

Aus der Klinik für Innere Medizin V

Pneumologie, Allergologie, Beatmungs- und Umweltmedizin

Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar

Direktor: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Robert Bals

# **TRAIL und IP-10 als Prädiktor für die Verlaufsschwere einer COVID-19 Infektion auf Intensivstation**

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der medizinischen Fakultät der Universität des Saarlandes

2022

vorgelegt von Guy Mirko Danziger

geboren am 12.02.1978 in Mayen

# Inhalt

1 Zusammenfassung.....	1
2 Einleitung .....	5
2.1 Überblick Coronaviren .....	5
2.2 SARS – CoV-2.....	6
2.3 Biomarker .....	8
2.3.1 TNF-related-apoptosis-inducing-ligand (TRAIL) .....	8
2.3.2 Interferon-gamma-induced-protein (IP-10, CXCL10).....	8
2.4 Simplified Acute Physiology Score (SAPS).....	9
3 Material und Methodik .....	11
3.1 Design.....	11
3.2 Patientenkollektiv/ Einschlusskriterien .....	11
3.3 Datensammlung .....	11
3.4 Analyse .....	11
4 Ergebnisse.....	12
4.1 Patientencharakteristika.....	12
4.2 Ergebnisse zu IP-10 und den Endpunkten „verstorben“ versus „ICU Entlassung“.....	14
4.3 Ergebnisse zu TRAIL und den Endpunkten „verstorben“ versus „ICU Entlassung“ .....	16
4.4 Ergebnisse zu IP-10 und „ECMO Therapie“ .....	18
4.5 Ergebnisse zu TRAIL und ECMO Therapie.....	20
4.6 Ergebnisse zur Korrelation von IP-10 und TRAIL in der Gruppe der entlassenen Patienten mit der „Beatmungsdauer“, den „Intensivtherapietagen“, und der „Hospitalisierungszeit“.....	22
4.7 Ergebnisse zur Korrelation von TRAIL und IP-10 mit dem SAPS II Score .....	34
4.8 Einfluss einzelner Patientencharakteristika auf die Endpunkte „verstorben“, „ECMO Therapie“ und „Beatmung“ .....	35
5 Diskussion .....	36
5.1 Diskussion zu IP-10 und dem Endpunkt „verstorben“ .....	36
5.2 Diskussion zu TRAIL und dem Endpunkt „verstorben“ .....	36
5.3 Diskussion zu IP-10/ TRAIL und dem Endpunkt „ECMO Therapie“ .....	37
5.4 Diskussion zur Korrelation von IP-10 und TRAIL in der Gruppe der entlassenen Patienten mit den „Intensivtherapietagen“, der „Beatmungsdauer“ und der „Hospitalisierungszeit“.....	37
5.5 Diskussion zur Korrelation von TRAIL und IP-10 mit dem SAPS II Score.....	38
5.6 Diskussion zu Einfluss einzelner Patientencharakteristika auf die Endpunkte „verstorben“, „ECMO Therapie“ und „Beatmung“ .....	38
5.7 Allgemeine Limitationen der Studie.....	38
6 Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen.....	40

7 Abkürzungsverzeichnis.....	42
8 Literaturverzeichnis.....	43
9 Lebenslauf.....	47
10 Publikation.....	48
11 Eidesstattliche Versicherung.....	49

# 1 Zusammenfassung

## Hintergrund und Ziele

Die Vorhersage der Verlaufsschwere einer COVID-19 Infektion mittels Biomarkern wie interferon-gamma-induced-protein (IP-10) und TNF-related-apoptosis-inducing-ligand (TRAIL) könnte ein hilfreiches Mittel sein um Risikopatienten zu detektieren und ggf. frühzeitig einer Therapie z.B. mit monoklonalen Antikörpern zukommen zu lassen. Andererseits könnten unnötige Therapien verhindert und damit Ressourcen gespart werden.

## Methoden

In dieser prospektiven Studie wurde der Serumspiegel von TRAIL und IP-10 gemessen und deren Korrelation mit Verlaufsschwere („Beatmungsdauer“, „ICU Behandlungstage“ und „Krankenhaustage“, „ECMO Therapie“ vs. „non ECMO“) und Outcome („Versterben“ vs. „ICU Entlassung“) der Patienten untersucht. Außerdem wurde die Korrelation der beiden Biomarker mit dem SAPS II Score betrachtet.

## Ergebnisse

Insgesamt wurden 365 Messungen bei 22 Intensivpatienten (mittleres Alter 63,5, 13,6 % weiblich) der ersten COVID-19 Welle von März 2020 bis Mai 2020 durchgeführt. Relevante signifikante Korrelationen bestanden für IP-10 Werte und dem Endpunkt „verstorben“ (IP-10 Initialwert  $p=0,003$  / IP-10 Mittelwert  $p=0,002$  / IP-10 Maximalwertmessung  $p<0,001$ ), sowie signifikante starke Korrelation der TRAIL Werte mit „Beatmungsdauer“, „ICU Therapietage“ und der „Krankenhausverweildauer“ (Beatmungstage: TRAIL Initialwert (Spearman  $-0,562$ ,  $p=0,037$ ) TRAIL Mittelwert (Spearman  $-0,597$ ,  $p<0,024$ ) TRAIL Minimalwertmessung (Spearman  $-0,786$ ,  $p<0,001$ ), ICU Therapietage: TRAIL Initialwert (Spearman  $-0,598$ ,  $p<0,024$ ) TRAIL Mittelwert (Spearman  $-0,607$ ,  $p<0,021$ ) TRAIL Minimalwertmessung (Spearman  $-0,790$ ,  $p<0,001$ ), Krankenhausverweildauer: TRAIL Initialwert (Spearman  $-0,606$ ,  $p<0,022$ ) TRAIL Mittelwert (Spearman  $-0,657$ ,  $p<0,011$ ) TRAIL Minimalwertmessung (Spearman  $-0,780$ ,  $p<0,001$ ). TRAIL korrelierte moderat (Spearman  $-0,367$ ,  $p<0,001$ ) und IP-10 schwach (Spearman  $-0,1,88$ ,  $p<0,001$ ). mit den SAPS II Werten.

## Schlussfolgerung

Unter Berücksichtigung der erheblichen Limitationen der Studie zeigt sich IP-10, wie auch schon in anderen Studien gezeigt, als möglicher Prädiktor eines schlechten Outcomes einer COVID-19 Infektion. TRAIL erweist sich wiederum als möglicher Prädiktor der Infektionsverlaufsschwere („Beatmungsdauer“, „ICU Therapiedauer“ und

## 1 Zusammenfassung

„Krankenhausverweildauer“). Beide Biomarker korrelieren mit dem vorhergesagten Mortalitätsrisiko durch den SAPS II Score.

## **TRAIL and IP-10 as predictors of course severity a COVID-19 infection in intensive care unit**

### **Abstract**

Predicting the severity of COVID-19 infection using biomarkers such as interferon-gamma-induced protein (IP-10) and TNF-related-apoptosis-inducing-ligand (TRAIL) could be a helpful means of detecting high-risk patients and, if necessary, providing them with therapy e.B: with monoclonal antibodies at an early stage. On the other hand, unnecessary therapies could be prevented and resources saved.

### **Methods**

In this prospective study, serum levels of TRAIL and IP-10 were measured and their correlation with patient severity („duration of ventilation“, „ICU treatment days“ and „hospital days“, „ECMO therapy“ versus „non-ECMO“) and outcome („death“ vs. „ICU discharge“) of patients was investigated. In addition, the correlation of the two biomarkers with the SAPS II Score was considered.

### **Results**

A total of 365 measurements were taken on 22 intensive care patients (mean age 63.5, 13.6% female) of the first COVID-19 wave from March 2020 to May 2020. Relevant significant correlations existed for IP-10 values and the endpoint „deceased“ (IP-10 initial value  $p=0.003$  / IP-10 mean  $p=0.002$  / IP-10 maximum value measurement  $p<0.001$ ), as well as significant strong correlation of TRAIL values with „ventilation duration“, „ICU therapy days“ and „hospital length of stay“ (Ventilation days: TRAIL initial value (Spearman  $-0.562$ ,  $p=0.037$ ) TRAIL mean value (Spearman  $-0.597$ ,  $p<0.024$ ) TRAIL minimum value measurement (Spearman  $-0.786$ ,  $p<0.001$ ), ICU therapy days: TRAIL initial value (Spearman  $-0.598$ ,  $p<0.024$ ) TRAIL mean value (Spearman  $-0.607$ ,  $p<0.021$ ) TRAIL minimum value measurement (Spearman  $-0.790$ ,  $p<0.001$ ), Hospital length: TRAIL initial value (Spearman  $-0.606$ ,  $p<0.022$ ) TRAIL mean value (Spearman  $-0.657$ ,  $p<0.011$ ) TRAIL minimum value measurement (Spearman  $-0.780$ ,  $p<0.001$ ). TRAIL correlated moderately (Spearman  $-0.367$ ,  $p<0.001$ ) and IP-10 weak (Spearman  $-0.188$ ,  $p<0.001$ ). with the SAPS II values.

### **Conclusions**

Taking into account the considerable limitations of the study, IP-10, as already shown in other studies, is a possible predictor of a poor outcome of a COVID-19 infection. TRAIL, in turn, as a predictor of the severity of the course of infection („duration of ventilation“, „ICU duration of

## 1 Zusammenfassung

therapy“ and „length of hospital stay“). Both biomarkers correlate with the predicted mortality risk from the SAPS II Score.

## 2 Einleitung

Bis dato stellt die COVID-19 Pandemie, das Gesundheitssystem vor eine große Herausforderung [1]. Trotz nachlassender Zahlen an schweren Krankheitsverläufen, könnten die mässig voranschreitenden Impfkampagnen [2], die nicht zu unterschätzende Zahl an Impfdurchbrüchen [3] und kommende Virusvarianten [4] auch in Zukunft relevante Probleme darstellen.

Ziel dieser Arbeit war es in dem intensivmedizinischen Patientenkollektiv der ersten COVID - 19 Welle vom März 2020 bis Mai 2020 zwei immunbasierte Marker zu untersuchen, die einen Prädiktor für die Verlaufsschwere einer COVID - 19 Infektion darstellen könnten und mit deren Hilfe Patienten mit potentiell schweren Krankheitsverläufen frühzeitig identifiziert werden können.

### 2.1 Überblick Coronaviren

Coronaviren sind Angehörige der Familie der Coronaviridae (Ordnung: Nidovirale, Unterordnung Cornidovirineae, Bereich: Riboviria). In der größten Unterfamilie (Orthocoronavirinae) unterscheidet man die Gattungen Alpha-, Beta-, Delta und Gammacoronaviren. Während Alpha- und Betacoronaviren ausschließlich Säugetiere infizieren können, treten Infektionen mit Delta – und Gammacoronaviren auch bei Vögeln auf. Die, seit Mitte des vergangenen Jahrhunderts bekannten humanpathogenen Virusarten, sind aus der Gattung der Alpha – und Betacoronaviren [1]. Zu den bekanntesten zählen SARS- und MERS-CoV, welche der Beta-Gattung zu zuordnen sind, ebenso wie seit 2020 SARS CoV [2].

Bei den Coronaviren handelt es sich um behüllte, positiv polarisierte, einzelsträngige RNA-Viren mit einer Größe zwischen 80 und 140nm und einem Genom aus 30 Kilobasenpaaren. Sie besitzen die Möglichkeit sich, durch homologe Rekombination schnell zu mutieren und sich somit veränderten epidemiologischen Gegebenheiten anzupassen [3, 4]. Durch die Fähigkeit die Speziesbarriere zu überspringen kam es wiederholt zu Infektionen in Schweinenutztiereanlagen und bei Hunden [4]. Als überwiegende Reservoir sind v.a. Fledermäuse, Vögel und Kamele zu nennen [5].

Bis Ende der neunziger Jahre des vergangenen Jahrhunderts waren Coronaviren eher für milde, erkältungsähnliche Verläufe bekannt [2]; Jedoch häuften sich die Fallberichte von schweren Krankheitsverläufen mit Pneumonie, ARDS und Multiorganversagen. Der erste epidemische Ausbruch wurde im Jahre 2002 dokumentiert. Ausbreitend von der Provinz

## 2 Einleitung

Guangdong im südlichen China über 29 Länder, kam es zu 916 Todesfällen [6]. Die Übertragung ging in diesem Fall von Katzen und Waschbeeren auf den Menschen über [5].

2012 kam es zu einem MERS-CoV Ausbruch in Saudi - Arabien, durch die Übertragung von Kamelen auf den Menschen [7]. In 7 Jahren, zwischen 2012 und 2019 sind 2500 Fälle dokumentiert. Es zeigte sich hier eine Mortalität von 35% [<https://www.who.int/news/item/08-07-2019-worldwide-reduction-in-mers-cases-and-deaths-since-2016>].

### **2.2 SARS – CoV-2**

SARS – Cov-2 ist ein Betacoronavirus und wird hauptsächlich durch Tröpfchen und Aerosole über die Luft übertragen; Dementsprechend ist die Übertragung von Abstand, Raumgröße Luftfeuchtigkeit und Temperatur abhängig [8]. Die Kontaktübertragung kann vor allem im Umgebungsbereich von infektiösen Patienten eine Rolle spielen, da der Virus eine gewisse Zeit auf Oberflächen überleben kann [9]. Eine fäkal-orale Übertragung ist noch nicht abschließend geklärt [10].

Der Eindringmechanismus in die Wirtszelle ist an das membrangebundene Enzym ACE als Rezeptor geknüpft, mit dem das virusmembrangebundene Spikeprotein über die Rezeptor-binding –domain (RBD) eine Verbindung eingeht. Diese Verbindung bedarf zusätzlich der Assistenz verschiedener zellulärer Proteasen, u.a. TMPRSS2. Eine starke Koexpressierung von ACE2 und TMPRSS2 findet sich im Nasenepithel, was die Vermehrung und Ausscheidung in den oberen Atemwegen erklärt. Daneben gibt es einen vermehrte ACE2 Nachweis in Myokard, Nierenepithel, Gefäßendothel und Erythrozyten [11, 12].

Entsprechend wird zur Virusdiagnostik der nasopharyngeale oder oropharyngeale Abstrich genutzt. Aber auch aus den unteren Atemwegen kann eine Probengewinnung durch eine broncho-alveoläre Lavage oder die Asservation von Trachealsekret erfolgen und dann mittels RT – PCR aufgearbeitet werden um Virusbestandteile nachzuweisen. Neben dem PCR Test stehen auch POC - Systeme zur Verfügung, die mittels Antigennachweis über Fluoreszenz – oder Chemilumineszenz Farbstoffindikation funktionieren. Eine Akutdiagnostik mittels Antikörpernachweis, wird auf Grund, einer zum Symptombeginn bis zu zwei Wochen verzögerten Serokonversion nicht empfohlen [13].

Es zeigt sich eine Gleichverteilung der Infektion zwischen den Geschlechtern, jedoch stellte sich in Übersichtsarbeiten heraus, dass Männer doppelt so häufig schwer erkranken und versterben. Die Verlaufsschwere teilt sich in 81% milde, 14% moderaten und 5 % schweren Verläufen auf [14].

## 2 Einleitung

Die Variabilität des klinischen Erscheinungsbildes lässt sich anhand der Affinität zum, in unterschiedlicher Konzentration ubiquitär vorkommenden, ACE Rezeptor erklären [15, 16]. Als Mechanismen der multiplen Organschädigungen gelten direkte virale Toxizität, endotheliale Zellschädigung und Thromboinflammation, dysregulierte Immunantwort, sowie eine veränderte Reaktion des Renin - Angiotensin - Aldosteron Systems. Die direkte virale Gewebetoxizität wird auf Grund des Virus – RNA Nachweises in Nieren-, neuronalen, pharyngealen, gastrointestinalen Gewebe und Gefäßendothel diskutiert [17]. Die direkte Gewebeschädigung des Gefäßendothels, durch welche ein prothrombotisches Milieu geschaffen wird, nimmt eine zentrale Rolle in den pathophysiologischen Überlegungen im Rahmen der SARS – CoV2 Infektion ein [18].

Diese infektionsassoziierten Gefäßschäden, konnten durch erhöhte von-Willebrandt Faktor Werte gezeigt werden [19]. Die entstehende Endotheliitis ruft eine forcierte Thrombinproduktion, Thrombininflammation, Fibrinolyseinhibition und Komplementkaskadenaktivierung hervor. Dieses prothrombotische Milieu ebnet den Weg zur Multiorganschädigung [20, 21]. Zusätzlich trägt sie zur immunologischen Dysregulation auf Gefäßebene bei, durch einen überschießenden Zytokinrelease mit konsekutiver Übererregung des angeborenen Immunsystems und T- Zell Depletion erhöht sich das Risiko für ein septisches Zustandsbild.

Klinisch stellt sich die Erkrankung sehr variabel dar; am häufigsten sind folgende Symptome: Husten, Fieber, Myalgien, Schnupfen, Störungen des Geruchs- und/oder des Geschmacksinns, gefolgt von Halsschmerzen, Atemnot, Bauchschmerzen, Kopfschmerzen. Auch Übelkeit und Erbrechen, sowie Durchfälle treten auf [15].

Die mit schwerste Verlaufskomplikation stellt die Pneumonie mit ARDS dar [22], welches sich in zwei unterschiedliche Typen einteilen lässt. Der L- Typ besitzt eine hohe Compliance der Lunge mit geringem Ventilations/ Perfusionismismatch und einem geringen Lungengewicht. Der H -Typ hat eine geringe Lungencompliance mit hohem V/P Mismatch und einem hohen Lungengewicht [23].

Weiterhin lässt sich die Infektion in drei Phasen einteilen. Die erste Phase der frühen Infektion mit der Einschleusung des Agens über den Angiotensin-Converting-2-Enzym-Rezeptor, ist gekennzeichnet durch leichte grippeähnliche Symptome. Die zweite Phase der pulmonalen Erkrankung mit der Manifestation/ Replikation des Virus in der Lunge und der dritten Phase der Infektion mit der hyperinflammatorischen Reaktion des Gesamtorganismus mit möglichen Mehrorganversagen [24].

### **2.3 Biomarker**

Nach derzeitigem Kenntnisstand spielt die unkontrollierte Hyperinflammation eine entscheidende Rolle bei der klinischen Verschlechterung der COVID-19 Patienten, was darauf hindeutet, dass Messungen immunbasierter Biomarker mögliche Instrumente zur Früherkennung darstellen könnten [25-28].

