

Diplomarbeit

COVID-19 und GI-Symptomatik
Eine retrospektive Datenanalyse über den Einfluss von COVID-19 auf die Leber

eingereicht von

Natalie Jenny Frece

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Drⁱⁿ. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Universitätsklinikum für Innere Medizin

ausgeführt an der

Klinischen Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie

unter der Anleitung von

Univ.-Prof.ⁱⁿ Priv.-Doz.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ med. univ. Vanessa Stadlbauer-Köllner, MBA

Priv.-Doz.ⁱⁿ Mag.^a rer. nat. Angela Horvath, PhD

Graz, 24.01.2024

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.

Graz, am 24.01.2024

Natalie Jenny Frece eh.

Danksagungen

An erster Stelle bedanke ich mich bei meinen Betreuerinnen Univ.-Prof.ⁱⁿ Priv.-Doz.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ med. univ. Vanessa Stadlbauer-Köllner, MBA und Priv.-Doz.ⁱⁿ Mag.^a rer. nat. Angela Horvath, PhD für die zuverlässige und qualitativ hochwertige Unterstützung bei der Verfassung dieser Diplomarbeit. Auch bedanke ich mich für die Möglichkeit der wissenschaftlichen Mitarbeit. Damit konnte ich erste Erfahrungen in diesem Bereich sammeln sowie an einem Thema von hoher aktueller Relevanz arbeiten.

Für die bedingungslose Unterstützung und die schönen Zeiten gilt mein weiterer Dank meiner Familie und meinen engen Freund*innen. Ohne sie wäre das Studium nicht das gewesen, was es war.

Zusammenfassung

Hintergrund und Zielsetzung: Neben allgemeinen und respiratorischen Symptomen kommen bei der coronavirus-disease 2019 (COVID-19) gehäuft Leberschädigungen vor, die sich in Abnormalitäten der Laborparameter äußern. Das Ziel dieser Diplomarbeit umfasst deshalb die Analyse der Auswirkungen von COVID-19 auf die Leber, wofür eine ausführliche Literaturrecherche und eine retrospektive Datenanalyse durchgeführt werden. Die Prävalenz der Leberschädigungen bei COVID-19 und der Einfluss auf die Mortalität werden untersucht.

Material und Methoden: Retrospektiv wurden Daten von 405 hospitalisierten COVID-19-Patient*innen analysiert, die vom 01. März bis zum 14. Juni 2020 in der österreichischen Stadt Graz stationär behandelt wurden. Die Daten umfassten Informationen zu verschiedenen Laborparametern, dem Alter, dem Geschlecht, der Aufenthaltsdauer sowie der Mortalität. Cox-Regressionsanalysen wurden verwendet, um zu überprüfen, ob eine Leberschädigung einen Einfluss auf die Mortalität ausübt.

Ergebnisse: Im gesamten Verlauf wiesen 226 (57,1%) Patient*innen mindestens eine Leberschädigung auf, wovon 48 (21,2%) einen signifikanten Leberzellschaden hatten. Bei Aufnahme war von den Leberwerten die Aspartat-Aminotransferase (AST) mit 37% am häufigsten erhöht. 51 (12,6%) der Patient*innen zeigten ein hepatozelluläres, auch 51 (12,6%) ein cholestatisches und 28 (6,9%) ein gemischtes Schädigungsmuster. Männer zeigten im Median signifikant höhere Werte in der Alanin-Aminotransferase (28 U/l vs. 21 U/l), der AST (40 U/l vs. 33 U/l), im C-reaktiven Protein (71,4 mg/l vs. 37,3 mg/l) und im Ferritin (763 ng/ml vs. 394 ng/ml) als Frauen. Patient*innen mit Lebererkrankungen sind signifikant häufiger verstorben (43,2% vs. 23,6%, $p=0,016$) als Patient*innen ohne. In einer receiver operating characteristic Analyse ergab sich für das Albumin ein Area under the curve-Wert von 0,366 ($p=0,004$). Über den Youden-Index wurde ein optimierter Cut-Off-Wert von 2,15 g/dl festgelegt. Die univariate Cox-Regressionsanalyse zeigte anschließend, dass Albumin ($HR=0,036$, 95% KI 0,003;0,401, $p=0,007$) einen prädiktiven Wert aufwies. Werte unterhalb des optimierten Cut-Off-Wertes waren dabei mit einer höheren Mortalität assoziiert.

Schlussfolgerungen: Eine Leberschädigung tritt bei COVID-19 häufig auf. Es konnte kein statistischer Zusammenhang einer Leberschädigung mit einer erhöhten Mortalität bei

COVID-19 festgestellt werden. Patient*innen mit Lebererkrankungen versterben jedoch häufiger. Bei einem optimierten Cut-Off-Wert von 2,15g/dl, sagen bei stationärer Aufnahme niedrigere Werte des Albumins eine höhere Mortalität voraus.

Abstract

Background and Aim: In addition to general and respiratory symptoms, coronavirus-disease 2019 (COVID-19) is characterized by a high incidence of liver damage. This manifests itself in abnormalities in laboratory parameters. The aim of this diploma thesis is to analyze the effects of COVID-19 on the liver by conducting a comprehensive literature review and retrospective data analysis. Furthermore, the prevalence of liver damage in COVID-19 and a possible association with increased mortality will be investigated.

Material and Methods: Data of 405 hospitalized COVID-19 patients treated in the austrian city of Graz from March 1st to June 14th, 2020, were retrospectively analyzed. The data included information on various laboratory parameters, age, sex, length of stay and mortality. Cox regression analyses were used to test whether liver injury had an impact on mortality.

Results: During hospitalization, 226 (57.1%) patients had liver injury at least once, of which 48 (21.2%) had a significant liver cell injury. On admission, aspartate aminotransferase (AST) was most frequently elevated in 37%. Hepatocellular damage was observed in 51 (12.6%), cholestatic damage also in 51 (12.6%), and a mixed pattern of damage in 28 (6.9%) patients. Men had significantly higher median levels of alanine aminotransferase (28 U/l vs. 21 U/l), AST (40 U/l vs. 33 U/l), C-reactive protein (71.4 mg/l vs. 37.3 mg/l) and ferritin (763 ng/ml vs. 394 ng/ml) than women. Patients with pre-existing liver disease died significantly more often (43.2% vs. 23.6%, $p=0.016$) than patients without liver disease. In a receiver operating characteristic analysis, the area under the curve for albumin was 0.366 ($p=0.004$). An optimized cut-off value of 2.15 g/dl was determined using the Youden index. Univariate Cox regression analysis then showed that albumin (HR=0.036, 95% CI 0.003;0.401, $p=0.007$) had a predictive value, with values below the optimized cut-off being associated with higher mortality.

Conclusion: Liver damage is common in COVID-19 patients. In this retrospective cohort study no statistical association between liver damage and increased mortality in COVID-19 could be established. However, patients with pre-existing liver disease die more often than patients without liver disease. Using an optimized cut-off value of 2.15 g/dl, lower albumin levels on admission predict higher mortality.

Bereits erfolgte Veröffentlichungen

Mit den erhobenen Daten für diese Arbeit wurden zwei Publikationen veröffentlicht:

1. Risk stratification in hospitalized COVID-19 patients

Horvath A, Lind T, Frece N, Wurzer H, Stadlbauer V. Risk stratification in hospitalized COVID-19 patients. *Journal of Hepatology*. 2021;75(3):740-2.

2. Validation of a simple risk stratification tool for COVID-19 mortality

Horvath A, Lind T, Frece N, Wurzer H, Stadlbauer V. Validation of a simple risk stratification tool for COVID-19 mortality. *Frontiers in Medicine*. 2022;9.

Inhaltsverzeichnis

Eidesstattliche Erklärung	II
Danksagungen	III
Zusammenfassung	IV
Abstract	IV
Bereits erfolgte Veröffentlichungen	VI
Inhaltsverzeichnis	VIII
Abkürzungen	1
Abbildungsverzeichnis	2
Tabellenverzeichnis	3
1 Einleitung	4
1.1 Coronavirus-disease 2019 (COVID-19) Pandemie	4
1.2 Coronaviren – eine Übersicht	5
1.3 Severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2 (SARS-CoV-2)	6
1.3.1 <i>Aufbau und Struktur</i>	6
1.3.2 <i>Genom</i>	6
1.3.3 <i>Übertragung</i>	7
1.3.4 <i>Angiotensin Converting Enzyme 2 (ACE2) als Hauptrezeptor</i>	8
1.3.5 <i>Eintritt und Replikation in einer Wirtszelle</i>	9
1.4 COVID-19	10
1.4.1 <i>Immunantwort bei COVID-19</i>	10
1.4.2 <i>Klinisches Erscheinungsbild</i>	11
1.4.3 <i>Mögliche Organmanifestationen</i>	12
1.4.4 <i>Risikofaktoren</i>	13
1.5 Einfluss von COVID-19 auf die Leber	15

1.5.1	<i>SARS-CoV-2 und der Gastrointestinaltrakt</i>	15
1.5.2	<i>Berichtete Leberschädigung durch COVID-19</i>	16
1.5.3	<i>Wissenschaftlich diskutierte Mechanismen</i>	17
1.5.3.1	Unterschiedliche Verteilung der ACE2-Rezeptoren.....	18
1.5.3.2	Immunologische Mechanismen.....	19
1.5.3.3	Weitere Mechanismen.....	20
1.5.4	<i>Mögliche Risikofaktoren für eine Leberschädigung</i>	21
1.5.5	<i>Mögliche hepatische Komplikationen</i>	21
1.6	Zusammenfassung der theoretischen Kenntnisse.....	22
2	Studienziel und Fragestellungen	23
3	Methodik	24
3.1	Studiendesign und Auswahl der Studienpopulation.....	24
3.2	Stammdaten der Studienpopulation.....	25
3.3	Laborparameter.....	25
3.4	Statistische Analyse.....	27
4	Ergebnisse	29
4.1	Studienpopulation.....	29
4.2	Basisdaten der Studienpopulation.....	29
4.3	Basisdaten der Laborparameter.....	33
4.3.1	<i>Baseline-Parameter in den Geschlechtern</i>	34
4.3.2	<i>Baseline-Parameter in den Altersklassen</i>	35
4.3.3	<i>Baseline-Parameter in den Gruppen der Aufenthaltsdauer</i>	36
4.4	Basisdaten der Leberschädigung vs. keiner Leberschädigung.....	38
4.5	Unterschiede zwischen Überlebenden und Verstorbenen.....	40
4.6	Multivariate Analysen - Einfluss auf das Outcome.....	42

4.6.1	<i>Univariate Cox-Regressionsanalysen</i>	42
4.6.2	<i>AUC-Analysen und Youden-Indices der Baseline-Parameter</i>	43
4.6.3	<i>Univariate Cox-Regressionsanalysen mit den neuen Cut-Off-Werten</i>	44
5	Diskussion	45
5.1	Basisdaten der Studienpopulation.....	45
5.2	Basisdaten der Laborparameter	46
5.3	Unterschiede in den Baseline-Parametern bei den Geschlechtern.....	48
5.4	Unterschiede einer Leberschädigung vs. keiner Leberschädigung.....	49
5.5	Einfluss auf das Outcome	51
5.6	Limitationen.....	52
5.7	Conclusio	53
6	Literaturverzeichnis	55

Abkürzungen

ACE2	englisch: Angiotensin Converting Enzyme 2
ALT	Alanin-Aminotransferase
AP	alkalische Phosphatase
AST	Aspartat-Aminotransferase
AUC	englisch: Area under the curve
COVID-19	englisch: coronavirus-disease 2019
CRP	C-reaktives Protein
CRS	englisch: cytokine release syndrome
GGT	Gamma-Glutamyltransferase
GI	gastrointestinal
HCoV	Humanes Coronavirus
ICD-10	englisch: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10. Version
LDH	Laktatdehydrogenase
LKH	Landeskrankenhaus
MERS-CoV	englisch: Middle East respiratory syndrome coronavirus
NSP	nicht-strukturelles Protein
ORF	englisch: Open Reading Frame
RBD	rezeptorbindende Domäne
RNA	englisch: ribonucleic acid
SARS-CoV	englisch: severe acute respiratory syndrome coronavirus
SARS-CoV-2	englisch: severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2
TMPRSS2	englisch: transmembrane protease serine subtype 2
Vs.	versus
95%-KI	95%-Konfidenzintervall

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Übersicht möglicher Mechanismen einer Leberschädigung im Rahmen von COVID-19	17
Abbildung 2: Auswahl der Studienpopulation (n=405)	29
Abbildung 3: Geschlechterverteilung der Studienpopulation (n=405)	30
Abbildung 4: prozentuale Anteile der Altersklassen in der Studienpopulation (n=405)	30
Abbildung 5: prozentuale Anteile der gruppierten Aufenthaltsdauer in der Studienpopulation (n=405).....	31
Abbildung 6: prozentuale Anteile der Überlebenden und Verstorbenen in der Studienpopulation (n=405).....	32
Abbildung 7: prozentuale Anteile der Lebererkrankungen in der Studienpopulation (n=405)	40

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: erhobene Laborparameter inklusive der Referenzbereiche	25
Tabelle 2: Laborparameter bei stationärer Aufnahme (=Baseline-Parameter).....	33
Tabelle 3: Vergleich der Baseline-Parametern zwischen den Geschlechtern	34
Tabelle 4: Vergleich der Baseline-Parameter zwischen den Altersklassen.....	35
Tabelle 5: Vergleich der Baseline-Parametern zwischen den Gruppen der Aufenthaltsdauer	37
Tabelle 6: Häufigkeiten der Leberschädigung in den Baseline-Parametern	39
Tabelle 7: Vergleich der Baseline-Parameter zwischen Überlebenden und Verstorbenen .	40
Tabelle 8: Univariate Cox-Regressionsanalysen der Baseline-Parameter, dem Alter und dem Geschlecht (p-Wert <0,10)	42
Tabelle 9: statistisch signifikante Laborparameter der AUC-Analyse mit den neu definierten Cut-Off-Werten	44
Tabelle 10: univariate Cox-Regression der Baseline-Parameter mit den neuen Cut-Off-Werten	44

1 Einleitung

1.1 Coronavirus-disease 2019 (COVID-19) Pandemie

Am 31. Dezember 2019 wurde die Weltgesundheitsorganisation über eine neuartige atypische Pneumonie informiert, welche in der chinesischen Stadt Wuhan aufgetreten ist. Zuvor hatten sich mehrere Patient*innen mit ähnlicher klinischer Symptomatik vorgestellt. Die Fälle zeigten eine Verbindung zu dem Huanan Seafood Market, einem lokalen Feinkost-Nassmarkt in Wuhan, welcher daraufhin am 01. Januar 2020 geschlossen wurde. Am 08. Januar wurde bekannt gegeben, dass ein neuartiges Coronavirus ursächlich für die neue Erkrankung ist, woraufhin am 10. Januar 2020 die erste Genomsequenz des neuartigen Virus veröffentlicht wurde. Initial wurde das neuartige Virus 2019-nCoV (2019 novel coronavirus) genannt. Am 11. Februar 2020 wurde der Name dann aufgrund der Genom- und Antigenähnlichkeit zu dem bereits bekannten Severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV) zu Severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2 (SARS-CoV-2) umbenannt (1). Gleichzeitig wurde die dadurch ausgelöste Erkrankung als COVID-19 bezeichnet (2).

COVID-19 breitete sich in Wuhan epidemieartig aus. Am 13. Januar 2020 wurde in Thailand der erste positive Fall außerhalb von China gemeldet. Am 20. Januar 2020 wurde über den ersten Fall aus den USA in Washington berichtet, welcher auf eine Reise nach Wuhan zurückgeführt werden konnte. Aufgrund der auch in anderen Ländern epidemieartigen Ausbreitung, rief die Weltgesundheitsorganisation am 30. Januar 2020 einen globalen Gesundheitsnotstand aus, welcher am 11. März 2020 schließlich als Pandemie deklariert wurde (1).

Es wird angenommen, dass der Ursprung von SARS-CoV-2 zoonotischer Natur ist (3). Die COVID-19 Pandemie verzeichnete im November 2023 etwa 772 Millionen gemeldete Fälle, wovon etwa sieben Millionen verstorben sind (4). Die Fallzahlen sowie die rapide Ausbreitung verdeutlichen die Ernsthaftigkeit der Erkrankung und unterstreichen, dass eine globale Herausforderung mit erheblicher Belastung des Gesundheitswesens vorliegt. Auch wenn die Weltgesundheitsorganisation am 05. Mai 2023 den globalen Gesundheitsnotstand aufhob (5), besteht weiterhin Interesse an SARS-CoV-2, da sich das Virus ständig verändert, neue Varianten hervorbringt und eine Reihe von Komplikationen mit sich bringt.

1.2 Coronaviren – eine Übersicht

Coronaviren sind zoonotischen Ursprungs und seit Ende der 1930er Jahre bekannt (6). Sie gehören zur Subfamilie der Orthocoronavirinae, welche der Familie der Coronaviridae angehören, die wiederum zur Ordnung der Nidovirales gehören (7). Es handelt sich dabei um umhüllte, einsträngige Ribonukleinsäure (RNA)-Viren, welche das größte Genom unter den RNA-Viren besitzen (6). Vier Gattungen der Coronaviridae sind zu unterscheiden: Alpha-, Beta-, Gamma- und Delta-Coronaviren. Dabei sind hauptsächlich Fledermäuse ein natürliches Reservoir für Alpha- und Beta-Coronaviren, während vor allem Vögel ein Reservoir für Gamma- und Delta-Coronaviren bilden. Bevor SARS-CoV-2 im Januar 2020 entdeckt wurde, waren bereits sechs Coronaviren bekannt, welche Menschen befallen können. Diese humanen Coronaviren (HCoV) kommen dabei aus den Gattungen der Alpha- und Beta-Coronaviren und sind über Zwischenwirte auf den Menschen übertragbar geworden. Das erste HCoV wurde bereits im Jahr 1966 entdeckt und erhielt den Namen HCoV-229E. Es folgten HCoV-NL63, HCoV-OC43 und HCoV-HKU1 (8). Diese vier Untergattungen lösen eine eher milde und selbstlimitierende Erkrankung der oberen Atemwege aus (9). Als weitere Entdeckungen sind SARS-CoV und das Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) zu nennen, die allerdings schwere respiratorische und systemische Auswirkungen mit letalen Ausgängen hervorrufen können (8). Diese beiden Varianten sorgten in der Vergangenheit für Epidemien, die zum Teil noch bis heute andauern. Der Ausbruch von SARS-CoV ereignete sich im Jahr 2002 ebenfalls in China. Insgesamt wurden etwa 8000 Fälle in 29 verschiedenen Ländern gemeldet, wovon circa 10% der Patient*innen verstorben sind. Im Jahr 2012 brach das MERS-CoV in Saudi-Arabien aus, welches sich in 27 Länder ausbreitete. Hier wurden etwas über 2500 Fälle gemeldet, wovon ungefähr 35% der Betroffenen verstorben sind (9). Als Zwischenwirte für SARS-CoV fungieren dabei vorrangig Zibetkatzen, für MERS-CoV sind es Kamele (6).

1.3 Severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2 (SARS-CoV-2)

1.3.1 Aufbau und Struktur

SARS-CoV-2 ist ein kugelförmiges, umhülltes Virus, dessen Durchmesser 80-120nm beträgt. Im Elektronenmikroskop stellt es sich mit nach außen ragenden Spitzen dar, die dem Coronavirus seinen Namen verleihen (Corona; lateinisch für „Krone, Kranz“). Es besteht aus vier Strukturproteinen, die eine entscheidende Rolle für die Funktionsweise des Virus besitzen. Dazu gehören das Spike-Protein, das Membran-Protein, das Envelope-Protein und das Nukleokapsid-Protein (10). Das Spike-Protein ist für den Kontakt mit der Wirtszelle und für die Namensgebung zuständig, da es die nach außen ragenden Spitzen bildet. Es besteht aus den zwei funktionellen Untereinheiten S1 und S2. Die Untereinheit S1 besitzt die rezeptorbindende Domäne (RBD) und vermittelt damit die Anheftung an die Wirtszelle, während S2 für die Fusion der viralen Membran mit der Membran der Wirtszelle verantwortlich ist. Das Membran-Protein kommt von den Strukturproteinen am häufigsten in SARS-CoV-2 vor und definiert die Form des Virus. Zusätzlich interagiert es mit anderen Strukturproteinen und spielt eine wichtige Rolle beim Zusammenbau des Virus innerhalb einer Wirtszelle (11). Das Envelope-Protein ist das kleinste aller Strukturproteine und ist an der Bildung der Hülle beteiligt. Zusätzlich nimmt es an der Pathogenese, dem Zusammenbau und der Freisetzung des Virus aus der Wirtszelle teil. Die Membran- und Envelope-Proteine sind in eine Lipiddoppelschicht eingebettet und umgeben gemeinsam das Nukleokapsid. Das Nukleokapsid-Protein umgibt die virale RNA, ist zusätzlich am Zusammenbau des Virions beteiligt und erhöht die Effizienz der Transkription (10).

