

Diplomarbeit

**Einfluss von glykämischer Kontrolle und Adipositas auf
das Outcome von hospitalisierten Patient*innen mit
COVID-19 in der Steiermark**

eingereicht von

Jannis Sebastian Eder

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Klinischen Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie

unter der Anleitung von

Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr. med. univ.

Julia Mader

Dr. med. univ.

Mira Mang, MBA

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Des Weiteren erkläre ich hiermit, dass, sofern bei der Erstellung dieser Arbeit Künstliche Intelligenz (KI) Werkzeuge zur Generierung und/oder Korrektur bestimmter Textpassagen verwendet wurden, dieser Einsatz unter Einhaltung ethischer Grundsätze, akademischer Integrität und den Vorgaben meiner Universität erfolgte, sowie in Folge dies transparent gemacht und in angemessener Weise gekennzeichnet wurde.

Graz, am 14.11.2024

Jannis Eder eh.

I. Zusammenfassung

Einleitung

Adipositas und SARS-CoV-2 sind weltweite Erkrankungen, welche einen großen Teil der Bevölkerung betreffen.

In mehreren Studien wurden bereits einige Pathomechanismen beschrieben, welche bei adipösen Personen den Verlauf einer SARS-CoV-2 Infektion negativ beeinflussen können.

Während der COVID19-Pandemie wurden, bevor es vorgegebene Register gab, von Mitarbeiter*innen der KAGes, mit SARS-CoV-2 infizierte Patient*innen in einer Excel-Liste inkl. Zusatzdiagnosen erfasst.

Dadurch wurde die Möglichkeit eröffnet bei Patient*innen in der Steiermark den Einfluss von Adipositas auf den Verlauf einer SARS-CoV-2 Infektion zu untersuchen und Rückschlüsse auf die Prognose einer SARS-CoV-2 Infektion bei adipösen Personen ziehen zu können.

Methoden

In einer retrospektiven Datenanalyse sollten die erfassten Daten von 7352 Patient*innen aus insgesamt 11 KAGes-Krankenanstalten, welche in dem Zeitraum von März 2020 bis März 2022 aufgrund einer COVID19-Infektion hospitalisiert wurden, untersucht werden.

Aufgrund der limitierten Ressourcen sowie dem begrenzten zeitlichen Umfang wurden in dieser Diplomarbeit 660 Patient*innen des LKH-Univ. Klinikum Graz betrachtet.

Zusätzlich zu den Daten der KAGes-Excel-Liste wurden einige zusätzliche Informationen, wie stationäre und intensivmedizinische Belegzeiten sowie ein gegebenenfalls vorhandener Migrationshintergrund, aus dem elektronischen Patient*innen-Dokumentationssystem erhoben.

Die Nullhypothese lautete „Adipositas ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) hat keinen Einfluss auf das Outcome einer SARS-CoV-2 Infektion“.

Als primärer Endpunkt wurde der Tod definiert.

Sekundäre Endpunkte umfassten die Veränderung des relativen Risikos eines Exitus letalis bei einer SARS- CoV-2 Infektion bei Patient*innen mit Adipositas durch sekundäre Einflussfaktoren, die Dauer eines Aufenthaltes auf der Intensivstation, die Dauer eines Aufenthaltes auf einer Normalstation, Alter und das Geschlecht der Patient*innen und das Vorhandensein eines Migrationshintergrundes.

Ergebnisse

Die Mortalität lag für die adipöse Kohorte bei 19,4% und für die nicht-adipöse Kohorte bei 21,1%.

In der adipösen Kohorte lag das relative Risiko eines Exitus letalis (RR_{EL}) für hämatologische Begleiterkrankungen bei 2,5, für onkologische bei 2,1, für pulmologische bei 1,7, für immunologische bei 1,8, für nephrologische bei 2,0 und für kardiovaskuläre bei 1,4.

Vergleichsweise dazu lag in der nicht-adipösen Kohorte das RR_{EL} für hämatologische Nebendiagnosen bei 1,2, für onkologische bei 0,8, für pulmologische bei 1,0, für immunologische bei 1,0, für nephrologische bei 1,7 und für kardiovaskuläre bei 1,6.

Die Ergebnisse zeigten außerdem eine gesteigerte Mortalität sowohl für Patient*innen mit bestehendem Diabetes mellitus (RR_{EL} bei 1,2 für Adipöse und bei 1,2 für Nicht-Adipöse) als auch mit erhöhten Blutzuckerwerten ≥ 200 mg/dl (RR_{EL} bei 1,2 für Adipöse und bei 1,3 für Nicht-Adipöse), unabhängig vom Adipositas-Status.

Nicht-Immunierte in Bezug auf eine COVID19-Grundimmunisierung wiesen in der adipösen Kohorte ein RR_{EL} von 2,3 und in der nicht-adipösen Kohorte von 0,8 auf.

Adipöse Patient*innen wurden sowohl durchschnittlich länger stationär (Verstorbene: +2,6 Tage; Überlebende: +0,1 Tage) als auch intensivmedizinisch (Verstorbene: +5,3 Tage; Überlebende: +1,5 Tage) behandelt.

Das Durchschnittsalter der adipösen Kohorte betrug für die Verstorbenen $75,3 \pm 10,9$ Jahre und für die Überlebenden $59,4 \pm 15,4$ Jahre. Vergleichsweise lag dieses in der nicht-adipösen Kohorte für die Verstorbenen bei $77,7 \pm 10,8$ Jahren und für die Überlebenden bei $65,9 \pm 16,7$ Jahren.

Im Geschlechtervergleich war das RR_{EL} in der nicht-adipösen Gruppe für beide Geschlechter 1,0, während in der adipösen Kohorte das RR_{EL} für Frauen bei 1,4 lag.

Das RR_{EL} für Patient*innen mit Migrationshintergrund betrug 0,2 für die adipöse und 0,4 für nicht-adipöse Kohorte.

Fazit

Die aufgestellte Nullhypothese konnte, anhand der untersuchten Daten, nicht widerlegt werden.

Jedoch zeigte sich hinsichtlich der Analyse sekundärer Endpunkte, dass sowohl Diabetes mellitus als auch erhöht gemessene Blutzuckerspiegel die Mortalität, unabhängig vom Adipositas-Status erhöhen. Fast alle Komorbiditäten, bis auf kardiovaskuläre Begleiterkrankungen, führten in der adipösen Kohorte, im Vergleich zur nicht-adipösen Kohorte, zu einem erhöhtem Sterberisiko. Außerdem haben laut Datenanalyse adipöse Patient*innen besonders von einer Covid19-Immunisierung profitiert, auch waren sie durchschnittlich jünger und hatten längere stationäre und intensivmedizinische Krankenhausaufenthalte. Adipöse Frauen wiesen ein erhöhtes Sterberisiko im Vergleich zu adipösen Männern auf und Patient*innen mit Migrationshintergrund hatten, in dieser Studienpopulation, in beiden Kohorten einen Überlebensvorteil.

II. Abstract

Introduction

Obesity and SARS-CoV-2 are diseases affecting a large part of the world's population. Several studies have already described pathomechanisms, which can negatively affect the course of a SARS-CoV-2 infection in obese individuals.

During the COVID19-pandemic and before official indexes existed, KAGes employees collected data from SARS-CoV-2 infected patients via Excel, including additional diagnoses. This enabled the opportunity to examine the impact of obesity on the course of a SARS-CoV-2 infection in Styria. As a result, this work can offer a prognosis on the outcome of a SARS-CoV-2 infection in obese individuals.

Methods

In a retrospective analysis data of 7352 patients from 11 KAGes hospitals, which were hospitalized between march 2020 and march 2022 due to COVID19-infection, should originally be examined. Because of a resource and time limitations this study focused on the data of 660 patients from LKH-Univ. Klinikum Graz.

In addition to the basic data further information was collected from the electronic patient documentation system, such as inpatient and intensive care occupancy time as well as the presence of a migration background.

The null hypothesis was as follows: "obesity ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$) has no influence on the outcome of a SARS-CoV-2 infection".

Death was defined as primary endpoint.

Secondary endpoints were the change of the relative risk of a lethal outcome in obese patients with a SARS-CoV-2 infection due to secondary influencing factors, including inpatient and ICU occupancy times, age and gender as well as presence of a migration background.

Results

The overall mortality was 19.4% for the obese cohort and 21.1% for the non-obese cohort. As to the secondary diagnoses, the relative risk of exitus letalis (RR_{EL}) was 2.5 for hematological, 2.1 for oncological, 1.7 for pulmonological, 1.8 for immunological, 2.0 for nephrological and 1.4 for cardiovascular comorbidities in the obese cohort.

In comparison, the non-obese cohort showed an RR_{EL} of 1.2 for hematological, 0.8 for oncological, 1.0 for pulmonological, 1.0 for immunological, 1.7 for nephrological and 1.6 for cardiovascular comorbidities.

Results also showed increased mortality rates in both patients with diabetes mellitus (RR_{EL} 1.2 for obese and 1.2 for non-obese patients) as well as patients with increased blood sugar levels ≥ 200 mg/dl (RR_{EL} 1.2 for obese and 1.3 for non-obese patients), regardless of the obesity-status.

In respect of the COVID-19 basic immunization status, non-immunized patients showed a RR_{EL} of 2.3 in the obese cohort and 0.8 in the non-obese cohort.

Obese patients on average had longer inpatient (deceased: +2,6 days; survivors: +0,1 days) and ICU (deceased: +5,3 days; survivors: +1,5 days) occupancy times. In the obese cohort average age was $75,3 \pm 10,9$ years for the deceased and $59,4 \pm 15,4$ years for the survivors. In comparison average age in the non-obese cohort was $77,7 \pm 10,8$ years for the deceased and $65,9 \pm 16,7$ years for the survivors.

Gender comparison showed that, while the RR_{EL} was 1.0 for both genders in the non-adipose cohort, women in the adipose cohort had a RR_{EL} of 1.2.

Patients with migration background showed a RR_{EL} of 0.2 in the obese and 0.4 in the non-obese cohort.

Conclusion

Based on the final results the null hypothesis could not be rejected.

The secondary endpoints however showed that both diabetes mellitus and the increased blood sugar levels lead to increased mortality rates. Almost all comorbidities, apart from the cardiological ones, led to a higher risk of death in patients of the obese cohort, compared to the non-obese cohort. Additionally obese patients in particular benefited from a COVID19-immunization.

Furthermore, obese patients were younger on average and displayed longer inpatient and ICU occupancy times. Obese women had a higher risk of death compared to obese men and patients with migration background had a survival advantage in both cohorts.

III. Inhaltsverzeichnis

<u>I. ZUSAMMENFASSUNG</u>	<u>3</u>
<u>II. ABSTRACT.....</u>	<u>6</u>
<u>III. INHALTSVERZEICHNIS.....</u>	<u>8</u>
<u>IV. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....</u>	<u>10</u>
<u>V. ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....</u>	<u>11</u>
<u>VI. TABELLENVERZEICHNIS.....</u>	<u>11</u>
<u>VII. EINLEITUNG.....</u>	<u>13</u>
A. ADIPOSITAS.....	13
1. DEFINITION UND ÄTIOLOGIE	13
2. EPIDEMIOLOGIE	14
3. PRÄVENTION UND THERAPIE	14
4. METABOLISCHES SYNDROM.....	15
B. SARS-CoV-2.....	16
1. DEFINITION UND URSPRUNG.....	16
2. VIROLOGIE	16
3. EPIDEMIOLOGIE	17
4. KLINIK	18
5. DIAGNOSTIK.....	19
6. THERAPIE.....	20
7. PROGNOTISCHE EINFLUSSGRÖßEN UND FOLGEN	23
C. KO-EPIDEMIE: ZUSAMMENSPIEL VON ADIPOSITAS UND SARS-CoV-2	25
D. MONITORING STEIERMARK	26

<u>VIII. MATERIAL UND METHODEN.....</u>	<u>27</u>
A. STUDIENDESIGN UND STUDIENPOPULATION.....	27
B. STUDIENZIELE, HYPOTHESEN, UND ENDPUNKTE	29
C. STATISTISCHE METHODEN.....	31
<u>IX. ERGEBNISSE.....</u>	<u>32</u>
A. BASELINE DATEN.....	33
B. PRIMÄRER ENDPUNKT.....	35
C. SEKUNDÄRE ENDPUNKTE	36
1. VERÄNDERUNG DES RELATIVEN RISIKOS EINES EXITUS LETALIS BEI EINER SARS- CoV-2 INFEKTION BEI PATIENT*INNEN MIT ADIPOSITAS DURCH SEKUNDÄRE EINFLUSSFAKTOREN	36
2. DIE DAUER EINES AUFENTHALTES AUF DER INTENSIVSTATION	44
3. DIE DAUER EINES AUFENTHALTES AUF EINER NORMALSTATION.....	45
4. DAS ALTER UND DAS GESCHLECHT DER PATIENT*INNEN.....	46
5. DAS VORHANDENSEIN EINES MIGRATIONSHINTERGRUNDES DER PATIENT*INNEN.....	47
<u>X. INTERPRETATION UND DISKUSSION.....</u>	<u>49</u>
<u>XI. ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK</u>	<u>54</u>
<u>XII. LITERATURVERZEICHNIS</u>	<u>56</u>
<u>XIII. ANHANG.....</u>	<u>59</u>

IV. Abkürzungsverzeichnis

ACE2	<i>Angiotensin-converting enzyme 2</i>
ARDS	<i>Acute Respiratory Distress Syndrome</i>
BMI	<i>Body Mass Index</i>
BZ	<i>Blutzuckerwert</i>
COPD	<i>chronic obstructive pulmonary disease</i>
CRP	<i>C-reaktives Protein</i>
CT	<i>Computertomographie</i>
ECMO	<i>extrakorporalen Membranoxygenierung</i>
ELISA	<i>Enzyme-linked Immunosorbent Assay</i>
HDL	<i>High-Density-Lipoproteine</i>
IL-6	<i>Interleukin-6</i>
KHK	<i>koronare Herzkrankheit</i>
LFA	<i>Lateral-Flow-Assay</i>
mg	<i>Milligramm</i>
MIBI-Monitoring	<i>Mikrobiologie-Monitoring</i>
pAVK	<i>periphere arterielle Verschlusskrankheit</i>
PPAR γ	<i>proliferator-activated receptor gamma</i>
RAAS	<i>Renin-Angiotensin-Aldosteron-System</i>
RNA	<i>Ribonucleic-acid</i>
RR _{EL}	<i>relatives Risiko für einen Exitus letalis</i>
RT-PCR	<i>reverse transcription polymerase chain reaction</i>
SARS-CoV-2	<i>severe acute respiratory syndrom coronavirus type 2</i>
SD	<i>Standardabweichung</i>
SOP	<i>Standard Operation Procedure</i>
USA	<i>United States of America</i>
VOC	<i>Variants of concern</i>
WHO	<i>World Health Organisation</i>

V. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: RR_{EL} , sowie Verhältnis der RR_{EL} in % für Adipositas vs kein Adipositas, dargestellt nach verschiedenen Begleiterkrankungen.	42
--	----

