

**Diplomarbeit**

**Mortalität und Hospitalisierungsraten von  
SARS-CoV-2 positiven Dialysepatient\*innen**

eingereicht von  
**Astrid Paller, BSc.**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde  
(Dr<sup>in.</sup> med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Klinischen Abteilung für Nephrologie**

unter der Anleitung von

Univ.-Prof. Priv.-Doz. Dr. med. univ. Kathrin Eller  
Dr. med. univ. Max Schuller

Graz, 6. April 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 6. April 2024

Paller Astrid, eh.

## Zusammenfassung

Severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2 (SARS-CoV-2) ist der Erreger, der coronavirus disease 2019 (COVID-19) Pandemie, einer potenziell lebensbedrohlichen Erkrankung. Ziel dieser Diplomarbeit war es, den Verlauf sowie die Auswirkungen der Pandemie auf Hämodialyse-Patient\*innen, die eine Risikogruppe für schwere Verläufe darstellen, zu analysieren.

Retrospektiv konnten vom Zeitraum März 2020 bis Ende August 2022 die Daten von 274 SARS-CoV-2 positiven Hämodialyse-Patient\*innen an der Abteilung für Nephrologie der Universitätsklinik für Innere Medizin Graz identifiziert werden. Mittels deskriptiver Statistik sowie logistischer Regression erfolgte die Analyse von potenziellen Risikofaktoren für Hospitalisierung sowie Mortalität. Für den Vergleich der Delta- und Omikron-Welle wurden zudem Daten von nicht infizierten Hämodialyse-Patient\*innen aus dem Zeitraum August 2021 bis Ende August 2022 erfasst.

Anhand des zeitlichen Verlaufes der Pandemie und der Auswertung der Sequenzierungsergebnisse konnten fünf Wellen nachweisen werden, die von verschiedenen Virusvarianten dominiert wurden. Der Pandemiebeginn war von hohen Hospitalisierungs- (58,2-100 %) und Mortalitätsraten (20-42,9 %) in unserer Hämodialysekohorte geprägt. Mit dem Aufkommen der Omikron-Variante ging erstere auf 16,2 % und zweitere auf 1,2 % zurück. Impfungen reduzierten in der univariablen Analyse, nicht aber in der multivariablen Regression, das Risiko schwerer Verläufe. Pulmonale Vorerkrankungen sowie Diabetes mellitus konnten in der multivariablen Regression als Risikofaktoren sowohl für Hospitalisierung als auch Mortalität identifiziert werden.

Die Analyse der Daten deutet darauf hin, dass insbesondere das Auftreten der weniger virulenten Virusvariante Omikron für eine deutliche Reduzierung schwerer COVID-19 Verläufe bei Hämodialyse-Patient\*innen verantwortlich war, während Impfungen in der Analyse einen geringeren Einfluss hatten. Die genaue Bestimmung des Einflusses der einzelnen Faktoren ist anhand dieser retrospektiven Studie jedoch nicht möglich.

**Schlagnworte:** SARS-CoV-2, Delta, Omikron, Hospitalisierung, Mortalität

## **Abstract**

Severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2 (SARS-CoV-2) is the pathogen which caused the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic, a potentially life-threatening disease. The aim of this study was to analyze the course and the effects of the pandemic on hemodialysis patients, who are at risk for severe disease.

Data of 274 SARS-CoV-2 positive patients, who received hemodialysis between March 2020 and the end of August 2022 at the Division of Nephrology, Department of Internal Medicine Graz, were retrospectively identified. Potential risk factors for hospitalization and mortality were analyzed by descriptive statistics and logistic regression. To compare Delta and Omicron waves data of non-infected hemodialysis patients from the period August 2021 to the end of August 2022 were recorded.

Based on the pandemic course over time and the evaluation of sequencing results five waves were detected, which were dominated by different virus variants. The beginning of the pandemic was characterized by high hospitalization (58.2-100 %) and mortality rates (20-42.9 %) in our hemodialysis cohort. With the emergence of the Omicron variant, the former declined rapidly to 16.2 % and the latter to 1.2 %. Vaccination reduced the risk of severe infection in univariable, but not multivariable, analysis. Pre-existing pulmonary disease or diabetes mellitus were identified by multivariable logistic regression as risk factors for hospitalization and mortality.