#### **2.3.1 TNF-related-apoptosis-inducing-ligand (TRAIL)**

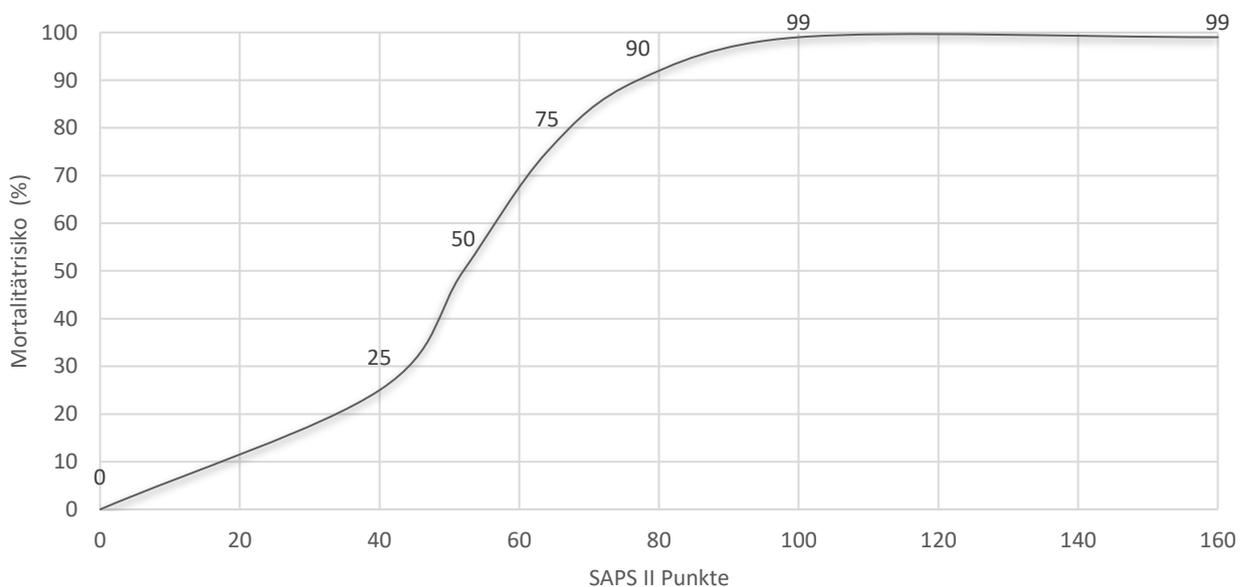
Das Transmembranprotein TRAIL, erscheint auf der Zelloberfläche oder als lösliches Protein. Nachweisbar ist die mRNA von TRAIL in vielen Zellen, jedoch wird es vermehrt von natürlichen Killerzellen und Makrophagen produziert. Eine Protease katalysiert den Übergang in die lösliche Form [29]. TRAIL ist ein zentrales Cytokin des Immunsystems, welches eine Doppelrolle im Immunsystem hat. Zum Einem ist es in der Lage infizierte Zellen über den Weg der intrinsisch aktivierten Apoptose abzutöten, zum Anderem kann es aber auch durch Viren genutzt werden um die Pathogenese der Erkrankung voranzutreiben [29, 30]. Einige Viren und Bakterien nutzen den Apoptosemechanismus von TRAIL, um die T-Lymphozyten Antwort gegen infizierte Zellen zu steuern. Sie bringen Zellen dazu TRAIL zu produzieren, wodurch T-Zellen eliminiert werden, die potentiell infizierte Zellen oder Bakterien angreifen würden. Über diesen Mechanismus entziehen sich die Krankheitserreger teilweise der Immunantwort. Unter anderem verfügen das Influenza A/H5N1-, HIV- und Reoviren über solche Mechanismen [25, 31, 32].

#### **2.3.2 Interferon-gamma-induced-protein (IP-10, CXCL10)**

Das interferon-gamma-induced-protein (IP-10, CXCL10), wird von Monozyten, Makrophagen, und von Endothelzellen nach Kontakt mit IFN- $\gamma$  produziert. Da die Induktion nur durch Interferone erfolgt und die Zirkulationsspiegel im Blut von IP-10 deutlich höher, als die der Interferone sind, stellt es einen idealen Marker dar, um die biologische Aktivität des IFN- $\gamma$  und die T-zellulär induzierte Immunaktivierung zu bestimmen [33]. Für IP-10 weisen einzelne Untersuchungen darauf hin, dass es sich als Prädiktionsmarker für die Verlaufsschwere einer COVID-19 Erkrankung eignet [34].

## 2.4 Simplified Acute Physiology Score (SAPS)

Ursprünglich wurde der Simplified Acute Physiology Score (SAPS) entwickelt, um in klinischen Studien den physiologischen Zustand eines Patienten mittels einer Maßzahl zu beschreiben. Durch den ermittelten Wert ist es möglich den allgemeinen Gesundheitszustand von Patientengruppen zu vergleichen. Im klinischen Kontext kann er auch zur Verlaufsbeurteilung der Krankheitsschwere während der Therapie genutzt werden [35]. Des Weiteren fließt der Score in Deutschland zur Berechnung der Aufwandspunkte für die intensivmedizinische Komplexbehandlung ein und ist relevant für die Vergütung der intensivmedizinischen Leistung. Erstmals wird der Score 24 Stunden nach intensivstationären Aufnahme erhoben und dann im weiteren Verlauf täglich berechnet. In diese Berechnung fließen 17 Parameter ein, bei denen es sich um 12 physiologische, 3 die Grunderkrankung klassifizierende Parameter, das Alter, sowie den Aufnahmegrund (geplant chirurgisch, chirurgischer Notfall oder medizinische Aufnahme) handelt. Bei den physiologischen Parametern wird jeweils der schlechteste aus der Norm fallende Wert innerhalb der letzten 24h erhoben. Entsprechend der ermittelten Punktzahl kann ein Sterblichkeitsrisiko abgeschätzt werden, ohne eine Primärdiagnose angeben zu müssen. [35].



**Abbildung 1** Mortalitätsrisiko SAPS II Score

## 2 Einleitung

**Tabelle 1:** Parameter des Simplified Acute Physiology Score (SAPS) II

<b>Herzfrequenz</b>	<b>bpm</b>	<40	40-69	70-119	120-159	>160	
	<b>Punkte</b>	11	2		4	7	
<b>systolischer Blutdruck</b>	<b>mmHg</b>	<70	70-99	100-199	<200		
	<b>Punkte</b>	13	5		2		
<b>Temperatur</b>	<b>°C</b>			<39.0	>39.0		
	<b>Punkte</b>				3		
<b>Oxygenierungsindex</b>		<100	100-199	>200			
	<b>Punkte</b>	11	9	6			
<b>Urinausscheidung</b>	<b>l/d</b>	<0,5	0,5-1	>1			
	<b>Punkte</b>	11	4				
<b>Harnstoff</b>	<b>mg/dl</b>			<60	60-179	>180	
	<b>Punkte</b>				6	10	
<b>Leukozyten</b>	<b>10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup></b>		<1,0	1,0-19,9	>20		
	<b>Punkte</b>			12	3		
<b>Kalium</b>	<b>mmol/l</b>		<3	3-4,9	>5		
	<b>Punkte</b>			3	3		
<b>Natrium</b>	<b>mmol/l</b>		<125	126-144	>145		
	<b>Punkte</b>			5	1		
<b>Serum Bicarbonat</b>	<b>mEq/l</b>	<15	15-19	>20			
	<b>Punkte</b>	6	3				
<b>Billirubin</b>	<b>mg/dl</b>			<4,0	4,0 – 5,9	>6	
	<b>Punkte</b>				4	9	
<b>Glasgow Coma Scale (vor Sedierung)</b>		<6	6-8	9-10	11-13	14-15	
	<b>Punkte</b>	26	13	7	5		
<b>Vorerkrankungen</b>		Metastasiertes Karzinom		Hämatologische Erkrankung		AIDS	
	<b>Punkte</b>	9			10	17	
<b>ICU Aufnahmegrund</b>		medizinisch		ungeplant chirurgisch			
	<b>Punkte</b>	6		8			
<b>Alter</b>	<b>Jahre</b>	<40	40-59	60-69	70-74	75-79	>80
	<b>Punkte</b>		7	12	15	16	18

## **3 Material und Methodik**

### **3.1 Design**

Bei der Studie handelte es sich um eine prospektive Studie am Universitätsklinikum des Saarlandes. Die Ärztekammer bewilligte den Ethikantrag mit der Nummer 019/20.

### **3.2 Patientenkollektiv/ Einschlusskriterien**

Es wurden Patienten mit positivem SARS-CoV-2 Nachweis, die auf der Intensivstation der Inneren Medizin 5 (M5-ICU) in der ersten COVID-19 Welle vom März 2020 bis zum Mai 2020 lagen, eingeschlossen.

### **3.3 Datensammlung**

Die Daten der Patienten wurden den Verlaufskurven, Akten und Verlegungsbriefen der Intensivstation entnommen. Des Weiteren wurden Patientendaten aus dem Krankenhausinformationssystem (SAP Deutschland, SE & Co KG, Walldorf, Deutschland) gesammelt. Die Daten der Kohorte wurden im Zeitraum zwischen März 2020 bis Mai 2020 zusammengestellt. Die Erfassung der Daten erfolgte über Microsoft Excel. Es erfolgte eine tägliche Bestimmung der Biomarker, sowie des SAPS II Score.

### **3.4 Analyse**

Es wurde die Biomarkerexpression für die primären Endpunkte „verstorben“ und „ECMO Therapie“ untersucht. Im zweiten Schritt, wurde die Korrelation der Biomarker mit dem Simplified Acute Physiology Score 2 (SAPS II), sowie in der Gruppe der von ICU Entlassenen die Korrelation mit „Intensivtherapietagen“, „Beatmungstagen“, und der „Krankenhausaufenthaltsdauer“ untersucht. Die Daten wurde mit den Programmen Microsoft Excel und SPSS (IBM SPSS Statistics 26) analysiert. Unterschiede bei qualitativen Zielgrößen wurden bei quantitativen Zielgrößen anhand des t-Tests für normalverteilte, Mann-Whitney-Rangsummentest für nicht normalverteilte Zielgrößen ermittelt. Bei qualitativen Zielgrößen erfolgte die Korrelationsermittlung bei nicht normalverteilten Größen mittels Spearman Korrelation. Zur Ermittlung der Korrelation zweier nominaler Variablen wurde der Chi Quadrat Test nach Pearson herangezogen. Ein p- Wert von  $<0,5$  wird als signifikant gewertet.

### 4 Ergebnisse

Zur besseren Übersicht ist der Ergebnisteil in acht Abschnitte gegliedert. Zunächst folgt die deskriptive Datenanalyse und Darstellung der allgemeinen Patientencharakteristika. Danach werden in den einzelnen Abschnitten die Ergebnisse IP-10 und TRAIL Messung in Bezug auf die Endpunkte „verstorben“, „ECMO-Therapie“, „Beatmungsdauer“, „Intensivtherapietage“, „Hospitalisierungszeit“ und Korrelation zum SAPS II Score dargestellt. In dem letzten Abschnitt wird der Einfluss bestimmter Patientencharakteristika auf die Endpunkte „versterben“, „Beatmung“ und „ECMO Therapie“ beschrieben.

#### 4.1 Patientencharakteristika

Im Zeitraum vom 30.03.2020 bis 10.05.2020 wurden 22 Intensivpatienten der M5 ICU eingeschlossen, von denen 13 (59,1%) aus externen Krankenhäusern zugewiesen wurden. Drei der Patienten (13,6 %) waren weiblich. Das mittlere Alter betrug 63,55 Jahre, mit einem Range von 49 bis 86 Jahren.

Die Krankenhausaufnahme erfolgte im Mittel 6,55 Tage ( $s=5,861$ ) nach Symptombeginn. Die mittlere Aufenthaltsdauer auf Intensivstation betrug 39,36 Tage ( $s=28,42$ ), die mittlere Hospitalisierungszeit betrug 49,09 Tage ( $s=38,17$ ).

Aus der Kohorte mussten 90,9 % ( $n=20$ ) invasiv beatmet werden mit einer mittleren Beatmungsdauer von 37,77 Tagen ( $s=21,57$ ). 9 Patienten (40,9%) benötigten eine Unterstützung mittels ECMO. Insgesamt verstarben 8 Patienten (36,4 %).

## 4 Ergebnisse

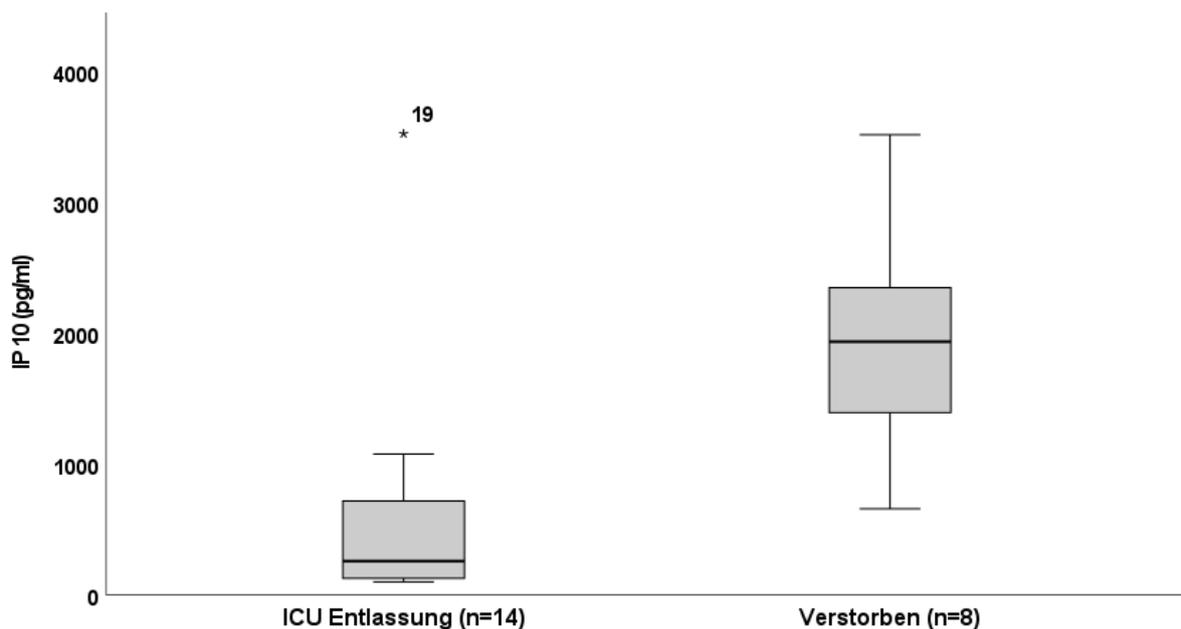
Die angeführte Tabelle zeigt verschiedene Patientencharakteristika der gesamten Studienpopulation, der Gruppe der entlassenen Patienten, verstorbenen Patienten und der Gruppe mit invasiver Beatmungstherapie und ECMO Therapie.

**Tabelle 2** Patientencharakteristika

	<b>Gesamt</b> (n=22)	<b>Entlassen ICU</b> (n=14)	<b>Verstorben ICU</b> (n=8)	<b>ECMO</b> (n=9)	<b>Beatmung</b> (n=20)
<b>Allgemein</b>					
Mittleres Alter, Jahre (min - max)	63,55 (49-86)	62,86 (53-85)	64,75 (49-86)	62,67 (55-71)	62,95 (49-86)
Weiblich, (n,%)	3 (13,6)	2 (14,3)	1 (12,5)	0 (0)	2 (10)
Exraucher, (n,%)	4 (18,2)	3 (21,4)	1 (12,5)	2 (22,2)	4 (20)
Raucher, (n,%)	6 (27,3)	3 (21,4)	3 (37,5)	1 (11,1)	5 (25)
<b>Hospitalisierungsdetails</b>					
Symptombeginn vor Aufnahme, d (MW, SA)	6,55 (5,86)	7,79 (7,04)	4,38 (1,60)	3,78 (2,17)	6,5 (6,13)
Externe Übernahme, (n,%)	13 (59,1)	9 (64,3)	4 (50)	7 (77,8)	13 (65)
Verstorben, (n,%)	8 (36,4)	-	-	5 (55,5)	8 (40)
Hospitalisierungszeit, d (MW, SA)	49,09 (38,17)	56 (41,64)	37 (29,8)	58,11 (46,78)	52,55 (38,36)
Beatmung, (n,%)	20 (90,9)	12 (85,7)	8 (100)	9 (100)	-
Beatmungsdauer, d (MW, SA)	31,77 (21,57)	34,57 (25,83)	26,88 (10,64)	42,33 (19,98)	34,95 (19,93)
ECMO, (n,%)	9 (40,9)	4 (28,6)	5 (62,5)	-	9 (45)
Intensivtherapie, d (MW, SA)	39,36 (28,42)	44,43 (33,47)	30,50 (14,16)	51,33 (34,24)	42,55 (27,76)
<b>Koinfektionen, (n,%)</b>					
Bakteriell	15 (68,2)	9 (64,3)	6 (75)	6 (66,7)	14 (70)
Pilze	5 (22,7)	4 (28,6)	1 (12,5)	2 (22,2)	5 (25)
<b>Begleiterkrankungen, (n,%)</b>					
Diabetes	2 (9,1)	1 (7,1)	1 (12,5)	2 (22,2)	2 (10)
kardiovaskuläre Erkrankung	12 (54,5)	8 (57,1)	4 (50)	5 (55,6)	10 (50)
chronische Lungenerkrankung	1 (4,5)	1 (7,1)	0 (0)	0 (0)	1 (5)
chronische Niereninsuffizienz	1 (4,5)	0 (0)	1 (12,5)	0 (0)	1 (5)
neurologische Erkrankung	6 (27,3)	3 (21,4)	3 (37,5)	3 (33,3)	5 (25)
Z.n. Transplantation	1 (4,5)	0 (0)	1 (12,5)	0 (0)	1 (5)
Adipositas	15 (68,2)	9 (64,3)	6 (75)	5 (55,6)	13 (65)
<b>Symptome bei Aufnahme, (n,%)</b>					
Husten	19 (86,4)	12 (85,7)	7 (87,5)	9 (100)	17 (85)
Dyspnoe	20 (90,9)	13 (92,9)	7 (87,5)	9 (100)	18 (90)
Fieber	16 (72,7)	10 (71,4)	6 (75,0)	6 (66,7)	14 (70)
Übelkeit	3 (13,6)	2 (14,3)	1 (12,5)	0 (0)	2 (10)
Geschmacks-/Geruchsverlust	8 (36,4)	6 (42,9)	2 (25)	2 (22,2)	6 (30)

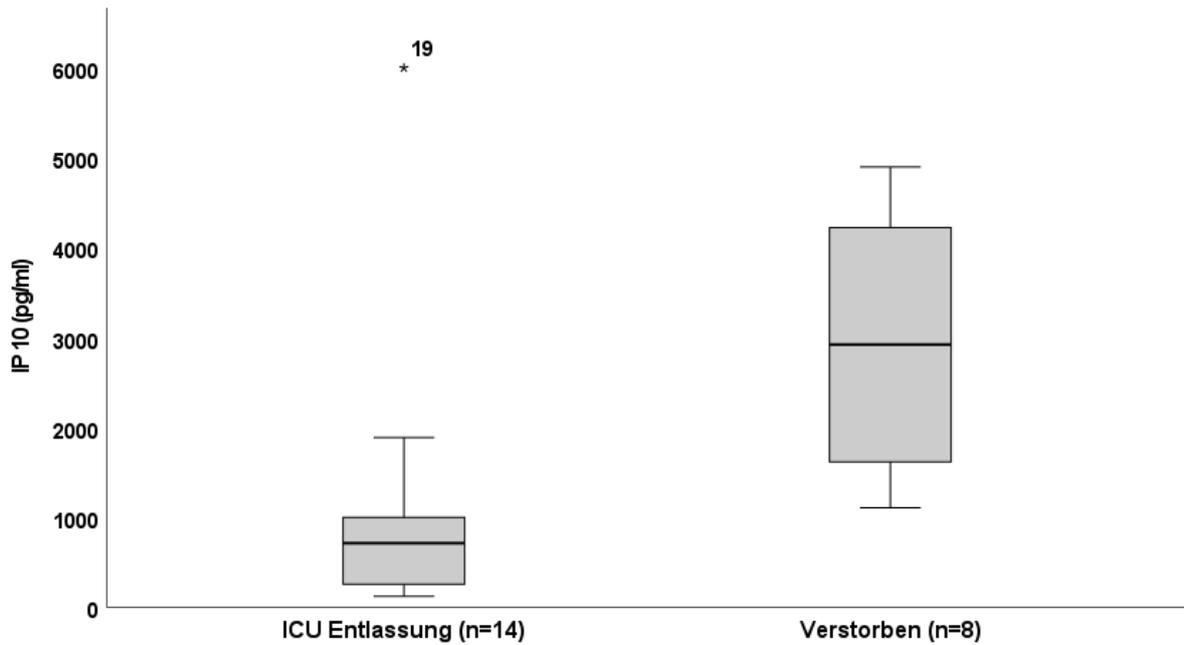
## 4.2 Ergebnisse zu IP-10 und den Endpunkten „verstorben“ versus „ICU Entlassung“

Die **Abbildung 2** zeigt eine signifikante Korrelation des IP-10 Initialwertes mit den Endpunkten „verstorben“ vs. „ICU Entlassung“. Die Gruppe der von ICU entlassenen Patienten wies im Vergleich, einen niedrigeren IP-10 Initialwert (Median 258 pg/ml, Range 100 pg/ml – 3519 pg/ml) als die Gruppe der verstorbenen Patienten (Median 1938,5 pg/ml, Range 658 pg/ml – 3512 pg/ml) auf. Der P Wert ist 0.003. Ebenso zeigt **Abbildung 3** eine signifikante Korrelation des im Behandlungsverlauf gemessenen IP-10 Maximalwert mit den Endpunkten „verstorben“ vs. „ICU Entlassung“. Die Gruppe der von ICU entlassenen Patienten wies im Vergleich, einen niedrigeren IP-10 Maximalwert (Median 714 pg/ml, Range 123 pg/ml – 6000 pg/ml) als die Gruppe der verstorbenen Patienten (Median 2922,5 pg/ml, Range 1108,8 pg/ml – 4898 pg/ml) auf. Der P Wert ist 0.002. Auch **Abbildung 4** zeigt eine signifikante Korrelation des Mittelwerts der über den Behandlungsverlauf gemessenen IP-10 Werte mit den Endpunkten „verstorben“ vs. „ICU Entlassung“. Die Gruppe der von ICU entlassenen Patienten wies im Vergleich, einen niedrigeren IP-10 Mittelwert (Median 222,8 pg/ml, Range 105,8 pg/ml – 957,7 pg/ml) als die Gruppe der verstorbenen Patienten (Median 755 pg/ml, Range 352,9 pg/ml – 1112 pg/ml) auf. Der P Wert ist < 0.001.