VI. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Variablen, nach Ausschlussstatus.....	32
Tabelle 2: Baseline Daten: Anteile der Studienpopulation bezüglich Adipositas, Diabetes mellitus, erhöhten Blutzuckerwerten, Dialysepflichtigkeit, Begleiterkrankungen, Impfstatus, Migrationshintergrund, Antibiotikatherapie und Geschlecht.....	33
Tabelle 3: Baseline Daten numerisch: stationäre und intensivmedizinische Aufenthaltsdauer, BMI, Alter, Blutzuckerlevel	34
Tabelle 4: Gesamtmortalität	34
Tabelle 5: Mortalität nach Vorliegen von Adipositas	35
Tabelle 6: Anzahl (N), Durchschnitt und Standardabweichung von BMI und Alter, sowie Mortalität, dargestellt nach BMI-Bereichen	35
Tabelle 7: Einfluss von Diabetes mellitus auf die Mortalität	36
Tabelle 8: Durchschnittlicher Blutzuckerwert in mg/dl dargestellt nach Verstorbene vs. Überlebende der adipösen vs. nicht-adipösen Kohorte.....	37
Tabelle 9: Einfluss erhöhter Blutzuckerwerte auf die Mortalität	38
Tabelle 10: Einfluss des Immunisierungsstatus auf die Mortalität.....	39
Tabelle 11: Mortalität, dargestellt in Bezug auf den COVID19-Immunisierungsstatus der adipösen vs. nicht-adipösen Kohorte.....	40
Tabelle 12: Altersverteilung, dargestellt nach COVID19-Immunisierungsstatus.....	40
Tabelle 13: Einfluss der Komorbiditäten (hämatologische, kardiovaskuläre, immunologische, nephrologische, onkologische, pulmologische und Diabetes mellitus) auf die Mortalität in Abhängigkeit von deren kumulativem Auftreten	43
Tabelle 14: Durchschnittliche Dauer eines Aufenthaltes in Tagen (d) auf der Intensivstation, dargestellt separat für Verstorbene vs. Überlebende der jeweiligen Kohorte.....	44

Tabelle 15: Durchschnittliche Dauer des stationären Aufenthaltes in Tagen (d), dargestellt im Vergleich von Verstorbenen vs. Überlebenden der adipösen vs. nicht-adipösen Kohorte	45
Tabelle 16: Durchschnittsalter in Jahren (a) der Überlebenden vs. Verstorbenen der adipösen vs. nicht-adipösen Kohorte	46
Tabelle 17: Mortalität in Abhängigkeit des Geschlechts.....	46
Tabelle 18: Mortalität, dargestellt in Bezug auf Migrationshintergrund der adipösen vs. nicht-adipösen Kohorte.....	47
Tabelle 19: Prozentuale Häufung von, in dieser Studie betrachteten, Vorerkrankungen (VE), dargestellt nach Migrationsstatus der adipösen vs. nicht-adipösen Kohorte	48
Tabelle 20: Altersverteilung, dargestellt nach Migrationsstatus	48
Tabelle 21: Einfluss einer hämatologischen Begleiterkrankung auf die Mortalität	59
Tabelle 22: Einfluss einer kardiovaskulären Begleiterkrankung auf die Mortalität.....	59
Tabelle 23: Einfluss einer immunologischen Begleiterkrankung auf die Mortalität.....	59
Tabelle 24: Einfluss einer nephrologischen Begleiterkrankung auf die Mortalität.....	59
Tabelle 25: Einfluss einer onkologischen Begleiterkrankung auf die Mortalität.....	60
Tabelle 26: Einfluss einer pulmologischen Begleiterkrankung auf die Mortalität.....	60

VII. Einleitung

Im nachfolgenden Abschnitt sollen grundlegende Erkenntnisse über Adipositas sowie das „severe acute respiratory syndrom coronavirus type 2“ (SARS-CoV-2) dargestellt und erläutert werden. Im Zuge dessen soll keinesfalls eine tiefgreifende Aufarbeitung dieser Themen erfolgen, sondern vielmehr ein wissenschaftlicher Hintergrund für die darauffolgende Datenanalyse etabliert werden.

A. Adipositas

1. Definition und Ätiologie

Die häufigste Ursache für Übergewicht ist Fettleibigkeit, also ein erhöhter Fettanteil am Gesamtkörpergewicht. Wenn dieser Anteil einen gewissen Prozentsatz übersteigt (20% bei Männern und 30% bei Frauen) spricht man von einer Adipositas. (1) Um eine einfache Diagnostik zu ermöglichen, wird zur Beurteilung häufig der Body Mass Index (BMI) herangezogen. Eine Person zählt als übergewichtig, wenn ein $BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$ und $< 30 \text{ kg/m}^2$ berechnet wird. Von Adipositas spricht man ab einem $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ und unterscheidet mit steigendem BMI zwischen drei Graden: Grad I erstreckt sich von 30,0 bis 34,9 kg/m^2 , Grad II von 35,0 - 39,9 kg/m^2 und Grad III, auch als extreme Adipositas bezeichnet, definiert sich über einen $BMI > 40 \text{ kg/m}^2$. (2)

Es gibt eine Reihe ätiologische sowie Risikofaktoren, welche zu Adipositas führen können. Grundsätzlich unterschieden wird zwischen einer primären und einer sekundären Adipositas.

Die primäre Form kommt mit Abstand am häufigsten vor (ca. 95%) und wird durch ätiologische Faktoren mit direkt kausalem Zusammenhang bedingt. (1) Dazu zählen zum einen genetische Faktoren, also monogene, polygene und auch syndromale Formen, zum anderen auch Lifestyle-Faktoren (Überernährung, körperliche Inaktivität), aber auch psychische Determinanten. (1, 3)

Die sekundäre Form ist im Vergleich dazu selten und hängt mit zentralen und endokrinologischen Ursachen zusammen. Hier können beispielhaft eine Hypothyreose, Morbus Cushing, sowie auch Tumoren im Bereich des Hypothalamus und der Hypophyse angeführt werden. (1)

2. Epidemiologie

Globale Schätzungen der World Health Organisation (WHO) im Jahr 2016 haben ergeben, dass 39% der erwachsenen Personen über 18 Jahre übergewichtig und 13% adipös sind. (4) Betrachtet man die Situation in den United States of America (USA), dann zeigt sich eine Prävalenz von 42,4%, welche die weltweite deutlich übersteigt. (5)

In Europa ist der Anteil der adipösen Bevölkerung mit 17% zwar deutlich geringer als in den USA, allerdings liegt die Prävalenz der Übergewichtigkeit bei 53% und liegt somit deutlich über dem weltweiten Durchschnitt. (6)

Die österreichische Gesundheitsbefragung aus dem Jahr 2014 zeigte, dass unter der männlichen Bevölkerung ein Anteil von 15,6% adipös war. Unter den Frauen lag die Prävalenz der Adipositas mit 13,2% geringfügig darunter. (7)

Es ist anzunehmen, dass die allgemeine Prävalenz der Adipositas in den kommenden Jahren durch einen starken Anstieg gekennzeichnet sein wird. Laut aktuellen Schätzungen sind im Jahr 2030 weltweit mehr als 57% der Bevölkerung von Übergewicht betroffen. (8)

3. Prävention und Therapie

Die WHO empfiehlt generell zur Prävention und auch Therapie einer Adipositas eine Anpassung von Lifestyle-Faktoren. Befürwortet wird eine Reduktion von Kohlenhydraten und Fetten in der Ernährung, sowie ein vermehrter Verzehr von Früchten, Hülsenfrüchten, Gemüse, Vollkornprodukten und Nüssen. Des Weiteren besteht die Empfehlung einer regelmäßigen körperlichen Betätigung. Als allgemeiner Richtwert gilt für Kinder 60 Minuten/ Tag und für Erwachsene 150 Minuten/Woche. (4)

Laut der S3-Leitlinie für Adipositas ist eine Therapie einer Übergewichtigkeit dann indiziert, wenn entweder eine Adipositas, also ein BMI $> 30,0 \text{ kg/m}^2$, oder eine Präadipositas (BMI $25,0 - 29,9 \text{ kg/m}^2$) mit einem oder mehreren Risikofaktoren vorliegt. Zu diesen zählen adipositas-assoziierte Begleiterkrankungen (wie zum Beispiel Diabetes mellitus Typ 2), das Vorliegen einer abdominalen Adipositas oder von Erkrankungen, welche eine Exazerbation der Adipositas begünstigen sowie auch psychosozialer Faktoren. (2)

Als Basis ist hierbei zunächst eine Ernährungs-, Bewegungs-, sowie Verhaltenstherapie anzustreben. Das therapeutische Vorgehen kann um eine medikamentöse Therapie in Form von Orlistat eskaliert werden. Diese Therapieoption ist allerdings kritisch zu beurteilen und nur kombiniert mit einer Basistherapie anzuwenden, sowie nur dann fortzusetzen, wenn eine Wirksamkeit, in Form von einer Gewichtsabnahme von mindestens 2 kg, innerhalb der ersten vier Wochen nachgewiesen werden kann. Insbesondere dann, wenn konservative Mittel zu keiner Verbesserung der Adipositas führen, kann zuletzt auch ein chirurgischer Eingriff einen Erfolg in der Behandlung der Adipositas bringen. Diese Therapieform ist vor allem bei einer extremen Adipositas oder auch bei Adipositas Typ I und II, bei gleichzeitigem Vorliegen von relevanten Komorbiditäten, wie Diabetes mellitus Typ 2 indiziert. (2)

4. Metabolisches Syndrom

Ein erhöhter Fettanteil am Gesamtkörpergewicht geht meist mit einer Reihe von metabolischen Störungen einher, welche zusammen mit der Adipositas unter dem sogenannten metabolischen Syndrom zusammengefasst werden und ein erhebliches kardiovaskuläres Risiko darstellen. (2)

Diese metabolischen Veränderungen umfassen neben der Adipositas eine Dyslipoproteinämie, also eine Erhöhung der Triglyzeride, bei gleichzeitiger Verminderung des High-Density-Lipoproteine (HDL)-Cholesterins, sowie eine essenzielle Hypertonie und Glukosetoleranzstörung. (1)

Durch die Produktion verschiedener Substanzen, wie zum Beispiel dem proliferator-activated receptor gamma (PPAR γ) trägt - vor allem viszerales - Fett zur Entwicklung einer Insulinresistenz bei. Proinflammatorische Zytokine des viszeralen Fettgewebes begünstigen zudem auch primär die Entstehung einer Hypertonie, einer Dyslipidämie, sowie eine Beeinträchtigung der Fibrinolyse und führen generell zu einem Zustand chronischer niederschwelliger Inflammation, wodurch insbesondere ein übermäßig ausgeprägtes viszerales Fettgewebe einen bedeutenden kardiovaskulären Risikofaktor darstellt. Aus diesem Grund werden die viszeral betonte Adipositas als auch die unter anderem dadurch begünstigte Insulinresistenz als die zentralen Determinanten des metabolischen Syndroms angesehen

B. SARS-CoV-2

1. Definition und Ursprung

Das neuartige Virus, SARS-CoV-2, aus der Familie der Coronaviridae ist ein behülltes kugelförmiges Virus mit einem langen positiv einzelsträngigen Ribonucleic-acid (RNA)-Genom. An der Oberfläche weist es keulenförmige Ausstülpungen auf - sogenannte Spike-Glykoproteine, welche eine entscheidende Rolle in der Virulenz des Virus spielen. (9)

SARS-CoV-2 führte erstmals im Dezember 2019 zu einer Infektion im Menschen nachdem in der Stadt Wuhan in China mehrere Patient*innen eine virale Pneumonie mit zunächst unbekanntem Pathogen entwickelten. Genanalysen zeigten, dass das Virusgenom eine Übereinstimmung von 79,6% mit dem Genom des schon zuvor bekannten SARS-CoV aufweist. Im weiteren Verlauf wurde belegt, dass sich die Genomsequenz des neuen Pathogens nur um wenige Nukleotide von schon unter Fledermäusen vorkommenden Coronaviren unterscheidet (bis zu 96,2% Kongruenz wurden nachgewiesen). Aufgrund dessen wurde vermutet, dass das Virus seine Herkunft in Fledermäusen hat und durch einen weiteren Zwischenwirt auf einem lokalen Fischmarkt auf den Menschen übertragen wurde. (10, 11)

2. Virologie

Das Coronavirus wird über Tröpfchen- oder Kontaktinfektion von Mensch zu Mensch übertragen. Infektiöse Partikel gelangen durch infizierte Personen in Folge von Niesen und Husten in die Umgebungsluft oder werden durch vorherigen Kontakt der Hände mit Nase oder Mund zunächst an Infektionsträger oder direkt an andere Personen weitergegeben. Auch eine Übertragung durch Fäkalien ist nicht ausgeschlossen. (12, 13)

Einen bedeutenden Virulenzfaktor stellt die bereits erwähnte Spike-Glykoproteinschicht dar. Molekularbiologisch ermöglicht das S-Protein mit seinen zwei Untereinheiten (S1, S2), sowohl eine Adhäsion (S1-Untereinheit), als auch eine Verschmelzung (S2-Untereinheit) mit der Wirtszelle. (9)

Als Rezeptor für die Adhäsion dient das Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), welches in ausgeprägtem Maße in Epithelzellen des oberen Respirationstrakts des Menschen

exprimiert wird. Die durch die Adhäsion aktivierte S2-Untereinheit mediiert darauffolgend eine Verschmelzung der viralen Membran mit der der Wirtszelle. (14)

Im Vergleich zu SARS-CoV-1 besteht bei dem neuartigen Coronavirus sowohl eine höhere Affinität für den oberen Respirationstrakt als auch eine stärkere Bindung zu ACE2. Es wird vermutet, dass unter anderem aus diesem Grund SARS-CoV-2 eine deutlich höhere Infektiosität aufweist. Eine weitere Erklärung dafür liegt im Zeitpunkt der höchsten Viruslast im Verlauf der Infektion. Während diese bei SARS-CoV-1 erst in der zweiten Woche nach Symptombeginn ihren Peak erreicht, erreicht die Viruslast bei SARS-CoV-2 schon unmittelbar nach Krankheitsbeginn ihren Höhepunkt. Als Konsequenz stellt sich eine rechtzeitige Erkennung hoch infektiöser Personen, verglichen mit SARS-CoV-1, als deutlich herausfordernder dar. (13)

Mutationen im Spike-Glykoprotein des Virus während der Corona-Pandemie begünstigten sowohl eine Beeinträchtigung eines bestehenden Infektionsschutzes durch Impfung und Herdenimmunität als auch eine Erhöhung der Transmissibilität, sowie Virulenz. Die WHO erklärte aus diesem Grund Virusvarianten, die durch Beeinflussung dieser Faktoren, eine Veränderung in der Epidemiologie, dem klinischen Verlauf oder einer Einschränkung präventiver, diagnostischer, sowie therapeutischer Mittel herbeiführen, zu sogenannten „Variants of concern“ (VOC). Hierzu zählt zum Beispiel die Omikronvariante, welche durch einen Übertragungsvorteil gegenüber anderen Varianten, sowie einer Immunevasion, also Auftreten von Infektionen bei Impfschutz, bekannt geworden ist. (14, 15)

3. Epidemiologie

Stand 07.04.2024 wurden seit Anbeginn der Pandemie laut WHO 775.293.630 mit dem Virus infizierte Personen weltweit registriert. Davon fallen circa 6,1 Millionen Menschen auf die österreichische Population.(16)

Bis zum 7. April 2024 sind weltweit 7.044.637 Personen an dem Coronavirus gestorben. Dies entspricht etwa 0,9 Prozent der zu diesem Zeitpunkt weltweit registrierten Infektionen. Im Vergleich dazu betrug die Letalitätsrate in Österreich nur etwa 0,4 Prozent, was weniger als die Hälfte des globalen Durchschnitts darstellt.(17)

Hinsichtlich der Impfung gegen das Coronavirus waren am 26. November 2023 rund 67% der Weltbevölkerung, und in Österreich sogar 75% der Bevölkerung, grundimmunisiert. Besonders bemerkenswert ist, dass der Anteil der Bevölkerung in Österreich, der mindestens

eine Booster-Impfung erhalten hat, mit 61% fast doppelt so hoch ist wie der weltweite Durchschnitt von 32%.(18)

4. Klinik

Der klinische Verlauf einer Coronainfektion äußert sich häufig über zwei Phasen, welche sich einer primären Immunantwort auf die virale Invasion und einer späteren Entzündungsreaktion zuordnen lassen. Ein Großteil der Coronainfizierten weist dabei insgesamt eine leichte Symptomatik auf, welche der einer Influenzainfektion gleichartig ist. (13)

Grundsätzlich kann das Coronavirus verschiedenste Organsysteme befallen, wobei, wie schon unter dem Punkt „Virologie“ ausgeführt, die Dichte der ACE2-Rezeptoren eine wichtige Rolle spielt, inwieweit die Zellen des Organs anfällig für eine Invasion des Virus sind.