Data analysis suggests that the emergence of the less virulent virus variant Omicron may have been responsible for a significant reduction in severe COVID-19 in hemodialysis patients, while vaccinations had a smaller impact in our analysis. However, the retrospective nature of this study does not allow for an exact quantification of each factor's influence.

**Keywords:** SARS-CoV-2, Delta, Omicron, hospitalization, mortality

## Offenlegung

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht als

Max Schuller<sup>1</sup>; Noemi Elisabeth Ginhör<sup>1</sup>; Astrid Paller<sup>1</sup>; Maximilian Waller<sup>2,3,4</sup>; Martin Köstenbauer<sup>5</sup>; Nikolaus Gustav Oskar Schreiber<sup>1</sup>; Corinna Schabhüttl<sup>1</sup>; Kathrin Mischinger<sup>6</sup>; Hildegard Hafner-Giessauf<sup>7</sup>; Alexander R. Rosenkranz<sup>1</sup>; Philipp Eller<sup>8</sup>; Kathrin Eller<sup>1\*</sup>. **Reduced COVID-19 morbidity and mortality in hemodialysis patients across the various Omicron sublineages - A retrospective analysis.** Front Public Health, 2023. 11:1218188 DOI: 10.3389/fpubh.2023.1218188. (1)

<sup>1</sup> Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, Medical University of Graz, Graz, Austria

<sup>2</sup> Department of Medicine I, Klinik Favoriten, Vienna, Austria

<sup>3</sup> Dialyse Institut Feldbach, Feldbach, Austria

<sup>4</sup> Clinical Division of Nephrology and Dialysis, Internal Medicine III, Medical University of Vienna, Vienna, Austria

<sup>5</sup> Department of Internal Medicine, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Graz, Graz, Austria

<sup>6</sup> Dialysezentrum Graz-West, Graz, Austria

<sup>7</sup> Dialyseinstitut Gießauf GmbH, Graz, Austria

<sup>8</sup> Intensive Care Unit, Department of Internal Medicine, Medical University of Graz, Graz, Austria

Gemäß der Open-Access-Richtlinie von Frontiers ist keine spezielle Genehmigung erforderlich, um alle oder Teile eines veröffentlichten Artikels einschließlich Abbildungen und Tabellen wiederzuverwenden, vorausgesetzt, dass der Originalartikel zitiert wird.

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>VII</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>IX</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b>	<b>IX</b>
<b>1. Einleitung</b>	<b>1</b>
<b>2. Begriffsklärungen</b>	<b>2</b>
2.1 SARS-CoV-2	2
2.1.1 Nomenklatur & Klassifikation	2
2.1.2 Aufbau des Virus	4
2.1.3 Ablauf der Replikation	5
2.1.4 Mutationen & Varianten	5
2.1.5 Krankheitsbild COVID-19	8
2.1.6 SARS-CoV-2 Immunisierung	11
2.1.7 SARS-CoV-2 Therapie	13
2.2 Chronische Niereninsuffizienz	13
2.2.1 Definition	14
2.2.2 Stadieneinteilung	15
2.2.3 Risikofaktoren und Ursachen der CKD	16
2.2.4 Komplikationen	20
2.2.5 Hämodialyse (HD)	24
<b>3. Material &amp; Methoden</b>	<b>26</b>
3.1 Studiendesign	26

3.2	Datenerhebung	27
<b>4.</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>31</b>
4.1	Zeitlicher Verlauf der COVID-19-Pandemie bei HD-Patient*innen im Großraum Graz	31
4.2	Vergleich der HD-Population in der Delta- und Omikron-Welle	36
<b>5.</b>	<b>Diskussion</b>	<b>39</b>
<b>6.</b>	<b>Zusammenfassung und Schlussfolgerung</b>	<b>44</b>
	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>46</b>

## Abkürzungsverzeichnis

### Abkürzungen

ACE 2

ACR

BMI

CD

CH50

CKD

CKD-EPI

COVID-19

CT

CVD

DNA

eGFR

GFR

HD

HDL

IGF-1

IL

IN/PN

KI

LDL

MERS-CoV

mRNA

NTX

OR

### Bedeutung / Erläuterungen

Angiotensin converting enzyme 2

Albumin-Kreatinin-Ratio (mg/g)

Body Mass Index (kg/m<sup>2</sup>)