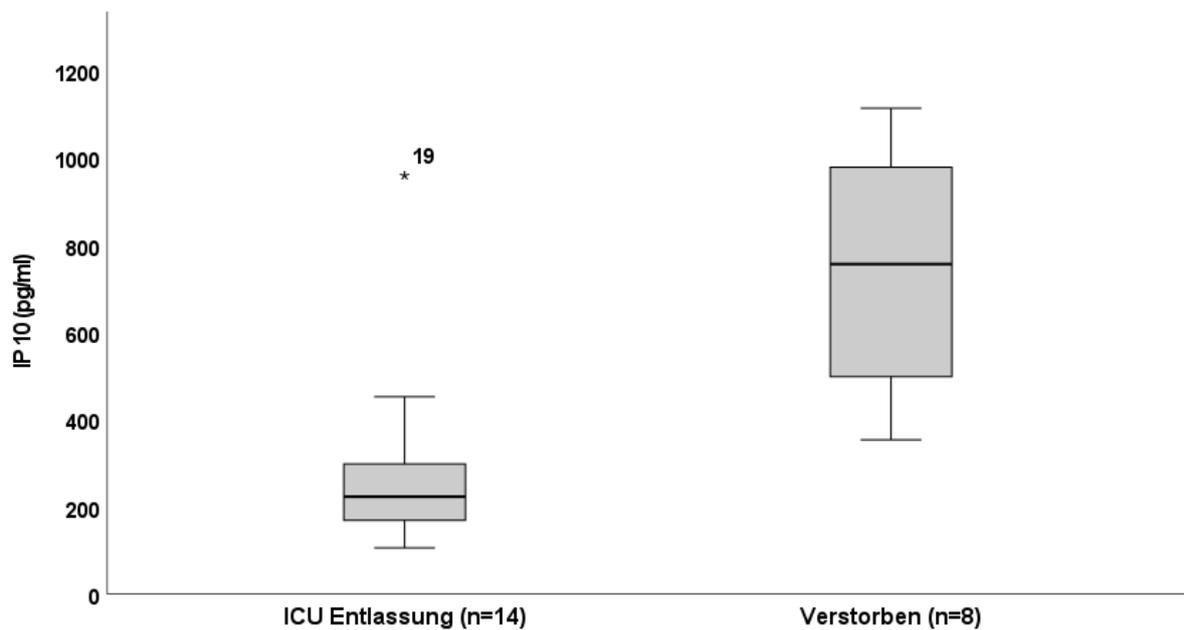


**Abbildung 2** Vergleich der IP-10 Expression zw. den Gruppen „ICU Entlassung“ und „Verstorben“ | **Initialwert**  
Die schwarze Linie bezeichnet den Median jeder Gruppe. Die Box kennzeichnet Werte zwischen 25 und 75 Perzentilen; während die Whisker minimale und maximale Serumspiegel anzeigen. p 0.003.

## 4 Ergebnisse



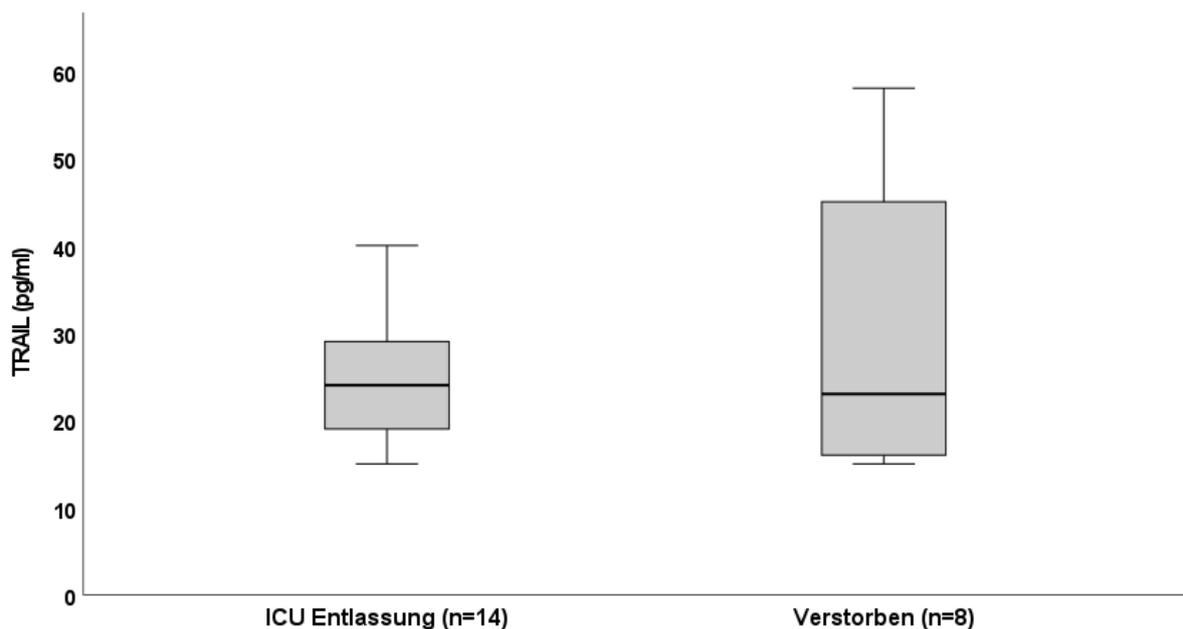
**Abbildung 3** Vergleich der IP-10 Expression zw. den Gruppen „ICU Entlassung“ und „Verstorben“ | **Maximalwert**  
Die schwarze Linie bezeichnet den Median jeder Gruppe. Die Box kennzeichnet Werte zwischen 25 und 75 Perzentilen; während die Whisker minimale und maximale Serumspiegel anzeigen.  $p < 0.002$ .



**Abbildung 4** Vergleich der IP-10 Expression zwischen den Gruppen „ICU Entlassung“ und „Verstorben“ | **Mittelwert**  
Die schwarze Linie bezeichnet den Median jeder Gruppe. Die Box kennzeichnet Werte zwischen 25 und 75 Perzentilen; während die Whisker minimale und maximale Serumspiegel anzeigen.  $p < 0.001$ .

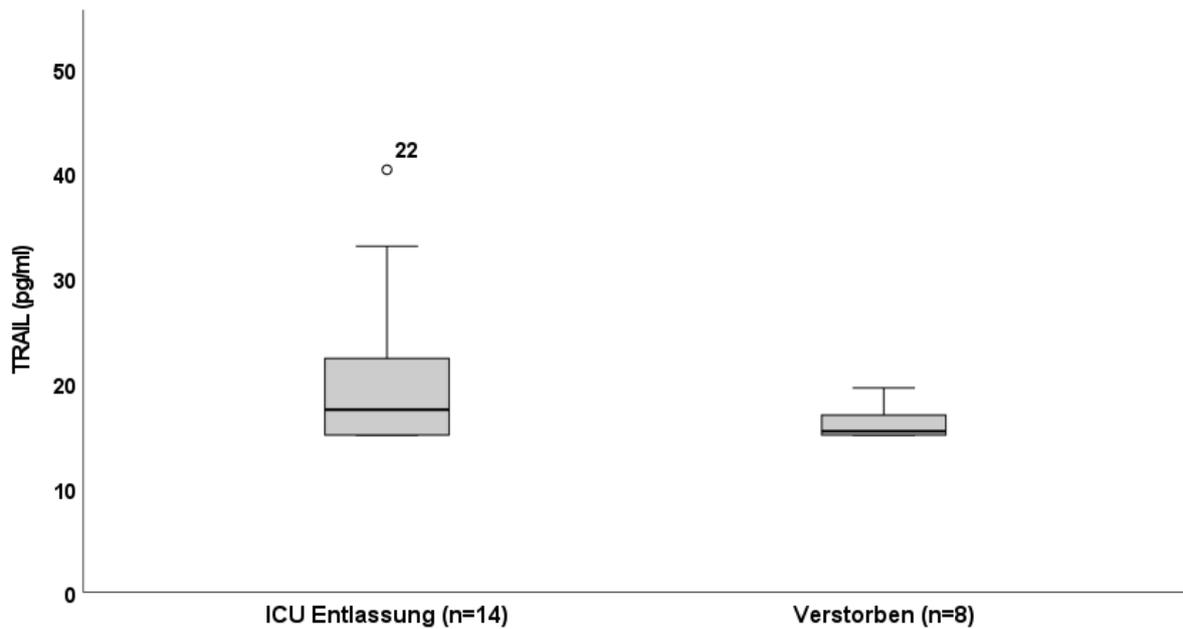
### 4.3 Ergebnisse zu TRAIL und den Endpunkten „verstorben“ versus „ICU Entlassung“

Die **Abbildung 5** zeigt keine Korrelation des initial gemessenen TRAIL Serumspiegel mit den Endpunkten „verstorben“ vs. „ICU Entlassung“. Die Gruppe der von ICU entlassenen Patienten wies im Vergleich, keinen höheren initialen TRAIL Serumspiegel (Median 24 pg/ml, Range 15 pg/ml – 40 pg/ml) als die Gruppe der verstorbenen Patienten (Median 23 pg/ml, Range 15 pg/ml – 58 pg/ml) auf. Der P Wert ist 0.864. Auch **Abbildung 6** zeigt keine Korrelation des im Behandlungsverlauf gemessenen TRAIL Minimalwert mit den Endpunkten „verstorben“ vs. „ICU Entlassung“. Die Gruppe der von ICU entlassenen Patienten wies im Vergleich, keinen höheren TRAIL Minimalwert (Median 17,4 pg/ml, Range 15 pg/ml – 40,3 pg/ml) als die Gruppe der verstorbenen Patienten (Median 15,35 pg/ml, Range 15 pg/ml – 19,5 pg/ml) auf. Der P Wert ist 0.191. Hingegen zeigt **Abbildung 7** eine signifikante Korrelation des Mittelwerts der über den Behandlungsverlauf gemessenen TRAIL Werte mit den Endpunkten „verstorben“ vs. „ICU Entlassung“. Die Gruppe der von ICU entlassenen Patienten wies im Vergleich, einen höheren TRAIL Mittelwert (Median 31,5 pg/ml, Range 22 pg/ml – 58,6 pg/ml) als die Gruppe der verstorbenen Patienten (Median 23,5 pg/ml, Range 16,2 pg/ml – 37 pg/ml) auf. Der P Wert ist 0.008.

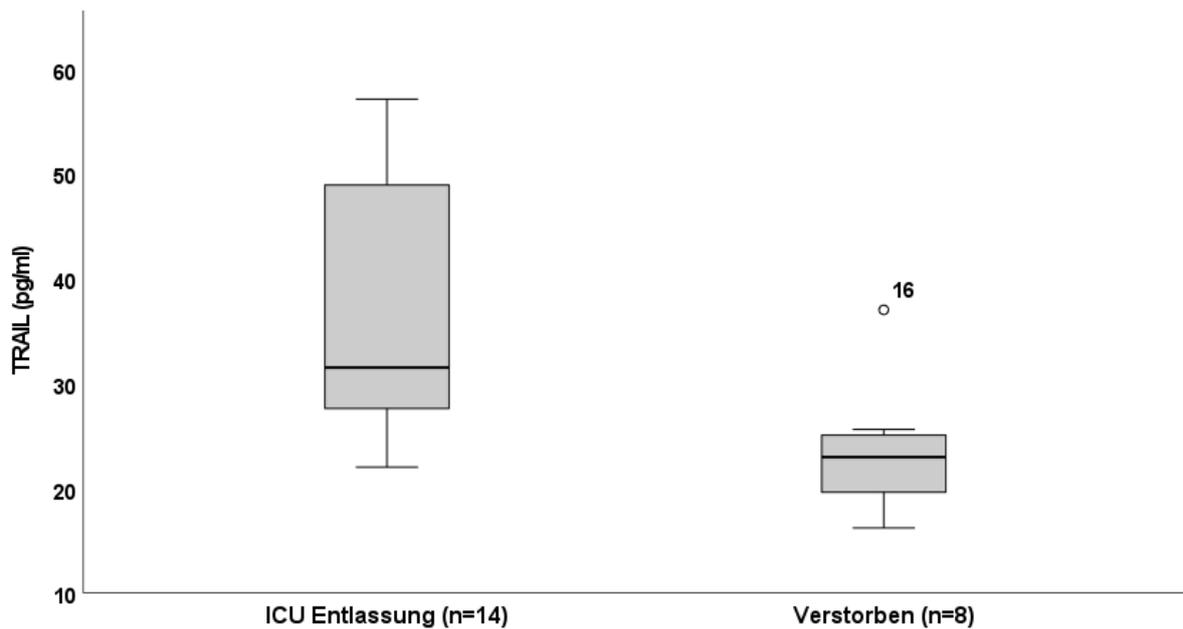


**Abbildung 5** Vergleich der TRAIL Expression zw. den Gruppen „ICU Entlassung“ und „Verstorben“ | **Initialwert**  
Die schwarze Linie bezeichnet den Median jeder Gruppe. Die Box kennzeichnet Werte zwischen 25 und 75 Perzentilen; während die Whisker minimale und maximale Serumspiegel anzeigen. p 0.864.

## 4 Ergebnisse



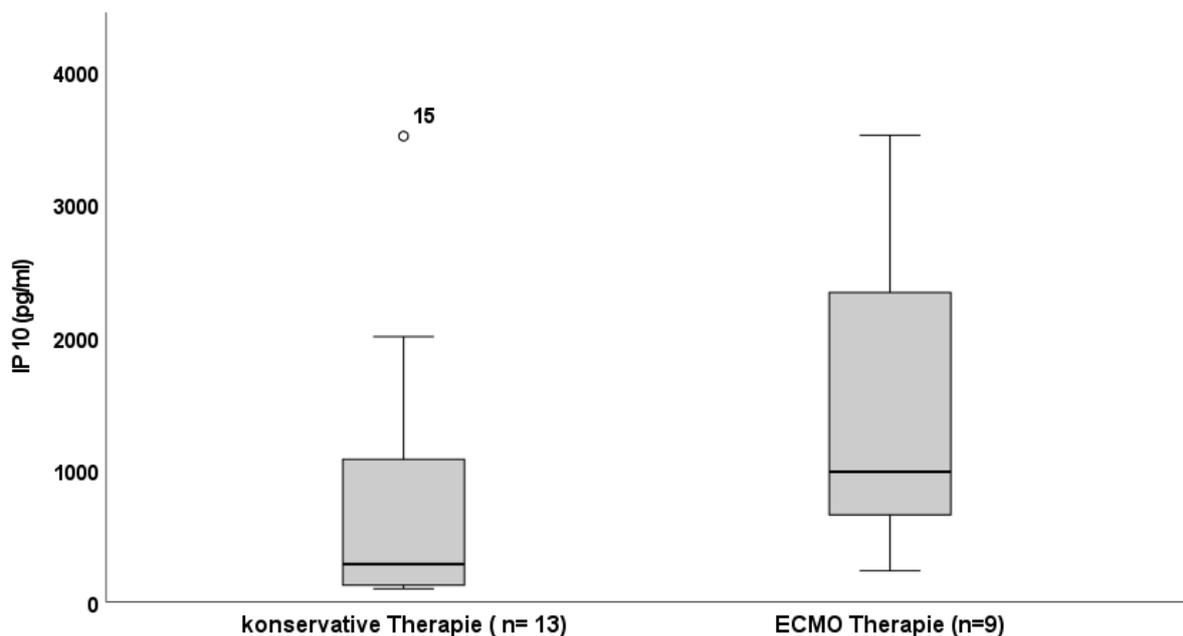
**Abbildung 6** Vergleich der TRAIL Expression zw. den Gruppen „ICU Entlassung“ und „Verstorben“ | **Minimalwert** Die schwarze Linie bezeichnet den Median jeder Gruppe. Die Box kennzeichnet Werte zwischen 25 und 75 Perzentilen; während die Whisker minimale und maximale Serumspiegel anzeigen. p 0.191.



**Abbildung 7** Vergleich der TRAIL Expression zwischen den Gruppen „ICU Entlassung“ und „Verstorben“ | **Mittelwert** Die schwarze Linie bezeichnet den Median jeder Gruppe. Die Box kennzeichnet Werte zwischen 25 und 75 Perzentilen; während die Whisker minimale und maximale Serumspiegel anzeigen. p 0.008.