1.3.2 Genom

Das Genom von SARS-CoV-2 zeigt die typische Genomorganisation von Beta-Coronaviren und stimmt zu 79 % mit dem Genom von SARS-CoV und zu 50 % mit dem Genom von MERS-CoV überein (12). Über phylogenetische Analysen konnte der zoonotische Ursprung nachgewiesen werden (12, 13). Dabei werden Fledermäuse als natürliches Reservoir vermutet; hier stimmt SARS-CoV-2 beispielsweise zu etwa 97% mit dem Genom des Virus RmYN02 überein, welches in Fledermäusen vom Typ *Rhinolophus*

malayanus nachgewiesen werden konnte. Trotzdem liegt eine deutliche Divergenz zwischen den gefundenen Fledermaus-Coronaviren und SARS-CoV-2 vor, was darauf hindeutet, dass sie nur der evolutionäre Vorläufer für SARS-CoV-2 sind, aber nicht den direkten Vorläufer darstellen. Welches Tier allerdings als Zwischenwirt fungiert, ist noch nicht vollständig geklärt (12).

Das Genom von SARS-CoV-2 besteht aus einer einsträngigen RNA positiver Polarität mit einer Länge von bis zu 30 000 Nukleotiden. Insgesamt beinhaltet es Transkriptionsinformationen für 29 Proteine, die verschiedene Rollen im Überlebenszyklus von SARS-CoV-2 einnehmen. Davon sind 16 nicht-strukturelle, vier strukturelle und neun akzessorische Proteine (11). Sie werden von 14 Open Reading Frames (ORFs) codiert, die ein 3'-terminales Ende und ein 5'-terminales Ende besitzen. Der Bereich des 3'-terminalen Endes enthält dabei die ORFs, die für die strukturellen Proteine codieren. Die vier strukturellen Proteine mit ihren Funktionen wurden bereits oben genannt. Sie werden über ORF2, ORF4, ORF5 und ORF9a exprimiert (11). Das 5'-terminale Ende codiert hingegen für die Gene ORF1a und ORF1b, die den Hauptteil (~70%) des Genoms bilden (10, 11). Gemeinsam codieren sie für die Polypeptide pp1a und pp1ab. Durch proteolytische Spaltung entstehen aus pp1a die nicht-strukturellen Proteine (NSPs) NSP1 bis NSP11, wobei aus pp1ab die restlichen NSP12 bis NSP16 entstehen (10). Zu ihnen gehören wichtige Enzyme, die eine Schlüsselfunktion einnehmen, einschließlich der RNA-abhängigen RNA-Polymerase, Proteasen und Helikasen. Sie sind an der Transkription, Replikation und dem Zusammenbau des Virus in der Wirtszelle beteiligt. Die neun akzessorischen Proteine tragen zur Umgehung des Immunsystems des Wirtes bei und erhöhen die Virulenz von SARS-CoV-2 (11). Sie werden von den Genen ORF3a, ORF3d, ORF6, ORF7a, ORF7b, ORF8, ORF9b, ORF14 und ORF10 codiert. An den Enden der RNA befinden sich jeweils nicht-codierende Regionen, die sogenannten Untranslated Regions. Darüber hinaus sind transkriptionelle regulatorische Sequenzen jedem strukturellen und akzessorischen Gen vorangeschaltet und bilden eine Voraussetzung für ihre funktionelle Expression (10).

1.3.3 Übertragung

SARS-CoV-2 wird hauptsächlich über Aerosole und Tröpfchen von Mensch zu Mensch übertragen. Durch das Einatmen gelangen die Viren über das respiratorische System in den

Körper. Aerosole sind kleiner und bleiben Sekunden bis Stunden in der Luft verteilt, wobei Tröpfchen größer sind und sich aufgrund der Schwerkraft rasch auf Oberflächen absetzen (14). Somit ist ebenfalls eine Kontaktübertragung möglich, bei der sich der Mensch nach Berührung von kontaminierten Oberflächen mit nachfolgender Berührung der eigenen Schleimhäute infizieren kann (15). Eine Infektion über Aerosole ist dabei über einfaches Atmen möglich, wobei Tröpfchen vorwiegend beim Husten, Niesen und Singen entstehen (14). Dabei gilt, je lauter die Lauterzeugung, desto höher die Aerosol- und Tröpfchenproduktion (16). In Aerosolen bleibt das Virus in Innenräumen mit einer Halbwertszeit von etwa einer Stunde lebensfähig (14).

Die Größe bestimmt, wie weit das Virus in das respiratorische System eindringen kann. Aerosole können die tieferen Regionen der Lunge erreichen und dort eine Infektion auslösen, während Tröpfchen von den Zilien des Respirationstraktes abgefangen werden und somit vorwiegend die oberen Abschnitte infizieren (15).

Faktoren, die eine Ansteckung wahrscheinlicher machen, sind der Aufenthalt vieler Personen im selben Raum, eine schlechte Belüftung sowie eine Expositionsdauer von über 30 Minuten. In über der Hälfte der Fälle gelten dabei Personen, die nur leichte oder gar keine Symptome haben, als Infektionsquelle (16).

Zusätzlich wird vermutet, dass SARS-CoV-2 eine der härtesten Virushüllen besitzt, die sowohl in Körperflüssigkeiten als auch außerhalb des Körpers widerstandsfähig ist. Somit wird angenommen, dass auch eine fäkale Übertragung möglich ist (17). Zumal konnte auch RNA von SARS-CoV-2 im Stuhl nachgewiesen werden (18). Auch gibt es neuerdings Hinweise darauf, dass eine diaplazentare Übertragung auf ungeborene Kinder möglich ist (19).

1.3.4 Angiotensin Converting Enzyme 2 (ACE2) als Hauptrezeptor

Wie bei HCoV-NL63 und SARS-CoV fungiert das transmembrane ACE2 auch bei SARS-CoV-2 als Hauptrezeptor auf humanen Wirtszellen. ACE2 ist eine Metalloprotease, die es dem Virus nach der Bindung ermöglicht, in die Wirtszelle einzudringen und sich dort replizieren zu lassen. Dabei werden zwei Formen unterschieden. Der transmembranöse ACE2-Rezeptor befindet sich auf der Oberfläche der Zellmembranen und besteht aus einer transmembranösen Verankerung sowie einer

extrazellulären Domäne. Der zweiten Form fehlt diese transmembranöse Verankerung, weshalb diese löslich ist und sich in geringen Konzentrationen im Blutkreislauf befindet (20).

ACE2 wird von verschiedenen Zellen in unterschiedlichen Organen als Rezeptor exprimiert, wodurch diese für eine Infektion mit SARS-CoV-2 prädestiniert sind (21). Zelleintrittsrezeptoren sind im Allgemeinen Schlüsselfaktoren, die den Tropismus eines bestimmten Virus bestimmen und die Schwere der Infektion beeinflussen (20).

Nachdem das Virus über das respiratorische System in den Körper gelangt ist, kann es sich hämatogen ausbreiten und andere Organe erreichen. Somit können neben dem respiratorischen System unter anderem auch das gastrointestinale (GI-) System, kardiovaskuläre System sowie die Nieren betroffen sein (21). Potenzielle Auswirkungen auf Organsysteme werden im Abschnitt „mögliche Organmanifestationen“ nochmals genauer beschrieben.

1.3.5 Eintritt und Replikation in einer Wirtszelle

Da ACE2 als Hauptrezeptor für SARS-CoV-2 fungiert, wird im Folgenden der Ablauf der Infektion einer Wirtszelle über diesen Rezeptor beschrieben. Bei Kontakt mit einer Wirtszelle bindet das Spike-Protein über die RBD der S1-Untereinheit von SARS-CoV-2 an die extrazelluläre Domäne von ACE2. Über die S2-Untereinheit wird SARS-CoV-2 in der Membran der Wirtszelle verankert. Anschließend sind zwei Spaltungen des Spike-Proteins notwendig, um SARS-CoV-2 den Eintritt in die Wirtszelle zu ermöglichen. Diese Spaltungen werden über wirtszelleigene Proteasen durchgeführt. Vorrangig ist hier die transmembrane Serinprotease vom Subtyp 2 (TMPRSS2) zu nennen, welche sich auf der Wirtszelloberfläche befindet. Als weitere Kofaktoren für die Spaltungen sind Neuropilin-1, Furin oder C-Typ Lektine zu nennen (22). Die erste Spaltung findet an der Bindungsstelle zwischen der S1- und S2-Untereinheit statt und legt die S2-Untereinheit frei. Dies führt zur Konformationsänderung jener, durch welche die zweite Spaltungsstelle (S2') der S2-Untereinheit freigelegt wird. Wird diese ebenfalls gespalten, wird das Fusionspeptid der S2-Untereinheit freigelegt und ermöglicht somit eine Fusion der viralen mit der wirtszelleigenen Membran (23, 24).

Dabei hat die RBD von SARS-CoV-2 eine etwa 10- bis 20-fach höhere Affinität zu

humanem ACE2 als die RBD von SARS-CoV. Auch an lösliches ACE2 bindet sie stärker. Diese erhöhte Affinität könnte ein Grund für die höhere Infektiosität von SARS-CoV-2 sein (25) und sorgt für eine schnellere Ausbreitung im Körper (19).

Durch die Fusion wird eine Pore gebildet, über welche die virale RNA in das Zytoplasma der Wirtszelle eindringt (23). Die bereits weiter oben erwähnten Gene ORF1a und ORF1b werden anschließend durch wirtszelleigene Ribosomen translatiert. Durch die Translation entstehen die beiden Polyproteine pp1a und pp1ab. Wie bereits an anderer Stelle beschrieben, werden sie durch Proteasen in die 16 NSPs gespalten. Die NSPs fügen sich zum Replikations- und Transkriptionskomplex zusammen, einschließlich der bereits erwähnten RNA-abhängigen RNA-Polymerase (26). Die virale RNA-Synthese findet in geschützter Umgebung in Doppelmembranvesikeln statt, die ebenfalls virusinduziert entstehen. Genomische und subgenomische RNA wird produziert, wobei die subgenomische RNA die ORFs 2 bis 9b beinhaltet und für die strukturellen sowie eine Reihe von akzessorischen Proteinen codiert. Die entstehende genomische RNA kann weiter repliziert werden, als Genom der neu gebildeten Virionen fungieren oder translatiert werden. Die subgenomische RNA verlässt das Doppelmembranvesikel und wird im Zytoplasma translatiert. Der Zusammenbau von SARS-CoV-2 beginnt mit der Umhüllung genomischer RNA mit Nukleokapsid. Diese Nukleokapsid-gebundene RNA dringt in das endoplasmatische Retikulum-Golgi-Intermediärkompartiment ein. Die Spike-, Membran- und Envelope-Proteine wurden im endoplasmatischen Retikulum produziert und gelangen ebenfalls zum endoplasmatischen Retikulum-Golgi-Intermediärkompartiment. Durch Interaktion zwischen der Nukleokapsid-gebundenen RNA und den Strukturproteinen entsteht ein neues Viruspartikel. Über Vesikel wird es nachfolgend durch Exozytose aus der Wirtszelle freigesetzt (27).

1.4 COVID-19

1.4.1 Immunantwort bei COVID-19

COVID-19 beschreibt die Erkrankung ausgelöst durch SARS-CoV-2. Bei einer Infektion ist eine rasche und koordinierte Immunantwort für eine erfolgreiche Abwendung einer Replikation des Virus nötig. Dabei gehören Makrophagen und dendritische Zellen zu den Antigen-präsentierenden Zellen. Sie erkennen über pattern-recognition-Rezeptoren

spezifische Virusbestandteile, auch pathogen-associated molecular patterns genannt, und präsentieren diese den natürlichen Killerzellen und T-Helferzellen vom Cluster of Differentiation Typ 4+ (28, 29). Diese wiederum aktivieren B-Zellen, die beginnen Antikörper zu produzieren sowie T-Helferzellen vom Cluster of Differentiation Typ 8+, die das Virus beseitigen. Sie werden auch zytotoxische T-Helferzellen genannt. Die Aktivierung des Immunsystems löst die Freisetzung von proinflammatorischen Botenstoffen aus, zu welchen unter anderem verschiedene Zytokine und Chemokine gehören (29). Eine übermäßige Freisetzung kann in weiterer Folge zu einem Zytokinfreisetzungssyndrom (CRS) führen (30).

Das CRS, oder auch Zytokinsturm genannt, wird definiert als eine lokale und systemische Überproduktion sowie unkontrollierte Freisetzung proinflammatorischer Botenstoffe (30). Die Folgen sind Plasmaleckagen, erhöhte vaskuläre Permeabilität und disseminierte intravasale Gerinnung (31). Vorrangig sind daran Interleukin-6, Interleukin-1 und Interleukin-17 beteiligt, genauso wie der Tumornekrosefaktor-alpha. Bei Obduktionen von Betroffenen finden sich erhöhte Plasmaspiegel der Zytokine sowie vermehrt Makrophagen in der bronchialen Schleimhaut der Lunge (30).

Es wird angenommen, dass das CRS an schweren Krankheitsverläufen, der Entwicklung eines Multiorganversagens und tödlichen Ausgängen bei COVID-19 beteiligt ist (29, 30). Auch wird es als Hauptursache für den in vielen Organen vorkommenden und unkontrollierten Gewebeschaden verantwortlich gemacht (31). Dabei ist das Acute Respiratory Distress Syndrome eine der Hauptursachen für den Tod bei COVID-19. Hier ist jedoch eher die überschießende Immunantwort als die Viruslast ursächlich (30). Zusätzlich wird vermutet, dass CRS zu einer Überexpression von ACE2-Rezeptoren an verschiedenen Organen führen kann, die bereits ACE2-Rezeptoren exprimieren. So ist es für potentiell zirkulierendes SARS-CoV-2 noch einfacher, diese Organe zu infizieren (18).

1.4.2 Klinisches Erscheinungsbild

Zu den typischen Symptomen von COVID-19 gehören trockener Husten, Fieber, Schüttelfrost, Dyspnoe, Kopf- und Muskelschmerzen sowie Müdigkeit. Die Symptomausprägung reicht von asymptomatisch über leichte bis schwere Beschwerden (32). Die meisten Patient*innen haben eine milde Erkrankung; 20-40% sind

asymptomatisch (22). Laborchemisch zeigt sich häufig eine Leukozytopenie; radiologisch der Nachweis einer Pneumonie (19). Die Mortalität liegt zwischen 2-6% (33), wobei sich in der Literatur unterschiedliche Angaben finden. Es können aber sowohl junge als auch alte Patient*innen versterben (19).

Je nach Schwere der Erkrankung, kann COVID-19 in einen leichten, mittelschweren oder schweren Verlauf eingeteilt werden. Faktoren, die den Schweregrad beeinflussen, sind unter anderem das Alter, das Geschlecht und das Vorliegen von Komorbiditäten (19).

Die Inkubationszeit liegt im Mittel bei etwa sieben Tagen, kann aber zwischen 2-19 Tagen betragen (34). Infizierte können bereits 1-2 Tage vor Symptombeginn infektiös sein, sodass andere Menschen sich bereits hier anstecken können. Die Dauer zwischen der eigenen Infektion bis zur eigenen Infektiosität ist variabel. Kurze Intervalle, bei denen Infizierte bereits am Tag der eigenen Ansteckung oder am Tag danach ansteckungsfähig sind, sind jedoch möglich (35).

1.4.3 Mögliche Organmanifestationen

Pulmonale Manifestationen treten am häufigsten auf, sind kritisch und gehen mit einer schlechteren Prognose einher. Sie können als mild, mittelschwer oder schwer klassifiziert werden. Zu den milden Manifestationen gehören eine Infektion der oberen Atemwege mit Halsschmerzen und Husten, welche sich zu mittelschweren oder schweren Beschwerden entwickeln können. Zu den mittelschweren pulmonalen Symptomen gehören Fieber und eine Pneumonie. Eine schwere Erkrankung ist durch eine schwere Pneumonie und Hypoxämie gekennzeichnet (19). Es kommt hierbei im Median von acht Tagen zur Entwicklung einer Pneumonie und Atemnot (12).

Über den Eintritt des Virus in das respiratorische System kann es über den Blutkreislauf in andere Organe gelangen, die ebenfalls ACE2-Rezeptoren exprimieren. In weiterer Folge können dort extrapulmonale Manifestationen ausgelöst werden. Pulmonale und extrapulmonale Manifestationen können kombiniert auftreten. Schäden können durch die Bindung von SARS-CoV-2 an die vor Ort vorkommenden ACE2-Rezeptoren vorkommen oder durch das bereits beschriebene CRS entstehen (19).

Im Herzen werden Kardiomyozyten infiziert, was zur Myokardschädigung führen kann. Des Weiteren kann es durch CRS zu Arrhythmien, arterieller Hypertonie, Palpitationen,

Myokarditis und auch zur Herzinsuffizienz kommen (19). Ebenfalls werden thromboembolische Ereignisse beschrieben (35).

Im GI-System kann sich COVID-19 durch Übelkeit, Erbrechen, abdominale Schmerzen und auch Diarrhoe äußern (9, 19). Akute Pankreatitiden und Leberfunktionsstörungen werden ebenfalls beschrieben (19).

Unabhängig von der ursprünglichen Nierenfunktion, wird bei COVID-19-Erkrankten eine akute Nierenschädigung beobachtet, welche eine erhöhte Morbidität und Mortalität mit sich bringt (36).

Auch von zentralen und peripheren neurologischen Symptomen wird berichtet (2, 7). Symptome des zentralen Nervensystems umfassen Kopfschmerzen, Schwindel und Verlust des Geruchssinns und können sich als Frühsymptome von COVID-19 äußern. Spätkomplikationen können Hirnblutungen und Krampfanfälle sein. Ist das periphere Nervensystem betroffen, kann es unter anderem zum Verlust der Muskeleigenreflexe oder zum Guillain-Barré-Syndrom kommen. Da SARS-CoV-2 auch zu Störungen im Gerinnungssystem führen kann, können ischämische Schlaganfälle vorkommen (19).

Hautmanifestationen umfassen Exantheme, die bei leichten bis mittelschweren Verläufen auftreten und sich meist noch vor respiratorischen Symptomen bemerkbar machen können (19).

1.4.4 Risikofaktoren

Inzwischen konnten verschiedene Risikofaktoren für eine erhöhte Anfälligkeit, einen schweren Krankheitsverlauf und eine erhöhte Mortalität herausgefunden werden. Dazu gehören unter anderem ein höheres Alter, das männliche Geschlecht, vorliegende Grunderkrankungen, Rauchen und Fettleibigkeit (37).

Studien haben gezeigt, dass ältere Menschen schwerer erkranken als jüngere. Hier zeigte eine Metaanalyse, dass für Patient*innen ab einem Alter von 70 Jahren, sowohl ein erhöhtes Risiko für einen höheren Schweregrad der Erkrankung als auch für die Notwendigkeit einer intensivmedizinischen Versorgung und letale Ausgang vorliegt. Mögliche Gründe hierfür stellen etwa die normalerweise höheren Prävalenzen von Komorbiditäten, eine anhaltende unterschwellige Aktivierung des Immunsystems und höhere Spiegel von proinflammatorischen Zytokinen dar. Zusätzlich nimmt die Anzahl der

ACE2-Rezeptoren in der Lunge im Alter zu und die Stärke der Immunabwehr ab, was ältere Menschen empfänglicher für SARS-CoV-2 macht (38).