In diesem Zusammenhang führt das Virus auch zu diversen Symptomen, wobei sowohl zytopathische Effekte, als auch Immunreaktionen und Durchblutungsstörungen zur Pathogenese beitragen.

Sehr häufig sind dabei Atemwegsinfektionen, welche über eine Pneumonie bis hin zu einem Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) führen können.

Als neurologische durch das Virus ausgelöste Symptome werden Kopfschmerzen, Riech-/Geschmackstörungen, Schwindel und Verwirrtheit beschrieben. Außerdem kann das Virus auch die Ursache für Erkrankungsbilder wie (Meningo-) Enzephalopathien, Schlaganfälle oder auch das Guillain-Barré- und Miller-Fisher-Syndrom sein.

Des Weiteren wird von gastrointestinalen Symptomen wie Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Appetitlosigkeit und abdominellen Schmerzen berichtet.

Auch das kardiovaskuläre System kann in vielerlei Hinsicht betroffen sein. Sowohl kardiale Krankheitsbilder wie Myokarditis, akuter Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz und Herzrhythmusstörungen, als auch andere thrombembolische Ereignisse können Folge einer Coronainfektion sein.

Eine renale Beteiligung kann sich im Sinne eines akuten Nierenversagens äußern und wird vor allem bei Erkrankten mit einem schweren Infektionsverlauf beobachtet.

Zuletzt werden auch dermatologische Krankheitsbilder genannt, welche im Rahmen einer Coronainfektion insgesamt selten auftreten und sich über verschiedenste Hautmanifestationen äußern können. (19)

5. Diagnostik

Um eine SARS-CoV-2 Infektion direkt nachweisen zu können stehen verschiedene Methoden zur Verfügung. Grundsätzlich kann man zwischen einem direkten Nachweis viraler RNA mittels „reverse transcription polymerase chain reaction“ (RT-PCR) und Methoden zur Identifikation von Biomarkern, also Virusantigenen und komplementären Antikörpern unterscheiden. (20)

Das Prinzip der RT-PCR beruht darauf, dass virale RNA-Stränge, welche aus verschiedenen Körpersekreten stammen können (naso-/oropharyngeale Abstriche, Sputum, bronchoalveoläre Lavage und rektale Abstriche), zunächst mithilfe einer reversen Transkriptase in cDNA-Stränge übersetzt werden, welche daraufhin so lange mehrere Amplifikationszyklen durchlaufen, bis sie mit Hilfe von Primern durch Fluoreszenz sichtbar gemacht werden können. Die Anzahl der gemessenen Amplifikationszyklen, welche notwendig sind, um eine statistisch relevante Fluoreszenz nachweisen zu können, erlaubt eine quantitative Analyse viraler RNA und folglich auch von SARS-CoV-2. Durch die Möglichkeit des direkten quantitativen Virusnachweis gilt die RT-PCR als Goldstandard der SARS-CoV-2 Diagnostik. (21)

An dieser Stelle sind allerdings auch die Limitationen und Nachteile der RT-PCR zu beachten. Zu diesen zählen Beeinträchtigungen der Spezifität und Sensitivität durch beispielsweise Kreuzreaktionen mit Nukleinsäure-Bestandteilen von anderen Pathogenen sowie labortechnischen Verunreinigungen (niedrigere Spezifität) oder Mutationen in den Zielgenen der Primer (niedrigere Sensitivität). Auch ein hoher ökonomischer sowie zeitlicher Aufwand zählt zu den Schwächen dieser Methode. (22)

Wie bereits erwähnt stellt der Nachweis von viralen Antigenen eine weitere Möglichkeit in der SARS-CoV-2 Diagnostik dar. Bei dieser Methode werden entweder einzelne Viruskomponenten oder das gesamte Virus in einem nasopharyngealen Abstrich oder in einer Urinprobe, mit Hilfe von einem Lateral-Flow-Assay (LFA) Teststreifen oder Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA), nachgewiesen. Dieses diagnostische Tool bietet den Vorteil, dass, bei gleichzeitig ausgezeichneter Spezifität, eine Anwendung als Schnelltest möglich ist (LFA-Teststreifen) beziehungsweise in der ELISA eine große Anzahl an Proben

parallel getestet werden können. Andererseits ist die diagnostische Aussagekraft eines derartigen Tests aufgrund einer geringeren Sensitivität kritisch zu beurteilen. (20)

ELISA und LFA können außerdem dazu genutzt werden, um vom Körper gebildete Antikörper gegen das Coronavirus nachzuweisen. Bei dem Antikörpertest handelt es sich folglich um eine indirekte Nachweismethode, welche in der Diagnostik einer aktiven Coronainfektion, aufgrund der Tatsache, dass Antikörper erst nach bis zu zwei Wochen nach Infektion gebildet werden, eine untergeordnete Rolle spielt. Das Einsatzgebiet des Antikörpernachweises gegen SARS-CoV-2 liegt eher in der Erfassung epidemiologischer Daten, der Überprüfung des Immunitätsstatus, sowie Untersuchungen hinsichtlich Spätfolgen und Impfstoffen. (20)

6. Therapie

Das LKH--Univ. Klinikum Graz hat zur Behandlung von Patient*innen mit SARS-CoV-2 Infektion eine Standard Operation Procedure (SOP) erarbeitet, welche im Folgenden kurz erörtert werden soll.

Die SOP gibt dabei grundsätzlich ein unterschiedliches Vorgehen bei ambulanten und hospitalisierten Patient*innen vor. (23)

Ambulant behandelte Patient*innen ohne Hospitalisierungsbedarf sollten laut SOP grundsätzlich nur dann medikamentös mit Virostatika behandelt werden, wenn der Krankheitsbeginn maximal 5-7 Tage in der Vergangenheit liegt und Risikofaktoren für einen schweren Verlauf vorliegen. Im Falle der indizierten virustatischen Therapie sieht die SOP als Medikament der 1. Wahl Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid) und bei Kontraindikationen als Alternativen Remdesivir (Veklury) oder Molnupiravir vor. Der Einsatz von Nirmatrelvir/Ritonavir kann in Einzelfällen auch dann erfolgen, wenn eine virustatische Therapie laut SOP eigentlich nicht indiziert wäre.

Bei einer Sauerstoffsättigung $<94\%$ ($<95\%$ Schwangeren) soll außerdem eine Sauerstofftherapie mittels Maske/Nasenbrille erfolgen. (23)

Die Versorgung im stationären Setting gestaltet sich komplexer und ist insbesondere davon abhängig, ob die Indikation zur Hospitalisierung primär aufgrund einer SARS-CoV-2

Infektion mit konsekutiver Pneumonie beziehungsweise respiratorischer Insuffizienz oder durch andere Gründe gestellt wurde. Ein weiterer ausschlaggebender Faktor für das therapeutische Vorgehen ist außerdem das Vorhandensein einer Intensivpflichtigkeit. (23)
Therapeutisch stehen grundsätzlich Virostatika, Kortikosteroide, Immunmodulatoren, eine Sauerstofftherapie und eine antiinfektive Therapie mittels Antibiotika und antifungalen Medikamenten sowie eine Thromboseprohylaxe zur Verfügung. Der indizierte Einsatz der einzelnen Medikamente soll im Folgenden kurz erläutert werden. (23)

Hinsichtlich einer virostatischen Therapie ist deren Einsatz sowohl bei primär aufgrund einer SARS-CoV-2 Infektion stationär aufgenommenen als auch bei anderweitig hospitalisierten Patient*innen mit zusätzlicher SARS-CoV-2 Infektion und Risikofaktoren für einen schwerwiegenden Verlauf indiziert.

Bei nicht primär aufgrund des Coronavirus hospitalisierten Patient*innen soll dabei entweder Paxlovid für 5 Tage oder Remdesivir für 3 Tage verabreicht werden.

Aufgrund des Coronavirus hospitalisierte Patient*innen erhalten dahingegen eine intensivere Therapie mittels Remdesivir über 5 Tage. (23)

Der Einsatz von Kortikosteroiden ist einer strengen Indikationsstellung unterlegen und soll nur bei einer dem Coronavirus zugrunde liegenden Pneumonie mit/ohne respiratorische Insuffizienz erfolgen. Auf Normalstation sowie bei mildem und moderatem ARDS auf Intensivstation sollen, laut SOP, über 10 Tage täglich einmal 6 Milligramm (mg) Dexamethason verabreicht werden.

Bei schwerem ARDS auf Intensivstation ist die Kortisontherapie, unter Beachtung der Komorbiditäten und Kontraindikationen, auf 1mg/Kilogramm Körpergewicht Methylprednisolon täglich zu eskalieren. Bei deutlicher Besserung der Symptomatik soll die Kortisontherapie wieder deeskaliert werden.

Ein Ausschleichen der Kortikosteroide ist bei einer Therapiedauer unter zwei Wochen nicht durchzuführen. (23)

Bei einer respiratorischen Verschlechterung innerhalb der ersten Tage nach Aufnahme auf Normal- oder Intensivstation bei gleichzeitiger invasiver oder nichtinvasiver Beatmung soll, unter möglicher Beachtung der Kontraindikationen, zur Kortikosteroidtherapie außerdem eine immunmodulatorische Therapie mittels Tocilizumab oder Baricitimib verabreicht werden. (23)

Die Indikationsstellung und Applikation einer Sauerstofftherapie auf Normalstation erfolgt analog zu der schon vorgestellten ambulanten Vorgehensweise.

Auf Intensivstation ist bei intensivmedizinisch indizierter Beatmung zwischen einer nicht-invasiven und invasiven (Intubation) Applikation von Sauerstoff abzuwägen. Eine weitere Therapieeskalation kann mittels einer veno-venösen extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO) stattfinden. (23)

Des Weiteren muss eine antiinfektive Therapie hinsichtlich einer Behandlung oder Prävention von Sekundärinfektionen mit Bakterien oder Pilzen erwogen werden.

Auf Normalstation soll laut SOP eine antibiotische Therapie nur bei bestätigter Superinfektion und im Sinne einer kalkulierten Therapie erfolgen.

Patient*innen, welche aufgrund einer respiratorischen Insuffizienz beziehungsweise Pneumonie bei einer SARS-CoV-2 Infektion eine intensivmedizinische Behandlung benötigen, müssen auch schon prophylaktisch mit Antibiotika und Antimykotika behandelt werden.

Bei Vorliegen von einer Sekundärinfektion mit Erregernachweis, einer möglichen Kolonisation mit Pseudomonaden oder multiresistenten Bakterien, Kontraindikationen und Interaktionen bestimmter Wirkstoffe muss die Therapie entsprechend adaptiert werden. (23)

Zuletzt beschreibt die SOP auch eine Vorgabe hinsichtlich einer Thromboseprophylaxe bei an dem Coronavirus erkrankten Patient*innen.

Bei allen stationär aufgenommenen Patient*innen soll eine antikoagulatorische Therapie mittels niedermolekularen Heparinen erfolgen. Die Dosierung bei sowohl nicht sauerstoffpflichtigen Patient*innen auf Normalstation, als auch intensivpflichtigen Patient*innen ist prophylaktisch, bei sauerstoffpflichtigen Patient*innen auf Normalstation therapeutisch vorgesehen.

Ambulant besteht bei Coronavirus-19-Erkrankung keine Indikation für eine blutverdünnende Therapie. (23)

7. Prognostische Einflussgrößen und Folgen

Verschiedenste Studien im Verlauf der Pandemie haben einige prognostische Einflussfaktoren, sowie prädiktive diagnostische Marker identifiziert, welche mit einer SARS-CoV-2 Infektion, beziehungsweise einem schweren Krankheitsverlauf in Verbindung gebracht werden. Systematische Übersichtsarbeiten haben allerdings gezeigt, dass deren klinische Validität teilweise in Frage zu stellen ist, da ein hohes Risiko für einen Bias der Studien besteht. (24, 25)

Die in der einer Übersichtsarbeit untersuchten Studien haben die Einnahme von Angiotensin Converting Enzyme (ACE)-Hemmern, obstruktive Schlafapnoe, Halsschmerzen, thromboembolische Ereignisse in der Patient*innenhistorie, Geschlecht, koronare Herzkrankheit (KHK), Krebserkrankungen, chronische Lebererkrankungen, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), Demenz, immunsupprimierende Therapien, periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), rheumatologische Erkrankungen und Rauchen als Risikofaktoren für einen ungünstigen Krankheitsverlauf identifiziert. (24)

Eine weitere Metanalyse hat eine Korrelation solider Organumoren, Diabetes mellitus, Übergewicht, renaler und hepatischer Erkrankungen, Arrhythmien, KHK, Herzinsuffizienz und COPD mit einer erhöhten Mortalitätsrate bei hospitalisierten Patient*innen mit SARS-CoV-2 Infektion festgestellt. (26)

Das Lebensalter sowie Veränderungen in der Computertomographie (CT) können in der Diagnostik als prädiktive Marker dienen und auf eine ungünstige Prognose für den weiteren Krankheitsverlauf hinweisen. (25)

Aktuelle Studien beschäftigen sich mit einer Vielzahl kurz- und langfristiger Folgen, welche mit einer SARS-CoV-2 Infektion in Zusammenhang gebracht werden. Im Folgenden sollen einige häufig auftretende sekundäre Erkrankungen und Symptome erwähnt werden. Grundsätzlich können, wie bereits erwähnt, verschiedenste Organsysteme von den Folgen einer Coronainfektion betroffen sein.

