simone Lederer unter medizinischer Beratung durch mich und nach dem von mir entwickelten Studienprotokoll durchgeführt. Die statistische Auswertung erfolgte in Absprache mit Frau Dr. med. Siri Göpel durch mich, Philipp Wendland (externer statistischer Berater vom Rhein-Ahr Campus Remagen), Dr. Primrose Beryl, Dr. Stephanie Biergans, Simone Lederer und Marius Herr unter medizinischer Beratung durch mich und nach dem von mir entwickelten Studienprotokoll. Die Erstellung des Publikationsmanuskriptes sowie des Kongress-Vortrages erfolgte durch mich unter Betreuung von Dr. med. Siri Göpel und Dr. Primrose Beryl.

An der Publikation der Forschungsergebnisse waren folgende Personen beteiligt: Lukas Häger, Philipp Wendland, Stephanie Biergans, Simone Lederer, Marius de Arruda Botelho Herr, Christian Erhardt, Kristina Schmauder, Maik Kschischo,

Nisar Peter Malek, Stefanie Bunk, Michael Bitzer, Beryl Primrose Gladstone und Siri Göpel. Ich versichere, das vorliegende Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den 26.05.2023

Lukas Häger

8 Veröffentlichungen

Wie bereits im Vorwort erwähnt, wurden Teile der vorliegenden Dissertationsschrift bereits in folgenden Publikationen veröffentlicht:

1. Artikel am 28.10.2022 im Journal of Personalized Medicine

Lukas Häger, Philipp Wendland, Stephanie Biergans, Simone Lederer, Marius de Arruda Botelho Herr, Christian Erhardt, Kristina Schmauder, Maik Kschischo, Nisar Peter Malek, Stefanie Bunk, Michael Bitzer, Beryl Primrose Gladstone und Siri Göpel (2022), 'External Validation of COVID-19 Risk Scores during Three Waves of Pandemic in a German Cohort - A Retrospective Study', JPM, 12/11: 1775.

2. Kongressvortrag am 18.06.2021 auf dem 15. Kongress für Infektionskrankheiten und Tropenmedizin vom 16. bis zum 19. Juni 2021

Lukas Häger, Primrose Gladstone Beryl, Stephanie Biergans, Simone Lederer, Marius Herr, Christian Erhardt, Kristina Schmauder, Michael Bitzer und Siri Göpel 'NEWS in COVID-19 risk scores – Validation and comparison of international risk scores in a German cohort' KIT 2021, Kongressvortrag Nr. FV47

Danksagung

Ich möchte mich an dieser Stelle bei allen Menschen bedanken, welche mich unermüdlich bei der Erstellung dieser Arbeit unterstützt haben.

Besonderer Dank gilt meiner Familie, welche mir immer mit Rat und Tat zur Seite steht und die mich in allen Phasen meines Lebens begleitet, mir Zuversicht und Vertrauen gibt und immer einen sicheren Hafen bietet. Selbiges gilt für meine Freundin, welche immer an meiner Seite ist, eine wunderbare Korrektorin der englischen Sprache und unermüdliche Motivatorin.

Einen großen Beitrag geleistet hat auch meine Betreuerin Frau Dr. Siri Göpel, welche mir die vorliegende Arbeit ermöglichte, mich immer wieder auf den richtigen Weg führte und unermüdlich mit mir am Erreichen unserer Ziele arbeitete. Dank gilt auch Philipp Wendland, welcher sich in einer schwierigen Phase der Arbeit bereit erklärte uns zu unterstützen.

Zu guter Letzt möchte ich mich auch bei allen anderen Autoren und dem Studienteam der Klinik für Innere Medizin I bedanken, welche an dieser Stelle nicht explizit genannt werden, ohne deren Unterstützung diese Arbeit jedoch nicht möglich gewesen wäre.