Männer scheinen eine höhere ACE2-Rezeptor-Expression und eine hormonell bedingte schwächere Immunabwehr aufzuweisen (19, 38). Zudem liegen eine geringere Antikörperbildung sowie ein höheres Risiko für ein CRS vor (38). Auch sich negativ auf die Gesundheit auswirkende Lebensstilgewohnheiten, wie Rauchen, scheinen häufiger vorzukommen (39).

Rauchen konnte mit einer höheren Expression von ACE2-Rezeptoren und TMPRSS2 in den Bronchien assoziiert werden. Es führt zu höherer Krankheitsanfälligkeit und höherer Mortalität bei COVID-19 (37).

Bereits vorliegende Komorbiditäten bringen eine schwächere Immunabwehr und damit eine reduzierte Widerstandsfähigkeit gegen Infektionen mit sich. Zusätzlich fördert der durch die vorliegenden Grunderkrankungen herbeigeführte Organschaden das Voranschreiten von COVID-19 (39). Da SARS-CoV-2 durch die direkte Infektion der Zellen und indirekt über die eigene Immunantwort der Patient*innen auch das kardiovaskuläre System angreifen kann, sind Patient*innen mit vorgeschädigtem System anfälliger für einen schweren Verlauf (38). Auch die chronisch obstruktive Lungenerkrankung ist unter den Begleiterkrankungen ein Risikofaktor für einen schweren Verlauf und eine höhere Mortalität. Hier ist die Anzahl von ACE2-Rezeptoren ebenfalls vermehrt wodurch eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für eine Exazerbation der Erkrankung vorliegt (38). Diabetes mellitus ist ebenfalls ein wichtiger Risikofaktor. Hier ist die Anzahl der ACE2-Rezeptoren sowohl in der Lunge als auch in anderen Organen erhöht. Zudem liegt eine Störung der alveolokapillären Membran vor (39), wodurch eine Infektion die Sauerstoffaufnahme in der Lunge zusätzlich beeinträchtigen kann.

Studien zeigen, dass bei COVID-19 fettleibige Patient*innen ein höheres Risiko tragen, eine stationäre Behandlung zu benötigen und ein höheres Risiko für letale Ausgänge aufweisen (37). Die ACE2-Expression im Fettgewebe scheint bei adipösen Patient*innen höher zu sein. Ebenfalls wird angenommen, dass mehr Begleiterkrankungen, wie Bluthochdruck und Diabetes mellitus, vorliegen (19). Auch eine Immundysregulation und chronische Entzündungszustände kommen bei jenen Patient*innen häufiger vor (39).

Weitere Risikofaktoren für einen schweren Verlauf und eine höhere Mortalität stellen die Blutgruppe und Luftverschmutzung dar. Bei den Blutgruppen scheinen Personen mit

Blutgruppe A und AB eine höheren Anfälligkeit für SARS-CoV-2 zu haben, während Patient*innen mit Blutgruppe 0 eher weniger anfällig sind (40). Mit beispielsweise Stickstoffdioxid oder Feinstaub verschmutzte Luft kann die Abwehrbarriere in den Atemwegen schwächen, wodurch Viren ein leichteres Spiel haben. Ebenfalls kann sie zu chronisch entzündlichen Vorgängen beitragen, was zu einer weiteren Schwächung der Abwehrbarriere führen kann (37).

1.5 Einfluss von COVID-19 auf die Leber

1.5.1 SARS-CoV-2 und der Gastrointestinaltrakt

Wie bereits erwähnt, werden bei mehreren COVID-19-Erkrankten GI-Symptome wie Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit und abdominale Schmerzen beobachtet. Mit etwa 11-61% vorkommend, äußern sie sich in der Regel zu Beginn der Erkrankung, können aber auch im gesamten Verlauf auftreten. Sie können auch isoliert ohne weitere Organmanifestationen auftreten. Dabei werden sie häufig fehl- oder unterdiagnostiziert und nicht mit COVID-19 in Verbindung gebracht. Appetitlosigkeit und Diarrhoe treten dabei am häufigsten auf und hängen auch mit dem Schweregrad der Erkrankung zusammen (21). Diarrhoe kann als Frühsymptom von COVID-19 auftreten und ist häufiger in schweren Krankheitsverläufen vorzufinden. Übelkeit setzt früh ein und ist ein erstes Warnsignal für Störungen im oberen GI-Trakt. Abdominale Schmerzen kommen seltener als andere GI-Manifestationen vor, sind jedoch bei Patient*innen, die auf der Intensivstation behandelt werden, häufiger (21).

In wenigen Fällen wird von der Entwicklung eines akuten Abdomens berichtet, welches durch eine akute Pankreatitis, ein abdominales Kompartmentsyndrom oder auch durch eine Darmischämie ausgelöst wurde (41).

ACE2-Rezeptoren sind in den Epithelzellen des GI-Systems weit verbreitet, was als der wahrscheinlichste grundlegende Mechanismus für die GI-Manifestationen gesehen wird (21). Die Rezeptoren sind vor allem im Dünndarm vorzufinden, kommen jedoch auch in den Epithelzellen des Ösophagus, Magens oder Kolons vor (25). Dabei kommen ACE2-Rezeptoren und TMPRSS2 im Darm häufiger vor als in der Lunge (41). Die Bindung von SARS-CoV-2 führt zum Funktionsverlust des Rezeptors und in weiterer Folge zu einem Ungleichgewicht der lokalen physiologischen Prozesse, wodurch eine Entzündung

herbeigeführt werden kann. Die Immunantwort auf eine Infektion mit SARS-CoV-2 kann auch verantwortlich sein und zu einer Malabsorption, Störung der Darmbarriere und einem Ungleichgewicht der Darmsekrete führen. In weiterer Folge können dann die beschriebenen Symptome entstehen (21).

1.5.2 Berichtete Leberschädigung durch COVID-19

Über Schäden an der Leber, die ebenfalls zum GI-System gehört, wurde im Zusammenhang mit COVID-19 bereits früh in der Pandemie berichtet (42). Laborchemisch treten am häufigsten erhöhte Werte der Alanin-Aminotransferase (ALT), der Aspartat-Aminotransferase (AST), der Gamma-Glutamyltransferase (GGT) sowie eine Hypalbuminämie und Hyperbilirubinämie auf. Die Veränderungen der ALT, AST und GGT steigen dabei normalerweise nicht über das 5-fache der oberen Normgrenze und treten vorwiegend zu Beginn der Infektion auf. Eine Standarddefinition der Leberschädigung gibt es jedoch nicht, weshalb es in verschiedenen Studien Unterschiede in der Häufigkeitsangabe für Leberschäden gibt (22).

Gupta et al. berichten in ihrem Review vom Juli 2020 von Anzeichen hepatobiliären Schadens, der vor allem bei Patient*innen mit einer schweren Verlaufsform beobachtet wurde. In ihrem Review beschreiben sie, dass etwa 14-53% der hospitalisierten Patient*innen einen hepatozellulären Leberzellschaden aufwiesen, bei welchem die Transaminasen ALT und AST im Blut erhöht waren (42). In dem systematischen Review und der Metaanalyse von Mao et al. wurden zwölf Studien untersucht, aus deren Ergebnissen sich schließen lässt, dass eine abnormale Leberfunktion in 19% der Fälle auftritt. Dabei zeigten Patient*innen mit einem schweren Verlauf von COVID-19 häufiger eine hepatische Funktionsstörung, die auch hier als Erhöhung der Transaminasen definiert wurde (43). In einer Multicenterstudie von Chu et al. wiesen von 838 Patient*innen etwa 51% eine Leberschädigung auf. Hier sind circa 28% der Betroffenen mit cholestatischem Schädigungsmuster verstorben, 25% der Personen mit hepatozellulärem Schädigungsmuster und 22% aus der Gruppe mit gemischtem Muster. Das hepatozelluläre kommt dabei allgemein häufiger vor als das cholestatische Schädigungsmuster (22). Zudem konnte das Auftreten eines cholestatischen und gemischten Musters bei COVID-19-Patient*innen in Verbindung mit einer höheren Mortalität gebracht werden (44).

Histopathologische Untersuchungen der Lebern von COVID-19-Erkrankten einer weiteren Studie zeigten eine erhöhte Prävalenz von mäßiger Steatose, leichter lobulärer und portaler Entzündung sowie sinusoidalen Thrombosen (22). Mittlerweile wird nicht nur von hepatobiliären sondern auch von hepatozellulären Schäden berichtet (22), welche, wenn sie im Rahmen von COVID-19 auftreten, mit einer höheren Mortalität einhergehen (33).

1.5.3 Wissenschaftlich diskutierte Mechanismen

Im Rahmen der Diskussion über die Mechanismen, die während einer SARS-CoV-2-Infektion zu einer Leberschädigung führen können, existieren verschiedene Hypothesen. Im Allgemeinen wird von einer multifaktoriellen Pathogenese ausgegangen, bei der direkte und indirekte zellschädigende Mechanismen eine Rolle zu spielen scheinen (45, 46). In Abbildung 1 ist eine Übersicht der möglichen Mechanismen dargestellt.



Abbildung 1: Übersicht möglicher Mechanismen einer Leberschädigung im Rahmen von COVID-19
 COVID-19 = coronavirus-disease 2019, ACE2 = Angiotensin Converting Enzyme 2

1.5.3.1 Unterschiedliche Verteilung der ACE2-Rezeptoren

Im Lebergewebe konnten ACE2-Rezeptoren, TMPSSR2 und Furin nachgewiesen werden, wobei je nach Zelltyp eine unterschiedliche Anzahl des jeweiligen Rezeptors exprimiert wird (45). In einer gesunden Leber haben Cholangiozyten die höchste Dichte an ACE2-Rezeptoren (59,7%), wohingegen Hepatozyten eine geringere Dichte aufweisen (2,6%) (22, 45, 47). Da für SARS-CoV-2 im Lebergewebe Rezeptoren für den viralen Eintritt in die Zellen vorhanden sind, wird davon ausgegangen, dass eine direkte schädliche Wirkung durch die Einleitung einer Apoptose/Nekrose bei Eintritt in die Wirtszelle möglich ist (45). Elektronenmikroskopische Aufzeichnungen zeigen Viruspartikel in den Leberzellen, während gleichzeitig eine Schwellung der Mitochondrien und strukturelle Schäden sichtbar sind. Hierdurch ergibt sich ebenfalls der Hinweis auf eine direkte Schädigung. In in vitro-Versuchen bestätigte sich, dass eine direkte Infektion der Cholangiozyten sowie eine Replikation von SARS-CoV-2 in diesen möglich ist. Ob sich das direkt auf den menschlichen Körper übertragen lässt, ist aber noch nicht vollständig geklärt (22). Da Patient*innen ohne chronische Lebererkrankungen seltener eine Leberschädigung bei COVID-19 aufweisen als Patient*innen mit hepatischer Vorbelastung, wird vermutet, dass eine direkte Schädigung eher eine untergeordnete Rolle spielt. Zudem zeigen Vergleiche mit Viren, die ebenfalls primär den Respirationstrakt befallen, wie beispielsweise Influenza A, dass eine Sauerstoffunterversorgung oder entzündliche/immunvermittelte Mechanismen als Hauptursachen für eine Leberschädigung gesehen werden können. Aufgrund dieser Tatsache kann auch bei SARS-CoV-2 davon ausgegangen werden, dass die Leberschädigung eher der systemischen Entzündungsreaktion geschuldet ist als direkter Zellschädigung (22).

Bei bereits bestehenden Lebererkrankungen kann es durch COVID-19 möglicherweise zu einer Zunahme der Leberschädigung kommen. Eine zirrhotische Leber weist eine höhere ACE2-Expression auf den Hepatozyten auf, was SARS-CoV-2 den Eintritt in die Zellen erleichtern kann. Die erhöhte Expression kann dabei als Grund für die höhere Prävalenz von Leberschäden bei Patient*innen mit chronischen Lebererkrankungen gesehen werden (22). Ähnliches gilt für eine vorliegende nicht-alkoholische Fettleber. Da Studien zeigen, dass auch hier die ACE2-Rezeptor-Anzahl im Fettgewebe höher ist, kann eine Fettleber anfälliger für die Infektion mit SARS-CoV-2 sein. Um den detaillierten Einfluss von SARS-CoV-2 in Verbindung mit einer Fettleber besser beurteilen zu können, sind jedoch weitere Studien nötig (46).

1.5.3.2 Immunologische Mechanismen

Wie bereits beschrieben, können starke Immunreaktionen zu einem CRS führen, welcher letztendlich in einem Multiorganversagen enden kann (22). Im Rahmen der dadurch entstehenden Gewebeschäden kann es auch zu einer Schädigung der Leber kommen (46). Interleukin-6 ist als entzündungsförderndes Zytokin maßgeblich daran beteiligt. Es wird von Makrophagen, Endothelzellen, T-Helferzellen und Fibroblasten als Reaktion auf Stimulation des Toll-like Rezeptor 4, von Interleukin-1 oder des Tumornekrosefaktor-alpha ausgeschüttet. Der Toll-like Rezeptor 4 gehört zu den Rezeptoren, die in der Lage sind, pathogene Bestandteile von Erregern zu erkennen. Interleukin-6 bindet an membrangebundene Interleukin-6-Rezeptoren der Leberzellen und Cholangiozyten oder an lösliche Interleukin-6-Rezeptoren. Diese sind in der Lage, an Zellen zu binden, die keinen membranständigen Interleukin-6-Rezeptor aufweisen. Durch die Bindung wird eine intrazelluläre Signalkaskade ausgelöst, die zur Aktivierung wichtiger Signalwege für die Immunreaktion führt. Dieser Prozess wird als Trans-Signaling bezeichnet. Unter anderem werden dadurch Akut-Phase-Proteine produziert, die weitere Entzündungsreaktionen auslösen. Somit gilt Interleukin-6 als potentieller Mediator für eine Leberschädigung (22). Ebenfalls kann es durch übermäßige Aktivierung der bereits erwähnten T-Helferzellen vom Typ Cluster of Differentiation 8⁺ zu wirtszelleigenen Schäden kommen (48). Möglich ist hier, dass es bei der starken Proliferation der T-Helferzellen zur Bildung selbstreaktiver T-Helferzellen kommt (22).

Eine weitere wichtige Rolle im Pathomechanismus der Leberschädigung bei COVID-19 könnten Leber-sinusoidale Endothelzellen spielen (22). Dabei handelt es sich um Zellen, die die gefensterte Wand der Lebersinusoiden bilden. Zu ihren Aufgaben gehört die Regulierung des Transportes von Molekülen und verschiedener Zellen in die Lebersinusoiden. Zudem scheinen sie auch eine Rolle in der Leberimmunität zu spielen (49). Bei immunhistochemischen Färbungen zeigte sich, dass die Leber-sinusoidalen Endothelzellen eine hohe Affinität zum von-Willebrand-Faktor aufweisen und Erythrozyten an ihrer Oberfläche rekrutieren. Die Leber-sinusoidalen Endothelzellen fördern die systemische Entzündungsreaktion, indem sie mit Leberzellen agieren und die Produktion von Akut-Phase-Proteinen erhöhen. Interleukin-6 scheint die Leber-sinusoidalen Endothelzellen zu prokoagulierenden oder proinflammatorischen Effekten zu bringen, wodurch eben entweder Thrombozyten oder neutrophile Granulozyten rekrutiert werden. Hierdurch wird die Aggregation dieser Zellen in der Leber stimuliert und diese

folglich auch schädigt (22).

Es wird außerdem angenommen, dass COVID-19 eine De-novo-Autoimmunität, wie beispielsweise eine Autoimmunhepatitis auslösen kann, bei welcher es ebenfalls zur Leberschädigung kommt. Ein möglicher Grund könnte sein, dass Hexapeptidsequenzen von SARS-CoV-2 Ähnlichkeiten mit menschlichen Proteinen aufweisen, die unter anderem eine Autoimmunhepatitis auslösen können. Aufgrund der Ähnlichkeit kann es zu Bildung neuer Autoantikörper kommen, die die Leberzellen angreifen (22).

1.5.3.3 Weitere Mechanismen

Während einer SARS-CoV-2- Infektion treten vermehrt Störungen im Gerinnungssystem auf (18, 21, 22), die sich durch erhöhte D-Dimer-Werte, Fibrinogen-Werte, erhöhten von-Willebrand-Faktor und Änderungen in der Prothrombinzeit sowie Thrombozytenzahl äußern können. Daraus resultiert ein prothrombotischer Zustand, aus dem thrombotische Ereignisse hervorgehen können (22). Da auch in der Leber sinusoidale Thrombosen histologisch nachgewiesen werden konnten (22, 46), kann hier eine vaskuläre Genese für einen Leberzellschaden in Betracht gezogen werden. Der genaue Mechanismus ist allerdings noch nicht vollständig geklärt (22).

Eine Sauerstoffunterversorgung (Hypoxie) und ein Volumenmangel (Hypovolämie) können ebenso eine Rolle bezüglich des Auftretens akuter Leberschädigungen bei COVID-19-Patient*innen spielen. Es kommt zu ischämischen und hypoxischen Zuständen, die sich in erhöhten Transaminasewerten widerspiegeln. Hypoxie und Hypovolämie können dabei beispielsweise im Rahmen einer Sepsis oder eines Schockzustandes auftreten, wofür COVID-19 auch ursächlich sein kann (48). Die Hypoxie spielt zudem auch eine wichtige Rolle bei einer durch COVID-19 ausgelösten Lungenentzündung. Bei einer Sauerstoffunterversorgung des Körpers kann es zusätzlich zu oxidativem Stress für die Zellen kommen. Hier erhöht sich die Anzahl freier Sauerstoffradikale, die zytotoxisch wirken. Durch sie kann es zu vermehrter Aktivität proinflammatorischer Botenstoffe kommen, welche die Leberzellen angreifen und zum Tod dieser führen (46). Bei der Sepsis kommt es neben einer möglichen Sauerstoffunterversorgung und Hypovolämie zusätzlich zu einer fehlregulierten Immunantwort (48).

Ein weiterer Faktor ist der Medikamenteneinsatz bei COVID-19 (50). Eine

medikamenteninduzierte Leberschädigung kommt häufig bei im Krankenhaus behandelten Personen vor (22). Stationär werden oft antipyretische und analgetische Medikamente, wie zum Beispiel Paracetamol, zur symptomatischen Behandlung von Fieber und Schmerzen eingesetzt. Aber auch Antibiotika wie Makrolide oder antivirale Medikamente wie Lopinavir/Ritonavir kommen zum Einsatz. Diese werden entweder in der Leber verstoffwechselt und können bei Überdosierung schädlich wirken oder sind an sich hepatotoxisch (46, 48).

1.5.4 Mögliche Risikofaktoren für eine Leberschädigung

Über die Risikofaktoren für eine Leberschädigung im Rahmen von COVID-19 wurden verschiedene Studien durchgeführt. Dabei gibt es Hinweise darauf, dass erhöhte Werte des C-reaktiven Proteins sowie eine Lymphozytopenie Risikofaktoren für eine Leberschädigung im Rahmen von COVID-19 sein können (50-52). Zhan et al. zeigten, dass erhöhte Blutspiegel von Interleukin-6 und Interleukin-10, ebenfalls eine Lymphozytopenie sowie der Einsatz des antiviralen Wirkstoffs Ritonavir als Risikofaktoren für eine schwere hepatische Funktionsstörung gesehen werden können (53). Zudem scheinen das männliche Geschlecht, höheres Alter und vorbestehende Lebererkrankungen weitere Faktoren darzustellen (47, 51). Auch zeigten Chu et al., dass in ihrer Studienpopulation das cholestatische und gemischte Schädigungsmuster potentielle Risikofaktoren für eine erhöhte Mortalität bei COVID-19-Patient*innen waren (44).

1.5.5 Mögliche hepatische Komplikationen

Eine Reihe von hepatischen Komplikationen und Folgen können durch COVID-19 ausgelöst werden.