Cluster of differentiation

Komplement-Gesamtaktivität

Chronische Niereninsuffizienz  
(engl. chronic kidney disease)

Chronic Kidney Disease Epidemiology  
Collaboration

coronavirus disease 2019

cycle threshold

kardiovaskulärer Tod

(engl. cardiovascular death)

Desoxyribonukleinsäure

(engl. deoxyribonucleic acid)

geschätzte glomeruläre Filtrationsrate

glomeruläre Filtrationsrate

Hämodialyse

high-density Lipoprotein

insulin-like growth factor-1

Interleukin

Interstitielle Nephritis/Pyelonephritis

Konfidenzintervall

low-density Lipoprotein

middle east respiratory syndrome  
coronavirus

Boten-Ribonukleinsäure

(engl. messenger ribonucleic acid)

Nierentransplantation

Odds Ratio

ORF	open reading frames
RNA	Ribonukleinsäure (engl. ribonucleic acid)
RT-PCR	Echtzeit-Polymerase-Kettenreaktion (engl. realtime polymerase chain reaction)
SARS-CoV-2	severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2
TGF $\beta$	transforming growth factor beta
TMPRSS2	Transmembran-Serin-Protease-Typ 2
TNF $\alpha$	Tumornekrosefaktor alpha
VOC	engl. variants of concern
VOI	engl. variants of interest
VUM	engl. variants under monitoring
WHO	World Health Organization

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1   Taxonomie - Severe acute respiratory syndrome related coronavirus .....	3
Abbildung 2   Stammbaum der Coronaviridae .....	3
Abbildung 3   Der Aufbau von SARS-CoV-2.....	4
Abbildung 4   Renale Grunderkrankungen .....	20
Abbildung 5   Immundysfunktion und Risikofaktoren bei CKD.....	21
Abbildung 6   CKD-bezogene Komplikationen: Verbindungen und Interaktionen .	23
Abbildung 7   Prinzip der HD .....	25

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1   WHO-Definition der SARS-CoV-2 Varianten .....	6
Tabelle 2   Prognose der CKD anhand der Kategorien GFR und Albuminurie .....	16
Tabelle 3   Ein- & Ausschlusskriterien .....	27
Tabelle 4   Erhobene Daten.....	28
Tabelle 5   SARS-CoV-2 Fälle & epidemiologische Charakteristika, Impfraten ....	33
Tabelle 6   Univariable logistische Regression für Hospitalisierung und Mortalität	35
Tabelle 7   Multivariable logistische Regression für Hospitalisierung und Mortalität .....	36
Tabelle 8   Charakteristika der Infizierten und Nicht-Infizierten während der Delta- und Omikronwelle.....	38

# 1. Einleitung

Das severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2 (SARS-CoV-2) verursachte eine der größten Pandemien in der Geschichte der Menschheit (2). Im Dezember 2019 traten in Wuhan (China) die ersten Fälle einer bislang unbekanntem viralen Pneumonie auf (3). Da die Übertragung der Viren durch Aerosole erfolgt, kam es rasch zu einer pandemischen Ausbreitung über die ganze Welt (4). Seit dem ersten Auftreten bis August 2023 wurden laut World Health Organization (WHO) zirka 760 Millionen Infektionen nachgewiesen (5). Klinisch kann sich eine SARS-CoV-2 Infektion durch milde grippeähnliche Symptome äußern, jedoch ist auch die Entwicklung einer akuten respiratorischen Insuffizienz sowie Multiorganversagen durch eine systemische Immunreaktion möglich (6, 7). Bis zum August 2023 betrug die Zahl der SARS-CoV-2 assoziierten Todesfälle knapp sieben Millionen (5).

Vulnerable Personengruppen mussten daher rasch identifiziert und durch möglichst gezielte Maßnahmen, wie das Tragen einer Maske, Meiden von Menschenansammlungen und konsequentes Desinfizieren der Hände geschützt werden (8, 9).

Eine der Hochrisikopopulationen sind Patient\*innen mit chronischer Niereninsuffizienz (CKD), insbesondere im Stadium der Dialysepflichtigkeit. Gründe hierfür stellen die Immunkompromittierung durch Urämie sowie Komorbiditäten wie Diabetes mellitus dar (10, 11). Zudem besteht eine erhöhte Ansteckungsgefahr durch den regelmäßig notwendigen Besuch der Hämodialyse (HD)-Station (12).