Pulmonale Folgen können akut von einer Pneumonie bis zu einem respiratorischen Versagen reichen. Eine Lungenfibrose und ein erhöhtes Risiko für eine Pulmonalarterien Embolie können eine langfristige Konsequenz sein. (27)

Aufgrund einer hohen ACE2-Rezeptordichte im Herzmuskel, können sowohl kurz- als auch langfristige myokardiale Schäden entstehen und eine Kardiomyopathie und Koagulopathie zur Folge haben. (27)

Die Bindung des Coronavirus an das ACE2 soll außerdem über die Aktivierung einer Signalkaskade die häufig berichteten Symptome des Geruchs- und Geschmacksverlust bedingen. In Bezug auf neurologische Komplikationen werden außerdem gravierende Folgen, wie beispielsweise ein Schlaganfall genannt. Symptomatisch geben Patient*innen außerdem häufig Müdigkeit, Konzentrationsstörungen und Kopfschmerzen im Verlauf nach einer Coronainfektion an. (27, 28)

Auf autoimmune Mechanismen zurückzuführende, sekundär nach einer Coronainfektion auftretende, neurologische und hämatologische Erkrankungen, wie beispielsweise das Guillain-Barré-Syndrom und die immune thrombozytopenische Purpura, könnten möglicherweise durch molekulare Mimikry, also der Aktivierung von autoreaktiven immunologischen Prozessen durch das Virus, bedingt sein. (27)

Auch Veränderungen von Laborparametern (Interleukin-6 (IL-6), C-reaktives Protein (CRP), Serumferritin, etc.) und Pathologien in Thoraxröntgen und Thorax-CTs können als Folge einer Coronainfektion nachgewiesen werden. (28)

C. Ko-Epidemie: Zusammenspiel von Adipositas und SARS-CoV-2

Studien, welche Zusammenhänge zwischen Adipositas und SARS-CoV-2 untersucht haben, kamen bereits in der Vergangenheit zu dem Ergebnis, dass bei adipösen Patient*innen eine SARS-CoV-2 Infektion mit einer durchschnittlich höheren Morbidität und Mortalität einhergeht. (8)

Ein „Obesity-Report“ aus dem Jahr 2021 gibt, basierend auf mehreren Studien und Metaanalysen, einen Überblick über Pathomechanismen, welche einen Erklärungsansatz dafür bieten. Grundlage dabei sind Interaktionen zwischen der, die Adipositas begleitenden, geringgradigen chronischen Entzündung und der Aktivität des Virus im Körper. (8)

So katalysiert zum Beispiel ein im Zuge einer Adipositas fehlreguliertes Immunsystem, durch oxidativen Stress und chronische Inflammation, die Pathogenität des Virus. Dieser Zustand chronischer Entzündung bei Adipösen lässt sich dadurch erklären, dass in den Adipozyten des Fettgewebes eine große Menge an Zytokinen produziert wird, welche dann wiederum Makrophagen anlocken und im Weiteren zu einem Zustand chronischer Inflammation führen. Eine verstärkte Ausschüttung an Zytokinen wurde auch bei Patient*innen mit einer COVID19-Infektion entdeckt, wobei hier die Freisetzung meist schneller, bis hin zu einem „Zytokin-Sturm“ erfolgt. So kann es bei einer Infektion mit dem Coronavirus zu einer Interaktion und Potenzierung dieser Effekte kommen. (8, 29)

Aufgrund einer starken Expression von ACE2-Rezeptoren in Perizyten von Gefäßen wird außerdem vermutet, dass es im Zuge einer Coronainfektion zu einer transendothelialen Invasion dieser Zellen mit lokaler Inflammation, endothelialer Reaktion und konsekutiver Bildung von Mikrothrombosen kommt.(30)

Auf Gefäßebene ist bei adipösen Personen eine Dysfunktion des Endothels und des Komplementsystems, sowie eine Hyperkoagulabilität zu beobachten, welche im Weiteren das Thromboserisiko steigern. (30, 31)

Wie bereits ausgeführt, bindet das Spike-Protein des Coronavirus an das ACE2 und nutzt dieser zur Invasion der Wirtszellen. Bei adipösen Personen und Personen mit Typ 2

Diabetes scheinen Adipozyten zudem eine erhöhte Dichte an ACE2 aufzuweisen und stellt somit einen Vorteil für die Virulenz des Virus dar. (8, 14, 32)

Außerdem kommt es nach Invasion der Wirtszelle durch das Coronavirus, zu einer Reduktion der ACE2-Rezeptor Expression an der Oberfläche der Zelle. ACE2 unterstützt die Deaktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS), unter anderem über den Abbau von Angiotensin 2, welches im Weiteren über eine gesteigerte Aldosteronproduktion zur Erhöhung des Blutdrucks beiträgt. Bei Adipösen überlagert sich dieser Effekt mit dem des- unter anderem durch erhöhte Angiotensinogen- und Reninproduktion, sowie, durch endotheliale Dysfunktion, eingeschränkter renaler Durchblutung - ohnehin beeinträchtigten RAAS. (8, 33)

Weitere eskalierende Faktoren bei adipösen Personen umfassen ein gesteigertes Renin-Angiotensin-Aldosteron-System, begleitende kardiale Erkrankungen, ein häufig begleitender Vitamin-D-Mangel, eine Dysbalance der Darmflora, sowie psychische Begleiterkrankungen. (8)

D. Monitoring Steiermark

Zur Sammlung epidemiologischer Daten des SARS-CoV-2 Virus in der Steiermark wurden Mitarbeiter*innen der KAGes damit beauftragt, während der Pandemie, die in allen LKH der KAGes vorstelligen Patient*innen mit einer Coronainfektion zu dokumentieren.

Im Zuge dessen wurde eine Excel-Liste angelegt, in welcher vom 06. März 2020 – 04. März 2022 insgesamt 11.500 mit dem Virus infizierte Patient*innen erfasst wurden.

Diese Datensammlung wurde zur Durchführung dieser retrospektiven Datenanalyse von der KAGes im Rahmen einer Zusammenarbeit mit der Medizinischen Universität Graz bereitgestellt.

VIII. Material und Methoden

Im Folgenden sollen das Studiendesign und die Studienpopulation, die Studienziele, Hypothesen und Endpunkte der Studie, sowie die verwendeten statistischen Methoden und Mittel zur Sicherung des Datenschutzes erläutert werden.

An dieser Stelle ist zu erwähnen, dass, insbesondere hinsichtlich der Studienpopulation und sekundären Endpunkte der Studie, einige Abänderungen des ursprünglichen Studienprotokolls erfolgen mussten, um den begrenzten Ressourcen und dem zeitlichen Umfang einer Diplomarbeit gerecht zu werden. Die durchgeführten Abänderungen des ursprünglichen Studienprotokolls sollen transparent dargestellt werden. Es wurde außerdem sichergestellt, dass es dabei zu keiner Abweichung der ursprünglichen Thematik und Fragestellung der Diplomarbeit kommt. Da, wie im Folgenden näher erläutert, nur ein Teil der ursprünglichen Studienpopulation in dieser Arbeit betrachtet werden kann und die statistische Aussagekraft, aufgrund fehlender Möglichkeit zur Sicherstellung einer Kohortengleichheit, eingeschränkt ist, wurden die statistischen Ergebnisse ohne Signifikanzniveau gerechnet.

A. Studiendesign und Studienpopulation

Zur Erörterung der, in Teil B genauer erläuterten, Fragestellung sollten ursprünglich im Rahmen einer retrospektiven, monozentrischen Studie, Patient*innendaten aus den LKH der KAGes (insgesamt von 11 LKH) untersucht werden. Aus den erwähnten ressourcentechnischen Gründen wurden in der Datenanalyse zu dieser Diplomarbeit nun nur die Patient*innendaten des LKH- Univ. Klinikum Graz betrachtet.

Zwischen März 2020 und März 2022 wurden im Rahmen des KAGes Mikrobiologie-Monitoring (MIBI-Monitoring) Patient*innen auf SARS-CoV-2 getestet, daraufhin im System erfasst und die Stammdaten, falls der Test sich als positiv herausstellte, anschließend in eine Liste im Excel-Format eingetragen. Das so erfasste Patient*innenkollektiv aller KAGes-LKH bestand ursprünglich aus 11.500 Personen.

Im weiteren Verlauf wurden die zur Analyse benötigten Informationen, der in der Excel-Liste eingetragenen Patient*innen, aus dem elektronischen Patient*innen-Dokumentationssystem der KAGes extrahiert und statistisch aufbereitet. Die Daten

folgender Variablen sollten dabei, je nach Machbarkeit, entweder direkt, durch die IT-Abteilung der KAGes, oder händisch mit Unterstützung eines studentischen Teams erhoben werden:

- Tod
- Aufnahmediagnose
- Entlassungsdiagnose
- Vorhandensein relevanter Komorbiditäten: Herz-Kreislauf-Erkrankungen, pulmonale Erkrankungen, nephrologische Erkrankungen, maligne Tumorerkrankungen, hämatologische Erkrankungen und immunologische Erkrankungen
- Aufnahme datum
- Entlassungsdatum
- Ethnizität
- Alter
- Geschlecht
- Begleitmedikation
- Vorbestehender Diabetes mellitus
- HbA1c
- Blutzucker verlauf während dem Krankenhausaufenthalt
- Größe, BMI, Gewicht
- LDL, HDL, Triglyceride
- Kreatinin, GFR
- CRP, Leukozyten, IL6, Ferritin, LDH, PCT
- D-Dimer
- COPD
- Aufenthalt auf der Intensivstation
- Beatmungspflichtigkeit (nicht-invasive Beatmung, CPAP-Maskenbeatmung, Intubation)
- Dialysepflichtigkeit
- Cortisontherapie
- Antibiotikatherapie
- Virustatische od. sonstige spezifische Therapie
- Aktive Immunisierung gegen SARS-CoV-2

Im Zuge der Datenextraktion stellte sich heraus, dass sich einige Parameter nicht zuverlässig erfassen ließen, sodass diese entweder in der Fragestellung abgeändert werden mussten oder

nicht weiter berücksichtigt werden konnten. So wurde die Variable „Ethnizität“ in „Migrationshintergrund“ geändert und die Parameter „Aufnahmediagnosen“, „Entlassdiagnosen“ und „Beatmungspflichtigkeit“ gänzlich weggelassen werden.

Da es sich bei der Studie um eine retrospektive Datenauswertung handelt, wurde eine Einwilligungserklärung der Patient*innen zur Studienteilnahme, also zur Extraktion mit konsekutiver Anonymisierung der Daten, nicht benötigt.

Die Studienpopulation bestand ursprünglich, wie bereits erwähnt, aus Patient*innen, welche aufgrund einer SARS-CoV-2 Infektion in einer der KAGes Krankenanstalten, im Zeitraum vom 06. März 2020 – 04. März 2022, hospitalisiert und stationär behandelt wurden.

Zu den Einschlusskriterien gehörte folglich eine bestätigte SARS-CoV-2 Infektion, mit konsekutiver stationärer Behandlung und einer SARS-CoV-2 Infektion als Hauptdiagnose. Außerdem wurde ein Mindestalter von 18 Jahren zum Einschluss in die Studie festgelegt. Eine ambulante Behandlung sowie kein stationärer Aufenthalt bei einer SARS-CoV-2 Infektion wurden als Ausschlusskriterien definiert.

Die zu untersuchende Studienpopulation betrug nach Bereinigung hinsichtlich Ein- und Ausschlusskriterien sowie Erfassungsfehlern (z.B. doppelt erfasste Patient*innen) 7.352 Patient*innen für die gesamte KAGes.

Wie bereits erwähnt, wurde die Studienpopulation unter Beachtung der genannten Ein- und Ausschlusskriterien auf die erfassten Patient*innen des LKH- Univ. Klinikum Graz beschränkt, da die Bearbeitung und statistische Auswertung der Daten des zu erwartenden Patient*innenkollektivs aus allen LKH der KAGes den zeitlichen und ressourcentechnischen Umfang einer Diplomarbeit übersteigt. Die Anzahl der untersuchten Patient*innen betrug somit noch 660 Patient*innen aus dem LKH-Univ. Klinikum Graz.

B. Studienziele, Hypothesen, und Endpunkte

Das primäre Ziel der retrospektiven Datenauswertung war die Ermittlung des relativen Risikos eines Exitus letalis bei einer SARS-CoV-2 Infektion von adipösen Patient*innen.

Des Weiteren wurden als Sekundärziele die Einflüsse eines erhöhten HbA1c, eines vorbestehenden Diabetes mellitus, erhöht gemessener Blutzuckerspiegel, einer aktiven Immunisierung sowie von Komorbiditäten, im engeren Sinne Herz- Kreislauferkrankungen, Lungenerkrankungen (z.B. COPD) und mit einer Immunsuppression einhergehenden

Erkrankungen auf das relative Risiko eines Exitus letalis bei einer SARS-CoV-2 Infektion von adipösen Patient*innen untersucht.

Die zu widerlegende Nullhypothese (H_0) wurde in der Studie mit der Annahme „Es besteht kein Einfluss von Adipositas ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$) auf das Outcome einer SARS-CoV-2 Infektion“ definiert.

Die Alternativhypothese war folglich: „Es besteht ein Einfluss von Adipositas ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$) auf das Outcome einer SARS-CoV-2 Infektion“.

Der primäre Endpunkt der Studie war der Vergleich der Überlebensraten von hospitalisierten adipösen vs. nicht-adipösen Patient*innen mit SARS-CoV-2 Infektion.

Zuletzt wurden in der Datenanalyse mehrere sekundäre Endpunkte definiert.

Zu diesen zählten ursprünglich:

- Der Anteil der adipösen Patient*innen mit beatmungspflichtiger SARS-CoV-2 Infektion
- Die Veränderung des relativen Risikos eines Exitus letalis bei einer SARS- CoV-2 Infektion bei Patient*innen mit Adipositas durch sekundäre Einflussfaktoren
- Die Dauer eines Aufenthaltes auf der Intensivstation (einhergehend mit einer Beatmungspflicht)
- Die Dauer eines Aufenthaltes auf einer Normalstation
- Aufnahme- und Entlassungsdiagnosen
- Alter und Geschlecht der Patient*innen
- Die Ethnizität der Patient*innen

Aufgrund der bereits dargestellten notwendigen Abänderungen einzelner Parameter musste auch eine Anpassung der sekundären Endpunkte erfolgen, welche nun wie folgt definiert wurden:

- Die Veränderung des relativen Risikos eines Exitus letalis bei einer SARS- CoV-2 Infektion bei Patient*innen mit Adipositas durch sekundäre Einflussfaktoren
- Die Dauer eines Aufenthaltes auf der Intensivstation
- Die Dauer eines Aufenthaltes auf einer Normalstation
- Alter und Geschlecht der Patient*innen
- Das Vorhandensein eines Migrationshintergrundes der Patient*innen

C. Statistische Methoden

Die statistische Auswertung der erhobenen Datensätze erfolgte mit Hilfe des Statistikprogramms R, Version 4.4.0 (2024-04-24).

Alle betrachteten Variablen wurden in Form von Tabellen mit relevanten, statistischen Parametern dargestellt und auf eine Dezimalstelle gerundet. Für numerische Parameter wurden Mittelwerte \pm Standardabweichung (SD) angewendet.

In der Analyse des primären Endpunkts wurde unter den hospitalisierten SARS-CoV-2 Patient*innen, die Mortalität der Patient*innen mit einem BMI ≥ 30 kg/m² mit der Mortalität der Patient*innen mit einem BMI < 30 kg/m² von SARS-CoV-2 verglichen.

Die sekundären Endpunkte wurden mithilfe von deskriptiver Statistik ausgewertet. Explorative statistische Analysen wurden angewandt. Für diese Diplomarbeit wurde die Statistik, wie bereits dargelegt, ohne ein Signifikanzniveau gerechnet.

Die Berechnung des relativen Risikos des Exitus letalis (RR_{EL}) erfolgte auf Basis der in den Tabellen veranschaulichten Mortalitäten nach der Formel $\frac{\text{Mortalität(Gruppe1)}}{\text{Mortalität(Gruppe2)}}$.

IX. Ergebnisse

Während der statistischen Analyse stellte sich heraus, dass, wie untenstehender Tabelle zu entnehmen ist, bei insgesamt 557 der 660 Personen kein gemessener HbA1c-Wert vorlag, weshalb die, für die sekundären Endpunkte relevante, Variable „HbA1c“ aus der Statistik exkludiert wurde.

Des Weiteren mussten weitere 163 Patient*innen aus der Statistik ausgeschlossen werden, da bei 155 kein BMI erfasst, bei zwei der BMI=0 war, bei einer Person die erfasste Fallnummer invalide war und sich bei weiteren fünf Patient*innen im Rahmen der Datenextraktion zeigte, dass zum Aufnahmedatum doch keine Covid-Diagnose vorlag. So betrug die Studienpopulation für die folgende Statistik noch 487 Patient*innen.