Wie bereits erwähnt, ist allein eine Erhöhung der Leberwerte im Rahmen von COVID-19 mit einem schwereren Verlauf der Erkrankung und einer höheren Mortalität assoziiert. Es kommt häufiger zu einem Aufenthalt auf der Intensivstation und/oder zum Tod (33). Vorbestehende Lebererkrankungen können dekomensieren und zu akutem bis akut auf chronischem Leberversagen führen, was mit einer höheren Mortalität einhergeht (33, 46). Davon können vor allem Menschen mit Leberzirrhose oder einem hepatozellulären Karzinom betroffen sein (46, 48). Auch ohne Dekompensation ist die Mortalität für

Betroffene mit einer Leberzirrhose erhöht und lag bei einer europäischen Registerstudie mit 745 Patient*innen bei 32% im Vergleich zu 8% bei Personen ohne Leberzirrhose. Der Model of end stage liver disease-Score, der den Schweregrad einer Lebererkrankung sowie die Überlebenschancen angibt, scheint sich im Rahmen von COVID-19 zu verschlechtern (22). Daten aus Asien beschreiben, dass Patient*innen mit einer Leberzirrhose zu etwa 20% ein akut auf chronisches Leberversagen oder eine akute Dekompensation entwickeln (54). Daten aus Europa hingegen zeigen, dass bei 46% der Leberzirrhotiker in Zusammenhang mit COVID-19 eine akute Dekompensation auftritt, die sich in 50% der Fälle zu einem akut auf chronischen Leberversagen entwickeln kann (55). Bei einer bereits bestehenden nicht-alkoholischen Fettleber kann die Immunantwort bei einer SARS-CoV-2-Infektion zu einer Entzündung der Leber führen (48). Zusätzlich ist das Risiko für eine schwere COVID-19 Erkrankung signifikant erhöht, genauso wie das Risiko für die Aufnahme auf eine Intensivstation und die Notwendigkeit einer maschinellen Beatmung. Die Gesamtmortalität steigt bei Vorliegen einer nicht-alkoholischen Fettleber jedoch nicht (22). Des Weiteren ist eine Reaktivierung hepatotroper Viren, wie Hepatitis B-Viren, möglich (46). Bei einer Hepatitis C-Infektion zeigt sich eine höhere Hospitalisierungsrate der Betroffenen (22). Ebenfalls existieren Berichte über die Auslösung einer Autoimmunhepatitis oder einer sekundär sklerosierenden Cholangitis durch COVID-19 (22).

1.6 Zusammenfassung der theoretischen Kenntnisse

Die durch SARS-CoV-2 verursachte Krankheit COVID-19 kann verschiedene Organsysteme betreffen. Neben den am häufigsten vorkommenden allgemeinen und respiratorischen Symptomen kommen auch gastrointestinale Manifestationen vor (21). Hier wurde durch zahlreiche Studien neben Diarrhoe, Übelkeit und Erbrechen auch das Auftreten erhöhter Leberwerte bei COVID-19-Erkrankten nachgewiesen (19, 42, 43). Erhöhte ALT-, AST- und GGT-Werte, genauso wie Hyperbilirubinämie und Hypalbuminämie werden beobachtet, Diese Werte sprechen für das Vorliegen einer Leberschädigung, eine internationale Definition der Leberschädigung fehlt aber, weshalb sich verschiedene Angaben in der Literatur finden (22). Zusätzlich zu den veränderten Leberwerten zeigen sich als histologische Auffälligkeiten auch leichte lobuläre und portale Entzündungsmuster, sinusoidale Thrombosen und eine mäßige Steatose (22, 46).

Welches der Hauptmechanismus für eine Leberschädigung durch eine SARS-CoV-2-Infektion ist, ist nicht vollständig geklärt. Bekannt ist, dass SARS-CoV-2 ACE2-Rezeptoren als Hauptrezeptoren für den Eintritt in menschliche Zellen nutzt (20). Diese werden in verschiedenen Geweben exprimiert und finden sich auch zahlreich im GI-System (21). Auch die Leber exprimiert ACE2-Rezeptoren, die sich vorrangig auf den Cholangiozyten aber auch auf den Hepatozyten befinden (22, 45). Deshalb wird dieser Umstand als ein möglicher Mechanismus angesehen, wie SARS-CoV-2 zur Leberschädigung führen könnte. Ob aber eine direkte zellschädigende Wirkung als Hauptmechanismus verantwortlich sein kann, ist umstritten (22). Als weitere Mechanismen werden vorbestehende Lebererkrankungen, die zu einer höheren Expression von ACE2-Rezeptoren führen, immunopathologische Vorgänge, thrombotische Schädigungen, der Medikamenteneinsatz bei COVID-19 sowie hypoxische und hypovolämische Zustände bei schwerem Krankheitsverlauf angeführt (22, 46, 48, 50).

Eine auftretende Leberschädigung bei COVID-19 führt unter anderem zu einer höheren Mortalität und kann eine schwerwiegende Dekompensation bei Patient*innen mit chronischen Lebererkrankungen auslösen (33, 46). Eine Entwicklung eines akut auf chronischen Leberversagens ist möglich. Deshalb ist es wichtig weitere Studien durchzuführen, da die Folgen für Betroffene fatal sein können. In den weiteren Kapiteln soll das Outcome von Leberschädigungen einer österreichischen Studienpopulation, ausgelöst durch COVID-19, untersucht und diskutiert werden.

2 Studienziel und Fragestellungen

Die Kernfrage dieser Diplomarbeit beschäftigt sich mit dem Einfluss einer akuten Infektion mit SARS-CoV-2 im Rahmen von COVID-19 auf die Leber. Häufigkeit, Art und das Outcome von Lebererkrankungen oder Leberschädigungen, die möglicherweise durch COVID-19 verursacht wurden, sollen untersucht und bewertet werden.

Im Mittelpunkt stehen dabei folgende Fragestellungen:

1. Hat COVID-19 eine Erhöhung der Leberwerte und damit eine mögliche Leberschädigung zur Folge?
2. Gibt es Unterschiede in den Leberwerten zwischen Überlebenden und Verstorbenen?

3. Hat eine Erhöhung der Leberwerte im Rahmen von COVID-19 einen prädiktiven Wert hinsichtlich des Überlebens?

3 Methodik

3.1 Studiendesign und Auswahl der Studienpopulation

Um die Fragestellungen zu beantworten, wurde eine retrospektive Datenanalyse durchgeführt. Ein positives Ethikvotum der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz mit der Nummer 32-431 ex 19/20 lag vor.

Patient*innen, welche im Zeitraum vom 01.03.2020 bis zum 14.06.2020 wegen COVID-19 im Landeskrankenhaus (LKH) Graz oder im LKH Graz II Standort West in Österreich behandelt wurden, identifizierte das Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Dokumentation der Medizinischen Universität Graz. Hierunter zählten alle Patient*innen, welche bei der Entlassung die Diagnose COVID-19 erhielten, versehen mit dem Code U07.1 der 10. Version der Internationalen statistischen Klassifikation von Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (ICD-10).

Über eine Microsoft Excel-Tabelle wurden anschließend Geburtsdatum, Geschlecht, Aufnahme- und Entlassungsdatum, Todesdatum (falls vorhanden) und die Entlassungsart (transferiert in eine andere Krankenanstalt, Entlassung nach Hause/ins Pflegeheim oder verstorben) als Informationen zur Verfügung gestellt. Zusätzlich wurden ebenfalls über eine Microsoft Excel-Tabelle, Laborparameter übermittelt, welche während des stationären Aufenthaltes erhoben wurden. Als weitere Informationsquellen dienten Aufnahmeberichte, Dekurse und Entlassungsbriefe. Über den Zugriff auf das Krankenhausinformationssystem der steiermärkischen Krankenanstaltengesellschaft openMEDOCS wurden fehlende Daten ergänzt.

In die retrospektive Kohortenstudie wurden alle Patient*innen inkludiert, deren Infektion mit SARS-CoV-2 mittels Polymerase-Kettenreaktion-Testung bestätigt wurde. Die Datenerhebung erfolgte von zwei unabhängigen Personen (eine davon die Autorin dieser Arbeit).

3.2 Stammdaten der Studienpopulation

Zu den erhobenen Stammdaten der Patient*innen gehören das Geschlecht, das Alter (berechnet über das Geburts- und Aufnahmedatum), die Aufenthaltsdauer (berechnet über das Aufnahme- und Entlassungs-/Todesdatum) und die Entlassungsart. Bei der Entlassungsart wurden die Patient*innen, welche in eine andere Krankenanstalt transferiert wurden oder nach Hause/ins Pflegeheim entlassen wurden, zur Gruppe der „Überlebenden“ zusammengefasst. Die Verstorbenen stellten eine eigene Gruppe dar.

Um weitere Gruppenvergleiche ziehen zu können, wurden das Alter und die Aufenthaltsdauer wie folgt unterteilt:

- Alter: jung = unter 65 Jahre, mittelalt = 65-80 Jahre, alt = über 80 Jahre
- Aufenthaltsdauer: kurz = unter 2 Wochen, mittellang = 2-4 Wochen, lang = über 4 Wochen

3.3 Laborparameter

Um eine sinnvolle statistische Analyse durchführen zu können, wurden die Laborparameter in drei verschiedene Zeitpunkte unterteilt:

- Laborzeitpunkt 1: definiert als Tag 1 (Tag der stationären Aufnahme) = Baseline-Parameter
- Laborzeitpunkt 2: definiert als Tag 3-5 des stationären Aufenthaltes
- Laborzeitpunkt 3: definiert als Tag 6-8 des stationären Aufenthaltes

Die erhobenen Laborparameter, welche zur Beantwortung der Fragestellungen für diese Arbeit dienen sollen, sind mit den in dieser Arbeit verwendeten Referenzbereichen in Tabelle 1 aufgelistet.

Tabelle 1: erhobene Laborparameter inklusive der Referenzbereiche

Laborparameter	Abkürzung	Referenzbereich
Alanin-Aminotransferase	ALT	Weiblich: bis 35 U/l Männlich: bis 50 U/l

Aspartat-Aminotransferase	AST	Weiblich: bis 35 U/l Männlich: bis 50 U/l
Alkalische Phosphatase	AP	Weiblich: 35 - 105 U/l Männlich: 40 - 130 U/l
Gamma-Glutamyltransferase	GGT	Weiblich: bis 38 U/l Männlich: bis 55 U/l
Bilirubin (gesamt)		bis 1,20 mg/dl
Laktatdehydrogenase	LDH	120 – 240 U/l
International Normalized Ratio	INR	0,85 - 1,15
Albumin		3,5 – 5,3 g/dl
Kreatinin		Weiblich: bis 1,00 mg/dl Männlich: bis 1,20 mg/dl
C-reaktives Protein	CRP	bis 5,0 mg/l
Ferritin		Weiblich: 9 - 140 ng/ml Männlich: 18 - 360 ng/ml
Interleukin-6	IL-6	0,0 - 7,0 pg/ml
Leukozytenzahl		4,4 - 11,3 x10 ⁹ /l
Neutrophile Granulozyten		50 - 75%
Lymphozyten		20 - 40%
Thrombozyten		140 - 440 x10 ⁹ /l

ALT, AST, alkalische Phosphatase (AP), GGT und das gesamt-Bilirubin repräsentieren dabei in dieser Arbeit Marker für die Leberschädigung und werden als wichtige Parameter zur Abschätzung des Outcomes behandelt. Werte über der Norm wurden als Leberschädigung eingeordnet. Eine über 3-fache Erhöhung der Werte ALT, AST und/oder GGT sowie eine über 2-fache Erhöhung der Werte AP und/oder des gesamt-Bilirubins wurden als signifikanter Leberzellschaden klassifiziert.

Die Einteilung in verschiedene Muster wurde wie folgt vorgenommen:

- Hepatozelluläres Muster: Eine gleichzeitige Erhöhung von ALT und AST lag vor.
- Cholestatisches Muster: Eine isolierte Erhöhung von AP oder GGT oder eine gleichzeitige Erhöhung von AP und GGT lag vor.

- Gemischtes Muster: Eine Kombination aus dem hepatozellulären und cholestatischen Muster lag vor.

Als Leberfunktionsstörung wurde ein isolierter Wert von einem gesamt-Bilirubin von über 3,00 mg/dl definiert. Die in der Hepatologie auch verwendeten Parameter Albumin und INR wurden in dieser Studie nicht als solche behandelt, da Albumin als negatives Akut-Phase-Protein bei einer akuten Infektion falsch niedrig sein kann und die INR durch Einnahme von Antikoagulantien verfälscht sein kann, zu denen aber keine Daten verfügbar waren.

Zusätzlich wurde aus den Entlassungsbriefen dokumentiert, ob eine bereits vorbekannte Lebererkrankung (Leberzirrhose, Hepatitis, Steatosis hepatis, in den Diagnosen nicht näher definierter Leberparenchymschaden, Lebermetastasen) vorlag.

3.4 Statistische Analyse

Unter der Verwendung von Microsoft Excel 2019 wurden alle relevanten Daten gesammelt. Mit der IBM SPSS Statistics Software, Version 27 und Version 28, wurde die Auswertung der Daten vorgenommen.

Bei kategorialen Daten, wie beispielsweise dem Geschlecht, wurden die Anzahl und der Prozentsatz angegeben. Beim Alter, der Aufenthaltsdauer und den Laborparametern wurden die entsprechenden Mediane sowie das zugehörige 95% Konfidenzintervall (95% KI) angegeben. Eine Normalverteilung wurde mittels dem Shapiro-Wilk-Test überprüft und war nicht gegeben ($p < 0,001$).

Über den Chi-Quadrat-Test wurde der Zusammenhang zwischen kategorialen Daten auf statistische Signifikanz getestet. Waren die Voraussetzungen nicht gegeben, wurde der Exakte Test nach Fisher herangezogen. Ergab der Chi-Quadrat-Test bei dem Vergleich von mehr als zwei unabhängigen Gruppen mit einem p-Wert von $< 0,05$ ein signifikantes Ergebnis, wurde im Anschluss ein Post-hoc-Test durchgeführt, um eine Aussage darüber treffen zu können, welche beiden Gruppen genau sich signifikant voneinander unterscheiden. Dabei wurde das Signifikanzniveau nach Bonferroni korrigiert und von $< 0,05$ auf $< 0,016$ herabgesetzt, da es sich um jeweils drei Tests handelte. Mit diesem wurden dann die p-Werte der anschließend durchgeführten 2x2 Chi-Quadrat-Tests verglichen. Um Gruppenvergleiche zwischen den quantitativen und kategorialen Daten

durchzuführen, wurde der Mann-Whitney-U-Test herangezogen.

Ein Vorhersagemodell für das Überleben sollte über eine multivariate Cox-Regression erfolgen. Um geeignete Variablen für das multivariate Modell zu bestimmen, wurde zuvor eine univariate Cox-Regression durchgeführt. Alle Laborzeitpunkte, sowie das Alter und Geschlecht, wurden als unabhängige Variablen in die Analyse mit einbezogen. Als abhängige Variable wurde die Zeit bis zum Tod berechnet. Für ein prädiktives Modell waren die Baseline-Parameter von Bedeutung, da das Ziel eine initiale Abschätzung des Outcomes ist. Das Konfidenzintervall wurde auf 0,95 festgelegt und ein p-Wert $<0,10$ wurde als statistisch signifikant angesehen.

Konnte anhand der numerischen Ausprägung der Laborparameter keine ausreichende Prädiktion erzielt werden, wurden die Laborparameter in kategoriale Variablen umgewandelt, um eine univariate Cox-Regression zu wiederholen. Bei allen Laborparametern wurden dabei die Ausprägungsgrade „Normbereich“ und „erhöht“ unterschieden. Werte unter dem Normbereich wurden gemeinsam mit den Normwerten unter „Normbereich“ zusammengefasst. Ausnahmen bildeten die Thrombozyten und das Albumin. Bei den Thrombozyten wurde zusätzlich der Ausprägungsgrad „erniedrigt“ unterschieden, beim Albumin nur die Ausprägungsgrade „erniedrigt“ und „Normbereich“. Zudem wurde eine Receiver operating characteristic-Analyse mit den metrischen Laborparametern durchgeführt. Hier wird für jeden getesteten Parameter $1 - \text{Spezifität}$ gegen Sensitivität in einem Diagramm aufgetragen. Die Fläche unter der dadurch entstehenden Kurve (Area under the curve = AUC) ist dabei ein Maß für die Güte der getesteten Variable zur Klassifizierung einer Krankheit. Ein p-Wert von $<0,05$ wurde als statistisch signifikant angesehen und das Konfidenzintervall wurde auf 95% festgelegt. Anschließend wurde der Youden-Index über die Formel $\text{Sensitivität} - (1 - \text{Spezifität})$ berechnet, um optimale Cut-Off-Werte für die Prädiktion zu finden. Allgemein gilt, je höher der Youden-Index, desto optimaler ist der Cut-Off-Wert. Deshalb wurde der Cut-Off-Wert über den höchsten Youden-Index ermittelt. Die geschlechterspezifischen Referenzbereiche wurden beachtet. Mit den dadurch entstandenen Variablen wurde dann erneut eine univariate Cox-Regression durchgeführt.

4 Ergebnisse

4.1 Studienpopulation

Insgesamt konnte das Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Dokumentation 476 Fälle (106 aus dem LKH Graz und 370 aus dem LKH Graz II Standort West) mit dem ICD-10 Code U07.1 ausmachen. Um Duplikate zu vermeiden, wurden 35 Fälle aus der Studie exkludiert, da es sich um Patient*innen handelte, welche in beiden Krankenhäusern behandelt wurden. Bei 34 Fällen lag keine bestätigte Infektion mit SARS-Cov-2 vor, weswegen diese ebenfalls exkludiert wurden. Zwei weitere Fälle mussten aufgrund von fehlenden Informationen ausgeschlossen werden. Somit basiert diese Arbeit auf einer Studienpopulation von 405 Patient*innen, wobei 91 aus dem LKH Graz und 314 aus dem LKH Graz II Standort West stammen (siehe Abbildung 2).

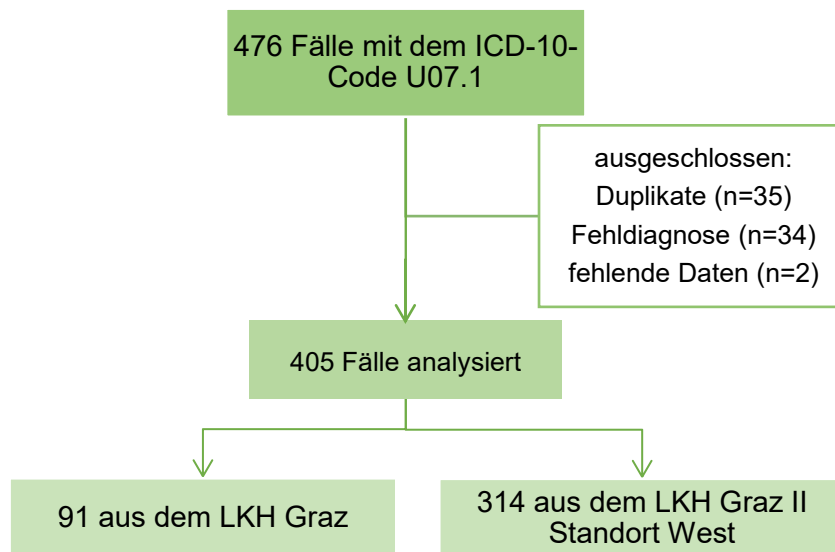


Abbildung 2: Auswahl der Studienpopulation (n=405)
ICD-10 = Internationale statistische Klassifikation von Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme
Version 10, LKH = Landeskrankenhaus

4.2 Basisdaten der Studienpopulation

Die Studienpopulation bestand aus 214 Frauen (52,8%) und 191 Männern (47,2%). Die Verteilung der Geschlechter ist in Abbildung 3 dargestellt.

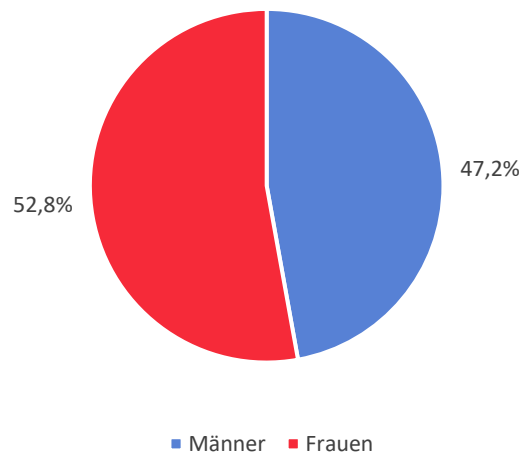


Abbildung 3: Geschlechterverteilung der Studienpopulation (n=405)

Das mediane Alter betrug 76 Jahre (95% KI 75;78 Jahre). Das mediane Alter der Frauen lag signifikant höher (79 Jahre, 95% KI 77;81 Jahre) als das der Männer (74 Jahre, 95% KI 72;76 Jahre, Mann-Whitney-U-Test $p < 0,001$). Dabei waren die Patient*innen zwischen zehn und 100 Jahren alt. Insgesamt beinhaltete die Studienpopulation 88 unter 65-Jährige (21,6%), 186 Patient*innen zwischen 65 und 80 Jahren (45,9%) sowie 131 über 80-jährige (32,4%) Patient*innen (siehe Abbildung 4). Unter den Patientinnen waren die meisten über 80 Jahre alt (90 Patientinnen; 42,1%). Bei den Patienten stellten die 65-80-Jährigen (99 Patienten; 51,8%) die größte Gruppe dar.