Um neben den zuvor genannten Maßnahmen auch einen längerfristigen Schutz vor dem Virus bzw. vor schweren Verläufen in der Bevölkerung zu erreichen, wurden Impfungen entwickelt. Innerhalb eines Jahres kamen mehrere SARS-CoV-2 spezifische Impfstoffe auf den Markt, sodass in Österreich ab dem Frühjahr 2021 eine schrittweise Immunisierung der Bevölkerung stattfinden konnte (13, 14).

Das Virus erwarb im Laufe der Pandemie zahlreiche Mutationen, die zur Entstehung von Varianten und Subvarianten führten. Diese zeichnen sich durch Veränderungen der Virulenz, Viruslast, Transmission und Immunevasion aus und beeinflussen so das epidemiologische Geschehen (15, 16).

Da HD-Patient\*innen besonders für eine SARS-CoV-2 Infektion gefährdet sind, müssen die Auswirkungen der verschiedenen Varianten auf diese Population möglichst rasch untersucht werden, um schnell und effektiv Präventivmaßnahmen durchführen zu können.

Folglich sollen im Zuge dieser Diplomarbeit folgende Forschungsfragen beantwortet werden:

- 1) Wie sehen die Mortalitäts- und Hospitalisierungsraten während der Delta-Welle im Vergleich zur Omikron-Welle aus?
- 2) Welchen Einfluss hat die Impfung auf die unterschiedliche Morbidität und Mortalität während Delta im Vergleich zu Omikron bei HD-Patient\*innen?

## **2. Begriffsklärungen**

### **2.1 SARS-CoV-2**

#### **2.1.1 Nomenklatur & Klassifikation**

SARS-CoV-2 konnte als Ursache der neuartigen Erkrankung coronavirus disease-19 (COVID-19) im Jänner 2020 erstmals, anhand einer Genomanalyse in der Bronchiallavage eines Infizierten, identifiziert werden (17, 18).

Vor der heute allgemein gültigen Bezeichnung SARS-CoV-2 wurde das neu entdeckte Virus bis zur eindeutigen Klassifizierung 2019-nCoV genannt. Die genaue Einordnung eines neuen Krankheitserregers ist essenziell, um die Dynamik des Infektionsgeschehens besser abschätzen und präventive sowie mögliche kurative Maßnahmen entwickeln zu können (18).

Im Falle viraler Erreger ist das International Committee on Taxonomy of Viruses für die Kategorisierung verantwortlich. Durch den Abgleich der Genetik und weiterer Charakteristika (u. a. Transmissionsverhalten, Partikelbau, Pathogenität) mit bereits bekannten Viren erfolgt die Klassifizierung in die hierarchisch aufgebaute Taxonomie (siehe Abbildung 1) (18, 19).