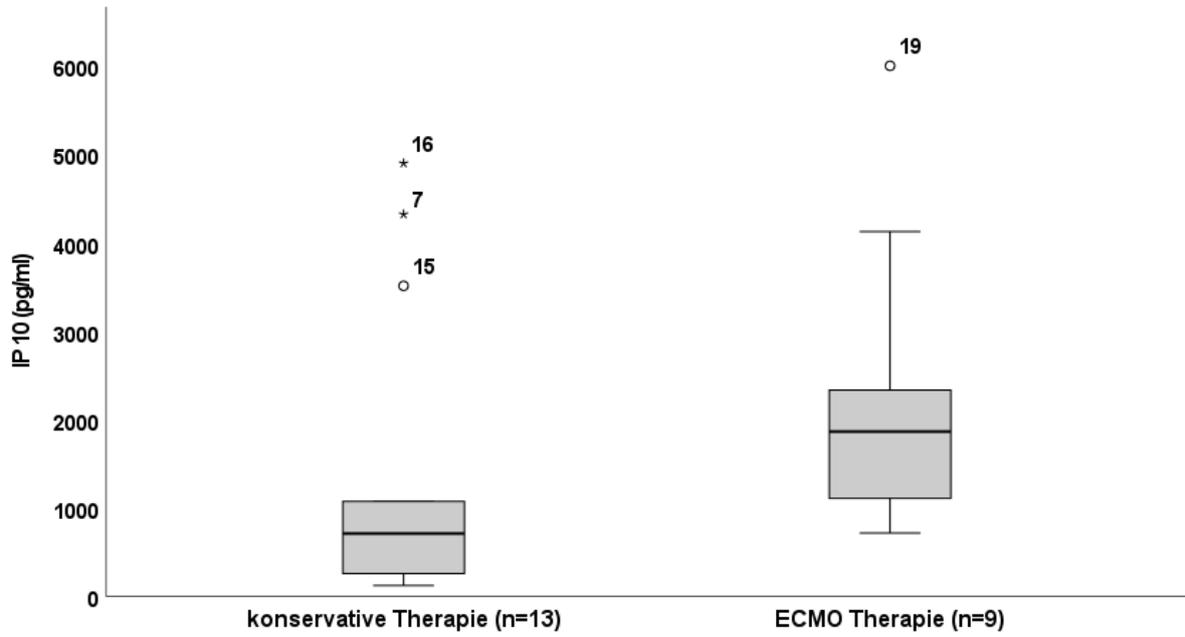
#### 4.4 Ergebnisse zu IP-10 und „ECMO Therapie“

Die **Abbildung 8** zeigt keine signifikante Korrelation des IP-10 Initialwertes mit den Endpunkten „konservative Therapie“ vs. „ECMO Therapie“. Die Gruppe der konservativen Patienten wies im Vergleich, einen niedrigeren IP-10 Initialwert (Median 286 pg/ml, Range 100 pg/ml – 3512 pg/ml) als die Gruppe der ECMO Patienten (Median 982 pg/ml, Range 235 pg/ml – 3519 pg/ml) auf. Der P Wert ist 0.096. Wohingegen **Abbildung 9** eine signifikante Korrelation des im Behandlungsverlauf gemessenen IP-10 Maximalwert mit den Endpunkten „konservative Therapie“ vs. „ECMO Therapie“ zeigt. Die Gruppe der konservativen Patienten wies im Vergleich, einen niedrigeren IP-10 Maximalwert (Median 711 pg/ml, Range 123 pg/ml – 4898 pg/ml) als die Gruppe der ECMO Patienten (Median 1864 pg/ml, Range 717 pg/ml – 6000 pg/ml) auf. Der P Wert ist 0.035. Auch **Abbildung 10** zeigt eine signifikante Korrelation des Mittelwerts der über den Behandlungsverlauf gemessenen IP-10 Werte mit den Endpunkten „konservative Therapie“ vs. „ECMO Therapie“. Die Gruppe der konservativen Patienten wies im Vergleich, einen niedrigeren IP-10 Mittelwert (Median 235 pg/ml, Range 105,8 pg/ml – 1037,7 pg/ml) als die Gruppe der ECMO Patienten (Median 542,8 pg/ml, Range 208 pg/ml – 1112,2 pg/ml) auf. Der P Wert ist 0.042.

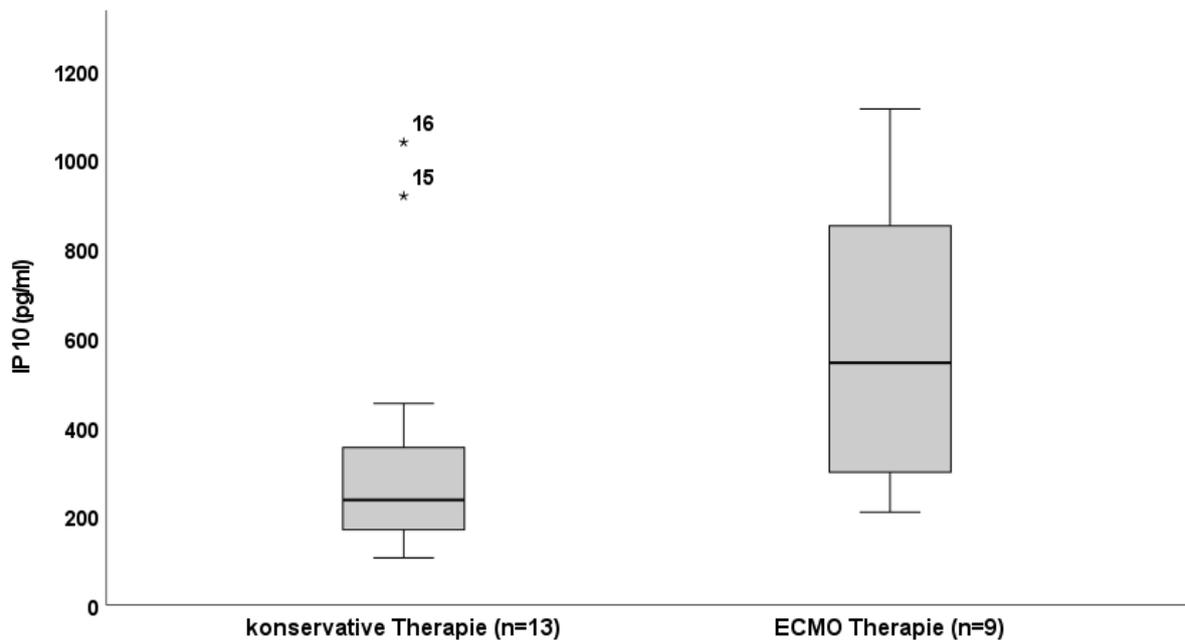


**Abbildung 8** Vergleich der IP-10 Expression zw. den Gruppen „ECMO“ und „konservativer Therapie“ | **Initialwert**  
Die schwarze Linie bezeichnet den Median jeder Gruppe. Die Box kennzeichnet Werte zwischen 25 und 75 Perzentilen; während die Whisker minimale und maximale Serumspiegel anzeigen. p 0.096

## 4 Ergebnisse



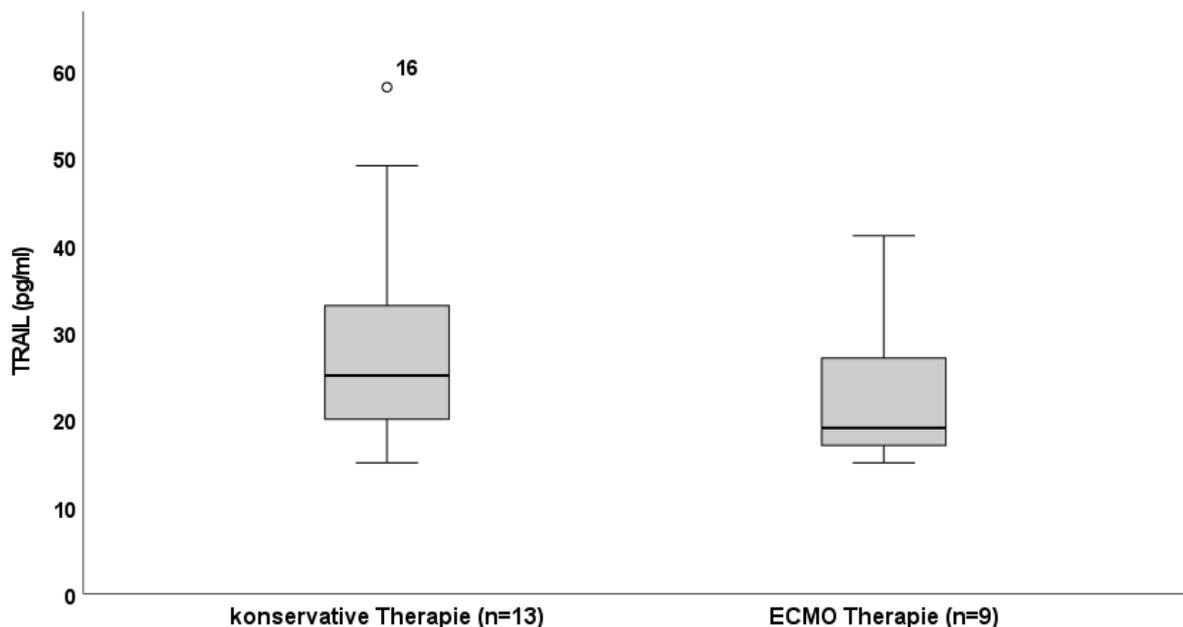
**Abbildung 9** Vergleich der IP-10 Expression zw. den Gruppen „ECMO“ und „konservativer Therapie“ | **Höchstwert**  
Die schwarze Linie bezeichnet den Median jeder Gruppe. Die Box kennzeichnet Werte zwischen 25 und 75 Perzentilen; während die Whisker minimale und maximale Serumspiegel anzeigen. p 0.035.



**Abbildung 10** Vergleich der IP-10 Expression zw. den Gruppen „ECMO“ und „konservativer Therapie“ | **Mittelwert**  
Die schwarze Linie bezeichnet den Median jeder Gruppe. Die Box kennzeichnet Werte zwischen 25 und 75 Perzentilen; während die Whisker minimale und maximale Serumspiegel anzeigen. p 0.042.

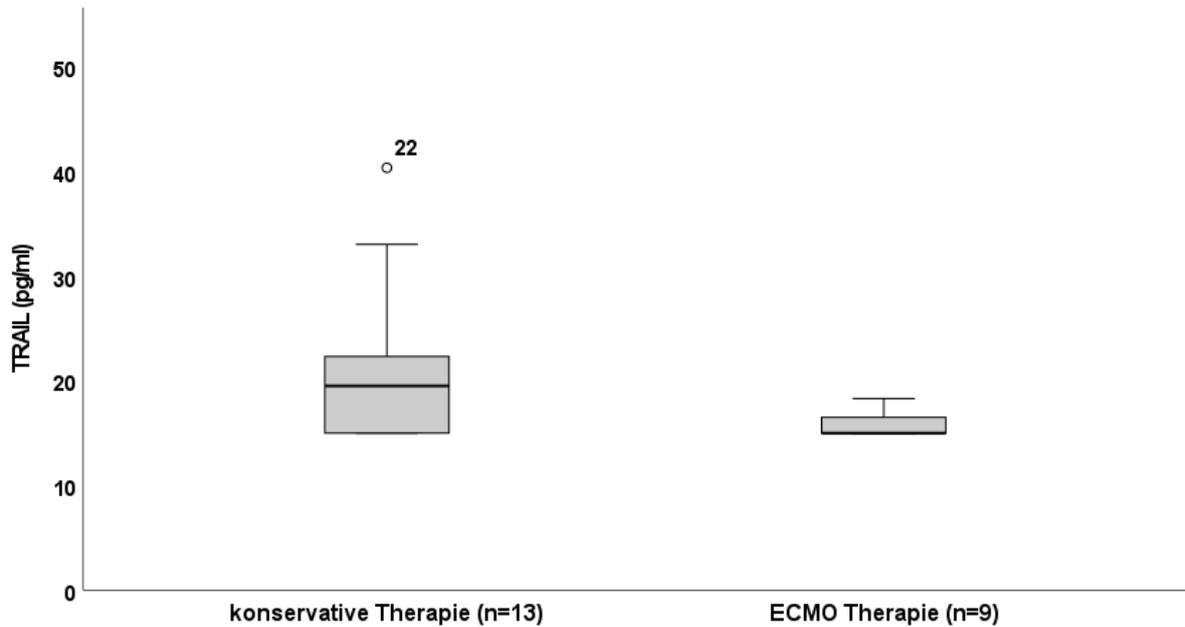
#### 4.5 Ergebnisse zu TRAIL und ECMO Therapie

Die **Abbildung 11** zeigt keine signifikante Korrelation des initial gemessenen TRAIL Serumspiegel mit den Endpunkten „konservative Therapie“ vs. „ECMO Therapie“. Die Gruppe der konservativen Patienten wies im Vergleich, einen höheren initialen TRAIL Serumspiegel (Median 25 pg/ml, Range 15 pg/ml – 58 pg/ml) als die Gruppe der ECMO Patienten (Median 19 pg/ml, Range 15 pg/ml – 41 pg/ml) auf. Der P Wert ist 0.215. Auch **Abbildung 12** zeigt keine signifikante Korrelation des im Behandlungsverlauf gemessenen TRAIL Minimalwert mit den Endpunkten „konservative Therapie“ vs. „ECMO Therapie“. Die Gruppe der konservativen Patienten wies im Vergleich, einen höheren TRAIL Minimalwert (Median 19,5 pg/ml, Range 15 pg/ml – 40,3 pg/ml) als die Gruppe der ECMO Patienten (Median 15 pg/ml, Range 15 pg/ml – 18,3 pg/ml) auf. Der P Wert ist 0.090. Die **Abbildung 13** zeigt keine signifikante Korrelation des Mittelwerts der über den Behandlungsverlauf gemessenen TRAIL Werte mit den Endpunkten „konservative Therapie“ vs. „ECMO Therapie“. Die Gruppe der konservativen Patienten wies im Vergleich, einen höheren TRAIL Mittelwert (Median 34 pg/ml, Range 16,2 pg/ml – 58,3 pg/ml) als die Gruppe der ECMO Patienten (Median 18,6 pg/ml, Range 24,5 pg/ml – 40,1 pg/ml) auf. Der P Wert ist 0.770.

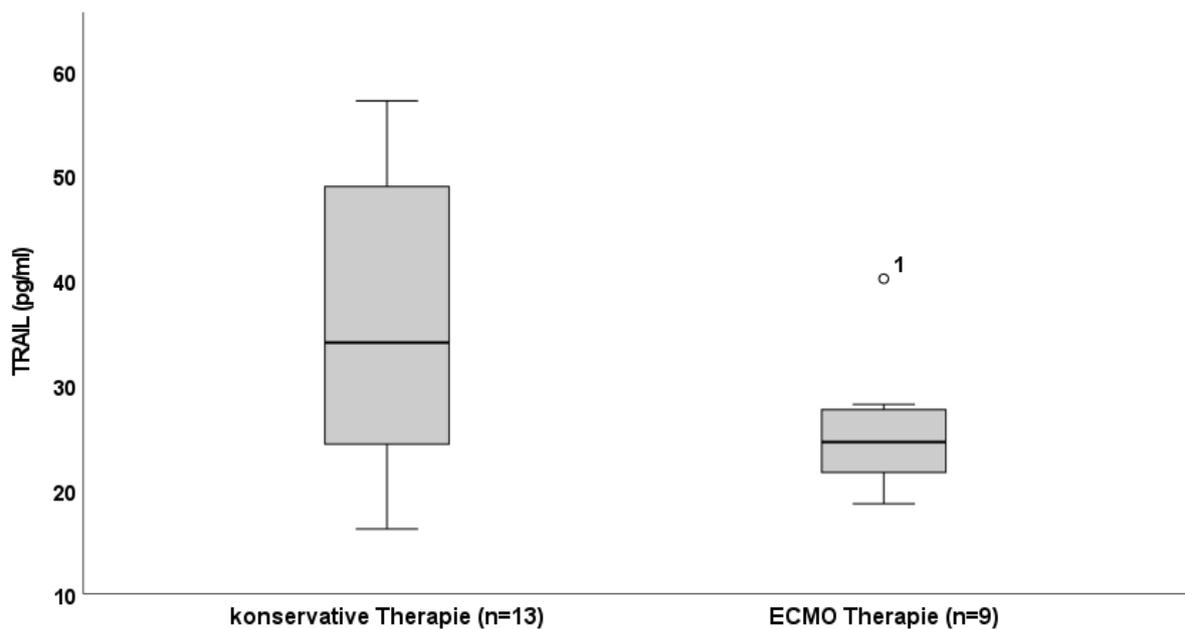


**Abbildung 11** Vergleich der TRAIL Expression zw. den Gruppen „ECMO“ und „konservativer Therapie“ | **Initialwert**  
Die schwarze Linie bezeichnet den Median jeder Gruppe. Die Box kennzeichnet Werte zwischen 25 und 75 Perzentilen; während die Whisker minimale und maximale Serumspiegel anzeigen. p 0.215.

## 4 Ergebnisse



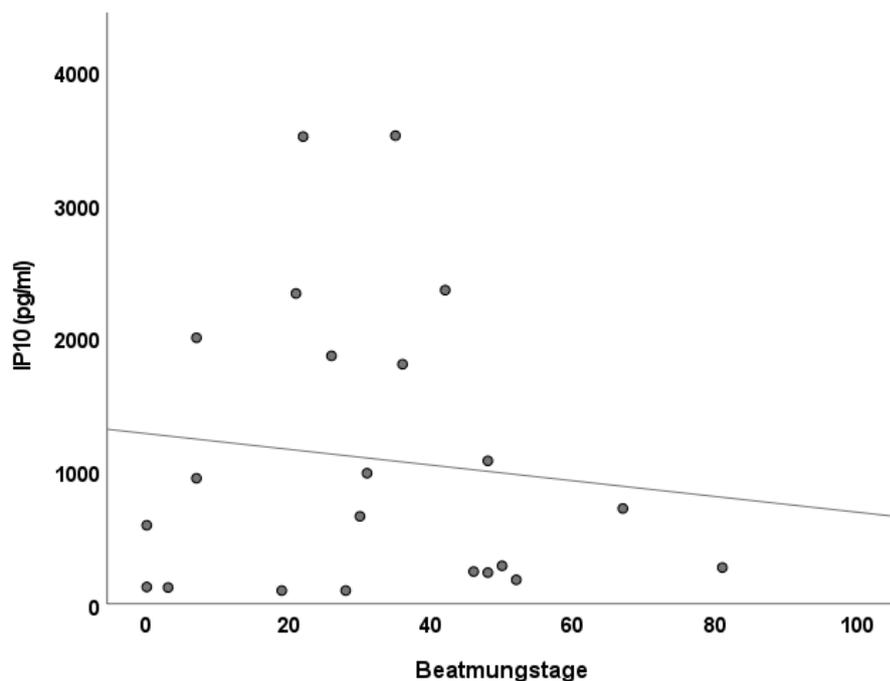
**Abbildung 12** Vergleich der TRAIL Expression zw. den Gruppen „ECMO“ und „konservativer Therapie“ | **Minimalwert** Die schwarze Linie bezeichnet den Median jeder Gruppe. Die Box kennzeichnet Werte zwischen 25 und 75 Perzentilen; während die Whisker minimale und maximale Serumspiegel anzeigen. p 0.090.



**Abbildung 13** Vergleich der TRAIL Expression zw. den Gruppen „ECMO“ und „konservativer Therapie“ | **Mittelwert** Die schwarze Linie bezeichnet den Median jeder Gruppe. Die Box kennzeichnet Werte zwischen 25 und 75 Perzentilen; während die Whisker minimale und maximale Serumspiegel anzeigen. p 0.770.