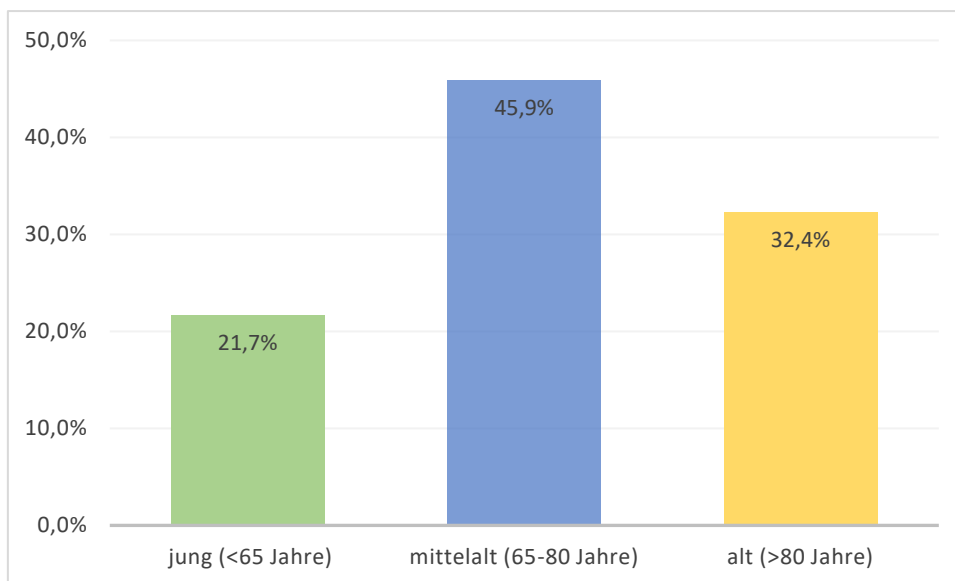


Abbildung 4: prozentuale Anteile der Altersklassen in der Studienpopulation (n=405)

Die mediane Aufenthaltsdauer betrug zwölf Tage (95% KI 12;14 Tage). Dabei hatten 230 Patient*innen (56,7%) eine kurze Aufenthaltsdauer von unter zwei Wochen, 129 (31,9%) eine mittellange von 2 bis 4 Wochen und 46 (11,4%) eine lange Aufenthaltsdauer von über vier Wochen (siehe Abbildung 5). Zwischen Männern und Frauen gab es in der Aufenthaltsdauer keinen signifikanten Unterschied (10 Tage vs. 12 Tage; Mann-Whitney-U-Test, $p=0,092$). Die mediane Aufenthaltsdauer stieg aber signifikant mit dem Alter (Kruskal-Wallis-Test $p=0,002$) an. Über 80 Jahre alte Patient*innen wurden im Median 13 Tage (95% KI 12;16 Tage) lang stationär behandelt und hatten damit den längsten Aufenthalt zu verzeichnen. Die 65-80 Jahre alten Patient*innen waren im Median zwölf Tage (95% KI 11;15) und die unter 65-Jährigen neun Tage (95% KI 8;12) lang stationär. Die Patient*innen zwischen 65 und 80 Jahren alt stellten bei einer kurzen und langen Aufenthaltsdauer (100 Patient*innen; 43,8% vs. 23 Patient*innen; 50,0%) die größte Gruppe dar.

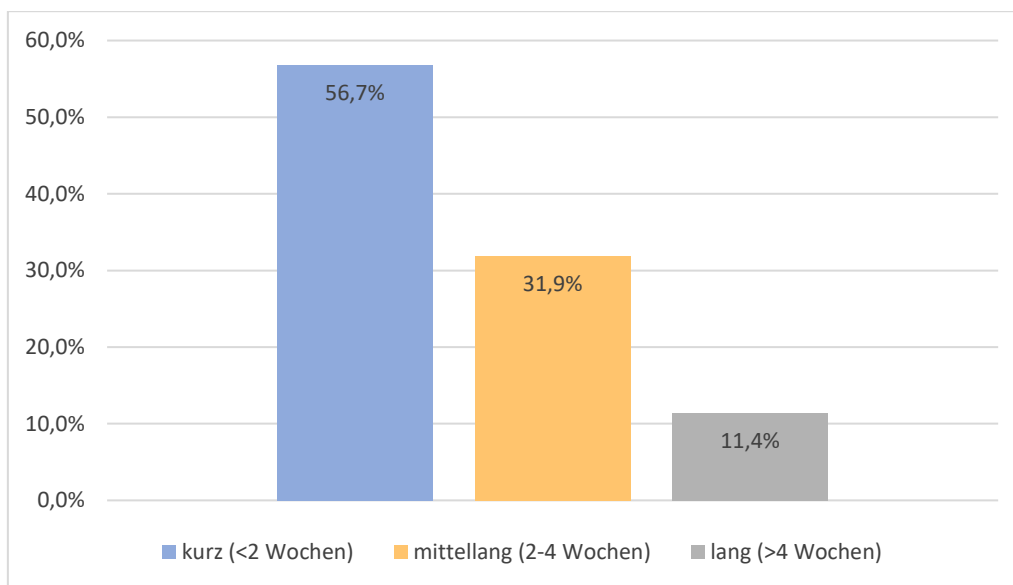


Abbildung 5: prozentuale Anteile der gruppierten Aufenthaltsdauer in der Studienpopulation (n=405)

Insgesamt sind von 405 Patient*innen 103 (25,4%) verstorben (siehe Abbildung 6). Das mediane Alter der Verstorbenen lag höher als das der Überlebenden (80 Jahre, 95% KI 80;84 vs. 74 Jahre, 95% KI 72;76). Eine statistische Signifikanz konnte hier über den Mann-Whitney-U-Test nachgewiesen werden ($p<0,001$). Zu den Verstorbenen gehörten 49 Frauen (47,6%) und 54 Männer (52,4%). Zwischen den Geschlechtern gab es keinen

signifikanten Unterschied hinsichtlich des Versterbens (Chi-Quadrat-Test, $p=0,215$). Von den unter 65 Jahre alten Patient*innen verstarb eine*r (1,1%), aus der Gruppe der 65-80-Jährigen sind 52 verstorben (28,0%) und 50 (38,2%) der über 80 Jahre alten Patient*innen. Die meisten Verstorbenen (81 Verstorbene; 78,6%) hatten eine kurze Aufenthaltsdauer von unter zwei Wochen.

Der Post-hoc-Test zeigte eine statistische Signifikanz zwischen den unter 65-Jährigen und über 80 Jahre alten Patient*innen (Exakter Test nach Fisher, $p<0,001$), wobei die alten Patient*innen signifikant häufiger verstorben sind. Auch die 65-80-jährigen Patient*innen signifikant häufiger als die unter 65 Jahre alten Patient*innen verstorben (Exakter Test nach Fisher, $p<0,001$). In der Aufenthaltsdauer ergab sich über den Post-hoc-Test ein signifikanter Unterschied zwischen den Patient*innen mit einer kurzen Aufenthaltsdauer von unter zwei Wochen und einer langen Aufenthaltsdauer von über vier Wochen (Exakter Test nach Fisher, $p<0,001$). Hier sind diejenigen mit einer kurzen Aufenthaltsdauer signifikant häufiger verstorben. Auch im Vergleich mit der Gruppe mit einem mittellangen Aufenthalt von 2 bis 4 Wochen, sind diejenigen ebenfalls signifikant häufiger verstorben, die nur kurz stationär waren (Exakter Test nach Fisher, $p<0,001$).

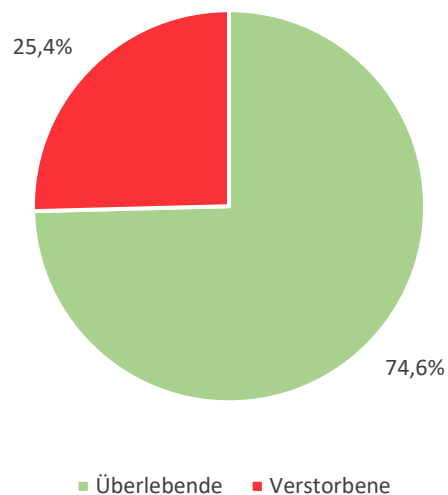


Abbildung 6: prozentuale Anteile der Überlebenden und Verstorbenen in der Studienpopulation ($n=405$)

4.3 Basisdaten der Laborparameter

Eine mögliche initiale Abschätzung des Outcomes bei stationärer Aufnahme ist eines der Ziele dieser Arbeit, weshalb die Laborparameter bei stationärer Aufnahme (=Baseline-Parameter) von Bedeutung sind. In Tabelle 2 ist eine Übersicht dieser aufgelistet.

Tabelle 2: Laborparameter bei stationärer Aufnahme (=Baseline-Parameter)

Laborparameter	verfügbare Werte von n=405	Median (95% KI)	Erhöhungen (n/%)
ALT [U/l]	310	23 (21;26)	59/19,0%
AST [U/l]	308	37 (34;40)	127/41,2%
AP [U/l]	251	70 (66;76)	36/14,3%
GGT [U/l]	47	40 (34;57)	20/42,6%
g-Bilirubin [mg/dl]	307	0,5 (0,5;0,6)	21/6,8%
LDH [U/l]	294	303 (288;320)	207/70,4%
INR	229	1,1 (1,1;1,2)	86/37,6%
Albumin [g/dl]	191	3,3 (3,3;3,5)	114/59,7%*
Kreatinin [mg/dl]	319	0,97 (0,95;1,0)	113/35,4%
CRP [mg/l]	319	58,0 (47,0;66,6)	283/88,7%
Ferritin [ng/ml]	206	502 (423;615)	154/74,8%
IL-6 [pg/ml]	64	59,0 (37,0;73,1)	61/95,3%
Leukozyten [$10^9/l$]	329	6,4 (6,0;6,7)	36/10,9%
Neutrophile [%]	320	75 (74;77)	153/37,8%
Lymphozyten [%]	314	16 (14;17)	8/2,5%
Thrombozyten [$10^9/l$]	328	205 (192;211)	10/3,05% 45/13,7%*

* Werte unter dem Normbereich

KI = Konfidenzintervall, ALT = Alanin-Aminotransferase, AST = Aspartat-Aminotransferase, AP = alkalische Phosphatase, GGT = Gamma-Glutamyltransferase, g-Bilirubin = gesamt-Bilirubin, LDH = Laktatdehydrogenase, INR = International Normalized Ratio, CRP = C-reaktives Protein, IL-6 = Interleukin-6

In der Studienpopulation war die AST um mehr als das doppelte der ALT erhöht (41,2% vs. 19,0%). Unter den cholestatischen Parametern zeigte sich in 42,6% der erhobenen

GGT-Werte eine Erhöhung. Die Laktatdehydrogenase (LDH) lag in der Studienpopulation mit 303 U/l (95% KI 288;320) oberhalb des oberen Referenzwertes von 260 U/L. Erhöhungen kamen dabei in mehr als 70% vor. Die Entzündungswerte CRP, Ferritin und Interleukin-6 waren ebenfalls auffällig. Das CRP war in fast 90% der erhobenen Werte erhöht. Das Ferritin war dabei in Relation gesehen weniger häufig erhöht (74,8%), lag aber auch im Median oberhalb des oberen geschlechterspezifischen Referenzwertes (303 U/l, 95% KI 288;320). Interleukin-6 lag in der Studienpopulation im Median ebenfalls über dem jeweiligen Normwert von 7,0 pg/ml (59,0 pg/l, 95% KI 37,0;73,1) und wies in über 95% der verfügbaren Werte (n=64) eine Erhöhung auf. Die Lymphozyten wiesen im Median erniedrigte Werte auf (16%, 95% KI 14;17) bei einer unteren Normgrenze von 20%.

4.3.1 Unterschiede in den Baseline-Parametern zwischen den Geschlechtern

Männer und Frauen wiesen in acht Parametern (ALT, AST, gesamt-Bilirubin, INR, Kreatinin, CRP, Ferritin, Thrombozyten) Unterschiede auf. Tabelle 3 zeigt eine übersichtliche Darstellung der Ergebnisse.

Tabelle 3: Vergleich der Baseline-Parametern zwischen den Geschlechtern

Laborparameter	Frauen – Median (95% KI)	Männer – Median (95% KI)	Mann-Whitney-U-Test p-Wert
ALT [U/l]	21 (20;24)	28 (25;32)	<0,001
AST [U/l]	33 (30;38)	40 (38;48)	0,006
g-Bilirubin [mg/dl]	0,5 (0,5;0,6)	0,6 (0,6;0,7)	<0,001
INR	1,1 (1,0;1,1)	1,1 (1,1;1,2)	0,029
Kreatinin [mg/dl]	0,9 (0,9;1,0)	1,0 (1,0;1,1)	<0,001
CRP [g/dl]	37,3 (30,0;49,0)	71,4 (62,2;95,0)	<0,001
Ferritin [ng/ml]	394 (304;474)	763 (577;1080)	<0,001
Thrombozyten [$10^9/l$]	218 (204;234)	186 (173;205)	<0,001

KI = Konfidenzintervall, ALT = Alanin-Aminotransferase, AST = Aspartat-Aminotransferase, g-Bilirubin = gesamt-Bilirubin, INR = International Normalized Ratio, CRP = C-reaktives Protein

Frauen wiesen im Median signifikant niedrigere Werte von ALT (21 U/l, 95% KI 20;24 vs. 28 U/l, 95% KI 25;32) und AST (33 U/l, 95% KI 30;38 vs. 40 U/l, 95% KI 38;48) als Männer auf. Die Mediane lagen im Referenzbereich. Die Werte für das CRP und Ferritin hingegen waren für beide Parameter deutlich über der Normgrenze. Beim CRP wiesen die Frauen erneut signifikant niedrigere Werte auf als Männer (37,3 g/dl, 95% KI 30,0;49,0 vs. 71,4 g/dl, 95% KI 62,2;95,0). Das Ferritin war im Median bei den Frauen ebenfalls niedriger als bei den Männern (394 ng/ml, 95% KI 304;474 vs. 763 ng/ml, 95% KI 577;1080). Die unterschiedlichen Referenzbereiche für Männer und Frauen sind zu beachten.

4.3.2 Unterschiede in den Baseline-Parametern zwischen den Altersklassen

Im Folgenden werden die signifikanten Unterschiede in den Baseline-Parametern der Altersklassen beschrieben. Tabelle 4 zeigt eine übersichtliche Darstellung der Ergebnisse.

Tabelle 4: Vergleich der Baseline-Parameter zwischen den Altersklassen

Laborparameter	Unter 65-Jährige – Median (95% KI)	65-80-Jährige – Median (95% KI)	Mann-Whitney-U-Test p-Wert
ALT [U/l]	26 (24;36)	20 (17;23)	0,002
AST [U/l]	42 (36;50)	31 (28;36)	0,003
INR	1,04 (1,0;1,1)	1,1 (1,1;1,2)	0,005
Albumin [g/dl]	3,8 (3,6;4,0)	3,3 (3,2;3,5)	<0,001
Laborparameter	65-80-Jährige – Median (95% KI)	Über 80-Jährige – Median (95% KI)	Mann-Whitney-U-Test p-Wert
ALT [U/l]	20 (17;23)	27 (22;32)	0,002
AST [U/l]	31 (28;36)	41 (37;48)	0,001
Albumin [g/dl]	3,3 (3,2;3,5)	3,0 (2,9;3,0)	<0,001
LDH [U/l]	273 (253;305)	334 (205;350)	0,005
Laborparameter	Unter 65-Jährige – Median (95% KI)	Über 80-Jährige – Median (95% KI)	Mann-Whitney-U-Test p-Wert

INR	1,0 (1,0;1,1)	1,1 (1,1;1,2)	0,001
Albumin [g/dl]	3,8 (3,6;4,0)	3,0 (2,9;3,3)	<0,001

KI = Konfidenzintervall, ALT = Alanin-Aminotransferase, AST = Aspartat-Aminotransferase, INR = International Normalized Ratio, LDH = Laktatdehydrogenase

Die Gruppen der unter 65 Jahre alten Patient*innen und der 65-80-Jährigen unterschieden sich im Median in den Werten der AST, ALT, INR und im Albumin. Dabei lagen die jeweiligen Werte im Referenzbereich. Lediglich das Albumin der Gruppe der 65-80-Jährigen lag unterhalb des Normbereichs (3,3 g/dl, 95% KI 3,2;3,5), welcher von 3,5-5,3 g/dl reicht. Damit wiesen die 65-80-Jährigen signifikant niedrigere Werte auf als die Jüngeren (3,8 g/dl, 95% KI 3,6;4,0). Auf die verschiedenen Referenzbereiche für Männer und Frauen bei ALT sowie AST ist wieder hinzuweisen.

Die Gruppen der 65-80 Jahre alten Patient*innen und der über 80-Jährigen zeigten Unterschiede in den Medianen der Werte der ALT, AST, des Albumins und zusätzlich in der LDH. Für beide Gruppen lag beim Albumin der Median unterhalb der Normgrenze. Die 65-80-Jährigen hatten dabei höhere Werte als die über 80-Jährigen (3,3 g/dl, 95% KI 3,2;3,5 vs. 3,0 g/dl, 95% KI 2,9;3,0). Die Werte der LDH lagen oberhalb der Obergrenze für beide Gruppen (65-80-Jährige 273 U/L, 95% KI 253;305 vs. 80-Jährige 334 U/L, 95% KI 205;350). Die restlichen Werte befanden sich im Referenzbereich. Bei ALT und AST sind wieder die unterschiedlichen Normbereiche für Frauen und Männer zu beachten.

Zwischen den jungen Patient*innen unter 65 Jahren und den alten Patient*innen über 80 Jahren gab es Unterschiede in der INR und im Albumin. Wie bereits angeführt, lag der Median der Gruppe der Älteren beim Albumin unterhalb des Normbereichs. Die übrigen Werte befanden sich im Referenzbereich.

4.3.3 Unterschiede in den Baseline-Parametern zwischen den Gruppen der Aufenthaltsdauer

Auch die Gruppen mit einer Aufenthaltsdauer von unter zwei Wochen, 2 bis 4 Wochen und über vier Wochen wurden mittels Mann-Whitney-U-Test verglichen. Um eine geordnete Übersicht über die Ergebnisse zu bieten, sind diese in Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 5: Vergleich der Baseline-Parametern zwischen den Gruppen der Aufenthaltsdauer

Laborparameter	Unter 2 Wochen – Median (95% KI)	2-4 Wochen – Median (95% KI)	Mann-Whitney-U-Test p-Wert
ALT [U/l]	25 (23;29)	17 (15;21)	<0,001
AST [U/l]	40 (35;42)	29 (26;36)	0,002
INR	1,1 (1,1;1,1)	1,2 (1,2;1,4)	0,007
Albumin [g/dl]	3,4 (3,3;3,6)	3,2 (3,0;3,4)	0,029
Ferritin [ng/ml]	594 (455;727)	317 (229;577)	0,011
Laborparameter	2-4 Wochen – Median (95% KI)	Über 4 Wochen – Median (95% KI)	Mann-Whitney-U-Test p-Wert
ALT [U/l]	17 (15;21)	26 (23;29)	0,007
AST [U/l]	29 (26;36)	40 (30;50)	0,008
Leukozyten [$10^9/l$]	6,2 (5,7;7,2)	4,9 (4,0;5,8)	0,005
Thrombozyten	209 (187;229)	172 (162;206)	0,038
Laborparameter	Unter 2 Wochen – Median (95% KI)	Über 4 Wochen – Median (95% KI)	Mann-Whitney-U-Test p-Wert
Leukozyten [$10^9/l$]	6,7 (6,3;7,3)	4,9 (4,0;5,8)	<0,001
Neutrophile	75 (74;78)	68 (63;76)	0,042
Lymphozyten [%]	15 (14;17)	19 (17;24)	0,011
Thrombozyten	205 (189;222)	172 (162;206)	0,038

KI = Konfidenzintervall, ALT = Alanin-Aminotransferase, AST = Aspartat-Aminotransferase, INR = International Normalized Ratio

Die Patient*innen, die einen kurzen Aufenthalt von unter zwei Wochen aufwiesen, unterschieden sich im Vergleich zu der Gruppe, die 2 bis 4 Wochen stationär war, in den Werten der ALT, AST, INR, des Albumins sowie Ferritins. Im Albumin und Ferritin gab es Abweichungen vom Normbereich. Hier lagen die Mediane des Albumins der Gruppe mit einer kurzen Aufenthaltsdauer höher als die der Gruppe mit einer mittellangen Aufenthaltsdauer von 2 bis 4 Wochen (3,4 g/dl, 95% KI 3,3;3,6 vs. 3,2 g/dl, 95% KI 3,0;3,4). Beide Mediane befanden sich unterhalb der unteren Normgrenze von 3,5 g/dl.