Variable	N	MissN	Miss% (%)	Exkludiert?
HbA1c	83	577	87,4	Ja
BMI	505	155	23,5	Ja
COVID19- Immunisierung	545	115	17,4	Nein
Migrationshintergrund	616	44	6,7	Nein
Blutzuckerlevel	657	3	0,5	Nein
Invalide Fallnummer	659	1	0,2	Nein
Intensivstation	659	1	0,2	Nein

Tabelle 1: Variablen, nach Ausschlussstatus

Legende: N= Anzahl erfasster Patient*innen; MissN= Anzahl an Patient*innen mit fehlenden Daten; Miss%= prozentualer Anteil der Patient*innen mit fehlenden Daten

A. Baseline Daten

Parameter	Anteil in % (N)
Adipositas (BMI \geq 30 kg/m ²) Keine Adipositas (BMI < 30 kg/m ²)	68,8% (342) 31,2% (155)
Diabetes mellitus Kein Diabetes mellitus	21,1% (105) 78,9% (392)
Dialyse Keine Dialyse	6,8% (34) 93,2% (463)
Blutglukosewerte < 200 mg Blutglukosewerte \geq 200 mg Fehlende Blutglukosewerte	92,4% (459) 7,0% (35) 0,6% (3)
Kardiovaskuläre Begleiterkrankung Keine kardiovaskuläre Begleiterkrankung	64,8% (322) 35,2% (175)
Hämatologische Begleiterkrankung Keine hämatologische Begleiterkrankung	12,1% (34) 87,9% (463)
Immunologische Begleiterkrankung Keine immunologische Begleiterkrankung	8,25% (41) 91,75% (456)
Nephrologische Begleiterkrankung Keine nephrologische Begleiterkrankung	33,4% (166) 66,6% (331)
Onkologische Begleiterkrankung Keine onkologische Begleiterkrankung	13,9% (69) 86,1% (428)
Pulmologische Begleiterkrankung Keine pulmologische Begleiterkrankung	21,1% (105) 78,9% (392)
Gegen COVID geimpft Nicht gegen COVID geimpft Fehlende Impfdaten	13,5% (67) 63,4% (315) 23,1% (115)
Migrationshintergrund Kein Migrationshintergrund Fehlender Migrationsstatus	12,3% (61) 78,9% (392) 8,8% (44)
Weibliches Geschlecht Männliches Geschlecht	42,7% (212) 57,3% (285)
Antibiotische Therapie Keine antibiotische Therapie	82,9% (412) 17,1% (85)

Tabelle 2: Baseline Daten: Anteile der Studienpopulation bezüglich Adipositas, Diabetes mellitus, erhöhten Blutzuckerwerten, Dialysepflichtigkeit, Begleiterkrankungen, Impfstatus, Migrationshintergrund, Antibiotikatherapie und Geschlecht

Legende: N: absolute Zahl

Parameter (Einheit)	N	Mittelwert	Bereich
Stationäre Aufenthaltsdauer (Tage)	497	12,6 ± 13,75	1,0 - 103,0
Dauer Intensivaufenthalt (Tage)	108	14,5 ± 12,9	0,1 - 61,0
BMI (kg/m ²)	497	28,0 ± 5,7	16,8 - 15,1
Alter (Jahre)	497	66,5 ± 16,4	20,0 - 98,0
Blutzuckerlevel (mg/dl)	494	139,6 ± 44,0	71,0 – 409,0

*Tabelle 3: Baseline Daten numerisch: stationäre und intensivmedizinische Aufenthaltsdauer, BMI, Alter, Blutzuckerlevel
Legende: N= Anzahl der erfassten Patient*innen; Bereich= minimaler – maximaler Wert*

Wie Tabelle 2 und 3 zu entnehmen ist, bestand das Kollektiv von 497 Patient*innen zu 42,7% aus Frauen und 57,3% aus Männern mit einem durchschnittlichen Alter von 66,5 ± 16,4 Jahren und einem Anteil von 12,3% an Personen mit Migrationshintergrund.

Von der Studienpopulation waren insgesamt 31,2% als adipös zu definieren, 21,1% hatten als Nebendiagnose einen Diabetes mellitus vorliegen und bei 7,0% wurden Blutglukosewerte ≥ 200 mg/dl während des stationären Aufenthaltes gemessen.

Insgesamt waren, bei Einweisung in das Krankenhaus, 13,5% der Patient*innen geimpft, wobei zu beachten ist, dass bei 23,1% bezüglich des Immunisierungsstatus keine Daten vorlagen.

Hinsichtlich Nebendiagnosen lag bei 64,8% eine kardiovaskuläre, bei 12,1% eine hämatologische, bei 8,25% eine immunologische, bei 33,4% eine nephrologische, bei 13,9% eine onkologische und bei 21,1% eine pulmologische Begleiterkrankung vor. 82,9% der Patient*innen wurden während des stationären Aufenthaltes antibiotisch behandelt und 6,8% waren zumindest temporär dialysepflichtig.

Tabelle 4 zeigt den Anteil der insgesamt während der Beobachtungszeit verstorbenen Patient*innen. Dieser betrug 20,5%.

Outcome	Anteil in % (N)
Verstorbene	20,5% (102)
Überlebende	79,5% (395)

*Tabelle 4: Gesamtmortalität
Legende: N= Anzahl der erfassten Patient*innen; Bereich= minimaler – maximaler Wert*

B. Primärer Endpunkt

Die Kohorte der adipösen Patient*innen wies eine Mortalitätsrate von 19,35% auf.

Bei der Kohorte der nicht-adipösen Patient*innen lag diese bei 21,05%. Das relative Risiko eines Exitus letalis von adipösen vs. nicht-adipösen Patient*innen bei vorliegender SARS-CoV-2 Infektion beträgt in dieser retrospektiven Datenanalyse demnach 0,92 und ist somit <1 .

Parameter	Verstorbene (N)	Überlebende (N)
Adipositas	19,35% (30)	80,65% (125)
Keine Adipositas	21,05% (72)	78,95% (270)

Tabelle 5: Mortalität nach Vorliegen von Adipositas

Legende: N= Anzahl der erfassten Patient*innen

Tabelle 6 stellt deskriptiv den durchschnittlichen BMI, das Durchschnittsalter und die Mortalität für BMI-Bereiche im unteren Normalbereich ($\leq 20 \text{ kg/m}^2$) und im Untergewicht ($< 18,5 \text{ kg/m}^2$) dar.

Die Ergebnisse zeigen, dass 22 Patient*innen einen BMI $\leq 20 \text{ kg/m}^2$ aufwiesen. Der durchschnittliche BMI lag bei $18,7 \pm 0,9 \text{ kg/m}^2$ und das Durchschnittsalter bei $68,5 \pm 17,6$ Jahren. Die Mortalität in dieser Gruppe betrug 27,3%.

Nur 7 Patient*innen mit einem BMI $< 18,5 \text{ kg/m}^2$ wurden erfasst. Bei diesen Patient*innen lag der BMI bei durchschnittlich $17,5 \pm 0,4 \text{ kg/m}^2$ und das Durchschnittsalter bei $73,4 \pm 19,4$ Jahren. Die Mortalität in dieser Gruppe lag bei 42,9%.

BMI-Bereich (kg/m^2)	N	Mittlerer BMI (kg/m^2)	Mittleres Alter (a)	Mortalität
≤ 20	22	$18,7 \pm 0,9$	$68,5 \pm 17,6$	27,3%
$< 18,5$	7	$17,5 \pm 0,4$	$73,4 \pm 19,4$	42,9%

Tabelle 6: Anzahl (N), Durchschnitt und Standardabweichung von BMI und Alter, sowie Mortalität, dargestellt nach BMI-Bereichen

Legende: N= Anzahl der erfassten Patient*innen; a= Jahre (Einheit)

C. Sekundäre Endpunkte

1. Veränderung des relativen Risikos eines Exitus letalis bei einer SARS- CoV-2 Infektion bei Patient*innen mit Adipositas durch sekundäre Einflussfaktoren

a) *HbA1c*

Wie bereits einleitend in den statistischen Ergebnissen erwähnt, musste dieser Endpunkt aufgrund mangelnder stationärer Erfassung des Parameters aus der statistischen Analyse exkludiert werden.

b) *Diabetes mellitus*

Tabelle 7 zeigt den Einfluss eines vorliegenden Diabetes mellitus Typ 1 oder Typ 2 auf die Mortalität bei mit dem Coronavirus infizierten adipösen und nicht-adipösen Patient*innen. Bei den adipösen Patient*innen lag die Sterblichkeitsrate bei vorliegendem Diabetes mellitus bei 21,95%, im Vergleich zu 18,4% bei keinem bestehendem Diabetes mellitus.

Somit errechnet sich für die adipöse Kohorte ein RR_{EL} von 1,2 für Personen mit vorliegendem Diabetes mellitus im Vergleich zu den Patient*innen ohne Diabetes mellitus.

Die Kohorte der nicht-adipösen Patient*innen mit Diabetes mellitus wies eine Mortalität von 25% auf, während diese bei 20,1% bei den nicht-adipösen Personen ohne Diabetes mellitus lag.

Das RR_{EL} der Patient*innen der nicht-adipösen Gruppe mit Diabetes mellitus im Vergleich zu den Patient*innen ohne vorliegendem Diabetes mellitus derselben Gruppe beträgt 1,2.

Folglich ist das RR_{EL} der adipösen Patient*innen mit Diabetes mellitus vergleichbar (entspricht 100%) mit dem RR_{EL} der nicht-adipösen Vergleichsgruppe.

Diabetes mellitus	Adipöse Kohorte		Nicht-adipöse Kohorte	
	Verstorbene (N)	Überlebende (N)	Verstorbene (N)	Überlebende (N)
Ja	21,95% (9)	78,05% (32)	25,0% (6)	75,0% (48)
Nein	18,4% (21)	81,6% (93)	20,1% (56)	79,9% (222)

Tabelle 7: Einfluss von Diabetes mellitus auf die Mortalität

Legende: N= Anzahl der erfassten Patient*innen

c) *erhöhter gemessener Blutzuckerwert*

Die folgende Tabelle 8 stellt zunächst die über den Beobachtungszeitraum durchschnittlich gemessenen Blutzuckerwerte (BZ) für die verschiedenen Gruppen dar.

Bei den verstorbenen adipösen Patient*innen betrug dieser $164,5 \pm 36,7$ mg/dl, im Vergleich zu $145,2 \pm 44,4$ mg/dl für die adipösen Überlebenden.

In der Kohorte der nicht-adipösen lag der Blutzuckerwert bei durchschnittlich $147,9 \pm 38,6$ mg/dl für die Verstorbenen und $132,1 \pm 44,2$ mg/dl für die Überlebenden.

BZ (mg/dl)	Adipöse Kohorte		Nicht-adipöse Kohorte	
	Mittlerer BZ	BZ-Bereich	Mittlerer BZ	BZ-Bereich
Verstorbene	$164,5 \pm 36,7$	92,0 - 239,5	$147,9 \pm 38,6$	71,0 - 252,0
Überlebende	$145,2 \pm 44,4$	78,0 - 367,6	$132,1 \pm 44,2$	77,0 - 409,0

Tabelle 8: Durchschnittlicher Blutzuckerwert in mg/dl dargestellt nach Verstorbene vs. Überlebende der adipösen vs. nicht-adipösen Kohorte

Legende: Mittlerer BZ= durchschnittlicher Blutzuckerwert \pm SD; BZ-Bereich= minimaler – maximaler BZ-Wert

In Tabelle 9 werden die Kohorten der Nicht-Adipösen und Adipösen in 2 Gruppen gegenübergestellt, welche auf der einen Seite Blutzuckerwerte < 200 mg/dl und auf der anderen Seite Blutzuckerwerte ≥ 200 mg/dl aufwiesen.

In der Kohorte der Adipösen lag die Mortalität der Patient*innen mit Blutzuckerwerten < 200 mg/dl bei 19,3% und bei jenen mit Blutzuckerwerten ≥ 200 mg/dl bei 23,1%. Das daraus errechnete RR_{EL} für eine Person mit Blutzuckerwerten ≥ 200 mg/dl dieser Kohorte betrug 1,2.

Die nicht-adipösen Patient*innen mit Blutzuckerwerten < 200 mg/dl wiesen eine Sterblichkeitsrate von 20,4% auf, während diese bei 27,3% für die nicht-adipösen Patient*innen mit Blutglukosewerten ≥ 200 mg/dl lag. Bei den Nicht-Adipösen ist das RR_{EL} für eine*n Patient*in mit Blutzuckerwerten ≥ 200 mg/dl somit 1,3.

Vergleicht man wiederum die RR_{EL} der adipösen und nicht-adipösen Kohorte, so hat die Kohorte der Adipösen ein geringer erhöhtes Sterberisiko bei Vorliegen von

Blutzuckerwerten ≥ 200 mg/dl als die nicht-adipöse Vergleichsgruppe (92,3% des relativen Risikos der Nicht-Adipösen)

BZ	Adipöse Kohorte		Nicht-adipöse Kohorte	
	Verstorbene (N)	Überlebende (N)	Verstorbene (N)	Überlebende (N)
$\emptyset < 200$ mg/dl	19,3% (27)	80,7% (113)	20,4% (65)	79,6% (254)
$\emptyset \geq 200$ mg/dl	23,1% (3)	76,9% (10)	27,3% (6)	72,7% (16)

Tabelle 9: Einfluss erhöhter Blutzuckerwerte auf die Mortalität

*Legende: N= Anzahl der erfassten Patient*innen*

d) *aktive Immunisierung*

Tabelle 10 vergleicht die Sterblichkeit von vollständig Immunisierten, also Patient*innen der Studienpopulation mit zumindest einer Grundimmunisierung gegen SARS-CoV-2, mit der von Nicht-Immunisierten.

In der Kohorte der adipösen Patient*innen liegt die Mortalität der vollständig Immunisierten bei 6,25%. Bei den Nicht-Immunisierten der gleichen Kohorte war die Mortalität mit 14,4% vergleichsweise höher. Daraus ergibt sich ein relatives Risiko von 2,3 für die Nicht-Immunisierten dieser Kohorte.

Die Gruppe der Nicht-Adipösen weist unter den vollständig Immunisierten eine Mortalität von 25,5% und unter den Nicht-Immunisierten von 21,1% auf. Hier errechnet sich ein RR_{EL} für die Nicht-Immunisierten von 0,8.

Das Sterberisiko der Nicht-Immunisierten adipösen Patient*innen entsprach damit, in der untersuchten Population, 287,5% des Sterberisikos der nicht-immunisierten Nicht-Adipösen.

Mindestens COVID19-Grundimmunisiert	Adipöse Kohorte		Nicht-adipöse Kohorte	
	Verstorbene (N)	Überlebende (N)	Verstorbene (N)	Überlebende (N)
Ja	6,25% (1)	93,75% (15)	25,5% (13)	74,5% (38)
Nein	14,4% (14)	85,6% (83)	21,1% (46)	78,9% (172)

Tabelle 10: Einfluss des Immunierungsstatus auf die Mortalität

Legende: N= Anzahl der erfassten Patient*innen;

Wie in Tabelle 11 zu sehen ist, zeigt sich, sowohl in der adipösen als auch nicht-adipösen Kohorte, dass unter den Immunisierten der Anteil der Personen mit einer oder mehreren Vorerkrankungen höher ist als unter den Nicht-Immunisierten.

So haben in der adipösen Kohorte unter den Nicht-Immunisierten 23,7% keine Vorerkrankung, während unter den vollständig Immunisierten 12,5% keine Vorerkrankung haben.

In der nicht-adipösen Kohorte sind bei den vollständig Immunisierten 9,8% und unter den Nicht-Immunisierten 20,7% nicht vorerkrankt.