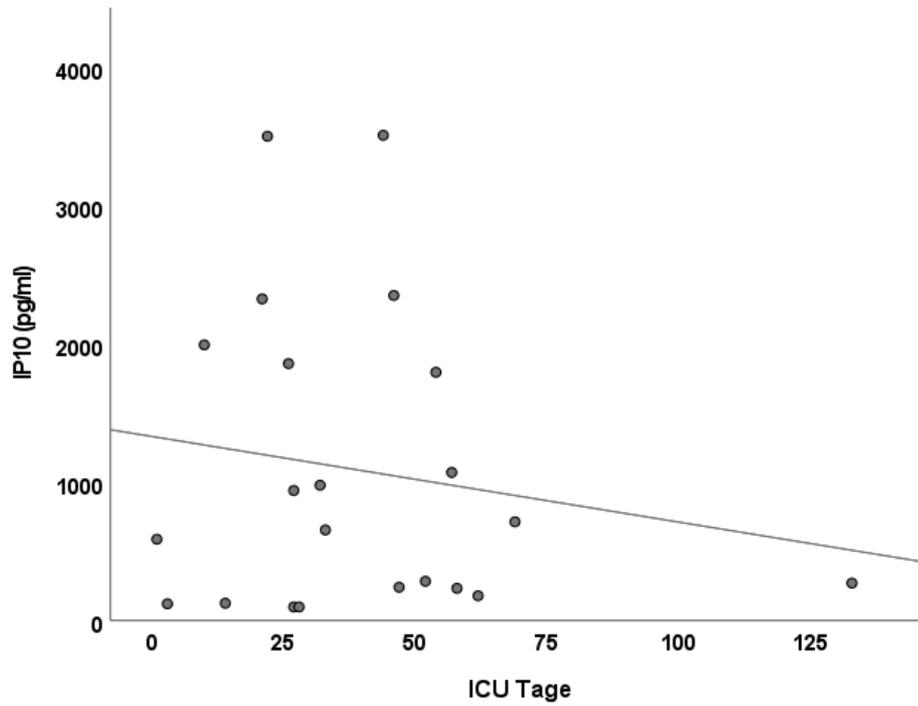
#### 4.6 Ergebnisse zur Korrelation von IP-10 und TRAIL in der Gruppe der entlassenen Patienten mit der „Beatmungsdauer“, den „Intensivtherapietagen“, und der „Hospitalisierungszeit“.

Die **Abbildungen 14 – 16** zeigen die Korrelation des initial gemessenen IP-10 Serumspiegel mit den Beatmungstagen, den Intensivtherapietagen und den Krankenhaustagen. Es konnte für die Beatmungstage (Spearman  $r_s$  0,245 / p 0,399), die Intensivtherapietage (Spearman  $r_s$  0,248 / p 0,393) und Krankenhaustage (Spearman  $r_s$  0,308. p 0,284) keine signifikante Korrelation gezeigt werden.

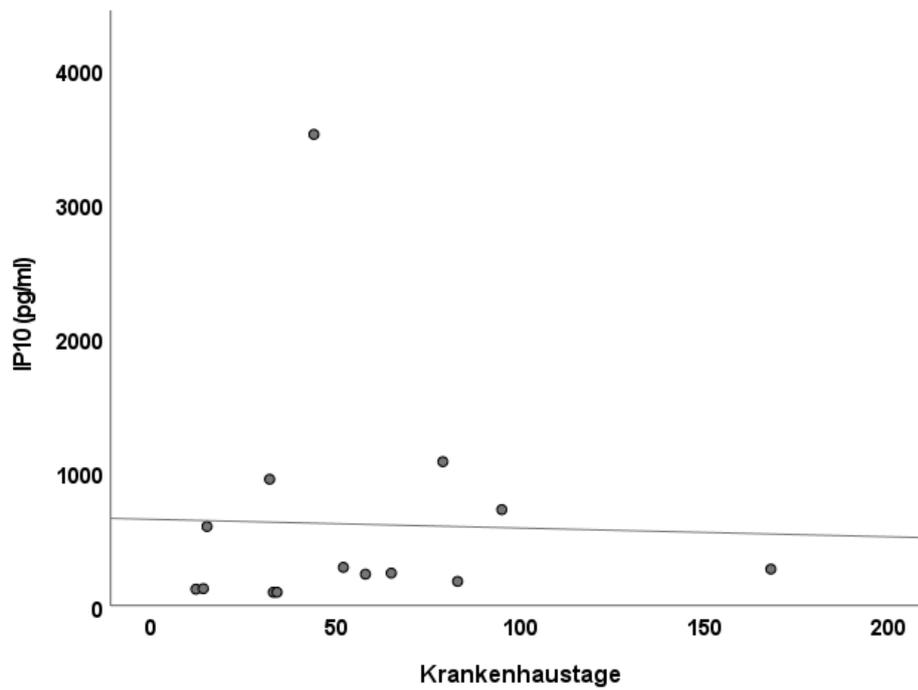


**Abbildung 14** Korrelation der initialen IP-10 Messung mit den „Beatmungstagen“.  $r_s$  0,245 / p 0,399.

#### 4 Ergebnisse



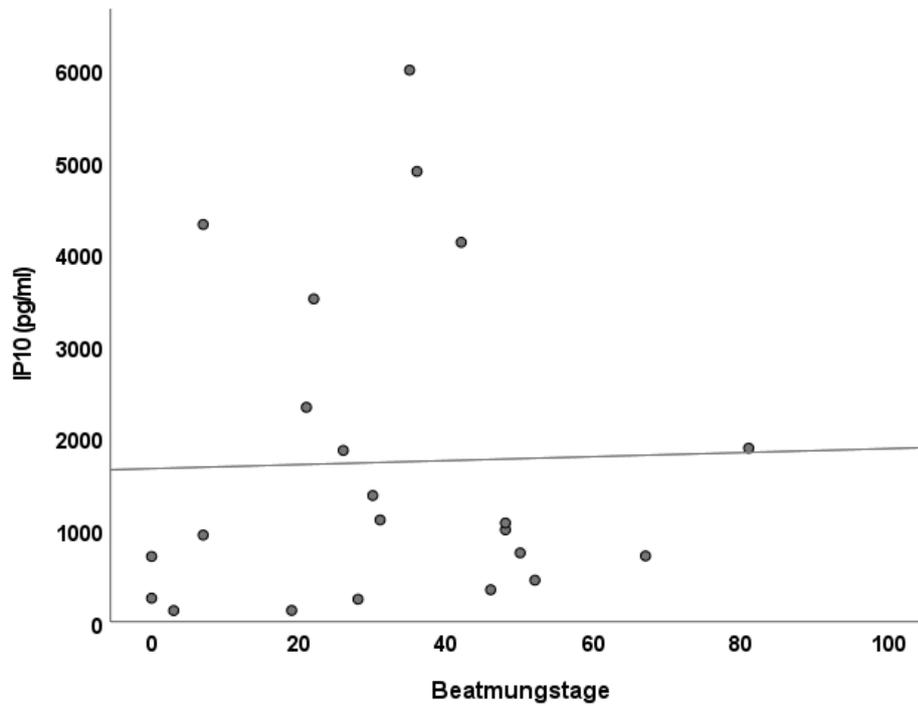
**Abbildung 15** Korrelation der initialen IP-10 Messung mit den „ICU Tagen“.  $r_s$  0,248 /  $p$  0,393.



**Abbildung 16** Korrelation der initialen IP-10 Messung mit den „Krankenhaustagen“.  $r_s$  0,308.  $p$  0,284.

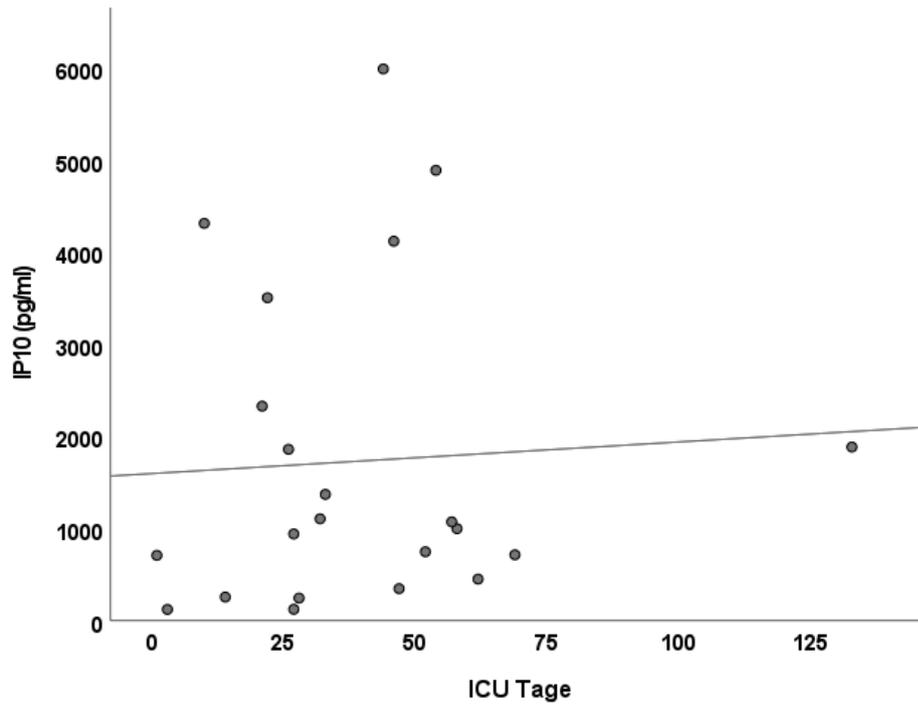
#### 4 Ergebnisse

Die **Abbildungen 17 – 19** zeigen die Korrelation des im Behandlungsverlauf gemessen höchsten IP-10 Serumspiegel mit den Beatmungstagen, den Intensivtherapietagen und den Krankenhaustagen. Es konnte für die Beatmungstage (Spearman  $r_s$  0,500 / p 0,069) und Krankenhaustage (Spearman  $r_s$  0,543 / p 0,045) keine signifikante Korrelation gezeigt werden. Für die Intensivtherapietage (Spearman  $r_s$  0,525 / p 0,054) hingegen zeigte sich eine signifikant starke Korrelation.

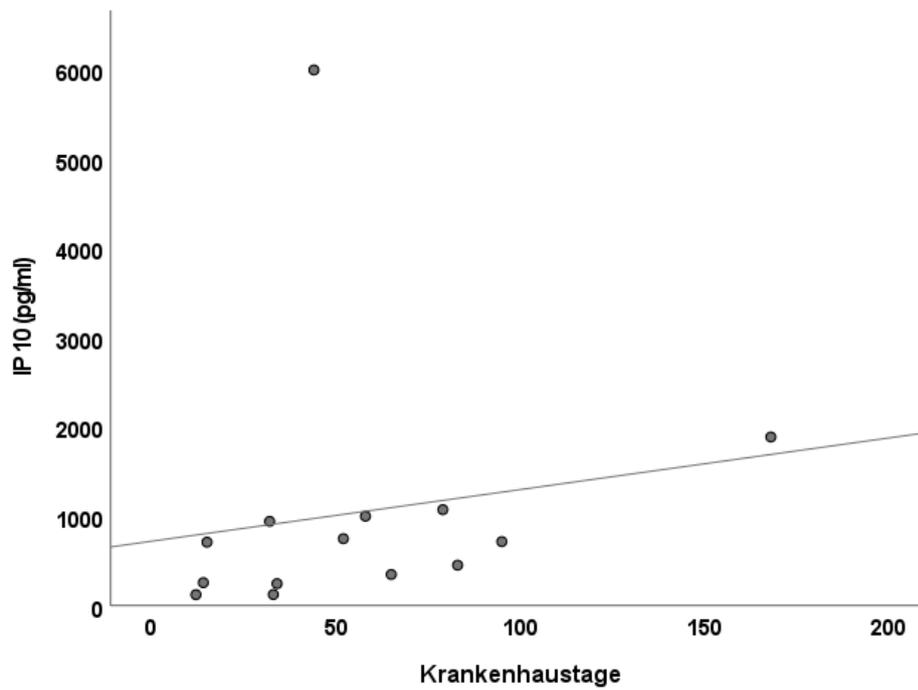


**Abbildung 17** Korrelation der höchsten IP-10 Messung mit den „Beatmungstagen“.  $r_s$  0,500 / p 0,069.

## 4 Ergebnisse



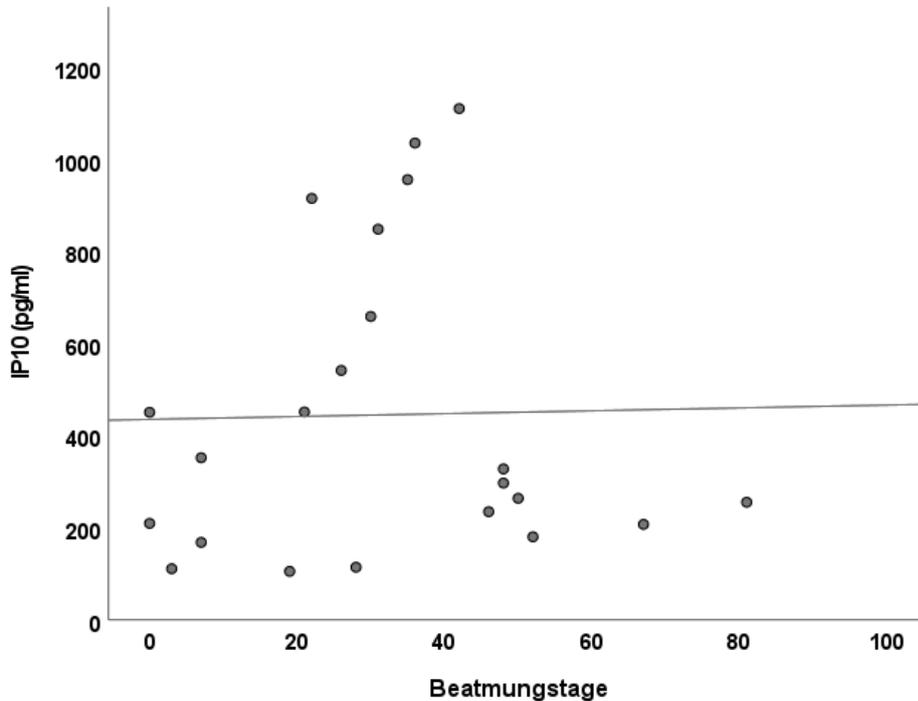
**Abbildung 18** Korrelation der höchsten IP-10 Messung mit den „ICU Tagen“.  $r_s$  0,543 /  $p$  0,045.



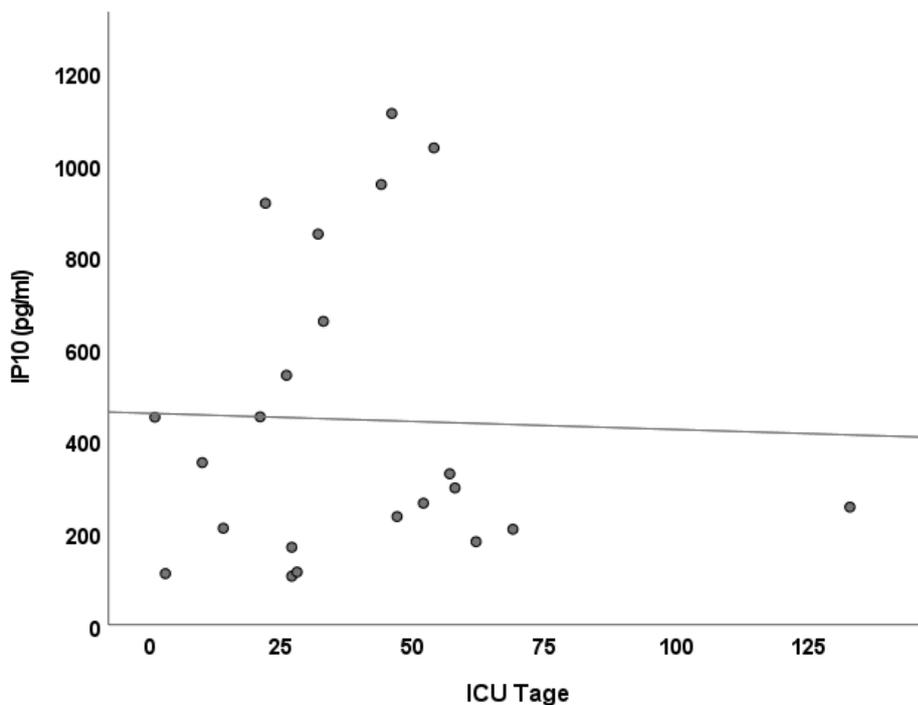
**Abbildung 19** Korrelation der höchsten IP-10 Messung mit den „Krankenhaustagen“.  $r_s$  0,525 /  $p$  0,054

#### 4 Ergebnisse

Die **Abbildungen 20 – 22** zeigen die Korrelation des IP-10 Mittelwert der im Behandlungsverlauf gemessenen IP-10 Serumspiegel mit den Beatmungstagen, den Intensivtherapietagen und den Krankenhaustagen. Es konnte für die Beatmungstage (Spearman  $r_s$  0,185 / p 0,527), die Intensivtherapietage (Spearman  $r_s$  0,211/ p 0,469) und Krankenhaustage (Spearman  $r_s$  0,262 /p 0,366.) keine signifikante Korrelation gezeigt werden.