Das Ferritin der Gruppe mit der kurzen Aufenthaltsdauer von unter zwei Wochen lag im Median signifikant höher als das der Gruppe, welche mittellang stationär war (594 ng/ml, 95% KI 455;727 vs. 317 ng/ml, 95% KI 229;577). Die Referenzbereiche für Mann und Frau waren hier für beide Gruppen überschritten. Die Werte der übrigen Parameter ALT, AST und INR lagen innerhalb der Referenzbereiche. Auf die unterschiedlichen Normwerte für Frauen und Männer der entsprechenden Laborparameter wird wieder hingewiesen.

Patient*innen mit einem 2- bis 4-wöchigen und über 4-wöchigen Aufenthalt in der Klinik hatten unterschiedliche Werte in der ALT, AST, den Leukozyten und Thrombozyten zu verzeichnen. Hier wurde kein entsprechender Normbereich durch die Mediane unter- oder überschritten. Für ALT und AST sind die geschlechterspezifischen Werte zu beachten.

Patient*innen mit einer unter 2-wöchigen und über 4-wöchigen Aufenthaltsdauer zeigten hingegen signifikante Unterschiede im Blutbild. Die Leukozyten, Lymphozyten, neutrophilen Granulozyten sowie Thrombozyten waren verschieden. Dabei lagen alle Mediane im entsprechenden Referenzbereich bis auf die der Lymphozyten. Hier zeigten sich für beide Gruppen Werte unterhalb des Normbereichs und damit eine Lymphozytopenie. Patient*innen mit einer unter 2-wöchigen Hospitalisierung hatten dabei im Median signifikant niedrigere Werte (15%, 95% KI 14;17) als die mit einem über 4-wöchigen Aufenthalt (19%, 95% KI 17;24).

4.4 Basisdaten einer Leberschädigung vs. keiner Leberschädigung

Von 396 Patient*innen hatten 226 (57,1%) mindestens eine Leberwerterhöhung im gesamten Verlauf. Davon hatten 178 (78,8%) eine unter 2-/3-fache Erhöhung zu verzeichnen und 48 (21,2%) eine Erhöhung, welche als signifikanter Leberzellschaden klassifiziert werden konnte (über 2-/3-fache Erhöhung). Die AST war bei mehr als doppelt so vielen Patient*innen erhöht als die ALT (n=114, 37,0% vs. n=49, 15,8%). Die GGT wurde nur bei 47 (11,6%) der Patient*innen initial gemessen. Bei mehr als einem Drittel (34,0%) dieser Patient*innen fand sich eine Erhöhung. In 8,4% fand sich eine über 3-fache Erhöhung des GGT-Wertes und somit ein signifikanter Leberzellschaden. Zwischen Männern und Frauen gab es keinen signifikanten Unterschied in der Häufigkeit eines signifikanten Leberzellschadens (Exakter Test nach Fisher, p=0,284). Gleiches gilt für die Altersklassen (Chi-Quadrat-Test, p=0,112) sowie die gruppierte Aufenthaltsdauer (Chi

Quadrat-Test, $p=0,688$).

In Tabelle 6 sind die verfügbaren Werte der Baseline-Parameter für die Leberschädigung mit den jeweiligen Häufigkeiten aufgelistet.

Tabelle 6: Häufigkeiten der Leberschädigung in den Baseline-Parametern

	Verfügbare Werte von n=405	Leberschädigung (n/%)	Signifikanter Leberzellschaden (n/%)
ALT	310	49/15,8%	10/3,2%
AST	308	114/37,0%	13/4,2%
AP	251	32/12,7%	4/1,6%
GGT	47	16/34,0%	4/8,5%
g-Bilirubin	307	20/6,5%	1/0,3%

signifikanter Leberzellschaden = über 3-fache Erhöhung von ALT, AST oder GGT und/oder eine über 2-fache Erhöhung von AP oder g-Bilirubin

ALT = Alanin-Aminotransferase, AST = Aspartat-Aminotransferase, AP = alkalische Phosphatase, GGT = Gamma-Glutamyltransferase, g-Bilirubin = gesamt-Bilirubin

Bei der Aufnahme zeigten 51 (12,6%) Patient*innen ein hepatozelluläres Muster. Während des stationären Aufenthaltes wiesen 98 (24,2%) Patient*innen mindestens einmal ein hepatozelluläres Muster auf. Ebenfalls 51 (12,6%) Patient*innen zeigten beim ersten Laborzeitpunkt ein cholestatisches Muster. Im gesamten Verlauf waren es doppelt so viele ($n=102$, 25,2%). Zu Beginn wiesen 28 (6,9%) Patient*innen ein gemischtes Muster auf. 70 (17,3%) Personen zeigten dann im gesamten Verlauf mindestens einmal ein gemischtes Muster.

Von 307 verfügbaren Werten erfüllte in dieser Studie nur ein*e (0,2%) Patient*in initial die Definition einer Leberfunktionsstörung mit einem gesamt-Bilirubin von $>3,00$ mg/dl. Zu dem zweiten Laborzeitpunkt (Tag 3-5 nach Hospitalisierung) erfüllte kein*e Patient*in die Bedingung und zum dritten Zeitpunkt gab es von 166 verfügbaren Werten ebenfalls nur eine Person (0,6%), bei der die Definition zutraf. Eine weitere statistische Auswertung war deshalb nicht möglich.

Insgesamt hatten 37 (9,2%) der Patient*innen eine bereits vorbekannte Lebererkrankung. Davon hatten sieben (1,7%) eine Leberzirrhose, zwei (0,5%) eine Hepatitis, 14 (3,5%) eine Steatosis hepatis, zwölf (3,0%) einen (in den Diagnosen nicht näher definierten)

Leberparenchymschaden und zwei (0,5%) Lebermetastasen (siehe Abbildung 7). Keiner dieser Patient*innen hatte bei Aufnahme Zeichen eines signifikanten Leberzellschadens. Auch wurden in der Kohorte keine Fälle von akutem oder akut auf chronischem Leberversagen dokumentiert.

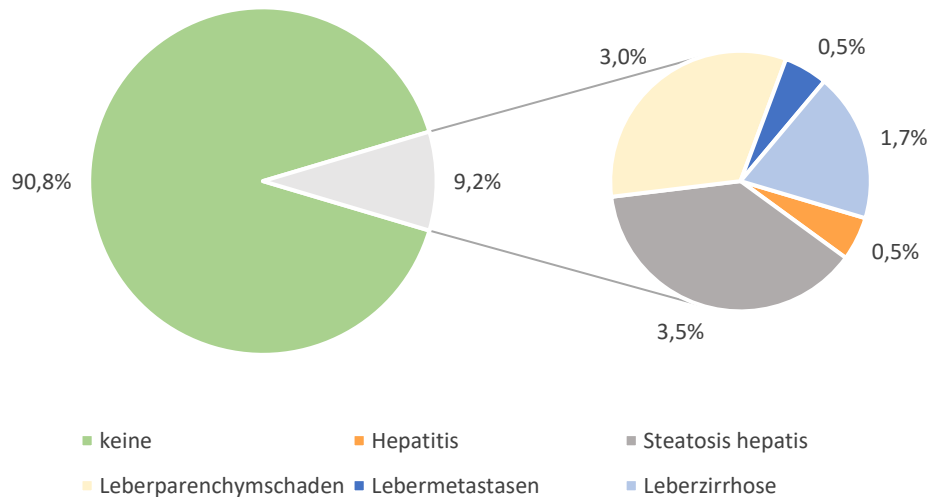


Abbildung 7: prozentuale Anteile der Lebererkrankungen in der Studienpopulation (n=405)

4.5 Unterschiede zwischen Überlebenden und Verstorbenen

Nachfolgend sind in Tabelle 7 die Laborparameter zu Beginn des stationären Aufenthaltes von Überlebenden und Verstorbenen aufgelistet.

Tabelle 7: Vergleich der Baseline-Parameter zwischen Überlebenden und Verstorbenen

	Verfügbare Werte von n=405	Überlebende – Median (95% KI)	Verfügbare Werte von n=405	Verstorbene – Median (95% KI)
ALT	228	24 (22;27)	82	21 (17;28)
AST	225	38 (35;42)	83	33 (31;38)
AP	176	72 (67;77)	75	67 (63;81)
GGT	38	42 (36;58)	9	35 (34;84)
g-Bilirubin	225	0,5 (0,5;0,6)	82	0,5 (0,5;0,6)
LDH	212	306 (285;336)	82	294 (263;321)

INR	170	1,1 (1,1;1,2)	59	1,1 (1,1;1,2)
Albumin	136	3,3 (3,3;3,5)	55	3,3 (3,2;3,5)
Kreatinin	233	0,96 (0,92;1,0)	86	1,0 (1,0;1,1)
CRP	234	57,9 (46,2;67,0)	85	61,0 (38,0;85,0)
Ferritin	142	490 (383;668)	64	574 (390;650)
IL-6	56	59,0 (36,4;73,1)	8	65,5 (34,3;121,0)
Leukozyten	240	6,3 (5,8;6,7)	89	6,6 (5,9;7,3)
Neutrophile Granulozyten	232	75 (74;78)	88	75 (72;77)
Lymphozyten	231	15 (14;17)	83	16 (15;20)
Thrombozyten	240	205 (189;213)	88	198 (184;230)

KI = Konfidenzintervall, ALT = Alanin-Aminotransferase, AST = Aspartat-Aminotransferase, AP = alkalische Phosphatase, GGT = Gamma-Glutamyltransferase, g-Bilirubin = gesamt-Bilirubin, LDH = Laktatdehydrogenase, INR = International Normalized Ratio, CRP = C-reaktives Protein, IL-6 = Interleukin-6

Zum Zeitpunkt der Aufnahme zeigten Verstorbene einen signifikanten Unterschied in der INR im Vergleich zu den Überlebenden (n=59, Median 1,1, 95% KI 1,1;1,2 vs. n=170, Median 1,1, 95% KI 1,1;1,2, Mann-Whitney-U-Test, p=0,018), auch wenn beide Gruppen die gleichen Mediane aufwiesen.

Der Chi-Quadrat-Test für Patient*innen mit und ohne signifikanten Leberzellschaden ergab keinen statistischen Zusammenhang hinsichtlich der Mortalität (p=0,324).

Bestand bei Aufnahme im Labor ein hepatozelluläres Muster, gibt es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Überlebenden und verstorbenen (Chi-Quadrat-Test, p=0,992). Lag nicht nur initial, sondern auch im Verlauf ein hepatozelluläres Muster vor, gab es auch keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen (Chi-Quadrat-Test, p=0,774). Für das cholestatische Muster gilt gleiches. Sowohl für ein initial als auch ein im Verlauf aufgetretenes cholestatisches Muster ergab sich kein signifikantes Ergebnis (Chi-Quadrat-Test, p=0,172 vs. Chi-Quadrat-Test, p=6,10). Auch für das gemischte Muster gilt, dass kein statistisch signifikanter Zusammenhang für das Vorliegen bei der Aufnahme (Exakter Test nach Fisher, p=0,499) oder im Verlauf (Chi-Quadrat-Test, p=0,586) zwischen den Überlebenden und Verstorbenen besteht.

Insgesamt 16 (43,2%) der Patient*innen mit Lebererkrankungen (n=37) sind

verstorben. Dabei sind sie signifikant häufiger verstorben als Patient*innen ohne Lebererkrankungen (n=87, 23,6%, Exakter Test nach Fisher, p=0,016).

4.6 Multivariate Analysen - Einfluss auf das Outcome

4.6.1 Univariate Cox-Regressionsanalysen

In Tabelle 8 sind die univariaten Cox-Regressionsanalysen der Baseline-Parameter sowie des Alters und Geschlechts dargestellt. Demnach zeigte sich als einzige Variable des ersten Laborzeitpunktes INR als statistisch signifikant (p=0,045). Auch das Alter (p=0,101) und das Geschlecht (p=0,905) erfüllten die Kriterien für eine Aufnahme in das multivariate Modell nicht.

Tabelle 8: Univariate Cox-Regressionsanalysen der Baseline-Parameter, dem Alter und dem Geschlecht (p-Wert <0,10)

	Verfügbare Werte von	p-Wert	HR (95% KI)
Alter	103	0,101	1,018 (0,997;1,040)
Geschlecht	103	0,905	1,024 (0,693;1,515)
ALT	85	0,217	0,993 (0,982;1,004)
AST	85	0,991	1,000 (0,992;1,008)
AP	67	0,553	0,999 (0,994;1,003)
GGT	13	0,869	1,000 (0,995;1,004)
g-Bilirubin	83	0,787	0,926 (0,532;1,614)
LDH	80	0,514	1,000 (0,999;1,002)
INR	59	0,045	0,690 (0,481;0,992)
Albumin	56	0,158	0,727 (0,466;1,132)
Kreatinin	86	0,270	1,095 (0,932;1,286)
CRP	86	0,170	1,002 (0,999;1,004)
Ferritin	57	0,918	1,000 (1,000;1,000)
IL-6	17	0,529	1,001 (0,999;1,002)
Leukozyten	89	0,330	0,978 (0,936;1,023)

Neutrophile Granulozyten	29	0,863	0,998 (0,979;1,018)
Lymphozyten	26	0,836	1,002 (0,980;1,026)
Thrombozyten	88	0,673	1,001 (0,998;1,003)

HR = Hazard Ratio, KI = Konfidenzintervall, ALT = Alanin-Aminotransferase, AST = Aspartat-Aminotransferase, AP = alkalische Phosphatase, GGT = Gamma-Glutamyltransferase, g-Bilirubin = gesamt-Bilirubin, LDH = Laktatdehydrogenase, INR = International Normalized Ratio, CRP = C-reaktives Protein, IL-6 = Interleukin-6

Aus dem zweiten Laborzeitpunkt (Tag 3-5 nach Hospitalisierung) zeigten sich in der univariaten Cox-Regressionsanalyse die AST (n=45, HR=1,005, 95% KI 1,000;1,009, p=0,029), LDH (n=52, HR=1,001, 95% KI 1,000;1,002, p=0,020), das Albumin (n=23, HR=2,396, 95% KI 0,889;6,457, p= 0,084) sowie das IL-6 (n=17, HR=1,000, 95% KI 1,000;1,001, p=0,049) statistisch signifikant.

Unter den Parameter des dritten Laborzeitpunktes (Tag 6-8 nach Hospitalisierung) zeigte sich nur das Kreatinin (n=63, HR=1,205, 95% KI 0,973;1,491, p=0,087) als statistisch signifikant.

Wie bereits in den Methoden beschrieben, wurden die Laborparameter anschließend anhand der Normbereiche in kategoriale Variablen umgewandelt, um weitere Prädiktoren ausfindig machen zu können. Hier ergab sich kein Baseline-Parameter als statistisch signifikant. Lediglich aus dem zweiten Laborzeitpunkt (Tag 3-5 nach Hospitalisierung) war erneut AST (n=45, HR=1,672, 95% KI 0,909;3,076, p=0,098) signifikant sowie die neutrophilen Granulozyten (n=68, HR=1,569, 95% KI 0,938;2,626, p=0,086). Aus dem dritten Laborzeitpunkt (Tag 6-8 nach Hospitalisierung) zeigte sich das Kreatinin (n=63, HR=1,809, 95% KI 1,070;3,060, p=0,027) ein weiteres Mal statistisch signifikant.

4.6.2 AUC-Analysen und Youden-Indices der Baseline-Parameter

Um weitere mögliche Prädiktoren ausfindig zu machen, wurde die Entscheidung zur Durchführung einer receiver operating characteristic-Analyse getroffen, um anschließend über den Youden-Index optimierte Cut-Off-Werte für die Mortalitätsprädiktion festzulegen. Die Auswertung beschränkt sich auf die Baseline-Parameter.

In Tabelle 9 sind die signifikanten Parameter mit dem nach dem Youden-Index optimalen

Cut-Off-Wert aufgelistet.

Tabelle 9: statistisch signifikante Laborparameter der AUC-Analyse mit den neu definierten Cut-Off-Werten

Laborparameter	AUC-Wert (95% KI)	p-Wert	neuer Cut-Off-Wert
Albumin	0,366 (0,277;0,455)	0,004	2,15 g/dl
Kreatinin	0,662 (0,592;0,732)	<0,001	Männlich: 1,34 mg/dl Weiblich: 1,00 mg/dl
CRP	0,613 (0,546;0,680)	0,002	42,5 mg/l
IL-6	0,782 (0,648;0,915)	0,001	175,5 pg/ml
Neutrophile Granulozyten	0,614 (0,545;0,683)	0,002	82%
Lymphozyten	0,415 (0,345;0,485)	0,019	2%

AUC = Area Under the Curve, CRP = C-reaktives Protein, IL-6 = Interleukin-6

4.6.3 Univariate Cox-Regressionsanalysen mit den neuen Cut-Off-Werten

Erneut wurde eine univariate Cox-Regressionsanalyse mit den optimierten Cut-Off-Werten durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 10 abgebildet.

Tabelle 10: univariate Cox-Regression der Baseline-Parameter mit den neuen Cut-Off-Werten

Laborparameter	Verfügbare Werte	p-Wert	HR (95% KI)
Albumin	56	0,007	0,036 (0,003;0,401)
Kreatinin	86	0,404	1,200 (0,782;1,839)
CRP	86	0,124	1,462 (0,901;2,371)
IL-6	17	0,474	0,676 (0,231;1,975)
Neutrophile Granulozyten	88	0,787	1,064 (0,680;1,664)
Lymphozyten	87	0,555	0,550 (0,075;4,009)

HR = Hazard Ratio, CRP = C-reaktives Protein, IL-6 = Interleukin-6

Demnach zeigt sich nur das Albumin (HR=0,036, 95% KI 0,003;0,401, p=0,007) als Parameter mit prädiktivem Wert. Mit einem signifikanten AUC-Wert von 0,366 (p=0,004) ergab sich somit eine höhere Mortalität für Patient*innen, die zu Beginn des stationären

Aufenthaltes niedrigere Albuminwerte als 2,15 g/dl aufwiesen.

5 Diskussion

In der vorliegenden Studie wurde mittels retrospektiver Datenanalyse der Einfluss von COVID-19 auf die Leber untersucht. Dabei wurde das Augenmerk auf die Häufigkeit, Art und das Outcome einer Leberschädigung und von Lebererkrankungen bei COVID-19 gelegt. In der Studienpopulation wurden die Häufigkeiten erhöhter Leberwerte festgehalten, auftretende Schädigungsmuster untersucht sowie die Mortalität für das Outcome bewertet. Dazu wurden von SARS-CoV-2-positiven Patient*innen Basisdaten wie das Geschlecht, Alter, die Krankenhausaufenthaltsdauer, vorbestehende Lebererkrankungen, und ob ein letaler Ausgang vorlag oder nicht, festgehalten. Zusätzlich wurde eine Reihe von Laborparametern untersucht, die bei der stationären Aufnahme (Baseline-Parameter) erhoben wurden, um mögliche Prädiktoren für das Outcome ausfindig zu machen.

Im Folgenden werden die Ergebnisse dieser Arbeit zusammengefasst und mit der aktuellen Studienlage diskutiert.