Mindestens Grundimmunisiert gegen COVID-19	Adipöse Kohorte			Nicht-adipöse Kohorte		
	0 VE (N)	≥1 ≤3 VE (N)	>3 VE (N)	0 VE (N)	≥1 ≤3 VE (N)	>3 VE (N)
Ja	12,5% (2)	75,0% (12)	12,5% (2)	9,8% (5)	76,5% (39)	13,7% (7)
Nein	23,7% (23)	65,0% (63)	11,3% (11)	20,7% (45)	69,1% (150)	10,2% (22)

Tabelle 11: Mortalität, dargestellt in Bezug auf den COVID19-Immunisierungsstatus der adipösen vs. nicht-adipösen Kohorte

Legende: VE=in der Studie erfasste Vorerkrankung; N= Anzahl der erfassten Patient*innen;

Die, in Tabelle 12 dargestellte, Altersverteilung zeigt, dass das Durchschnittsalter der vollständig gegen COVID-19 Immunisierten mit $67,6 \pm 17,2$ Jahren leicht über dem der nicht gegen COVID-19 Immunisierten mit $65,7 \pm 16,5$ Jahren lag.

Mindestens Grundimmunisiert gegen COVID-19 (N)	Alter (a)	
	Mittelwert	Bereich
Ja (67)	$67,6 \pm 17,2$	32 – 96
Nein (315)	$65,7 \pm 16,5$	20 – 94

Tabelle 12: Altersverteilung, dargestellt nach COVID19-Immunisierungsstatus

Legende: N= Anzahl der erfassten Patient*innen; a=Jahre (Einheit); Mittelwert= Durchschnittswert \pm SD; Bereich= minimaler – maximaler Wert

e) *Komorbiditäten*

Die Tabellen 20 – 25 im Anhang zeigen die Mortalitätsraten der adipösen und nicht-adipösen Kohorte bei Auftreten verschiedener Begleiterkrankungen.

Die untenstehende Abbildung 1 visualisiert das RR_{EL} für jede Nebenerkrankung im Kohortenvergleich.

Eine deutliche Differenz zeigt sich hier bei hämatologischen und onkologischen Erkrankungen, bei denen jeweils mindestens eine Verdoppelung des RR_{EL} in der Gruppe der Adipösen im Vergleich zu der der Nicht-Adipösen festzustellen ist. So zeigt sich bei den adipösen Patient*innen ein RR_{EL} von 2,1 für onkologische Erkrankungen, entsprechend 261,3% des RR_{EL} der nicht-adipösen Vergleichsgruppe, und 2,5 für hämatologische Erkrankungen, entsprechend 204,9% der nicht-adipösen Vergleichsgruppe.

Auch nephrologische, pulmologische und immunologische Begleiterkrankungen haben in dieser Studienpopulation ein deutlich erhöhtes Sterberisiko unter den adipösen im Vergleich zu nicht-adipösen Patient*innen gezeigt. Wie der untenstehenden Abbildung zu entnehmen ist, beträgt bei der adipösen Kohorte das RR_{EL} für Patient*innen mit immunologischen Erkrankungen 1,8 (173,1% des RR_{EL} der nicht-adipösen Gruppe), mit pulmologischen Erkrankungen 1,7 (167,6% des RR_{EL} der nicht-adipösen Gruppe) und mit nephrologischen Erkrankungen 2,0 (116,8% des RR_{EL} der nicht-adipösen Gruppe).

Unter den adipösen Patient*innen, wiesen jene mit kardiovaskulären Erkrankungen ein allgemein erhöhtes RR_{EL} (1,4) auf, welches allerdings 89,1% der nicht-adipösen Vergleichsgruppe entsprach.

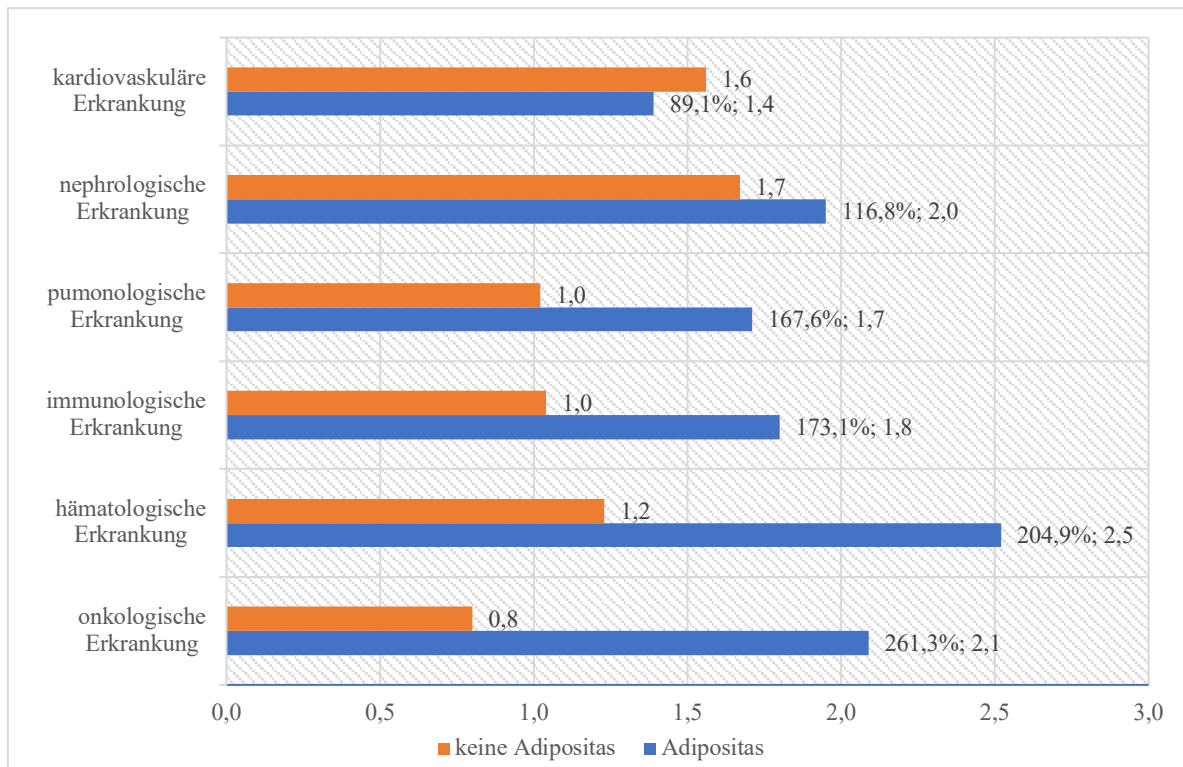


Abbildung 1: RR_{EL} , sowie Verhältnis der RR_{EL} in % für Adipositas vs kein Adipositas, dargestellt nach verschiedenen Begleiterkrankungen.

Tabelle 13 veranschaulicht die Mortalität bei kumulativem Auftreten der Komorbiditäten in den jeweiligen Kohorten. Betrachtet werden dabei die zuvor beschriebenen Begleiterkrankungen.

In dem Fall, dass keine dieser Begleiterkrankungen vorlag, betrug die Mortalität in der Kohorte der Adipösen 6,7% und in der Kohorte der Nicht-Adipösen 7,7%. Mit zunehmender Anzahl an Nebendiagnosen zeichnet sich in beiden Gruppen der Trend einer Steigerung der Mortalität ab, sodass bei kumulativem Vorliegen von vier Nebendiagnosen die Mortalität in beiden Kohorten bei 20,0% lag.

Bei Vorliegen von fünf Komorbiditäten wird bei den adipösen eine Mortalität von 83,3% und für die Nicht-Adipösen von 0,0% angegeben und im Falle des Vorhandenseins von sechs Nebenerkrankungen betrug die Sterblichkeit in beiden Gruppen 0,0%. An dieser Stelle zu beachten ist, dass die Anzahl an Patient*innen mit fünf oder sechs Komorbiditäten in der Gruppe der Adipösen lediglich sieben Patient*innen und in der Gruppe der Nicht-Adipösen sechs Patient*innen betrug.

Kumulative Anzahl Nebendiagnosen	Adipöse Kohorte		Nicht-adipöse Kohorte	
	Verstorbene (N)	Überlebende (N)	Verstorbene (N)	Überlebende (N)
0	6,7% (2)	93,3% (28)	7,7% (5)	92,3% (60)
1	18,6% (8)	81,4% (35)	22,1% (19)	77,9% (67)
2	19,15% (9)	80,85% (38)	22,8% (23)	77,2% (78)
3	22,2% (4)	77,8% (14)	35,2% (19)	64,8% (35)
4	20,0% (2)	80,0% (8)	20,0% (6)	80,0% (24)
5	83,3% (5)	16,7% (1)	-	100,0% (5)
6	-	100,0% (1)	-	100,0% (1)

Tabelle 13: Einfluss der Komorbiditäten (hämatologische, kardiovaskuläre, immunologische, nephrologische, onkologische, pulmonologische und Diabetes mellitus) auf die Mortalität in Abhängigkeit von deren kumulativem Auftreten
Legende: N= Anzahl der erfassten Patient*innen;

2. Die Dauer eines Aufenthaltes auf der Intensivstation

Bei einigen Patient*innen war im Rahmen des stationären Aufenthaltes, zumindest temporär, eine intensivmedizinische Behandlung notwendig.

Wie in Tabelle 14 zu sehen ist, war, in der betrachteten Kohorte, die Dauer eines Aufenthaltes auf der Intensivstation im Vergleich bei den adipösen Verstorbenen mit durchschnittlich $18,2 \pm 16,1$ Tagen am längsten. Darauffolgend betrug die durchschnittliche Belagsdauer der adipösen Überlebenden auf der Intensivstation $15,1 \pm 15,3$ Tage.

In der Kohorte der Nicht-Adipösen war der Aufenthalt auf einer Intensivstation durchschnittlich etwas kürzer mit $12,9 \pm 8,0$ Tagen für die Verstorbenen und $13,6 \pm 12,8$ Tagen für die Überlebenden der Kohorte.

Im Kohortenvergleich verbrachten adipöse Patient*innen also unter den Verstorbenen durchschnittlich 5,3 Tage und unter den Überlebenden 1,5 Tage länger auf einer Intensivstation.

Liegendauer Intensivstation (d)	Adipöse Kohorte		Nicht-adipöse Kohorte	
	Mittelwert	Bereich	Mittelwert	Bereich
Verstorbene	$18,2 \pm 16,1$	0,3 - 61,0	$12,9 \pm 8,0$	0,2 - 25,1
Überlebende	$15,1 \pm 15,3$	1,1 - 57,1	$13,6 \pm 12,8$	0,1 - 41,0

Tabelle 14: Durchschnittliche Dauer eines Aufenthaltes in Tagen (d) auf der Intensivstation, dargestellt separat für Verstorbene vs. Überlebende der jeweiligen Kohorte

Legende: d=Tage (Einheit); Mittelwert= Durchschnittswert \pm SD; Bereich= minimaler – maximaler Wert

3. Die Dauer eines Aufenthaltes auf einer Normalstation

Tabelle 15 veranschaulicht die durchschnittliche Dauer eines stationären Aufenthaltes der Verstorbenen und Überlebenden der beiden Kohorten (adipös vs. nicht-adipös).

In der Kohorte der Adipösen wurde bei den Verstorbenen ein durchschnittlicher stationärer Aufenthalt von $17,0 \pm 13,7$ Tagen und bei den Überlebenden von $12,0 \pm 15,5$ Tagen gemessen.

Die nicht-adipösen Patient*innen wiesen unter den Verstorbenen eine durchschnittliche Liegedauer von $14,4 \pm 11,0$ und bei den Überlebenden von $11,9 \pm 13,5$ Tagen auf.

Zusammenfassend ergibt sich demnach eine um 2,6 Tage längere Liegedauer für verstorbene und um 0,1 Tage längere Liegedauer für überlebende adipöse Patient*innen im Vergleich zur nicht-adipösen Vergleichsgruppe.

Liegedauer Normalstation (d)	Adipöse Kohorte		Nicht-adipöse Kohorte	
	Mittelwert	Bereich	Mittelwert	Bereich
Verstorbene	$17,0 \pm 13,7$	3,0 - 62,0	$14,4 \pm 11,0$	1,0 - 62,0
Überlebende	$12,0 \pm 15,5$	2,0 - 103,0	$11,9 \pm 13,5$	1,0 - 92,0

Tabelle 15: Durchschnittliche Dauer des stationären Aufenthaltes in Tagen (d), dargestellt im Vergleich von Verstorbenen vs. Überlebenden der adipösen vs. nicht-adipösen Kohorte

Legende: d=Tage (Einheit); Mittelwert= Durchschnittswert \pm SD; Bereich= minimaler – maximaler Wert

4. Das Alter und das Geschlecht der Patient*innen

Das Durchschnittsalter der Verstorbenen lag bei $75,3 \pm 10,9$ Jahren für die adipöse Kohorte und bei $77,7 \pm 10,8$ Jahren für die nicht-adipöse Kohorte (dargestellt in Tabelle 16).

Bei den Überlebenden waren die adipösen Patient*innen durchschnittlich $59,4 \pm 15,4$ Jahre und die nicht-adipösen Patient*innen durchschnittlich $65,9 \pm 16,7$ Jahre alt.

Im Kohortenvergleich waren die adipösen Patient*innen unter den Verstorbenen durchschnittlich 2,4 Jahre und unter den Überlebenden durchschnittlich 6,5 Jahre jünger als die nicht-adipöse Vergleichsgruppe.

Alter (a)	Adipöse Kohorte		Nicht-adipöse Kohorte	
	Mittelwert	Bereich	Mittelwert	Bereich
Verstorbene	$75,3 \pm 10,9$	34,0 - 92,0	$77,7 \pm 10,8$	48,0 - 96,0
Überlebende	$59,4 \pm 15,4$	20,0 - 96,0	$65,9 \pm 16,7$	21,0 - 98,0

Tabelle 16: Durchschnittsalter in Jahren (a) der Überlebenden vs. Verstorbenen der adipösen vs. nicht-adipösen Kohorte
 Legende: a=Jahre (Einheit); Mittelwert= Durchschnittswert \pm SD; Bereich= minimaler – maximaler Wert

Im Geschlechtervergleich (Tabelle 17) lag die Mortalität der adipösen Frauen bei 23,1% und die der adipösen Männer bei 16,7%. Demnach besteht in dieser Kohorte ein RR_{EL} von 1,4 für die Frauen im Vergleich zu den Männern.

Die Mortalitätsrate der nicht-adipösen Patient*innen betrug für die Frauen 21,1% und für die Männer 21,0%. Das RR_{EL} lag daher für beide Geschlechter bei 1,0.

Geschlecht	Adipöse Kohorte		Nicht-adipöse Kohorte	
	Verstorbene (N)	Überlebende (N)	Verstorbene (N)	Überlebende (N)
Weiblich	23,1% (15)	76,9% (50)	21,1% (31)	78,9% (116)
Männlich	16,7% (15)	83,3% (75)	21,0% (41)	79,0% (154)

Tabelle 17: Mortalität in Abhängigkeit des Geschlechts
 Legende: N= Anzahl der erfassten Patient*innen;

5. Das Vorhandensein eines Migrationshintergrundes der Patient*innen

Hinsichtlich der Sterblichkeitsrate bei vorhandenem Migrationshintergrund zeigten die Ergebnisse, dass in der Kohorte der Adipösen mit Migrationshintergrund die Mortalität bei 4,3% und bei jenen derselben Kohorte ohne Migrationshintergrund bei 25,2% lag. Es besteht in dieser Kohorte demnach ein RR_{EL} von 0,2 für eine Person mit Migrationshintergrund.

In der Gruppe der Nicht-Adipösen lag die Sterblichkeitsrate für Migrant*innen bei 10,5% und für Patient*innen ohne Migrationshintergrund bei 24,2%. Daraus ergibt sich in der Kohorte der Nicht-Adipösen ein RR_{EL} von 0,4 für Migrant*innen. Wie zuvor schon erwähnt sei hier nochmals darauf hingewiesen, dass die Kohorte der Migrant*innen klein ist (N=61). Der Anteil an Personen mit unbekanntem Migrationsstatus beträgt (N= 44).