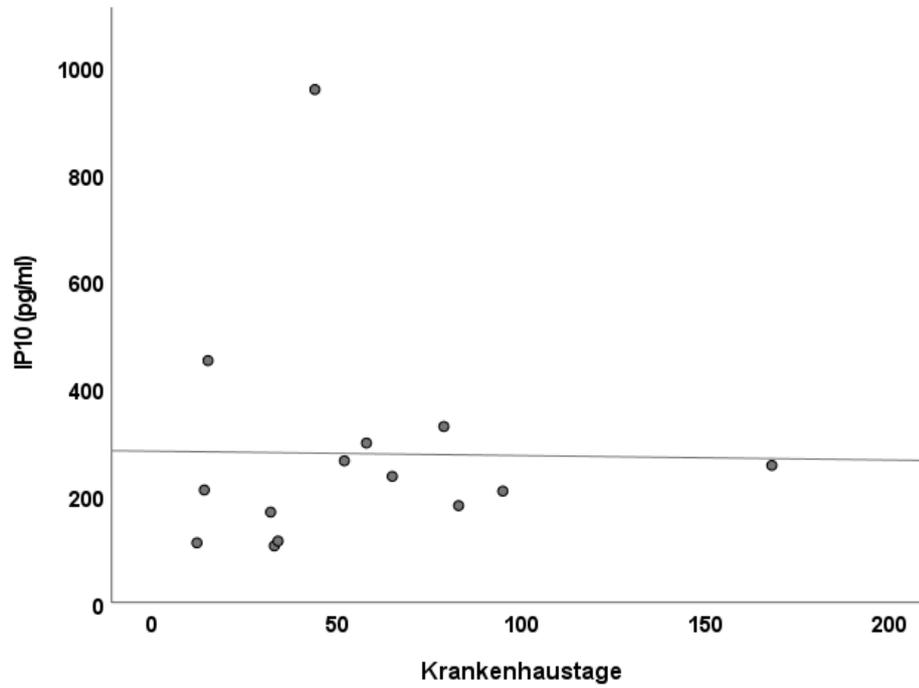


**Abbildung 20** Korrelation des Mittelwertes der IP-10 Messungen mit den „Beatmungstagen“.  $r_s$  0,185 / p 0,527



**Abbildung 21** Korrelation des Mittelwertes der IP-10 Messungen mit den „ICU Tagen“.  $r_s$  0,211/ p 0,469

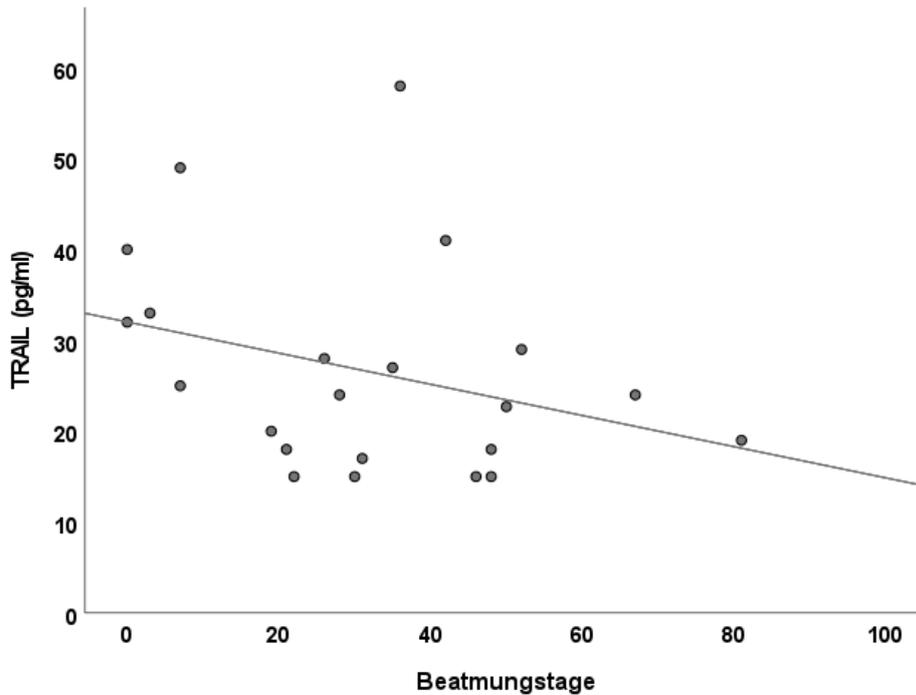
#### 4 Ergebnisse



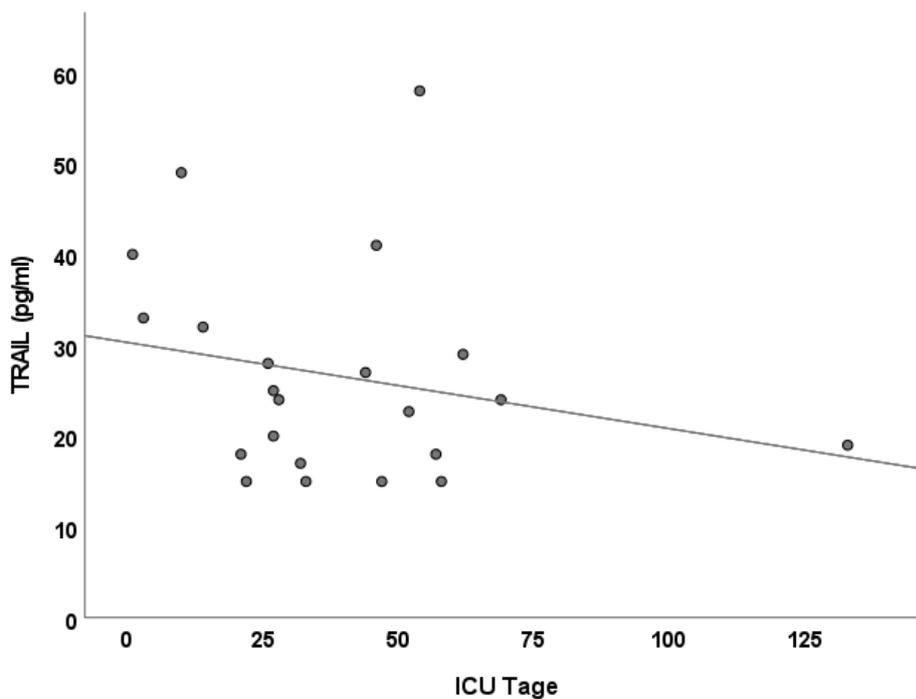
**Abbildung 22** Korrelation des Mittelwertes der IP-10 Messungen mit den „Krankenhaustagen“.  $r_s$  0,262 /  $p$  0,366.

## 4 Ergebnisse

Die **Abbildungen 23 – 25** zeigen die Korrelation des initial gemessenen TRAIL Serumspiegel mit den Beatmungstagen, den Intensivtherapietagen und den Krankenhaustagen. Es konnte für die Beatmungstage (Spearman  $r_s$  -0,562/ p 0,037), die Intensivtherapietage (Spearman  $r_s$  -0,598/ p 0,024) und Krankenhaustage (Spearman  $r_s$  -0,606 / p 0,022) jeweils eine signifikant starke Korrelation gezeigt werden.

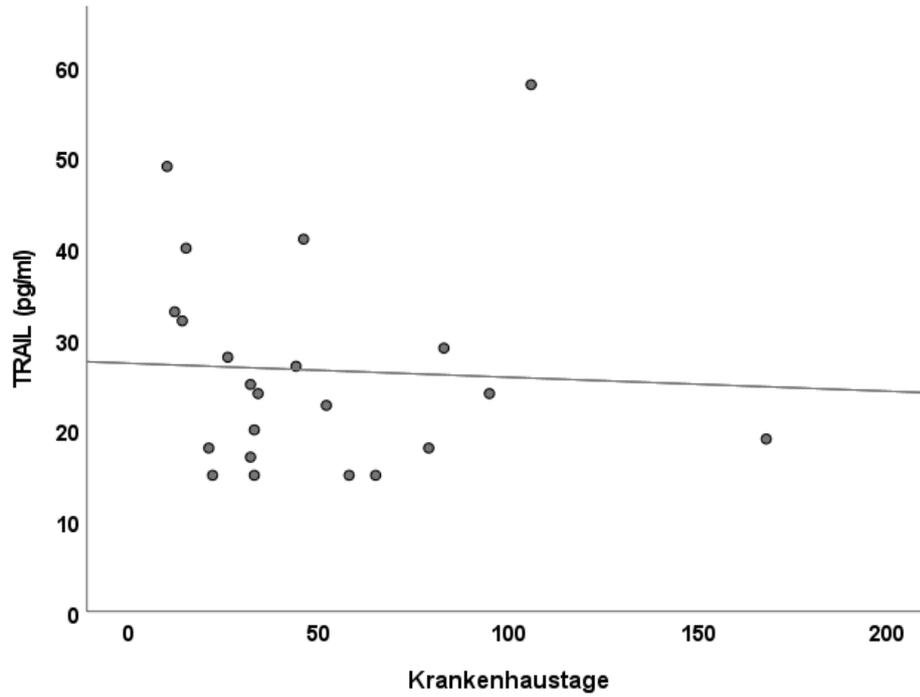


**Abbildung 23** Korrelation der initialen TRAIL Messungen mit den „Beatmungstagen“.  $r_s$  -0,562/ p 0,037



**Abbildung 24** Korrelation der initialen TRAIL Messungen mit den „ICU Tagen“.  $r_s$  -0,598/ p 0,024

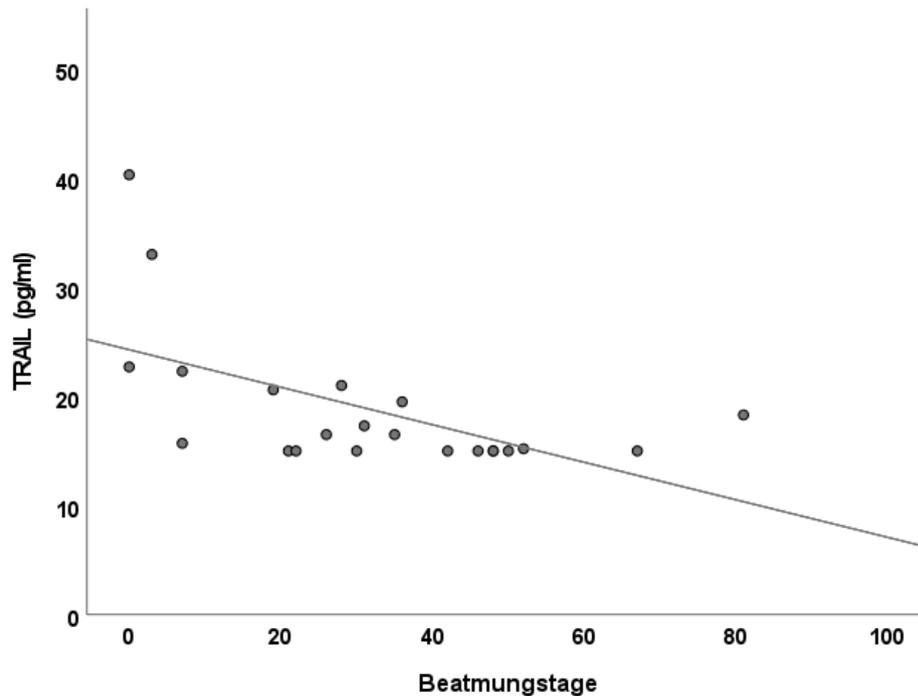
#### 4 Ergebnisse



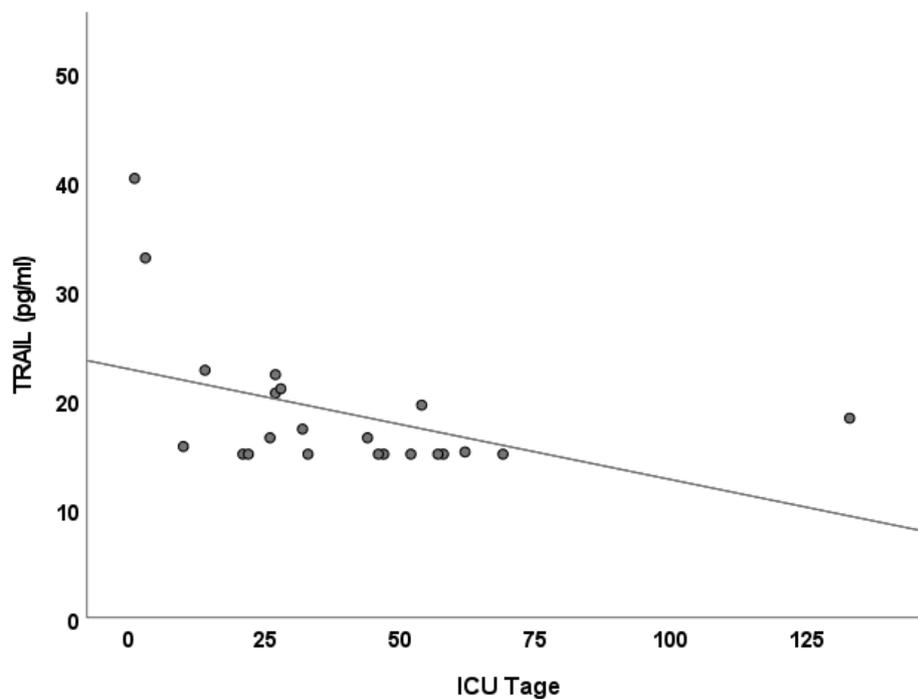
**Abbildung 25** Korrelation der initialen TRAIL Messungen mit den „Krankenhaustagen“.  $r_s$  -0,606 / p 0,022.

## 4 Ergebnisse

Die **Abbildungen 26 – 28** zeigen die Korrelation des im Behandlungsverlauf gemessenen niedrigsten TRAIL Serumspiegel mit den Beatmungstagen, den Intensivtherapietagen und den Krankenhaustagen. Es konnte für die Beatmungstage (Spearman  $r_s$  -0,786 /  $p < 0,001$ ), die Intensivtherapietage (Spearman  $r_s$  -0,790 /  $p < 0,001$ ) und Krankenhaustage (Spearman  $r_s$  -0,780 /  $p < 0,001$ ) jeweils eine signifikant starke Korrelation gezeigt werden.

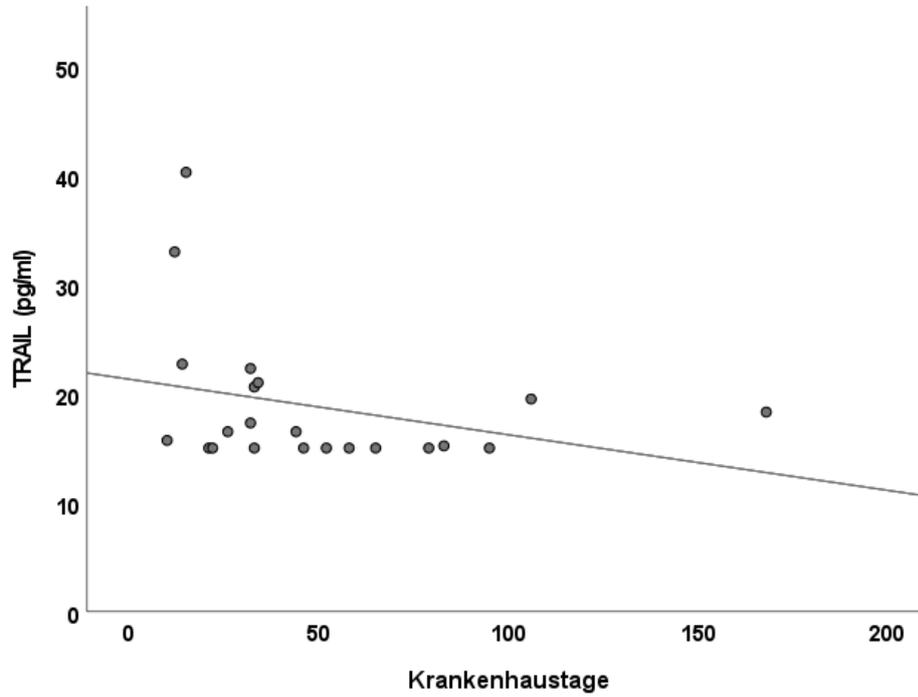


**Abbildung 26** Korrelation der niedrigsten TRAIL Messung mit den „Beatmungstagen“.  $r_s$  -0,786 /  $p < 0,001$



**Abbildung 27** Korrelation der niedrigsten TRAIL Messung mit den „ICU Tagen“.  $r_s$  -0,790 /  $p < 0,001$

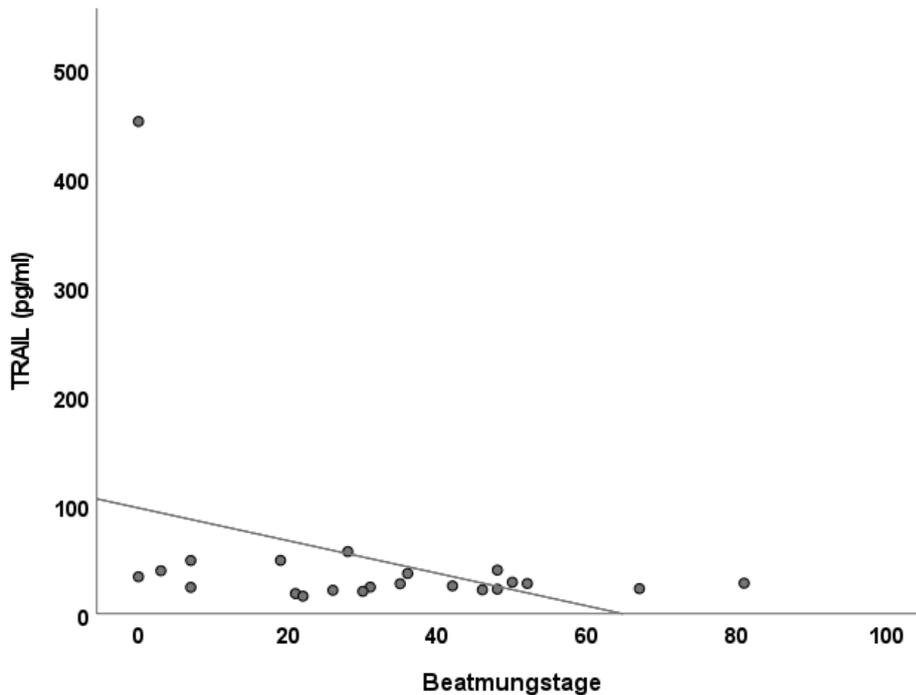
## 4 Ergebnisse



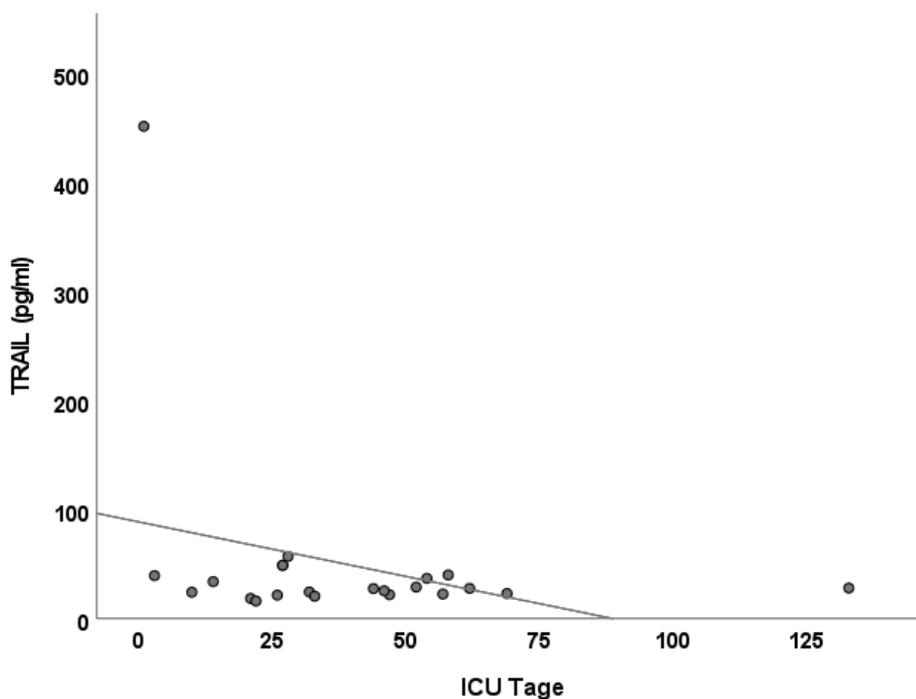
**Abbildung 28** Korrelation der niedrigsten TRAIL Messung mit den „Krankenhaustagen“.  $r_s$  -0,780/  $p < 0,001$

## 4 Ergebnisse

Die **Abbildungen 29 – 31** zeigen die Korrelation des Mittelwertes der im Behandlungsverlauf gemessenen TRAIL Serumspiegel mit den Beatmungstagen, den Intensivtherapietagen und den Krankenhaustagen. Es konnte für die Beatmungstage (Spearman  $r_s$  -0,597/ p 0,024), die Intensivtherapietage (Spearman  $r_s$  -0,607 / p 0,021) und Krankenhaustage (Spearman  $r_s$  -0,657/ p 0,011) jeweils eine signifikant starke Korrelation gezeigt werden.