5.1 Basisdaten der Studienpopulation

Von den 405 inkludierten Patient*innen waren 214 weiblich (52,8%). Das mediane Alter der Studienpopulation lag bei 76 Jahren (95% KI 75;78 Jahre), wobei Frauen signifikant älter waren als Männer (79 Jahre, 95% KI 77;81 Jahre vs. 74 Jahre, 95% KI 72;76 Jahre). Im Median betrug die Aufenthaltsdauer zwölf Tage (95% KI 12;14 Tage). Die meisten Patient*innen (n=230, 56,7%) hatten eine Aufenthaltsdauer von unter zwei Wochen. Ein höheres Alter der Patient*innen korrelierte signifikant mit einer längeren Aufenthaltsdauer. Insgesamt sind 103 Patient*innen (25,4%) der Studienpopulation verstorben. Hierbei war das Alter der Verstorbenen signifikant höher als das Alter der Überlebenden (80 Jahre, 95% KI 80;84 vs. 74 Jahre, 95% KI 72;76). Es sind mehr Männer (52,4%) als Frauen verstorben. Eine statistische Signifikanz lag hier jedoch nicht vor.

Verschiedene Studien zeigen, dass ein höheres Alter mit einem schwerwiegenderen Krankheitsverlauf von COVID-19 korreliert (39, 56, 57), was ein Grund für den längeren

Krankenhausaufenthalt sein könnte. Behandelnde Ärzt*innen möchten möglicherweise auch nicht das Risiko einer frühzeitigen Entlassung eingehen. Zudem beschreiben Wolff et al., dass das Immunsystem mit dem Alter schwächer wird (57), weshalb möglicherweise auch eine längere Zeit für die Bekämpfung einer Infektion benötigt wird. In der vorliegenden Studienpopulation ist etwa ein Viertel der Patient*innen gestorben. Dessie und Zewotir beschreiben in ihrer Metaanalyse und ihrem Review, mit einer Gesamtzahl von über 400 000 inkludierten Patient*innen, eine Mortalität von etwa 18% (58), während Zhang et al. eine Mortalität von etwa 2% angeben (38). Die Mortalität variiert in der Literatur, wobei auch geographische Unterschiede vorhanden sind. Eine unterschiedliche Altersverteilung in der jeweiligen Bevölkerung, verschiedene vorherrschende Varianten von SARS-CoV-2, genetische Hintergründe (59), der Einsatz von Impfungen (37), jahreszeitliche Einflüsse und Komorbiditäten sind möglicherweise dafür ursächlich. In der vorliegenden Kohorte verstarben mehr Männer (52,4%) als Frauen, wobei eine statistische Signifikanz nicht nachgewiesen werden konnte. Trotzdem wird in mehreren Studien das männliche Geschlecht als Risikofaktor für einen schwerwiegenderen COVID-19-Verlauf genannt und soll auch mit einer höheren Mortalität einhergehen (57, 60).

5.2 Basisdaten der Laborparameter

Bei der Betrachtung der einzelnen Laborparameter, die in dieser Arbeit untersucht wurden, zeigten sich in den Leberwerten vermehrt Werte oberhalb der Normgrenzen bei ALT, AST und GGT. Die AP (n=36, 14,3%) und das gesamt-Bilirubin (n=21, 6,8%) schienen eine eher untergeordnete Rolle zu spielen. Eine Erhöhung in den ALT-Werten zeigten 19% der Studienpopulation (n=59), während die AST-Werte bei mehr als doppelt so vielen Patient*innen (n=127, 41%) erhöht waren. Bei gleichen Referenzwerten waren die Werte von AST im Median höher als bei ALT (37 U/l, 95% KI 34;40 vs. 23 U/l, 95% KI 21;26). Fu et al. berichten in ihrer retrospektiven Studie mit 482 Patient*innen von erhöhten Werten der ALT in 19,9% der Fälle und der AST in 20,3% der Fälle (61). Ding et al. berichten bei 2073 Patient*innen von erhöhten ALT-Werten in 24,3% und erhöhten AST-Werten von 26,2% (62). Dass im Vergleich zu den anderen beiden Studien in der vorliegenden Arbeit deutlich höhere AST- als ALT-Werte bei Aufnahme der Patient*innen vorlagen, könnte mit dem unterschiedlich hohen medianen Alter der Studienpopulationen zusammenhängen. Während in der vorliegenden Studie das mediane Alter bei 76 Jahren

lag, war die Studienpopulation von Fu et al. im Median 57 Jahre alt, während die von Ding et al. im Median 62 Jahre alt war. Des Weiteren liegen bei einem höheren Patient*innenalter auch mehr Komorbiditäten vor. Da sich AST auch in Myokardzellen, in den Nieren und in den Muskelzellen befindet, können entsprechende Vorerkrankungen für höhere AST-Werte verantwortlich sein. Eine GGT-Wert-Erhöhung lag in 42,6% (n=20) mit einem Median von 40 U/l (95% KI 34;57) vor. Die Häufigkeit von GGT-Erhöhlungen bei stationärer Aufnahme variiert in der Literatur. Werte von 9% bis 34% (62-65) werden beschrieben. Die Variabilität liegt womöglich an unterschiedlich definierten Cut-Off-Werten für den oberen Grenzwert des Referenzbereichs. Auch wurden nicht immer die unterschiedlichen Referenzbereiche für Männer und Frauen beachtet. Die LDH war in mehr als 70% der Fälle (n= 207) erhöht und lag im Median oberhalb der Normgrenze (303 U/l 95% KI 288;320). In vielen Studien wurde bereits über eine LDH-Erhöhung im Rahmen von COVID-19 berichtet (39, 61, 66). Als Marker für den Zelluntergang, könnten hohe LDH-Werte zeigen, dass wichtige Organe wie die Leber, Niere und das Herz bei COVID-19 in Mitleidenschaft gezogen werden. Die Laborparameter CRP, Ferritin und Interleukin-6 waren in dieser Studienpopulation häufig und deutlich erhöht, während die Leukozytenzahl im Median im Normbereich lag ($6,4 \times 10^9/l$ 95% KI 6,0;6,7) und weniger häufig erhöht gewesen ist (n=36, 10,9%). Das CRP lag in etwa 90% der erhobenen Werte über der Norm. Das Ferritin ist dabei in Relation gesehen weniger häufig erhöht gewesen (74,8%), lag aber sowohl für Frauen (140 ng/ml) als auch für Männer (360 ng/ml) im Median oberhalb des Referenzwertes (502 ng/ml, 95% KI 423;615). Interleukin-6 lag in der Studienpopulation im Median ebenfalls über dem Normwert von 7,0 pg/ml (59,0 pg/l, 95% KI 37,0;73,1) und wies in 95% (n=61) der Fälle eine Erhöhung auf. Auch hier berichten einige Studien von auffälligen Werten der eben genannten Laborparameter (39, 67, 68). Bei CRP, Ferritin und Interleukin-6 handelt es sich um Entzündungsmediatoren. CRP ist dabei ein Akut-Phase-Protein, was von der Leber bei Entzündungszuständen freigesetzt wird (69). Gleiches gilt für Ferritin, was weitere Reaktionen des Immunsystems fördert. Interleukin-6 fördert dabei die Synthese der Akut-Phase-Proteine (70). Somit ist naheliegend, dass bei einer Infektion, wie mit SARS-CoV-2, erhöhte Interleukin-6-Werte auftreten und als Reaktion darauf erhöhte CRP- und Ferritinwerte. Die Lymphozyten wiesen in dieser Studie im Median erniedrigte Werte auf (16%, 95% KI 14;17) und zeigten damit eine Lymphozytopenie. Dabei waren allerdings nur 8 (2,5%) von 314 verfügbaren Werten unterhalb der Normgrenze. Dass Lymphozytopenien bei COVID-19 auftreten,

deckt sich mit den Ergebnissen einiger Studien (50, 64, 67, 71). Die Häufigkeit liegt aber deutlich höher als in dieser Studie. Alqahtani und Schattenberg beschreiben, dass in 63-70% eine Lymphozytopenie bei stationärer Aufnahme beobachtet wird (50). Auch Yang et al. berichten von Lymphozytopenien, die vor allem in schwer kranken Patient*innen (80%) zu beobachten sind (72). Ein möglicher Mechanismus, der dazu beiträgt, ist die Destruktion der Lymphozyten durch die Invasion von SARS-CoV-2.

5.3 Unterschiede in den Baseline-Parametern zwischen den Geschlechtern

Zwischen Männern und Frauen gab es in den Baseline-Parametern einige Unterschiede. Im Folgenden wird auf die Wichtigsten eingegangen. Frauen wiesen im Median signifikant niedrigere Werte von ALT (21 U/l, 95% KI 20;24 vs. 28 U/l, 95% KI 25;32), AST (33 U/l, 95% KI 30;38 vs. 40 U/l, 95% KI 38;48), CRP (37,3 mg/l, 95% KI 30,0;49,0 vs. 71,4 mg/l, 95% KI 62,2;95,0) und Ferritin (394 ng/ml, 95% KI 304;474 vs. 763 ng/ml, 95% KI 577;1080) auf. Die Mediane der Parameter CRP und Ferritin lagen für beide Geschlechter außerhalb des Referenzbereichs.

In den Werten der AST und ALT zeigten bei Fu et al. Männer und Frauen keine signifikanten Unterschiede ($p=0,136$)(61). Yoshida et al. berichten hingegen in ihren Studien von signifikant höheren Werten der Männer bei den Leberwerten ALT und AST (88 U/l vs. 54 U/l und 88 U/l vs. 47 U/l). Auch wiesen Männer häufiger höhere Ferritinwerte auf. Diese Erkenntnis deckt sich mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit. Bei einer untersuchten Studienpopulation von über 574 000 Patient*innen ergaben sich für Frauen im Median Ferritinwerte von 331 ng/ml, während Männer im Median Werte von 643 ng/ml aufwiesen. Trotz allem wiesen Frauen eine höhere Mortalität durch erhöhte Ferritinwerte bei COVID-19 auf sowie ein höheres Risiko für einen schwerwiegenderen Verlauf bei erhöhten Ferritin- und CRP-Werten (69, 73). Das CRP war hingegen in einer der Studien von Yoshida et al. bei Frauen und Männern etwa ähnlich erhöht (69), während eine andere Studie höhere Blutwerte bei Männern beschreibt (74).

Die unterschiedlichen Angaben in aktuellen Studien zeigen, dass weitere Untersuchungen sinnvoll wären, um die genauen Unterschiede zwischen Männern und Frauen bei COVID-19 auszumachen. Somit wären geschlechterspezifische Prädiktionen des Verlaufs und

Outcomes möglich, genauso wie eine gezielte geschlechterspezifische Therapie. Immunologische und hormonelle Zusammenhänge sind als Gründe für die Unterschiede denkbar. Wie bereits im theoretischen Teil beschrieben, weisen Männer ein schwächeres Immunsystem und eine andere hormonelle Ausgangslage auf (19, 38).

5.4 Unterschiede einer Leberschädigung vs. keiner Leberschädigung

In der vorliegenden Studienpopulation waren Leberschädigungen häufig. Insgesamt 51% zeigten bei der stationären Aufnahme eine Leberschädigung, während etwa 11% einen signifikanten Leberzellschaden aufwiesen. Etwa 57% wiesen mindestens eine Leberwerterhöhung im gesamten Krankenhausaufenthalt auf, wovon 79% eine Leberschädigung und etwa 11% einen signifikanten Leberzellschaden zeigten. Fu et al. beschreiben, dass bei stationärer Aufnahme in ihrer Kohorte mit 482 Patient*innen 29,5% Leberwertveränderungen aufwiesen (61). In einem Review von Xu et al. wird eine Leberschädigung in etwa 15-53% der Fälle angegeben (75), während eine weitere Studie Werte von 14-75% angibt (64). Die Angaben in der Literatur variieren also stark. Mögliche Gründe dafür sind das Fehlen einer einheitlichen Definition für einen Leberschaden, unterschiedliche Normwerte für die Laborparameter, variierende Prävalenzen von Leber- und anderen Begleiterkrankungen in den Studienpopulationen, genetische Faktoren und verschiedene Lebensstile.

Die AST-Werte (n=114, 37,0%) waren in dieser Studie um mehr als das Doppelte der ALT-Werte erhöht (n=49, 15,8%). Von über 300 verfügbaren Werten von Bilirubin erfüllten interessanterweise nur 6,5% (n=20) die Definition dieser Studie für eine Leberschädigung. Bei Fu et al. kamen Erhöhungen in der ALT- und AST etwa gleich häufig vor (67,7% vs. 69,0%). Sie beschreiben, dass Patient*innen mit Erhöhungen der AST in ihrer Studie schwerwiegendere Verläufe und eine höhere Mortalität aufwiesen (61). Da die Mortalität in dieser Studie mit 25,4% relativ hoch ist, könnte das ein Hinweis auf schwerwiegendere Krankheitsverläufe sein. Die AST kommt nicht nur in der Leber, sondern auch im Herzen, den Muskeln und Nieren vor. Bei Schäden an diesen Organen, durch beispielsweise einen schwerwiegenderen Krankheitsverlauf, erhöhen sich die AST-Spiegel. Nicht außer Acht gelassen werden dürfen dabei Begleiterkrankungen der Patient*innen an vor allem Herz und Nieren. In dieser Studie konnte AST aber nicht in Zusammenhang mit einer höheren Mortalität gebracht werden.

Am häufigsten zeigte sich bei der stationären Aufnahme ein hepatozelluläres (17%), gefolgt von einem cholestatischen Schädigungsmuster (13%). Das gemischte Muster kam am wenigsten häufig vor (7%). Eine Leberfunktionsstörung trat nur bei einer Person auf (n=307, 0,2%). Lebervorerkrankungen kamen bei 37 Patient*innen (9,2%) vor, die bei Aufnahme keinen signifikanten Leberzellschaden aufwiesen. Piano et al. geben in ihrer retrospektiven Multicenterstudie in 56% der Patient*innen hepatozelluläre, in 24% cholestatische und in 19% gemischte Schädigungsmuster der Leber an. Des Weiteren beschreiben sie, dass Patient*innen mit einem gemischten Schädigungsmuster ein höheres Risiko für eine intensivmedizinische Behandlung oder den Tod aufwiesen (64). Eine weitere Studie beschreibt, dass das cholestatische und gemischte Muster mit einer höheren Mortalität einhergingen (44). In der vorliegenden Studie konnte keines der Schädigungsmuster mit der Mortalität in Zusammenhang gebracht werden. Wieder könnten unterschiedliche Definitionen der Muster und unterschiedliche Fallzahlen die Variationen in den Angaben erklären.

Sarin et al. beschreiben, dass Patient*innen mit chronischen Lebererkrankungen und zusätzlichen Begleiterkrankungen, wie Fettleibigkeit oder Diabetes, ein höheres Risiko für einen Leberzellschaden durch COVID-19 aufweisen (54). Andere Studien belegen, dass das Vorliegen einer Lebervorerkrankung ein höheres Risiko für eine zusätzliche Leberschädigung im Rahmen von COVID-19 mit sich bringt. Daraus resultiert die erhöhte Mortalität für Betroffene mit chronischen Lebererkrankungen (50), die in dieser Studienpopulation ebenfalls nachgewiesen werden konnte. Dass es bei vorbestehenden Lebererkrankungen im Rahmen von COVID-19 zu einem erhöhten Risiko einer Leberschädigung kommt, kann womöglich auf die erhöhte ACE2-Expression der Leberzellen zurückgeführt werden. Eine Infektion der Zellen durch SARS-CoV-2 ist dadurch leichter möglich. Zusätzlich weisen chronisch kranke Patient*innen einen erhöhten proinflammatorischen Status auf, wodurch im Rahmen einer Infektion leichter Schäden ausgelöst werden können. Dabei sollte der Medikamenteneinsatz bei einer SARS-CoV-2-Infektion vor allem bei chronisch Leberkranken durch Studien genauer untersucht werden, um eine zusätzliche Leberschädigung zu vermeiden.

5.5 Einfluss auf das Outcome

Zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme war der INR-Wert der einzige Laborparameter, der einen signifikanten Unterschied zwischen Überlebenden und Verstorbenen zeigte. Die Mediane beider Gruppen waren identisch (n=59, Median: 1,1, 95% KI 1,1;1,2 vs. n=170, Median:1,1, 95% KI 1,1;1,2, Mann-Whitney-U-Test, p=0,018), was auf die unterschiedliche Varianz der beiden Gruppen zurückgeführt werden kann. Patient*innen mit einem signifikanten Leberzellschaden sind nicht häufiger verstorben als Patient*innen ohne einen entsprechenden Schaden (p=0,324). In der univariaten Cox-Regressionsanalyse zeigte sich keiner der untersuchten Leberwerte (ALT, AST, GGT, AP und gesamt-Bilirubin) als geeigneter Faktor für eine Prädiktion des Outcomes im Rahmen von COVID-19. Durch die übrigen Laborparameter konnte in dieser Studienpopulation ebenfalls keine Aussage über das Outcome getroffen werden. Nach Adjustierung der Cut-Off-Werte, zeigte sich in der Cox-Regressionsanalyse als einziger Laborparameter nur das Albumin (HR=0,036, 95% KI 0,003;0,401, p=0,007) von prädiktiver Natur. Der optimale Cut-Off-Wert lag bei 2,15 g/dl. Demnach war das Risiko für Patient*innen zu versterben höher, wenn zu Beginn des stationären Aufenthaltes die Albuminwerte unter 2,15 g/dl lagen.

Mittlerweile gibt es viele Studien, die das Outcome bei einer Leberschädigung im Rahmen von COVID-19 untersuchten. Ou et al. beschreiben in ihrer Metaanalyse, dass Verstorbene signifikant höhere Werte unter anderem in den Parametern der ALT und AST aufwiesen (56). Während andere Studien erhöhte AST-Werte auch mit einer höheren Mortalität in Verbindung bringen (39, 62). Auch von einem erhöhten Risiko bei einer Erhöhung der GGT oder AP wird berichtet (62), allerdings sind diese Parameter in anderen Studien nicht häufig genannt, sodass sie eine eher untergeordnete Rolle für die Vorhersage des Outcomes bei COVID-19 spielen müssen. Ding et al. beschreiben sogar, dass Änderungen der AP oder des Bilirubins eher nicht üblich sind (62). Niedrige Albuminwerte zu Beginn des Krankenhausaufenthaltes korrelieren laut Yang et al. stark mit dem Tod (76), wobei sie bei akuten Erkrankungen nicht als Leberparameter gesehen werden können, sondern als negatives Akut-Phase-Protein. Als mögliche Mechanismen für die niedrigeren Albuminspiegel nennen sie unter anderem eine verringerte gastrointestinale Absorption, den Verlust über mikropilläre Leckagen bei Entzündungszuständen sowie dadurch ausgelöste Nierenfiltrationsstörungen (76). Qin et al. nennen den De-Ritis-Quotienten (AST/ALT Ratio) in ihrer retrospektiven Studie mit einer Studienpopulation von 555 Patient*innen als weiteren Prädiktor für die Entwicklung eines schweren Verlaufs und

einer erhöhten Mortalität. Werte von $\geq 1,38$ bei einer stationären Aufnahme erhöhen dabei das Risiko (77).

Chronische Lebererkrankungen werden ebenfalls mit einer höheren Mortalität assoziiert. 2-11% weisen eine chronische Lebererkrankung auf (39, 62). Dieses Ergebnis konnte in der vorliegenden Arbeit bestätigt werden. Hier wiesen 9% eine Lebererkrankung auf und waren ebenfalls einem höheren Risiko zu versterben ausgesetzt. Betroffene können eher einen schwerwiegenderen Verlauf entwickeln. Das CRS, ein Multiorganversagen oder ein Acute Respiratory Distress Syndrome können dabei die Folgen sein, welche zu einer höheren Mortalität führen.

Neben leberspezifischen Parametern werden auch unspezifische Parameter wie die LDH öfters genannt. Höhere LDH-Werte bei stationärer Aufnahme sind dabei auch mit einer erhöhten Mortalität verbunden (39, 56). So beschreiben Gao et al. auch signifikant höhere Blutspiegel der LDH bei Verstorbenen (39). Weitere Studien beschreiben ebenfalls eine erhöhte Mortalität bei zu Beginn des stationären Aufenthaltes bestehenden hohen LDH-Werten (69).