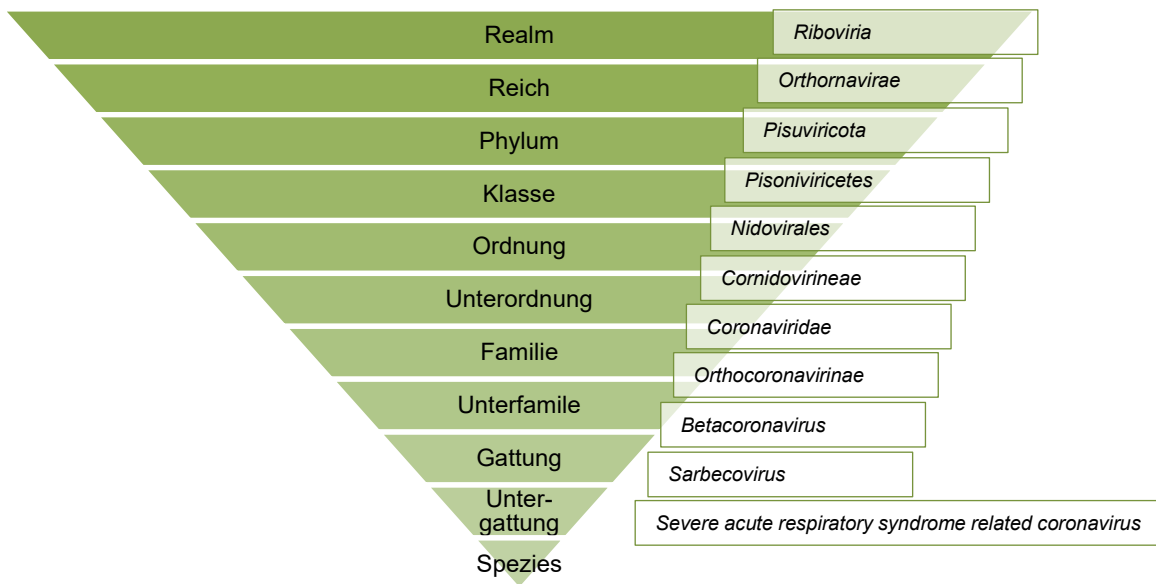


Abbildung 1 | Taxonomie - Severe acute respiratory syndrome related coronavirus; eigene Darstellung (20)

Wie in Abbildung 1 und Abbildung 2 zu sehen, wurde SARS-CoV-2 der Familie der Coronaviridae und der Unterfamilie Orthocoronavirinae zugeordnet. Diese beinhaltet 52 Spezies, die in 26 Untergattungen und vier Gattungen eingeteilt werden. Im Falle der Betacoronaviren werden anschließend noch vier Linien unterschieden, wobei das SARS-CoV-2 den Sarbecoviren (Linie B) zugeordnet wird (17, 20).

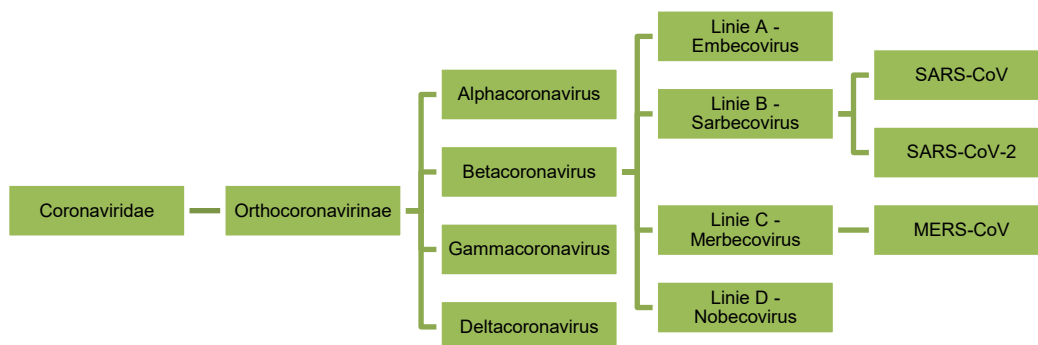


Abbildung 2 | Stammbaum der Coronaviridae; eigene Darstellung (17, 20)

### 2.1.2 Aufbau des Virus

Alle Coronaviren haben die Gemeinsamkeit, dass es sich beim Viruspartikel um ein mit einer Lipiddoppelschicht behülltes Virion handelt, welches verschiedene Strukturproteine besitzt (siehe Abbildung 3). Das oberflächliche Spike-Protein S ist für die Bindung an Rezeptoren sowie die Membranfusion zuständig. Ein weiteres Protein, das Membran-Glykoprotein M, bildet mit der inneren Membranschicht ein Gitter und ist so maßgeblich an der Ribonukleinsäure (engl. ribonucleic acid (RNA))-Verpackung und der Formung des Virus beteiligt. Die Lipide, die das Virion zur Umhüllung benötigt, werden vom endoplasmatischen Retikulum und dem Golgi-Komplex der Wirtszelle abgezweigt. Das Envelope Protein E spielt bei der Herstellung und Freisetzung der Virionen eine wichtige Rolle und stellt damit einen wesentlichen Virulenzfaktor dar. Als Verpackung der infektiösen ss (+) RNA dient das helikal konformierte Nukleokapsid Protein N. Zudem ist es an der Koordinierung von Synthese und Translation der viralen RNA beteiligt und wirkt als Interferon-Antagonist (21, 22).