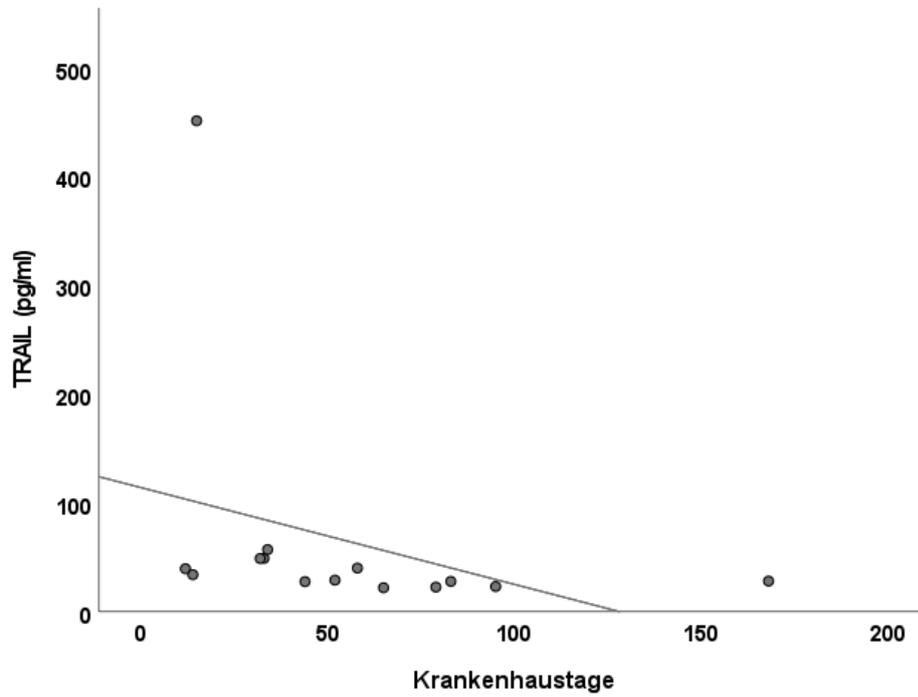


**Abbildung 29** Korrelation des Mittelwertes der TRAIL Messung mit den „Beatmungstagen“.  $r_s$  -0,597/ p 0,024



**Abbildung 30** Korrelation des Mittelwertes der TRAIL Messung mit den „ICU Tagen“.  $r_s$  -0,607 / p 0,021.

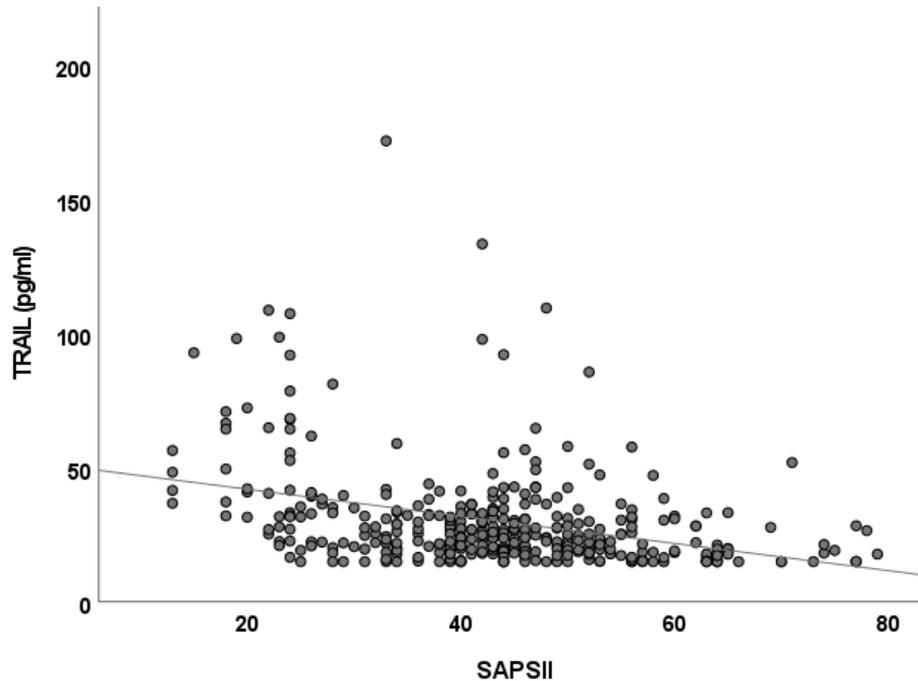
## 4 Ergebnisse



**Abbildung 31** Korrelation des Mittelwertes der TRAIL Messung mit den „Krankenhaustagen“.  $r_s$  -0,657/  $p$  0,011.

#### 4.7 Ergebnisse zur Korrelation von TRAIL und IP-10 mit dem SAPS II Score

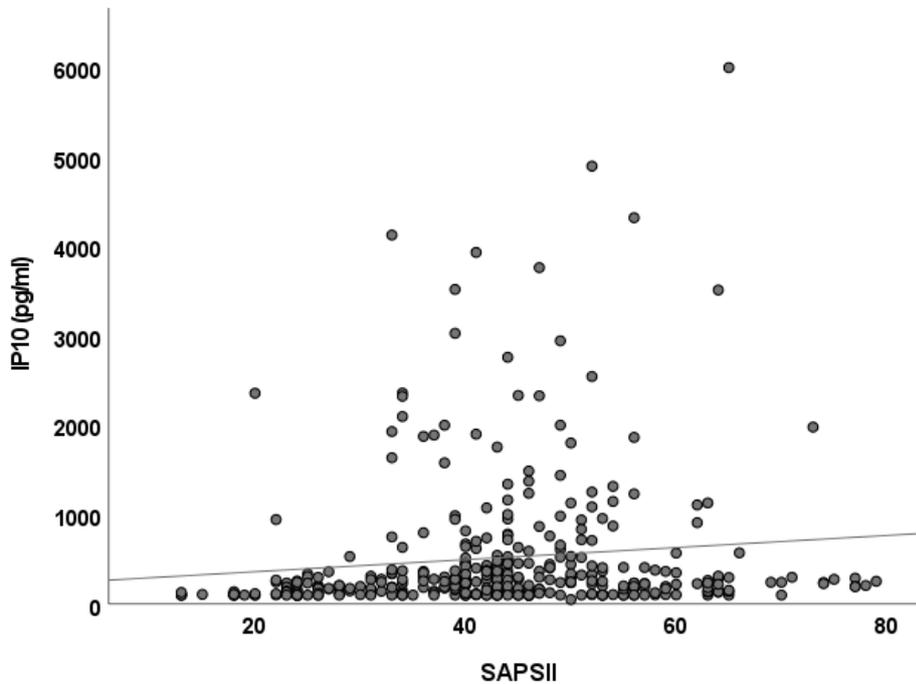
Die **Abbildung 32** zeigt die Korrelation aller erhobenen TRAIL Serumspiegel der Studiengruppe (n=365) mit dem täglich erhobenen SAPS II Score. Es konnte hier eine signifikante moderate Korrelation gezeigt werden (Spearman  $r_s$  -0,367 /  $p < 0,001$ ).



**Abbildung 32** Korrelation aller TRAIL Messung (n=365) mit dem SAPS II Score.  $r_s$  -0,367 /  $p < 0,001$ .

## 4 Ergebnisse

Die **Abbildungen 33** zeigt die Korrelation aller erhobenen IP-10 Serumspiegel der Studiengruppe (n=365) mit dem täglich erhobenen SAPS II Score. Es konnte hier eine signifikante schwache Korrelation gezeigt werden (Spearman  $r_s$  -0,188 /  $p < 0,001$ ).



**Abbildung 33** Korrelation aller IP-10 Messung (n=365) mit dem SAPS II Score.  $r_s$  -0,188 /  $p < 0,001$ .

### 4.8 Einfluss einzelner Patientencharakteristika auf die Endpunkte „verstorben“, „ECMO Therapie“ und „Beatmung“

**Tabelle 3** Korrelation einzelner Patientencharakteristika mit den Endpunkten „verstorben“, „ECMO Therapie“ und „Beatmung“

Charakteristika	verstorben	ECMO	Beatmung
Raucher,	p,416	p,157	p,099
Bakteriell	p,604	p,899	p,163
Pilze	p,387	p,962	p,312
Diabetes	p ,674	p ,075	p ,556
kardiovaskuläre Erkrankung	p,746	p,937	p,089
chronische Lungenerkrankung	p,439	p,394	p,684
chronische Niereninsuffizienz	p,176	p,394	p,684
neurologische Erkrankung	p,416	p,595	p,800
Z.n. Transplantation	p,176	p,394	p,684
Adipositas	p,604	p,290	p,203

## 5 Diskussion

In der vorliegenden prospektiven Studie konnten drei wesentliche Punkte herausgearbeitet werden:

- Es wurde eine signifikante Korrelation hoher IP-10 Serumspiegel mit dem Versterben der Patienten gezeigt.
- Für TRAIL stellte sich eine durchweg starke Korrelation zwischen niedrigen TRAIL Serumspiegeln und längerer Beatmungsdauer, längerem intensivstationärem Aufenthalt, sowie längerem Gesamtkrankenhausaufenthalt dar.
- Sowohl für IP-10 als auch für TRAIL besteht eine Korrelation der Serumspiegel mit dem SAPS II Score.

### 5.1 Diskussion zu IP-10 und dem Endpunkt „verstorben“

Es zeigten sich in der Untersuchung signifikant höhere initial, maximal gemessene IP-10 Serumspiegel und auch ein höherer IP-10 Serumspiegelmittelwert in der Gruppe der verstorbenen Patienten. Was die Untersuchungen von Yang et.al. und Chen et al. zu SARS-Cov-2 bestätigen, in denen gezeigt werden konnte, dass eine Korrelation zwischen IP-10 und der Schwere der Erkrankung besteht [36, 37]. Für SARS-CoV-1 im Jahr 2005 zeigte Tang et. al., dass IP-10 sogar als unabhängiger prädiktiver Faktor für ein schlechtes Outcome fungiert [38].

Jedoch muss berücksichtigt werden, dass sich in der vorliegenden Studie der initiale IP-10 Serumspiegel, nur sehr eingeschränkt als Prädiktor eignet, da der Messzeitpunkt schon in einem weit fortgeschrittenen Krankheitsstadium liegt und die Kohorte sich nur aus kritisch kranken Patienten zusammensetzt. Gleiches gilt für die IP-10 Maximalwerte, die zeitlich heterogen verteilt und nicht immer zu einem frühen Krankheitszeitpunkt erhoben wurde.

### 5.2 Diskussion zu TRAIL und dem Endpunkt „verstorben“

Die initialen und minimalen TRAIL Messungen wiesen in den Gruppen Verstorben vs. ICU Entlassen keinen signifikanten Unterschied auf. Lediglich zeigten sich in der Gruppe der Verstorbenen signifikant niedrigere TRAIL Serumspiegelmittelwerte als in der Gruppe der von ICU entlassenen Patienten.

Auch für die TRAIL Messung ist der Messzeitpunkt ein relevanter Faktor; In der Untersuchung von Mastboim et al. konnte bereits dargelegt werden, dass TRAIL in der frühen Phase der Infektion ein geeigneter Prädiktor sein könnte.[39] Die TRAIL Serumspiegel wurden zu einem Zeitpunkt erhoben, an dem die Patienten bereits maximal schwer erkrankt waren. Der Einfluss auf TRAIL durch Koinfektionen, darf hier nicht unterschätzt werden. So zeigten Schenk et al., dass auch bei bakteriellen Septitiden niedrige TRAIL Serumspiegel in Bezug zur Organdysfunktion gemessen werden konnten[40].

### **5.3 Diskussion zu IP-10/ TRAIL und dem Endpunkt „ECMO Therapie“**

Die Gruppe der Patienten mit ECMO Therapie hatte kein signifikant erhöhtes initiales IP-10 im Vergleich zur non ECMO Gruppe, jedoch signifikant höhere maximale IP-10 Werte und auch einen höheren IP-10 Mittelwert. Die signifikanten Unterschiede der Serummaximal- und Serummittelwerte, spiegeln die deutlich kritischere Erkrankung der ECMO Patienten wieder, jedoch ist ein Rückschluss auf eine COVID-19 Spezifität nicht zulässig. So konnte eine Arbeitsgruppe um Huang für IP-10 Spiegel im Urin einen Zusammenhang zur Mortalität der Sepsis bei Kindern zeigen[41].

TRAIL Serumwerte zeigten weder initial, als minimal gemessener Verlaufswert, noch als TRAIL Mittelwert einen signifikanten Unterschied in den beiden Gruppen „ECMO“ vs. „Non ECMO“ Therapie. Der fehlende signifikante Unterschied in beiden Gruppen bzgl. der TRAIL Serumwerte könnte durch die sehr kleinen Vergleichsgruppen bedingt sein. Die Untersuchung größerer Kohorten ist erforderlich um hier ggf. signifikante Ergebnisse zu erzielen.

### **5.4 Diskussion zur Korrelation von IP-10 und TRAIL in der Gruppe der entlassenen Patienten mit den „Intensivtherapietagen“, der „Beatmungsdauer“ und der „Hospitalisierungszeit“**

Bis auf eine starke Korrelation des maximal gemessenen IP-10 Wertes mit der „Beatmungsdauer“, bestand keine IP-10 Korrelation mit den „Intensivtherapietagen“, „Beatmungstagen“ und der „Krankenhausaufenthaltsdauer“. Bei dem maximal gemessenen IP-10 Serumspiegel, handelt es sich um einen Wert der im Verlauf des Aufenthaltes, gemessen wurde. Da für IP-10 bereits im Tiermodell nachgewiesen wurde, dass es zu einer erhöhten Aktivität im Rahmen einer bakteriellen Sepsis kommt, muss davon auszugehen sein, dass dieser im Verlauf gemessene Marker nicht als COVID spezifisches Phänomen zu werten ist [42]. Gleiches gilt für den IP-10 Serumspiegelmittelwert.

Hingegen besteht eine durchweg starke Korrelation des initial, minimal gemessenen TRAIL Serumspiegel und TRAIL Serumspiegelmittelwert mit der „Beatmungsdauer“, den „ICU

Therapietagen“ und der „Krankenhausverweildauer“, dies deckt sich in Bezug auf die Beatmungsdauer mit den Beobachtungen von Blot et al. Die Gruppe um Blot konnte herausarbeiten, dass die Beatmungsdauer von COVID-19 ARDS Patienten unter anderem in Korrelation zu TRAIL und IP-10 steht[43].

### **5.5 Diskussion zur Korrelation von TRAIL und IP-10 mit dem SAPS II Score**

TRAIL Serumspiegel korrelieren moderat mit dem erfassten SAPS II Score, IP-10 Serumspiegel hingegen nur schwach. Dies zeigt, dass zumindest erniedrigte TRAIL Serumspiegel und erhöhte IP-10 Serumspiegel mit einer gewissen Krankheitsschwere einhergehen, jedoch lässt dies die Ursache unberücksichtigt. Für den SAPS III Score konnte bereits eine gute prädiktive Wertigkeit in Bezug auf die Sterblichkeit von kritisch Kranken Covid-19 Patienten gezeigt werden[44].

### **5.6 Diskussion zu Einfluss einzelner Patientencharakteristika auf die Endpunkte „verstorben“, „ECMO Therapie“ und „Beatmung“**

Für in Tabelle 3 aufgeführten Patientencharakteristika konnte kein Einfluss auf die Endpunkte „verstorben“, „ECMO Therapie“ und „Beatmung“ gezeigt werden. Dies liegt am ehesten an der kleinen Gesamtkohorte mit nur geringen Ausprägung der einzelnen Merkmale. Es konnte bereits gezeigt werden, dass zumindest die Adipositas und das männliche Geschlecht einen unabhängigen Prädiktor für die ICU Sterblichkeit bei COVID-19 ARDS darstellt [45]. Allerdings zeigten bereits andere Untersuchungen, dass Adipositas generell ein unabhängiger Prädiktor für eine erhöhte Mortalität ist [46].

### **5.7 Allgemeine Limitationen der Studie**

Insgesamt ist die Untersuchung limitiert, durch die in der ersten Welle geringe Patientenanzahl. Des Weiteren handelt es sich bei der Kohorte um alleinig kritisch kranke Patienten; Es gilt in weiteren Studien zu untersuchen, ob die Aussagekraft von TRAIL und IP-10 als Prädiktoren, mit einer erkrankten, aber nicht intensivpflichtigen Vergleichspopulation gesteigert werden kann. Auch konnten Messungen in der bestehenden Population erst nach Eintreten der Intensivpflichtigkeit erhoben werden. Meist auch schon sehr verzögert nach Symptombeginn. Als Maximalversorger und ECMO Zentrum erfolgte zudem in der ersten Welle überwiegend die Zuverlegung von kritisch kranken Patienten (13 Patienten / 59%), im bereits fortgeschrittenen Krankheitsstadium (Zuverlegung im Mittel nach 7,6 Tagen nach ICU Aufnahme bzw. 14,9 Tage nach Symptombeginn), was zu einem Selektionsbias führte. Die häufig im Verlauf auftretenden Koinfektionen (VAP, Blutstrominfekte, Harnwegsinfekte) von

Intensivpatienten, können die Ergebnisse verfälscht haben, da auch für bakterielle Infektionen ein Einfluss auf TRAIL und IP-10 nachgewiesen wurde [47].

### **5.8 Abschließende Bewertung**

Die Ergebnisse rechtfertigen weitere Arbeiten um zu untersuchen, ob beide immunbasierten Marker einen Platz in Risikobewertungsmodellen zur Vorhersage im frühen Stadium, vor der intensivstationären Aufnahme einer COVID-19 Erkrankung haben könnten. Da auch Patientencharakteristika und Komorbiditäten zur Risikoabschätzung eines schweren Verlaufs einer COVID-19 Erkrankung herangezogen werden können [48], erscheint die Implementierung von multivariablen Vorhersagemodellen am praktikabelsten. Beispielhaft sei hier der 4C Mortality Score genannt [49]. Auch wenn in der Vergangenheit mehrere Studien verschiedene Laborparameter evaluiert und eine Verbindung zu einem schlechten Outcome dargestellt haben [50-53], erscheinen TRAIL und IP-10 als praktikablere Parameter. Sie können gemeinsam mit CRP auf einer einzigen Immunoassay-Plattform gemessen, und als POC Diagnostik eingesetzt werden [39].

Als COVID-19 spezifische Marker im intensivmedizinischen Setting, scheinen die beiden Marker ungeeignet, da wie bereits beschrieben, auch andere Infektionen Einfluss auf die Serumspiegel haben [40-42]. Da sich das Erscheinungsbild des kritisch kranken Intensivpatienten als komplex und multifaktoriell darstellt, ist die Erfassung mittels einiger weniger Marker als kritisch zu sehen, es erscheint hier auch die Etablierung von multifaktoriellen Scores sinnvoll. Das Heranziehen bereits etablierter intensivmedizinischer Scores wie den APACHEII oder SOFA Score zur Prognose einer COVID-19 Infektion ist auf Grund fehlender Vorhersagegenauigkeit nicht zielführend [54]. Hingegen konnten, wie bereits erwähnt, Lazaro et al. für den SAPS III Score eine hohe prädiktive Wertigkeit für die Mortalität eines kritisch kranken COVID-19 Patienten zeigen.

Nach meiner Auffassung ist die routinemäßige Messung von TRAIL und IP-10 im intensivmedizinischen Setting auf Grund der hier herausgearbeiteten Ergebnisse zur Vorhersage der Verlaufsschwere nicht geeignet. Weitere Untersuchungen mit einem größeren Patientenkollektiv zur Evaluierung, sind vermutlich nicht für zielführend, da aktuell bei fehlendem therapeutischen Ansatz im fortgeschrittenen COVID-19 Krankheitsstadium, eine Vorhersage der Verlaufsschwere ohne therapeutische Konsequenz bleibt.