Gleiches gilt für Entzündungswerte wie das CRP und Ferritin, die in verschiedenen Studien ebenfalls als Risikofaktoren für eine erhöhte Mortalität genannt werden (37, 39, 78).

Mittlerweile gibt es einige Studien, die unterschiedliche Laborparameter und andere Faktoren wie das Alter oder Vorerkrankungen auf ein erhöhtes Mortalitätsrisiko bei COVID-19 untersucht haben. Eine robuste Aussage zu treffen, ist allerdings schwierig, da es vor allem für das Vorliegen einer Leberschädigung unterschiedliche Definitionen in den Studien gibt und dadurch auch die Angaben in den Ergebnissen variieren.

5.6 Limitationen

Mehrere Limitationen sind bei der Deutung der vorliegenden Ergebnisse dieser Arbeit zu berücksichtigen. Da es sich um keine prospektive Studie handelt, sondern ein retrospektives Studienmodell vorliegt, bringt jenes Nachteile mit sich. Die Daten stammen aus dem Beginn der Pandemie, wo kein spezielles Augenmerk auf die Leberwerte, Lebererkrankungen und mögliche Zusammenhänge von COVID-19 mit einer Leberschädigung gelegt wurde. Somit lag keine systematische Datenerhebung vor, bei

welcher die (Labor-)Daten aller Patient*innen einheitlich und vollständig erhoben wurden. Diese Verzerrung der Daten führt dazu, dass aktuelle Hypothesen lediglich gestärkt werden beziehungsweise nur hypothetische Aussagen getroffen werden können. Es wurden auch keine zusätzlichen histopathologischen Untersuchungen von COVID-19 betroffenen Lebern durchgeführt, die die Hypothese einer Leberschädigung stützen würden. Die Erhebung bereits vorbestehender Lebererkrankungen beschränkt sich auf retrospektive Analysen von Arztbriefen, in welchen über die Diagnoseliste die Information extrahiert wurde. Somit ist eine höhere Dunkelziffer an Lebererkrankungen in der Studienpopulation möglich, die ebenfalls eine Datenverzerrung der Laborparameter mit sich bringt. Zusätzlich wurde die Dauermedikation der Patient*innen nicht erhoben, genauso wie die im Rahmen der stationären Behandlung verabreichten Medikamente, welche ebenfalls einen Einfluss auf die Leberwerte haben könnten. Das gleiche gilt für Lebensstil-Gewohnheiten wie vermehrten Alkoholkonsum oder fettreiche Ernährung. Somit konnten Patient*innen mit erhöhten Leberwerten, die bereits vor der Hospitalisierung bestanden, stationär aufgenommen worden sein. Die Daten beruhen auf hospitalisierten Patient*innen, sodass anhand der Ergebnisse keine gültige Aussage für die Allgemeinbevölkerung getroffen werden kann. Des Weiteren sollte bei der Interpretation der Ergebnisse darauf geachtet werden, dass fehlende Werte in der Datenverarbeitung möglicherweise als nicht erhöht/verändert angesehen wurden. Auch die unterschiedlichen Fallzahlen in den statistischen Analysen der Subgruppen führt dazu, dass solide Aussagen schwieriger zu treffen sind.

5.7 Conclusio

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse dieser Studie, dass eine Leberschädigung im Rahmen von COVID-19 gehäuft auftritt, jedoch keinen statistischen Zusammenhang mit der Mortalität aufweist. Bei bestehenden Lebererkrankungen war das Risiko zu versterben allerdings höher. Bei einem optimierten Cut-Off-Wert von 2,15 g/dl konnte in dieser Studie das Albumin als Laborparameter mit prädiktivem Wert gesehen werden. Dabei sind Albuminwerte unterhalb des neuen Cut-Off-Wertes zu Beginn des stationären Aufenthaltes mit einer höheren Mortalität assoziiert.

Weitere Studien sind zu diesem Thema erforderlich. Das Augenmerk sollte auf die zugrundeliegenden Hauptmechanismen einer Leberschädigung bei COVID-19 gelegt

werden, sowie der Einfluss von chronischen Lebererkrankungen und dem Geschlecht genauer untersucht werden. Zielgerichtete Therapieansätze können daraufhin entwickelt werden, um die zahlreichen Komplikationen bei COVID-19 und einer Leberschädigung so gering wie möglich zu halten. Zudem wäre es wichtig, eine internationale Definition für eine Leberschädigung festzulegen, damit Studien und deren Ergebnisse vergleichbarer sind.

6 Literaturverzeichnis

1. Chams N, Chams S, Badran R, Shams A, Araji A, Raad M, et al. COVID-19: A Multidisciplinary Review. *Front Public Health*. 2020;8:383.
2. Carvalho T, Krammer F, Iwasaki A. The first 12 months of COVID-19: a timeline of immunological insights. *Nature Reviews Immunology*. 2021;21(4):245-56.
3. Voskarides K. SARS-CoV-2: tracing the origin, tracking the evolution. *BMC Medical Genomics*. 2022;15(1).
4. WHO. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard: WHO; 2023 [22.11.2023]. Verfügbar unter: <https://covid19.who.int/>.
5. Grindl B. 20 Millionen Tote: WHO beendet CoV-Gesundheitsnotstand: ORF; 2023 [28.11.2023]. Verfügbar unter: <https://orf.at/stories/3315168/>.
6. Ye Z-W, Yuan S, Yuen K-S, Fung S-Y, Chan C-P, Jin D-Y. Zoonotic origins of human coronaviruses. *International Journal of Biological Sciences*. 2020;16(10):1686-97.
7. Leao JC, Gusmao TPD, Zarzar AM, Leao Filho JC, Barkokebas Santos De Faria A, Morais Silva IH, et al. Coronaviridae—Old friends, new enemy! *Oral Diseases*. 2022;28(S1):858-66.
8. Tang G, Liu Z, Chen D. Human coronaviruses: Origin, host and receptor. *Journal of Clinical Virology*. 2022;155.
9. Farrag MA, Amer HM, Bhat R, Hamed ME, Aziz IM, Mubarak A, et al. SARS-CoV-2: An Overview of Virus Genetics, Transmission, and Immunopathogenesis. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2021;18(12):6312.
10. Yadav R, Chaudhary JK, Jain N, Chaudhary PK, Khanra S, Dhamija P, et al. Role of Structural and Non-Structural Proteins and Therapeutic Targets of SARS-CoV-2 for COVID-19. *Cells*. 2021;10(4):821.
11. Bai C, Zhong Q, Gao GF. Overview of SARS-CoV-2 genome-encoded proteins. *Science China Life Sciences*. 2022;65(2):280-94.
12. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi Z-L. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nature Reviews Microbiology*. 2021;19(3):141-54.
13. Holmes EC, Goldstein SA, Rasmussen AL, Robertson DL, Crits-Christoph A,

- Wertheim JO, et al. The origins of SARS-CoV-2: A critical review. *Cell*. 2021;184(19):4848-56.
14. Jarvis MC. Aerosol Transmission of SARS-CoV-2: Physical Principles and Implications. *Frontiers in Public Health*. 2020;8.
 15. Ranga U. SARS-CoV-2 aerosol and droplets: an overview. *VirusDisease*. 2021;32(2):190-7.
 16. Moschovis PP, Yonker LM, Shah J, Singh D, Demokritou P, Kinane TB. Aerosol transmission of SARS-CoV-2 by children and adults during the COVID-19 pandemic. *Pediatric Pulmonology*. 2021;56(6):1389-94.
 17. Gusev E, Sarapultsev A, Solomatina L, Chereshev V. SARS-CoV-2-Specific Immune Response and the Pathogenesis of COVID-19. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(3):1716.
 18. Trougakos IP, Stamatelopoulos K, Terpos E, Tsitsilonis OE, Aivalioti E, Paraskevis D, et al. Insights to SARS-CoV-2 life cycle, pathophysiology, and rationalized treatments that target COVID-19 clinical complications. *Journal of Biomedical Science*. 2021;28(1).
 19. Xie N-N, Zhang W-C, Chen J, Tian F-B, Song J-X. Clinical Characteristics, Diagnosis, and Therapeutics of COVID-19: A Review. *Current Medical Science*. 2023;43(6):1066-74.
 20. Scialo F, Daniele A, Amato F, Pastore L, Matera MG, Cazzola M, et al. ACE2: The Major Cell Entry Receptor for SARS-CoV-2. *Lung*. 2020;198(6):867-77.
 21. Rabaan AA, Smajlović S, Tombuloglu H, Ćordić S, Hajdarević A, Kudić N, et al. SARS-CoV-2 infection and multi-organ system damage: a review. *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences*. 2022.
 22. Akkiz H. Unraveling the Molecular and Cellular Pathogenesis of COVID-19-Associated Liver Injury. *Viruses*. 2023;15(6):1287.
 23. Jackson CB, Farzan M, Chen B, Choe H. Mechanisms of SARS-CoV-2 entry into cells. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2022;23(1):3-20.
 24. V'Kovski P, Kratzel A, Steiner S, Stalder H, Thiel V. Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. *Nature Reviews Microbiology*. 2021;19(3):155-70.

25. Beyerstedt S, Casaro EB, Rangel ÉB. COVID-19: angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) expression and tissue susceptibility to SARS-CoV-2 infection. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2021;40(5):905-19.
26. Yang H, Rao Z. Structural biology of SARS-CoV-2 and implications for therapeutic development. *Nature Reviews Microbiology*. 2021;19(11):685-700.
27. Malone B, Urakova N, Snijder EJ, Campbell EA. Structures and functions of coronavirus replication–transcription complexes and their relevance for SARS-CoV-2 drug design. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2022;23(1):21-39.
28. Karki R, Kanneganti T-D. Innate immunity, cytokine storm, and inflammatory cell death in COVID-19. *Journal of Translational Medicine*. 2022;20(1).
29. Premkumar M, Kedarisetty CK. Cytokine Storm of COVID-19 and its Impact on Patients with and without Chronic Liver Disease. *Journal of Clinical and Translational Hepatology*. 2021;000(000):000-.
30. Montazersaheb S, Hosseiniyan Khatibi SM, Hejazi MS, Tarhriz V, Farjami A, Ghasemian Sorbeni F, et al. COVID-19 infection: an overview on cytokine storm and related interventions. *Virology Journal*. 2022;19(1).
31. Alipoor SD, Mortaz E, Jamaati H, Tabarsi P, Bayram H, Varahram M, et al. COVID-19: Molecular and Cellular Response. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2021;11.
32. Chilamakuri R, Agarwal S. COVID-19: Characteristics and Therapeutics. *Cells*. 2021;10(2):206.
33. Jothimani D, Venugopal R, Abedin MF, Kaliamoorthy I, Rela M. COVID-19 and the liver. *Journal of Hepatology*. 2020;73(5):1231-40.
34. Wu Y, Kang L, Guo Z, Liu J, Liu M, Liang W. Incubation Period of COVID-19 Caused by Unique SARS-CoV-2 Strains. *JAMA Network Open*. 2022;5(8):e2228008.
35. RKI. Epidemiologischer Steckbrief zu SARS-CoV-2 und COVID-19: RKI; 2021 [07.01.2024]. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Steckbrief.html?nn=13490888#doc13776792bodyText2.
36. Liakopoulos V, Roumeliotis S, Papachristou S, Papanas N. COVID-19 and the

kidney: time to take a closer look. *International Urology and Nephrology*.

2022;54(5):1053-7.

37. Zhang HP, Sun YL, Wang YF, Yazici D, Azkur D, Ogulur I, et al. Recent developments in the immunopathology of COVID-19. *Allergy*. 2023;78(2):369-88.
38. Zhang J-J, Dong X, Liu G-H, Gao Y-D. Risk and Protective Factors for COVID-19 Morbidity, Severity, and Mortality. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. 2022;64(1):90-107.
39. Gao YD, Ding M, Dong X, Zhang JJ, Kursat Azkur A, Azkur D, et al. Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: A review. *Allergy*. 2021;76(2):428-55.
40. Wang H, Zhang J, Jia L, Ai J, Yu Y, Wang M, et al. ABO blood group influence COVID-19 infection: a meta-analysis. *The Journal of Infection in Developing Countries*. 2021;15(12):1801-7.
41. Kariyawasam JC, Jayarajah U, Riza R, Abeysuriya V, Seneviratne SL. Gastrointestinal manifestations in COVID-19. *Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 2021;115(12):1362-88.
42. Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehrawat TS, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nature Medicine*. 2020;26(7):1017-32.
43. Mao R, Qiu Y, He J-S, Tan J-Y, Li X-H, Liang J, et al. Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 2020;5(7):667-78.
44. Chu H, Bai T, Chen L, Hu L, Xiao L, Yao L, et al. Multicenter Analysis of Liver Injury Patterns and Mortality in COVID-19. *Frontiers in Medicine*. 2020;7.
45. Choib A, Issa E, El Choueiry F, Eldin JN, Shbaklo K, Alhaji M, et al. SARS-CoV-2-mediated liver injury: pathophysiology and mechanisms of disease. *Inflammation Research*. 2023;72(2):301-12.
46. Saeed U, Piracha ZZ, Uppal SR, Waheed Y, Uppal R. SARS-CoV-2 induced hepatic injuries and liver complications. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2022;12.
47. Zhao S-W, Li Y-M, Li Y-L, Su C. Liver injury in COVID-19: Clinical features,

- potential mechanisms, risk factors and clinical treatments. *World Journal of Gastroenterology*. 2023;29(2):241-56.
48. Li J, Fan J-G. Characteristics and Mechanism of Liver Injury in 2019 Coronavirus Disease. *Journal of Clinical and Translational Hepatology*. 2020;8(1):1-5.
49. McConnell MJ, Kostallari E, Ibrahim SH, Iwakiri Y. The evolving role of liver sinusoidal endothelial cells in liver health and disease. *Hepatology*. 2023;78(2):649-69.
50. Alqahtani SA, Schattenberg JM. Liver injury in COVID-19: The current evidence. *United European Gastroenterology Journal*. 2020;8(5):509-19.
51. Roshanshad R, Roshanshad A, Fereidooni R, Hosseini-Bensenjan M. COVID-19 and liver injury: Pathophysiology, risk factors, outcome and management in special populations. *World Journal of Hepatology*. 2023;15(4):441-59.
52. Chen F, Chen W, Chen J, Xu D, Xie W, Wang X, et al. Clinical features and risk factors of COVID-19-associated liver injury and function: A retrospective analysis of 830 cases. *Annals of Hepatology*. 2021;21.
53. Zhan K, Liao S, Li J, Bai Y, Lv L, Yu K, et al. Risk factors in patients with COVID-19 developing severe liver injury during hospitalisation. *Gut*. 2021;70(3):628-9.
54. Sarin SK, Choudhury A, Lau GK, Zheng M-H, Ji D, Abd-Elsalam S, et al. Pre-existing liver disease is associated with poor outcome in patients with SARS CoV2 infection; The APCOLIS Study (APASL COVID-19 Liver Injury Spectrum Study). *Hepatology International*. 2020;14(5):690-700.
55. Marjot T, Moon AM, Cook JA, Abd-Elsalam S, Aloman C, Armstrong MJ, et al. Outcomes following SARS-CoV-2 infection in patients with chronic liver disease: An international registry study. *Journal of Hepatology*. 2021;74(3):567-77.
56. Ou M, Zhu J, Ji P, Li H, Zhong Z, Li B, et al. Risk factors of severe cases with COVID-19: a meta-analysis. *Epidemiology and Infection*. 2020;148:1-23.
57. Wolff D, Nee S, Hickey NS, Marschollek M. Risk factors for Covid-19 severity and fatality: a structured literature review. *Infection*. 2021;49(1):15-28.
58. Dessie ZG, Zewotir T. Mortality-related risk factors of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 42 studies and 423,117 patients. *BMC Infectious Diseases*. 2021;21(1).

59. Toyoshima Y, Nemoto K, Matsumoto S, Nakamura Y, Kiyotani K. SARS-CoV-2 genomic variations associated with mortality rate of COVID-19. *Journal of Human Genetics*. 2020;65(12):1075-82.
60. Jin J-M, Bai P, He W, Wu F, Liu X-F, Han D-M, et al. Gender Differences in Patients With COVID-19: Focus on Severity and Mortality. *Frontiers in Public Health*. 2020;8.
61. Fu Y, Zhu R, Bai T, Han P, He Q, Jing M, et al. Clinical Features of Patients Infected With Coronavirus Disease 2019 With Elevated Liver Biochemistries: A Multicenter, Retrospective Study. *Hepatology*. 2021;73(4):1509-20.
62. Ding Z-Y, Li G-X, Chen L, Shu C, Song J, Wang W, et al. Association of liver abnormalities with in-hospital mortality in patients with COVID-19. *Journal of Hepatology*. 2021;74(6):1295-302.
63. Diaz-Louzao C, Barrera-Lopez L, Lopez-Rodriguez M, Casar C, Vazquez-Agra N, Pernas-Pardavila H, et al. Longitudinal relationship of liver injury with inflammation biomarkers in COVID-19 hospitalized patients using a joint modeling approach. *Scientific Reports*. 2022;12(1).
64. Piano S, Dalbeni A, Vettore E, Benfaremo D, Mattioli M, Gambino CG, et al. Abnormal liver function tests predict transfer to intensive care unit and death in COVID-19. *Liver International*. 2020;40(10):2394-406.
65. Gomi K, Ito T, Yamaguchi F, Kamio Y, Sato Y, Mori H, et al. Clinical features and mechanism of liver injury in patients with mild or moderate coronavirus disease 2019. *JGH Open*. 2021;5(8):888-95.
66. Phipps MM, Barraza LH, Lasota ED, Sobieszczyk ME, Pereira MR, Zheng EX, et al. Acute Liver Injury in COVID-19: Prevalence and Association with Clinical Outcomes in a Large U.S. Cohort. *Hepatology*. 2020;72(3):807-17.
67. Battaglini D, Lopes-Pacheco M, Castro-Faria-Neto HC, Pelosi P, Rocco PRM. Laboratory Biomarkers for Diagnosis and Prognosis in COVID-19. *Frontiers in Immunology*. 2022;13.
68. Han H, Ma Q, Li C, Liu R, Zhao L, Wang W, et al. Profiling serum cytokines in COVID-19 patients reveals IL-6 and IL-10 are disease severity predictors. *Emerging Microbes & Infections*. 2020;9(1):1123-30.

69. Yoshida Y, Gillet SA, Brown MI, Zu Y, Wilson SM, Ahmed SJ, et al. Clinical characteristics and outcomes in women and men hospitalized for coronavirus disease 2019 in New Orleans. *Biology of Sex Differences*. 2021;12(1).
70. Rosário C, Zandman-Goddard G, Meyron-Holtz EG, D’Cruz DP, Shoenfeld Y. The Hyperferritinemic Syndrome: macrophage activation syndrome, Still’s disease, septic shock and catastrophic antiphospholipid syndrome. *BMC Medicine*. 2013;11(1):185.
71. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. 2020;395(10223):497-506.
72. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia JA, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2020;8(5):475-81.
73. Yoshida Y, Chu S, Fox S, Zu Y, Lovre D, Denson JL, et al. Sex differences in determinants of COVID-19 severe outcomes – findings from the National COVID Cohort Collaborative (N3C). *BMC Infectious Diseases*. 2022;22(1).
74. Tramunt B, Smati S, Coudol S, Wargny M, Pichelin M, Guyomarch B, et al. Sex disparities in COVID-19 outcomes of inpatients with diabetes: insights from the CORONADO study. *European Journal of Endocrinology*. 2021;185(2):299-311.
75. Xu L, Liu J, Lu M, Yang D, Zheng X. Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections. *Liver International*. 2020;40(5):998-1004.
76. Yang R, Feng J, Wan H, Zeng X, Ji P, Zhang J. Liver injury associated with the severity of COVID-19: A meta-analysis. *Frontiers in Public Health*. 2023;11.
77. Qin C, Wei Y, Lyu X, Zhao B, Feng Y, Li T, et al. High aspartate aminotransferase to alanine aminotransferase ratio on admission as risk factor for poor prognosis in COVID-19 patients. *Scientific Reports*. 2020;10(1).
78. Taneri PE, Gómez-Ochoa SA, Llanaj E, Raguindin PF, Rojas LZ, Roa-Díaz ZM, et al. Anemia and iron metabolism in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Epidemiology*. 2020;35(8):763-73.