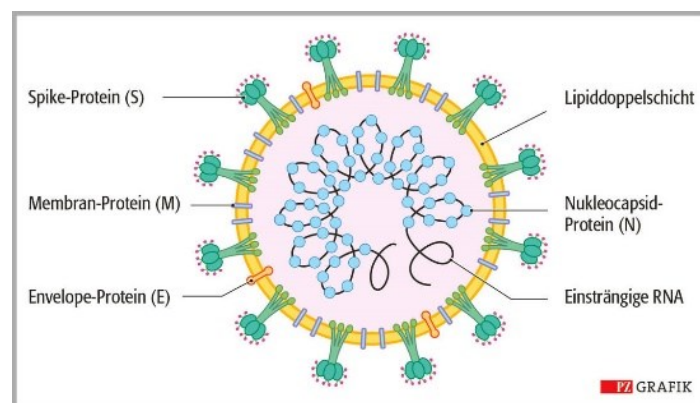


Abbildung 3 | Der Aufbau von SARS-CoV-2 (23)

Neben den vier obigen Strukturproteinen besitzt SARS-CoV-2 16 nicht strukturgebende Proteine. Diese sind maßgeblich für die Steuerung der RNA-Replikation, der Proteinsynthese und das Überleben der Wirtszelle verantwortlich (22).

### **2.1.3 Ablauf der Replikation**

Viren, als obligat intrazelluläre Pathogene, benötigen zur Vermehrung immer eine Wirtszelle. Diese bietet das passende Milieu sowie Strukturen (z. B. Zellorganellen, Membranen), die für die Replikation benötigt werden. Der Ablauf erfolgt in sieben Schritten: Anheftung, Eindringung in die Wirtszelle, Freisetzen des viralen Genoms, Replikation, Zusammenbau, Reifung und Freisetzung der neuen Virionen (24). Bei der Anheftung an die Wirtszelle spielt, wie zuvor erwähnt, das Spike-Protein eine wesentliche Rolle. Im Rahmen einer SARS-CoV-2 Infektion ist der Angiotensin converting enzyme 2 (ACE 2)-Rezeptor an der Wirtszelle die Zielstruktur des Spike-Proteins. Dieser Rezeptor konnte beim Menschen in der Schleimhaut der oberen Atemwege, dem pulmonalen Alveolarepithel (insbesondere Pneumozyten Typ 2), im renalen, gastrointestinalen (Dünndarm-Enterozyten) und kardialen Gewebe nachgewiesen werden (25). Zudem wird der Andockmechanismus durch die Transmembran-Serin-Protease-Typ 2 (TMPRSS2) der Wirtszelle gefördert. Nach Verschmelzung des Virenpartikels mit der Zelle folgt die Freisetzung der RNA, sodass zwei open reading frames (ORF1a und ORF1b) mit der primären Translation beginnen können. Daraus entstehen Polyproteine, die zu den zuvor beschriebenen nicht strukturgebenden Proteinen weiterprozessiert werden. Diese sind in weiterer Folge für die Replikation, Transkription und Translation des viralen Genoms verantwortlich. Um die RNA während des Prozesses vor schädlichen nukleären Einflüssen zu schützen, werden spezielle vesikuläre Kompartimente mit Doppelmembranen produziert. Die translatierten Strukturproteine wandern anschließend über das endoplasmatische Retikulum in Richtung Golgi-Apparat und werden auf dem Weg gemeinsam mit dem replizierten RNA-Strang zu Virionen zusammengesetzt. Durch Exozytose erfolgt die Freisetzung der neu gebildeten Virenpartikel (26, 27).

### **2.1.4 Mutationen & Varianten**

Im Zuge der Replikation kann es durch variable Nukleotidpositionen in den ORF zu Abwandlungen des viralen Genoms kommen. Die meisten dieser Mutationen sind still und haben keinen Effekt auf die Eigenschaften des Virus. Gelegentlich kann es jedoch passieren, dass Umformungen am Spike-Protein zu einer wesentlichen

Veränderung der Viruscharakteristika führen (28, 29). Diese Veränderungen können neben der Übertragbarkeit zwischen Individuen, die Immunevasion, die klinische Ausprägung und auch die Fähigkeit, diagnostische und therapeutische Maßnahmen zu umgehen, beeinflussen (30). Da die Varianten unterschiedliche Ausprägungen der Mutationen besitzen, teilte sie die WHO in mehrere Gruppen ein (Tabelle 1).