Migrationshintergrund	Adipöse Kohorte		Nicht-adipöse Kohorte	
	Verstorbene (N)	Überlebende (N)	Verstorbene (N)	Überlebende (N)
Ja	4,35% (1)	95,65% (22)	10,5% (4)	89,5% (34)
Nein	25,2% (29)	74,8% (86)	24,2% (67)	75,8% (210)
Unbekannt	-	100,0% (17)	3,7% (1)	96,3% (26)

Tabelle 18: Mortalität, dargestellt in Bezug auf Migrationshintergrund der adipösen vs. nicht-adipösen Kohorte
 Legende: N= Anzahl der erfassten Patient*innen;

Tabelle 19 veranschaulicht die prozentuale Verteilung eines kumulativen Auftretens von den in dieser Studie betrachteten Vorerkrankungen (Diabetes mellitus, pulmologische, kardiovaskuläre, nephrologische, onkologische, hämatologische und immunologische Erkrankungen) hinsichtlich des Migrationsstatus in der adipösen und in der nicht-adipösen Kohorte.

So zeigt sich, dass in der adipösen Kohorte unter den Patient*innen mit Migrationshintergrund 26,1% keine, 69,7% eine bis einschließlich drei und 4,3% mehr als drei Vorerkrankungen aufweisen. Patient*innen derselben Kohorte ohne Migrationshintergrund haben zu 18,3% keine, zu 67,8% eine bis einschließlich drei und zu 13,9% mehr als drei Begleiterkrankungen.

Innerhalb der nicht-adipösen Kohorte weisen Patient*innen mit Migrationshintergrund zu 31,6% keine und zu 68,4% eine bis einschließlich 3 Vorerkrankungen auf. Mehr als 3 Vorerkrankungen lagen hier bei keiner Person vor. Bei Patient*innen ohne

Migrationshintergrund derselben Kohorte zeigte sich bei 17,0% keine, bei 71,0% eine bis einschließlich drei und bei 12,0% mehr als drei Vorerkrankungen.

Migrationshintergrund	Adipöse Kohorte			Nicht-adipöse Kohorte		
	0 VE (N)	≥1 ≤3 VE (N)	>3 VE (N)	0 VE (N)	≥1 ≤3 VE (N)	>3 VE (N)
Ja	26,1% (6)	69,6% (16)	4,3% (1)	31,6% (12)	68,4% (26)	-
Nein	18,3% (21)	67,8% (78)	13,9% (16)	17,0% (47)	71,0% (196)	12,0% (33)
Unbekannt	17,6% (3)	82,4% (14)	-	22,2% (6)	66,7% (18)	11,1% (3)

Tabelle 19: Prozentuale Häufung von, in dieser Studie betrachteten, Vorerkrankungen (VE), dargestellt nach Migrationsstatus der adipösen vs. nicht-adipösen Kohorte

Legende: N= Anzahl der erfassten Patient*innen; VE= Vorerkrankung/-en

Hinsichtlich der Altersverteilung zeigt sich, dass das Durchschnittsalter - wie untenstehender Tabelle 20 zu entnehmen ist – der Patient*innen mit Migrationshintergrund mit $54,4 \pm 13,6$ Jahren deutlich unter dem der Personen ohne Migrationshintergrund mit $69,1 \pm 16,2$ Jahren lag.

Migrationshintergrund (N)	Alter (a)	
	Mittelwert	Bereich
Ja (61)	$54,4 \pm 13,6$	20- 93
Nein (392)	$69,1 \pm 16,2$	21- 98
Unbekannt (44)	$60,2 \pm 12,0$	29- 87

Tabelle 20: Altersverteilung, dargestellt nach Migrationsstatus

Legende: N= Anzahl der erfassten Patient*innen; a= Jahre (Einheit)

X. Interpretation und Diskussion

Wie einleitend beschrieben, sind bereits mehrere Studien und Metaanalysen zu dem Schluss gekommen, dass das Vorliegen einer Adipositas den Verlauf einer SARS-CoV-2 Infektion negativ beeinflusst. (8)

So konnten auch mehrere Pathomechanismen ausfindig gemacht werden, welche Erklärungsansätze für diesen Zusammenhang bieten. (8)

Die, auf dieser Grundlage, in dieser retrospektiven Datenauswertung aufgestellte Nullhypothese, dass, Adipositas ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) keinen Einfluss auf das Outcome einer SARS-CoV-2 Infektion bei unserer Studienpopulation am LKH-Univ. Klinikum Graz habe, konnte anhand der untersuchten Daten nicht widerlegt werden.

Als primärer Endpunkt wurde der Exitus letalis definiert. Es zeigte sich, dass die Mortalitätsrate der adipösen Patient*innen mit stationärem Aufenthalt aufgrund einer COVID19-Infektion mit 19,4% unter der der nicht-adipösen Kontrollgruppe (21,1%) lag. Das daraus errechnete RR_{EL} bei einer SARS-CoV-2 Infektion für adipöse Patient*innen lag bei 0,92, weshalb sich in der hier betrachteten Studienpopulation keine erhöhte Mortalität durch Adipositas bei einer Coronainfektion ableiten ließ.

Zu beachten ist allerdings, dass in die Gruppe ohne vorliegende Adipositas auch Patient*innen fielen, welche eine Auslenkung des BMI in das andere Extrem, also in das Untergewicht, aufwiesen. In einer deskriptiven Übersicht wurden aus diesem Grund noch Mortalität sowie der durchschnittliche BMI und das Durchschnittsalter für die BMI-Gruppen $\leq 20 \text{ kg/m}^2$ (unterer Normalbereich) und $< 18,5 \text{ kg/m}^2$ (Untergewicht) ausgewertet. Bei sehr kleiner Stichprobengröße für beide Gruppen (22 Patient*innen im unteren Normalbereich und 7 Untergewichtige) zeichnete sich dennoch ab, dass die Mortalität bei abnehmendem BMI steigt. Für die BMI-Gruppe im unteren Normalbereich lag diese bei 27,3% und für die untergewichtige Gruppe sogar bei 42,9%.

Zusätzlich wurden mehrere sekundäre Endpunkte definiert, welche weitere Einflussfaktoren und mögliche Unterschiede in den Kohorten genauer untersuchen sollten.

Um zunächst der Frage des Einflusses eines diagnostizierten oder auch nicht diagnostizierten Diabetes mellitus nachzugehen, sollten Blutzuckerwerte, HbA1c-Werte und bereits gestellte Diabetesdiagnosen statistisch analysiert werden. Allerdings konnte, wie bereits erwähnt,

aufgrund eines Erfassungsdefizits auf den jeweils betreuenden Bettenstationen der HbA1c-Wert bedauerlicherweise nicht als statistische Variable verwertet werden.

In der statistischen Analyse hinsichtlich bereits gestellter Diabetesdiagnosen zeigte sich, dass sowohl in der Kohorte der Nicht-Adipösen als auch in der Kohorte der Adipösen ein erhöhtes relatives Sterberisiko unter den SARS-Cov-2 Patient*innen mit bestehendem Diabetes mellitus vorlag (RR_{EL} bei 1,2 für Adipöse und bei 1,2 für Nicht-Adipöse).

Auch bei Betrachtung der statistischen Ergebnisse der gemessenen Blutzuckerwerte war ein höheres RR_{EL} bei Personen mit Blutzuckerwerten ≥ 200 mg/dl in beiden Kohorten zu erkennen. (RR_{EL} bei 1,2 für Adipöse und bei 1,3 für Nicht-Adipöse).

Allerdings lagen in der statistischen Auswertung das RR_{EL}, sowohl für Patient*innen mit bekanntem Diabetes mellitus, als auch für Patient*innen mit Blutzuckerwerten ≥ 200 mg/dl, für die adipöse Kohorte im Vergleich zur nicht-adipösen Kohorte sehr nahe beieinander.

In Bezug auf die betrachtete Studienpopulation scheint es also, dass zwar sowohl erhöhte Blutzuckerwerte als auch ein bereits vorbestehender Diabetes mellitus zu einem allgemein erhöhten RR_{EL} geführt haben, die Adipositas den Verlauf der Coronainfektion bei bereits vorbestehendem Diabetes mellitus oder erhöhten Blutzuckerwerten (≥ 200 mg/dl) aber nicht negativ beeinflusst hat oder aber andere Faktoren bei der normalgewichtigen Kohorte schwerwiegender auf die Mortalität gewirkt haben.

Bei der Betrachtung des Einflusses weiterer Komorbiditäten wurde ersichtlich, dass die hier untersuchten Begleiterkrankungen beinahe ausnahmslos, sowohl bei den adipösen als auch nicht-adipösen Patient*innen, das Sterberisiko deutlich erhöht haben.

Das größte RR_{EL} in der adipösen Kohorte zeigte sich bei Patient*innen mit hämatologischen (RR_{EL} 2,5), gefolgt von onkologischen (RR_{EL} 2,1) Begleiterkrankungen. Bei diesen Erkrankungen bestand auch die größte Diskrepanz zu den RR_{EL} der nicht-adipösen Kohorte. So war das Sterberisiko der Adipösen, im Vergleich zu Nicht-Adipösen, bei Patient*innen mit hämatologischen Erkrankungen um 104,9% und bei onkologischen Erkrankungen sogar um 161,3% erhöht. Auffällig war hierbei auch, dass nicht-adipöse Patient*innen bei vorliegenden onkologischen Erkrankungen scheinbar kein erhöhtes RR_{EL} aufwiesen (RR_{EL} 0,8).

Während auch immunologische und pulmologische Begleiterkrankungen das RR_{EL} in der Kohorte der Nicht-Adipösen nicht erhöhten (RR_{EL} für pulmologische Erkrankungen bei 1,0; RR_{EL} für immunologische Erkrankungen bei 1,0), zeigte sich hier ein deutlicher Anstieg bei Patient*innen mit Adipositas. In dieser Kohorte lag das RR_{EL} für pulmologische

Erkrankungen bei 1,7 (entsprechend 167,6% des nicht-adipösen RR_{EL}) und für immunologische Erkrankungen bei 1,8 (entsprechend 173,1% des nicht-adipösen RR_{EL}). Nephrologische und kardiovaskuläre Erkrankungen führten in beide Kohorten zu einem erhöhten RR_{EL} und zeigten eine vergleichsweise geringe Diskrepanz zwischen den beiden Kohorten. Während bei Nicht-Adipösen das RR_{EL} für nephrologische Erkrankungen bei 1,7 lag, war dieses bei Adipösen vergleichsweise um 16,8%, auf 2,0 erhöht. Bei dem Vorliegen von kardiovaskulären Erkrankungen zeigte sich ein umgekehrtes Bild. So entsprach hier das RR_{EL} für Adipöse (1,4) nur 89,1% des der nicht-adipösen Gruppe (1,6).

In Bezug auf die Analyse der Daten hinsichtlich des Bestehens von mindestens einer COVID19-Grundimmunisierung der Patient*innen beider Kohorten lässt sich aus den Ergebnissen ableiten, dass, in dieser Studienpopulation, die Kohorte der adipösen Personen deutlich von einer Coronaimpfung profitierten (RR_{EL} 2,3 für Nicht-Immunierte dieser Kohorte), während in der Kohorte der Nicht-Adipösen dieser Population ein positiver Impfstatus keinen relevanten, beziehungsweise sogar einen scheinbar negativen Einfluss auf den Infektionsverlauf hatte (RR_{EL} 0,8 für Nicht-Immunierte dieser Kohorte). Auch dieses Ergebnis legt nahe, dass unter den normalgewichtigen Immunierten vermutlich andere Faktoren eine bedeutende Rolle für den schlechten Krankheitsverlauf gespielt haben.

Diesbezüglich ist zu erwähnen, dass bei der Betrachtung der beiden Gruppen (Immunierte vs. Nicht-Immunierte), sowohl in der adipösen als auch nicht-adipösen Kohorte, der Anteil der Patient*innen ohne, hier erfassten, Komorbiditäten unter den Nicht-Immunierten deutlich höher ist (adipöse Kohorte: Nicht-Immunierte 23,7% vs. Immunierte 12,5%; nicht-adipöse Kohorte: Nicht-Immunierte 20,7% vs. Immunierte 9,8%). Des Weiteren lag auch das Durchschnittsalter der Immunierten mit $67,6 \pm 17,2$ Jahren fast 2 Jahre über dem der Nicht-Immunierten ($65,7 \pm 16,5$ Jahre).

Dies lässt vermuten, dass der, bereits diskutierte, Einfluss dieser Erkrankungen sowie das höhere Durchschnittsalter auch hier für die Mortalität ausschlaggebend war und möglicherweise zu einer Verzerrung der Ergebnisse beigetragen hat.

Bei Betrachtung der stationären Aufenthaltsdauer fiel auf, dass diese, insbesondere bei verstorbenen adipösen Patient*innen, durchschnittlich länger war als bei der nicht-adipösen Vergleichsgruppe (Verstorbene: +2,6 Tage; Überlebende: +0,1 Tage).

Dieses Bild spiegelte sich auch im Kohortenvergleich der Dauer einer intensivmedizinischen Betreuung wider. Hier lag die durchschnittliche Belegsdauer der adipösen Patient*innen

unter den Verstorbenen durchschnittlich 5,3 Tage und unter den Überlebenden durchschnittlich 1,5 Tage über der nicht-adipösen Kohorte.

Darüber hinaus wurden der Einfluss des Alters, des Geschlechts und des Migrationsstatus auf den Verlauf der beiden Kohorten evaluiert.

Hinsichtlich des Durchschnittsalters zeigte sich, dass dieses erwartungsgemäß bei den Verstorbenen in beiden Kohorten deutlich über dem der Überlebenden lag. So lag in der adipösen Kohorte das Durchschnittsalter der Verstorbenen bei $75,3 \pm 10,9$ Jahren und bei den Überlebenden bei $59,4 \pm 15,4$ Jahren. In der nicht-adipösen Kohorte bei den Verstorbenen bei $77,7 \pm 10,8$ Jahren und den Überlebenden bei $65,9 \pm 16,7$ Jahren.

Außerdem waren die Patient*innen der nicht-adipösen Kohorte sowohl bei den Verstorbenen (Altersdifferenz: 2,4 Jahre) als auch bei den Überlebenden (Altersdifferenz: 6,5 Jahre) im Schnitt älter. Dies lässt vermuten, dass das höhere Alter der Nicht-Adipösen, wie bereits auch schon bei der Analyse des Impfstatus in Betracht gezogen, auch bei den anderen Endpunkten einen entscheidenden Einfluss auf die Mortalität gespielt und somit zu einer Verzerrung der Ergebnisse geführt hat.

Der Geschlechtervergleich zeigte, dass, während in der nicht-adipösen Gruppe die Mortalität beinahe gleich war ($RR_{EL}=1,0$), ein erhöhtes Mortalitätsrisiko für Frauen in der Gruppe der Adipösen bestand ($RR_{EL}=1,4$ für Frauen gegenüber Männern).