## 6 Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen

<b>Abbildung 1</b> Mortalitätsrisiko SAPS II Score .....	9
<b>Abbildung 2</b> Vergleich der IP-10 Expression zw. den Gruppen „ICU Entlassung“ und „Verstorben“   Initialwert .....	14
<b>Abbildung 3</b> Vergleich der IP-10 Expression zw. den Gruppen „ICU Entlassung“ und „Verstorben“   Maximalwert.....	15
<b>Abbildung 4</b> Vergleich der IP-10 Expression zwischen den Gruppen „ICU Entlassung“ und „Verstorben“   Mittelwert 15	
<b>Abbildung 5</b> Vergleich der TRAIL Expression zw. den Gruppen „ICU Entlassung“ und „Verstorben“   Initialwert .....	16
<b>Abbildung 6</b> Vergleich der TRAIL Expression zw. den Gruppen „ICU Entlassung“ und „Verstorben“   Minimalwert	
<b>Abbildung 7</b> Vergleich der TRAIL Expression zwischen den Gruppen „ICU Entlassung“ und „Verstorben“   Mittelwert. ....	17
<b>Abbildung 8</b> Vergleich der IP-10 Expression zw. den Gruppen „ECMO“ und „konservativer Therapie“   Initialwert .....	18
<b>Abbildung 9</b> Vergleich der IP-10 Expression zw. den Gruppen „ECMO“ und „konservativer Therapie“   Höchstwert. ....	19
<b>Abbildung 10</b> Vergleich der IP-10 Expression zw. den Gruppen „ECMO“ und „konservativer Therapie“   Mittelwert.....	19
<b>Abbildung 11</b> Vergleich der TRAIL Expression zw. den Gruppen „ECMO“ und „konservativer Therapie“   Initialwert.....	20
<b>Abbildung 12</b> Vergleich der TRAIL Expression zw. den Gruppen „ECMO“ und „konservativer Therapie“   Minimalwert.....	21
<b>Abbildung 13</b> Vergleich der TRAIL Expression zw. den Gruppen „ECMO“ und „konservativer Therapie“   Mittelwert.....	21
<b>Abbildung 14</b> Korrelation der initialen IP-10 Messung mit den „Beatmungstagen“ . ....	22
<b>Abbildung 15</b> Korrelation der initialen IP-10 Messung mit den „ICU Tagen“ .....	23
<b>Abbildung 16</b> Korrelation der initialen IP-10 Messung mit den „Krankenhaustagen“ .....	23
<b>Abbildung 17</b> Korrelation der höchsten IP-10 Messung mit den „Beatmungstagen“.....	24
<b>Abbildung 18</b> Korrelation der höchsten IP-10 Messung mit den „ICU Tagen“ .....	25
<b>Abbildung 19</b> Korrelation der höchsten IP-10 Messung mit den „Krankenhaustagen“ . ....	25
<b>Abbildung 20</b> Korrelation des MW der IP-10 Messungen mit den „Beatmungstagen“ .....	26
<b>Abbildung 21</b> Korrelation des MW der IP-10 Messungen mit den „ICU Tagen“ .....	26
<b>Abbildung 22</b> Korrelation des MW der IP-10 Messungen mit den „Krankenhaustagen“ .....	27
<b>Abbildung 23</b> Korrelation der initialen TRAIL Messungen mit den „Beatmungstagen“ .....	28

## 6 Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen

<b>Abbildung 24</b>	Korrelation der initialen TRAIL Messungen mit den „ICU Tagen“	.....28
<b>Abbildung 25</b>	Korrelation der initialen TRAIL Messungen mit den „Krankenhaustagen“	29
<b>Abbildung 26</b>	Korrelation der niedrigsten TRAIL Messung mit den „Beatmungstagen“.	...30
<b>Abbildung 27</b>	Korrelation der niedrigsten TRAIL Messung mit den „ICU Tagen“	.....30
<b>Abbildung 28</b>	Korrelation der niedrigsten TRAIL Messung mit den „Krankenhaustagen“	31
<b>Abbildung 29</b>	Korrelation des MW der TRAIL Messung mit den „Beatmungstagen“	.....32
<b>Abbildung 30</b>	Korrelation des MW der TRAIL Messung mit den „ICU Tagen“	....32
<b>Abbildung 31</b>	Korrelation des MW der TRAIL Messung mit den „Krankenhaustagen“	.....33
<b>Abbildung 32</b>	Korrelation aller TRAIL Messung (n=365) mit dem SAPS II Score.	.....34
<b>Abbildung 33</b>	Korrelation aller IP-10 Messung (n=365) mit dem SAPS II Score.	.....35
<b>Tabelle 1:</b>	Parameter des Simplified Acute Physiology Score (SAPS) II	.....10
<b>Tabelle 2</b>	Patientencharakteristika	.....13
<b>Tabelle 3</b>	Korrelation einzelner Patientencharakteristika mit den Endpunkten „verstorben“, „ECMO Therapie“ und „Beatmung“	.....35

## 7 Abkürzungsverzeichnis

ACE.....	<i>Angiotensin-Converting-Enzyme</i>
ARDS.....	<i>Acute Respiratory Distress Syndrome</i>
COVID.....	<i>coronavirus disease</i>
CVVHDF.....	<i>Kontinuierliche venovenöse Hämodiafiltration</i>
ECMO.....	<i>extrakorporale Membranoxygenierung</i>
HIV.....	<i>Humane Immundefizienz-Virus</i>
ICU.....	<i>intensive care unit</i>
MERS-CoV.....	<i>Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus</i>
RNA.....	<i>ribonucleic acid</i>
SAPS.....	<i>Simplified Acute Physiology Score</i>
SARS.....	<i>severe acute respiratory syndrome</i>
SARS – CoV2.....	<i>severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2</i>
TMPRSS2.....	<i>transmembrane protease serine subtype2</i>
TNF.....	<i>Tumornekrosefaktor</i>
TRAIL.....	<i>TNF-related-apoptosis-inducing-ligand</i>

## 8 Literaturverzeichnis

1. Woo, P.C., et al., *Discovery of seven novel Mammalian and avian coronaviruses in the genus deltacoronavirus supports bat coronaviruses as the gene source of alphacoronavirus and betacoronavirus and avian coronaviruses as the gene source of gammacoronavirus and deltacoronavirus*. J Virol, 2012. **86**(7): p. 3995-4008.
2. Tyrrell, D.A. and M.L. Bynoe, *Cultivation of a Novel Type of Common-Cold Virus in Organ Cultures*. Br Med J, 1965. **1**(5448): p. 1467-70.
3. Cui, J., F. Li, and Z.L. Shi, *Origin and evolution of pathogenic coronaviruses*. Nat Rev Microbiol, 2019. **17**(3): p. 181-192.
4. Decaro, N., et al., *Recombinant canine coronaviruses in dogs, Europe*. Emerg Infect Dis, 2010. **16**(1): p. 41-7.
5. Guan, Y., et al., *Isolation and characterization of viruses related to the SARS coronavirus from animals in southern China*. Science, 2003. **302**(5643): p. 276-8.
6. Drosten, C., et al., *Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome*. N Engl J Med, 2003. **348**(20): p. 1967-76.
7. Zaki, A.M., et al., *Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia*. N Engl J Med, 2012. **367**(19): p. 1814-20.
8. Asadi, S., et al., *Aerosol emission and superemission during human speech increase with voice loudness*. Sci Rep, 2019. **9**(1): p. 2348.
9. van Doremalen, N., et al., *Aerosol and surface stability of HCoV-19 (SARS-CoV-2) compared to SARS-CoV-1*. medRxiv, 2020.
10. Gu, J., B. Han, and J. Wang, *COVID-19: Gastrointestinal Manifestations and Potential Fecal-Oral Transmission*. Gastroenterology, 2020. **158**(6): p. 1518-1519.
11. Hoffmann, M., et al., *SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor*. Cell, 2020. **181**(2): p. 271-280 e8.
12. Hikmet, F., et al., *The protein expression profile of ACE2 in human tissues*. Mol Syst Biol, 2020. **16**(7): p. e9610.
13. Zhao, J., et al., *Antibody Responses to SARS-CoV-2 in Patients With Novel Coronavirus Disease 2019*. Clin Infect Dis, 2020. **71**(16): p. 2027-2034.
14. Wu, Z. and J.M. McGoogan, *Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention*. JAMA, 2020. **323**(13): p. 1239-1242.
15. Gupta, A., et al., *Extrapulmonary manifestations of COVID-19*. Nat Med, 2020. **26**(7): p. 1017-1032.

16. Huang, D., et al., *Clinical features of severe patients infected with 2019 novel coronavirus: a systematic review and meta-analysis*. Ann Transl Med, 2020. **8**(9): p. 576.
17. Puelles, V.G., et al., *Multiorgan and Renal Tropism of SARS-CoV-2*. N Engl J Med, 2020. **383**(6): p. 590-592.
18. Pan, X.W., et al., *Identification of a potential mechanism of acute kidney injury during the COVID-19 outbreak: a study based on single-cell transcriptome analysis*. Intensive Care Med, 2020. **46**(6): p. 1114-1116.
19. Varga, Z., et al., *Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19*. Lancet, 2020. **395**(10234): p. 1417-1418.
20. Pons, S., et al., *The vascular endothelium: the cornerstone of organ dysfunction in severe SARS-CoV-2 infection*. Crit Care, 2020. **24**(1): p. 353.
21. Ackermann, M., et al., *Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19*. N Engl J Med, 2020. **383**(2): p. 120-128.
22. Xu, J., et al., *Clinical course and predictors of 60-day mortality in 239 critically ill patients with COVID-19: a multicenter retrospective study from Wuhan, China*. Crit Care, 2020. **24**(1): p. 394.
23. Gattinoni, L., et al., *COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes?* Intensive Care Med, 2020. **46**(6): p. 1099-1102.
24. Pfeifer, M., et al., *Position Paper for the State-of-the-Art Application of Respiratory Support in Patients with COVID-19*. Respiration, 2020. **99**(6): p. 521-542.
25. Lu, Q., et al., *Changes of serum IL-10, IL-1beta, IL-6, MCP-1, TNF-alpha, IP-10 and IL-4 in COVID-19 patients*. Int J Clin Pract, 2021. **75**(9): p. e14462.
26. Vassallo, M., et al., *Patients with Covid-19 exhibit different immunological profiles according to their clinical presentation*. Int J Infect Dis, 2020. **101**: p. 174-179.
27. Arnold, D.T., et al., *Predicting outcomes of COVID-19 from admission biomarkers: a prospective UK cohort study*. Emerg Med J, 2021. **38**(7): p. 543-548.
28. Abers, M.S., et al., *An immune-based biomarker signature is associated with mortality in COVID-19 patients*. JCI Insight, 2021. **6**(1).
29. Gyurkovska, V. and N. Ivanovska, *Distinct roles of TNF-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) in viral and bacterial infections: from pathogenesis to pathogen clearance*. Inflamm Res, 2016. **65**(6): p. 427-37.
30. Sato, K., et al., *Antiviral response by natural killer cells through TRAIL gene induction by IFN-alpha/beta*. Eur J Immunol, 2001. **31**(11): p. 3138-46.
31. Herold, S., et al., *Lung epithelial apoptosis in influenza virus pneumonia: the role of macrophage-expressed TNF-related apoptosis-inducing ligand*. J Exp Med, 2008. **205**(13): p. 3065-77.

32. Lum, J.J., et al., *Induction of cell death in human immunodeficiency virus-infected macrophages and resting memory CD4 T cells by TRAIL/Apo2l*. J Virol, 2001. **75**(22): p. 11128-36.
33. Rotondi, M., et al., *Role for interferon-gamma inducible chemokines in endocrine autoimmunity: an expanding field*. J Endocrinol Invest, 2003. **26**(2): p. 177-80.
34. Haroun, R.A., W.H. Osman, and A.M. Eessa, *Interferon-gamma-induced protein 10 (IP-10) and serum amyloid A (SAA) are excellent biomarkers for the prediction of COVID-19 progression and severity*. Life Sci, 2021. **269**: p. 119019.
35. Le Gall, J.R., S. Lemeshow, and F. Saulnier, *A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study*. JAMA, 1993. **270**(24): p. 2957-63.
36. Yang, Y., et al., *Plasma IP-10 and MCP-3 levels are highly associated with disease severity and predict the progression of COVID-19*. J Allergy Clin Immunol, 2020. **146**(1): p. 119-127 e4.
37. Chen, Y., et al., *IP-10 and MCP-1 as biomarkers associated with disease severity of COVID-19*. Mol Med, 2020. **26**(1): p. 97.
38. Tang, N.L., et al., *Early enhanced expression of interferon-inducible protein-10 (CXCL-10) and other chemokines predicts adverse outcome in severe acute respiratory syndrome*. Clin Chem, 2005. **51**(12): p. 2333-40.
39. Mastboim, N.S., et al., *An immune-protein signature combining TRAIL, IP-10 and CRP for accurate prediction of severe COVID-19 outcome*. medRxiv, 2021: p. 2021.06.27.21259196.
40. Schenck, E.J., et al., *Circulating cell death biomarker TRAIL is associated with increased organ dysfunction in sepsis*. JCI Insight, 2019. **4**(9).
41. Huang, H., et al., *Prediction of acute kidney injury, sepsis and mortality in children with urinary CXCL10*. Pediatr Res, 2021.
42. Kelly-Scumpia, K.M., et al., *Type I interferon signaling in hematopoietic cells is required for survival in mouse polymicrobial sepsis by regulating CXCL10*. J Exp Med, 2010. **207**(2): p. 319-26.
43. Blot, M., et al., *CXCL10 could drive longer duration of mechanical ventilation during COVID-19 ARDS*. Crit Care, 2020. **24**(1): p. 632.
44. Lazaro, A.P.P., et al., *Critically ill COVID-19 patients in northeast Brazil: mortality predictors during the first and second waves including SAPS 3*. Trans R Soc Trop Med Hyg, 2022.
45. Tegethoff, S.A., et al., *TRAIL, IP-10, and CRP in predicting the progression of SARS-CoV-2 infection: A prospective, cohort study*. Int J Infect Dis, 2022.

46. Goulenok, C., et al., *Influence of overweight on ICU mortality: a prospective study*. Chest, 2004. **125**(4): p. 1441-5.
47. Fievet, N., et al., *SEPSIS project: a protocol for studying biomarkers of neonatal sepsis and immune responses of infants in a malaria-endemic region*. BMJ Open, 2020. **10**(7): p. e036905.
48. Keller, K., et al., *Obesity and Its Impact on Adverse In-Hospital Outcomes in Hospitalized Patients With COVID-19*. Front Endocrinol (Lausanne), 2022. **13**: p. 876028.
49. Knight, S.R., et al., *Risk stratification of patients admitted to hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: development and validation of the 4C Mortality Score*. BMJ, 2020. **370**: p. m3339.
50. Huang, I., et al., *C-reactive protein, procalcitonin, D-dimer, and ferritin in severe coronavirus disease-2019: a meta-analysis*. Ther Adv Respir Dis, 2020. **14**: p. 1753466620937175.
51. Li, H., et al., *Serum Amyloid A is a biomarker of severe Coronavirus Disease and poor prognosis*. J Infect, 2020. **80**(6): p. 646-655.
52. Poggiali, E., et al., *Lactate dehydrogenase and C-reactive protein as predictors of respiratory failure in CoVID-19 patients*. Clin Chim Acta, 2020. **509**: p. 135-138.
53. Wang, L., et al., *CRP, SAA, LDH, and DD predict poor prognosis of coronavirus disease (COVID-19): a meta-analysis from 7739 patients*. Scand J Clin Lab Invest, 2021. **81**(8): p. 679-686.
54. Beigmohammadi, M.T., et al., *Mortality Predictive Value of APACHE II and SOFA Scores in COVID-19 Patients in the Intensive Care Unit*. Can Respir J, 2022. **2022**: p. 5129314.

## **9 Lebenslauf**

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht.

## 10 Publikation

Tegethoff \*, Danziger\*. , et al., ***TRAIL, IP-10, and CRP in predicting the progression of SARS-CoV-2 infection: A prospective, cohort study.*** Int J Infect Dis, 2022. Manuscript Number: THEIJID-D-

\*these authors contributed equally, shared first authors

### Abstract

**Background:** Early prognostication of COVID-19 severity will potentially improve patient care. Biomarkers such as TNF-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL), interferon gamma-induced protein-10 (IP-10), and C-reactive protein (CRP) might represent possible tools for point-of-care-testing and severity prediction.

**Methods:** In this prospective cohort study we analysed serum levels of TRAIL, IP-10, and CRP in COVID-19 patients, compared them to control subjects, and investigated association with disease severity.

**Results:** A total of 899 measurements were performed in 132 patients (mean age 64 years, 40.2% females). Among COVID-19 patients, TRAIL levels were lower (49.5 vs. 87 pg/mL  $p=0.0142$ ), while IP-10 and CRP showed higher levels (667.5 vs. 127 pg/mL,  $p<0.001$ ; 75.3 vs. 1.6 mg/L,  $p<0.001$ ) as compared to healthy controls. TRAIL yielded an inverse correlation with length of hospital and ICU stay, SAPS II and NEWS scores, and IP-10 showed a positive correlation with disease severity. Multivariate regression revealed that obesity (adjusted odds ratio 5.434, 95% confidence interval 1.005-29.38), CRP (aOR 1.014, 95%CI 1.002-1.027), and peak IP-10 (aOR 1.001, 95% CI 1.00-1.002) were independent predictors of in-ICU mortality.

**Conclusions:** We demonstrated a correlation between COVID-19 severity and TRAIL, IP-10, and CRP. Multivariate regression showed a role for IP-10 in predicting unfavourable outcome, i.e. in-ICU mortality.

## 11 Eidesstattliche Versicherung

### (Erklärung gemäß § 7 Absatz 1 Nr. 2)

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet.

Bei der Auswahl und Auswertung folgenden Materials haben mir die nachstehend aufgeführten Personen in der jeweils beschriebenen Weise unentgeltlich geholfen:

1. Prof. Dr. Philipp Lepper, Betreuung, Korrektur
2. Frau Gudrun Wagenpfeil, statistische Beratung

Weitere Personen waren an der inhaltlich-materiellen Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- bzw. Beratungsdiensten (Promotionsberaterinnen/Promotionsberater oder anderer Personen) in Anspruch genommen. Außer den Angegebenen hat niemand von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Die Arbeit wurde bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder in ähnlicher Form in einem anderen Verfahren zur Erlangung des Doktorgrades einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Ich versichere an Eides statt, dass ich nach bestem Wissen die Wahrheit gesagt und nichts verschwiegen habe. Die Bedeutung der eidesstattlichen Erklärung und die strafrechtlichen Folgen einer unrichtigen oder unvollständigen eidesstattlichen Erklärung sind mir bekannt.

Ort, Datum

Unterschrift der/des Promovierenden

---

Eidesstattliche Versicherung

### **Belehrung**

Die Medizinische Fakultät der Universität des Saarlandes verlangt eine Eidesstattliche Versicherung über die Eigenständigkeit der erbrachten wissenschaftlichen Leistungen. Weil der Gesetzgeber der Eidesstattlichen Versicherung eine besondere Bedeutung beimisst und sie erhebliche Folgen haben kann, hat der Gesetzgeber die Abgabe einer falschen eidesstattlichen Versicherung unter Strafe gestellt. Bei vorsätzlicher (also wissentlicher) Abgabe einer falschen Erklärung droht eine Freiheitsstrafe bis zu drei Jahren oder eine Geldstrafe. Eine fahrlässige Abgabe (also Abgabe, obwohl Sie hätten erkennen müssen, dass die Erklärung nicht den Tatsachen entspricht) kann eine Freiheitsstrafe bis zu einem Jahr oder eine Geldstrafe nach sich ziehen. Die entsprechenden Strafvorschriften sind in § 156 StGB (falsche Versicherungen an Eides Statt) und in § 161 StGB (fahrlässiger Falscheid, fahrlässige falsche Versicherung an Eides Statt) wiedergegeben.

#### § 156 StGB: Falsche Versicherung an Eides Statt

Wer vor einer zur Abnahme einer Versicherung an Eides Statt zuständigen Behörde ein solche Versicherung falsch abgibt oder unter Berufung auf eine solche Versicherung falsch aussagt, wird mit Freiheitsstrafe bis zu drei Jahren oder mit Geldstrafe bestraft.

#### § 161 StGB: Fahrlässiger Falscheid, fahrlässige falsche Versicherung an Eides Statt:

(1) Wenn eine der in den § 154 bis 156 bezeichneten Handlungen aus Fahrlässigkeit begangen worden ist, so tritt Freiheitsstrafe bis zu einem Jahr oder Geldstrafe ein.

(2) Strafflosigkeit tritt ein, wenn der Täter die falsche Angabe rechtzeitig berichtigt. Die Vorschriften des § 158 Abs. 2 und 3 gelten entsprechend.

Tag der Promotion: 28.06.2023

Dekan: Prof. Dr. med. Michael Menger

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Philipp M. Lepper
2. Gutachter: Prof. Dr. med. Thomas Volk
3. Gutachter: Prof. Dr. med. Michael Zemlin