Bezüglich des ethnischen Einflusses auf das Sterberisiko bei Adipösen ist zunächst hervorzuheben, dass bei einem nicht unerheblichen Anteil der Studienpopulation der Migrationsstatus nicht zuverlässig erfasst werden konnte (8,9% der Patient*innen) sowie auch, wie schon im Methodenteil erwähnt, nicht zwischen einzelnen Ethnien unterschieden wurde, sondern nur ein bekannter Migrationshintergrund in die Auswertung eingeflossen ist. Die in diesem Zusammenhang ermittelten Werte ergaben, dass in der betrachteten Studienpopulation, sowohl in der Gruppe der Adipösen als auch in der Gruppe der Nicht-Adipösen, der RR_{EL} der Migrant*innen deutlich unter dem der Patient*innen ohne Migrationshintergrund lag (RR_{EL} bei Migrationshintergrund 0,2 für Adipöse und 0,4 für Nicht-Adipöse). Auch hier lassen die Ergebnisse vermuten, dass vermutlich andere Faktoren in das Ergebnis reinspielten. Betrachtet man hier die Verteilung von Begleiterkrankungen, so zeigt sich auch hier, dass der Anteil der Personen ohne Vorerkrankungen sowohl in der adipösen als auch in der nicht-adipösen Kohorte unter den Patient*innen mit Migrationshintergrund deutlich höher ist (adipöse Kohorte: vorhandener Migrationshintergrund 26,1% vs. kein Migrationshintergrund 18,3%; vorhandener

Migrationshintergrund 31,6% vs. kein Migrationshintergrund 17,0%). Zudem waren die Migrant*innen mit durchschnittlich $54,4 \pm 13,6$ Jahren deutlich jünger als Patient*innen ohne Migrationshintergrund ($69,1 \pm 16,2$ Jahre).

Die Ergebnisse, die diese retrospektive Datenauswertung präsentiert, sind unter Beachtung einiger Limitationen zu beurteilen.

Zunächst musste aufgrund der begrenzt verfügbaren Ressourcen und dem zeitlich limitierten Rahmen einer Diplomarbeit das ursprüngliche Gesamtkollektiv von 7.352 Patient*innen (alle LKH der KAGes und nach Beachtung von Ein- und Ausschlusskriterien) auf 660 Personen (Patient*innen des LKH-Univ. Klinikum Graz) reduziert werden. Bei der statistischen Auswertung mussten weitere 163 Patient*innen exkludiert werden, um die statistische Validität nicht zu gefährden. So wurde ein begrenztes Kollektiv von 497 Patient*innen betrachtet. Aus diesem Grund besteht möglicherweise eine ungleiche Verteilung von weiteren Einflussfaktoren auf die Kohorten, welche zu einer Verzerrung der Ergebnisse geführt haben. Dieser Problematik wurde sich in dieser Arbeit, wie schon diskutiert, hinsichtlich des Durchschnittsalters und der Verteilung von Begleiterkrankungen in den verschiedenen Populationen des Migrations- und Impfstatus bereits angenähert, erfordert allerdings noch weiterer Beachtungen.

Weiters werden in dieser Studie ausnahmslos Patient*innen untersucht, welche, aufgrund einer Coronainfektion, hospitalisiert wurden. Da bekanntlich, insbesondere zu den Hochzeiten der Pandemie, die Bettenkapazitäten stark begrenzt waren, ist davon auszugehen, dass die Indikation zur stationären Aufnahme streng gestellt wurde. Diese Annahme wiederum lässt vermuten, dass eine stationäre Aufnahme mit großer Wahrscheinlichkeit entweder bei Vorliegen einer schweren Symptomatik oder einer hohen Vortestwahrscheinlichkeit für einen schweren Verlauf erfolgt ist, woraus sich die Frage ergibt, inwieweit eine vorliegende Adipositas den weiteren Verlauf der Coronainfektion in diesen Fällen maßgeblich beeinflusst hat oder andere Faktoren in Teilen der Studienpopulation dominanter gewirkt haben.

Außerdem ist zu beachten, dass das erwähnte Kollektiv aus 497 Patient*innen ausschließlich im LKH-Univ. Klinikum Graz behandelt wurde und es sich damit um eine monozentrische Untersuchung handelt.

XI. Zusammenfassung und Ausblick

Die Ergebnisse dieser retrospektiven Datenauswertung im Rahmen der Diplomarbeit sind aufgrund der bereits angeführten Limitationen am ehesten als Orientierung und Anreiz für weitere Projekte zu sehen.

Insbesondere da die aufgestellte Nullhypothese in dieser Arbeit, unvermutet nicht widerlegt werden konnte, wäre eine statistische Auswertung der Daten des ursprünglichen Gesamtkollektivs mit Festlegung eines Signifikanzniveaus oder möglicherweise sogar eine prospektive randomisierte polyzentrische Studie zur Beantwortung der Forschungsfrage von Interesse.

Außerdem könnten auch die, hier in den sekundären Endpunkten, herausgearbeiteten weiteren Einflussgrößen, in weiteren Studien mit eigener Fragestellung genauer betrachtet und untersucht werden.

Zusammenfassend legen die Ergebnisse nahe, dass ein vorliegender Diabetes mellitus oder erhöhte gemessene Blutzuckerwerte (≥ 200 mg/dl) allgemein das Sterberisiko bei stationären Patient*innen mit einer Coronainfektion erhöhen.

Von einer aktiven Immunisierung scheinen unter den mit dem Coronavirus infizierten, hospitalisierten Patient*innen die adipösen Personen besonders profitiert zu haben.

Alle hier erfassten Komorbiditäten führten außerdem zu einer Erhöhung der Mortalität innerhalb dieser Studienpopulation. Auffällig war hier vor allem die deutlich gesteigerte Sterblichkeit bei onkologischen und hämatologischen Erkrankungen unter der adipösen Kohorte im Vergleich zu der Nicht-Adipösen Gruppe. Eine, wenn auch weniger deutliche, Diskrepanz zwischen den Kohorten bestand auch bei den hämatologischen und pulmologischen Erkrankungen.

Herauskristallisiert hat sich außerdem, dass adipöse Patient*innen, welche an SARS-CoV-2 erkrankt waren, durchschnittlich länger stationär und auch intensivmedizinisch betreut werden mussten.

Das Durchschnittsalter der Verstorbenen war insgesamt deutlich höher als das der Überlebenden. Eine leichte Diskrepanz zeigte sich hier zwischen der adipösen und nicht-adipösen Kohorte, sodass adipöse Patient*innen die stationär aufgrund einer Coronainfektion behandelt wurden, sowohl unter den Verstorbenen als auch Überlebenden, im Schnitt jünger waren.

Im Geschlechtervergleich zeigte sich eine deutlich erhöhte Mortalität der adipösen Frauen gegenüber den adipösen Männern, während diese in der nicht-adipösen Kohorte nahezu gleich war.

Hinsichtlich des Einflusses eines Migrationshintergrundes lässt sich, unter einigen Limitationen, für die betrachtete Studienpopulation sagen, dass allgemein geringere Sterblichkeit unter Migrant*innen in beiden Kohorten bestand. Eine Stratifizierung nach Ethnie konnte in dieser Studie dabei nicht durchgeführt werden.

XII. Literaturverzeichnis

1. Herold G. Innere Medizin. Köln: Dr. med. Gerd Herold; 2023.
2. (DAG) DA-GeV. S3-Leitlinie Adipositas - Prävention und Therapie: AWMF; 2014 [19.04.2023]. Available from: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/050-001>.
3. Hauner AWH. Adipositas. Springer-Verlag: Prof. Dr. med. Alfred Wirth; Prof. Dr. med. Hans Hauner; 2013.
4. Obesity and overweight: WHO; 2021 [21.04.2023]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
5. Cheryl DF, Margaret DC, Joseph A. Prevalence of Overweight, Obesity, and Severe Obesity Among Adults Aged 20 and Over: United States, 1960–1962 Through 2017–2018. NCHS Health E-Stats; 2020.
6. Over half of adults in the EU are overweight: eurostat; 2021 [21.04.2023]. Available from: <https://ec.europa.eu/eurostat/web/products-eurostat-news/-/ddn-20210721-2>.
7. Dorner TE. Adipositasepidemiologie in Österreich. Wiener Medizinische Wochenschrift. 2016;166(3):79-87.
8. Dalamaga M, Christodoulatos GS, Karampela I, Vallianou N, Apovian CM. Understanding the Co-Epidemic of Obesity and COVID-19: Current Evidence, Comparison with Previous Epidemics, Mechanisms, and Preventive and Therapeutic Perspectives. Curr Obes Rep. 2021;10(3):214-43.
9. Ravi V, Saxena S, Panda PS. Basic virology of SARS-CoV 2. Indian J Med Microbiol. 2022;40(2):182-6.
10. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. The Lancet. 2020;395(10224):565-74.
11. Zhou P, Yang X-L, Wang X-G, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. Nature. 2020;579(7798):270-3.
12. Manzanares-Meza LD, Medina-Contreras O. SARS-CoV-2 and influenza: a comparative overview and treatment implications. Bol Med Hosp Infant Mex. 2020;77(5):262-73.

13. Cevik M, Kuppalli K, Kindrachuk J, Peiris M. Virology, transmission, and pathogenesis of SARS-CoV-2. *BMJ*. 2020;371:m3862.
14. Yu S, Hu H, Ai Q, Bai R, Ma K, Zhou M, et al. SARS-CoV-2 Spike-Mediated Entry and Its Regulation by Host Innate Immunity. *Viruses*. 2023;15(3).
15. SARS-CoV-2: Virologische Basisdaten sowie Virusvarianten: Robert Koch Institut; 2022 [27.04.2023]. Available from: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Virologische_Basisdaten.html?nn=13490888#doc14716546bodyText9.
16. WHO COVID-19 dashboard - Cases: WHO; 2024 [25.04.2024]. Available from: <https://data.who.int/dashboards/covid19/cases?n=c>.
17. WHO COVID-19 dashboard - Deaths: WHO; 2024 [25.04.2024]. Available from: <https://data.who.int/dashboards/covid19/deaths?n=c>.
18. WHO COVID-19 dashboard - Vaccines: WHO; 2024 [25.04.2024]. Available from: <https://data.who.int/dashboards/covid19/vaccines?n=c>.
19. Epidemiologischer Steckbrief zu SARS-CoV-2 und COVID-19 2021 [cited 2024 26.04.2024]. Available from: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Steckbrief.html?nn=13490888#doc13776792bodyText7.
20. Yüce M, Filiztekin E, Özkaya KG. COVID-19 diagnosis -A review of current methods. *Biosens Bioelectron*. 2021;172:112752.
21. Bustin SA, Nolan T. RT-qPCR Testing of SARS-CoV-2: A Primer. *Int J Mol Sci*. 2020;21(8).
22. Kyosei Y, Yamura S, Namba M, Yoshimura T, Watabe S, Ito E. Antigen tests for COVID-19. *Biophys Physicobiol*. 2021;18:28-39.
23. Schilcher G, Valentin T, Hatzl S, Stradner M, Raggam RB, Eller K, et al. Management von Patient*innen mit COVID-19 (Coronavirus Disease–19) / Infektion mit SARS-CoV-2 Virus. 2023.
24. Bellou V, Tzoulaki I, van Smeden M, Moons KGM, Evangelou E, Belbasis L. Prognostic factors for adverse outcomes in patients with COVID-19: a field-wide systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2022;59(2).
25. Wynants L, Van Calster B, Collins GS, Riley RD, Heinze G, Schuit E, et al. Prediction models for diagnosis and prognosis of covid-19: systematic review and critical appraisal. *Bmj*. 2020;369:m1328.

26. Vardavas CI, Mathioudakis AG, Nikitara K, Stamatelopoulos K, Georgiopoulos G, Phalkey R, et al. Prognostic factors for mortality, intensive care unit and hospital admission due to SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis of cohort studies in Europe. *Eur Respir Rev.* 2022;31(166).
27. Leung TYM, Chan AYL, Chan EW, Chan VKY, Chui CSL, Cowling BJ, et al. Short- and potential long-term adverse health outcomes of COVID-19: a rapid review. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9(1):2190-9.
28. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, Sepulveda R, Rebolledo PA, Cuapio A, et al. More than 50 Long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *medRxiv.* 2021.
29. Korakas E, Ikonomidis I, Kousathana F, Balampanis K, Kountouri A, Raptis A, et al. Obesity and COVID-19: immune and metabolic derangement as a possible link to adverse clinical outcomes. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism.* 2020;319(1):E105-E9.
30. Lockhart SM, O'Rahilly S. When Two Pandemics Meet: Why Is Obesity Associated with Increased COVID-19 Mortality? *Med.* 2020;1(1):33-42.
31. Vilahur G, Ben-Aicha S, Badimon L. New insights into the role of adipose tissue in thrombosis. *Cardiovascular Research.* 2017;113(9):1046-54.
32. Kruglikov IL, Scherer PE. The Role of Adipocytes and Adipocyte-Like Cells in the Severity of COVID-19 Infections. *Obesity.* 2020;28(7):1187-90.
33. Akoumianakis I, Filippatos T. The renin-angiotensin-aldosterone system as a link between obesity and coronavirus disease 2019 severity. *Obes Rev.* 2020;21(9):e13077.

XIII. Anhang

Hämatologische Nebendiagnose	Adipöse Kohorte		Nicht-adipöse Kohorte	
	Verstorbene (N)	Überlebende (N)	Verstorbene (N)	Überlebende (N)
Ja	42,9% (6)	57,1% (8)	26,1% (12)	73,9% (34)
Nein	17,0% (24)	83,0% (117)	20,3% (60)	79,7% (236)

Tabelle 21: Einfluss einer hämatologischen Begleiterkrankung auf die Mortalität

Legende: N= Anzahl der erfassten Patient*innen; Bereich= minimaler – maximaler Wert

Kardiovaskuläre Nebendiagnose	Adipöse Kohorte		Nicht-adipöse Kohorte	
	Verstorbene (N)	Überlebende (N)	Verstorbene (N)	Überlebende (N)
Ja	21,65% (21)	78,35% (76)	24,0% (54)	76,0% (171)
Nein	15,5% (9)	84,5% (49)	15,4% (18)	84,6% (99)

Tabelle 22: Einfluss einer kardiovaskulären Begleiterkrankung auf die Mortalität

Legende: N= Anzahl der erfassten Patient*innen

Immunologische Nebendiagnose	Adipöse Kohorte		Nicht-adipöse Kohorte	
	Verstorbene (N)	Überlebende (N)	Verstorbene (N)	Überlebende (N)
Ja	33,3% (3)	66,7% (6)	21,9% (7)	78,1% (25)
Nein	18,5% (27)	81,5% (119)	21,0% (65)	79,0% (244)

Tabelle 23: Einfluss einer immunologischen Begleiterkrankung auf die Mortalität

Legende: N= Anzahl der erfassten Patient*innen

Nephrologische Nebendiagnose	Adipöse Kohorte		Nicht-adipöse Kohorte	
	Verstorbene (N)	Überlebende (N)	Verstorbene (N)	Überlebende (N)
Ja	29,2% (14)	70,8% (34)	28,8% (34)	71,2% (84)
Nein	14,95% (16)	85,05% (91)	17,0% (38)	83,0% (186)

Tabelle 24: Einfluss einer nephrologischen Begleiterkrankung auf die Mortalität

Legende: N= Anzahl der erfassten Patient*innen

Onkologische Nebendiagnose	Adipöse Kohorte		Nicht-adipöse Kohorte	
	Verstorbene (N)	Überlebende (N)	Verstorbene (N)	Überlebende (N)
Ja	34,8% (8)	65,2% (15)	17,4% (8)	82,6% (38)
Nein	16,7% (22)	83,3% (110)	21,6% (64)	78,4% (232)

Tabelle 25: Einfluss einer onkologischen Begleiterkrankung auf die Mortalität
*Legende: N= Anzahl der erfassten Patient*innen*

Pulmologische Nebendiagnose	Adipöse Kohorte		Nicht-adipöse Kohorte	
	Verstorbene (N)	Überlebende (N)	Verstorbene (N)	Überlebende (N)
Ja	28,6% (10)	71,4% (25)	21,4% (15)	78,6% (55)
Nein	16,7% (20)	83,3% (100)	21,0% (57)	79,0% (215)

Tabelle 26: Einfluss einer pulmologischen Begleiterkrankung auf die Mortalität
*Legende: N= Anzahl der erfassten Patient*innen*