<b>variants under monitoring (VUM)</b>	Varianten mit Mutationen, die unter Verdacht stehen die Charakteristika des Virus zu verändern und daher ein unklares potenzielles Risiko darstellen.
<b>variants of interest (VOI)</b>	Varianten mit Mutationen, die die Charakteristika des Virus verändern und bei erhöhter Übertragbarkeit für mehrere Cluster in mehreren Ländern ursächlich sind.
<b>variants of concern (VOC)</b>	Varianten, die die Kriterien der VOI erfüllen und zusätzlich eine der folgenden drei Eigenschaften aufweisen: <ul style="list-style-type: none"> <li>- negative Veränderung der COVID-19 Epidemiologie/ erhöhte Übertragbarkeit</li> <li>- Erhöhte Virulenz/ schwerere klinische Verläufe</li> <li>- Wirkungsverlust bisheriger präventiver, diagnostischer und therapeutischer Maßnahmen</li> </ul>

Tabelle 1 | WHO-Definition der SARS-CoV-2 Varianten (Tabelle adaptiert aus (30))

Die WHO identifizierte bis zum März 2023 fünf Varianten, die die VOC-Kriterien erfüllten (30). Die gängige Nomenklatur ist Pango. Sie wurde speziell für SARS-CoV-2 entwickelt, um einen besseren Überblick über die Verbreitung der einzelnen Mutationslinien zu erhalten, und setzt sich aus Buchstaben und Zahlen zusammen (z. B. B.1.1.7) (31). Den bedeutendsten Varianten wurden Buchstaben des griechischen Alphabets zugeordnet: Alpha, Beta, Gamma, Delta und Omikron (30).

Die Alpha-Variante (B.1.1.7) wurde erstmals im September 2020 in Großbritannien detektiert. Im Mai 2020 wurde in Südafrika die Beta-Variante (B.1.351) identifiziert. Die Gamma-Variante (P.1) wurde im November 2020 in Brasilien erstbeschrieben

und die Delta-Variante (B.1.617.2) im Oktober 2020 in Indien. Die dominierende VOC zum Zeitpunkt der Datenerhebung war Omikron (B.1.1.529) (30). Sie wurde im November 2021 in Südafrika entdeckt (32). Die Unterschiede zwischen den einzelnen VOC führen zu veränderten klinischen Verläufen mit dementsprechend unterschiedlichen epidemiologischen Auswirkungen (16). Die „erfolgreichsten“ VOC stellen Delta und Omikron dar, da sie im Gegensatz zu ihren Vorläufern bedeutend höhere Infektionsraten aufwiesen und das pandemische Geschehen maßgeblich beeinflussten (33). Riediker et al. zeigten zum einen, dass Delta- und Omikron-Infizierte im Vergleich zu Wildtyp-Infizierten eine höhere Virenemission über Aerosole bei leiser Sprache aufweisen (15). Zum anderen beschrieben sie, dass folglich die Zahl der „Super-Emitter“ mit jeder Variante zunahm (15, 34). Als „Super-Emitter“ wurden jene Personen definiert, die eine virale Emissionsstärke, die zumindest der 99,9. Perzentile der Emissionsstärke bei der Wildtyp-Variante entspricht, aufwiesen (15). Während beim Wildtyp eine von 1000 Personen als „Super-Emitter“ identifiziert wurde, war es bei Delta bereits eine von 30 und bei Omikron eine von 20 beziehungsweise 10 Personen, je nach geschätzter Viruslast (15). Zudem verkürzte sich bei beiden Mutationen die Inkubationszeit (33, 35). Ein weiterer Unterschied besteht hinsichtlich der Hospitalisierung: Laut dem European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) konnte eine adjusted Odds Ratio von 0,41 (95 % KI: 0.37-0.46) für Hospitalisierung bei symptomatischer Omikron-Infektion im Vergleich zu einer symptomatischen Delta-Infektion errechnet werden (36). Dies lässt auch den Schluss zu, dass es unter Omikron zu weniger schweren Verläufen kommt, die einer Hospitalisierung sowie Intensivbehandlung bedürfen. Zudem stellte eine dänische Studie dar, dass das Hospitalisierungsrisiko bei Omikron-Infektionen unabhängig vom Impfstatus reduziert ist (37). Auch eine französische Studie im Ambulanzsetting kam zu dem Erkenntnis, dass die Omikron-Population jünger war und weniger schwere Verläufe aufwies (38). Der Anteil der Todesfälle bei Hospitalisierten sank in der untersuchten Population von 9,5 % (Delta) auf 4,1 % (Omikron). Andererseits kam es bei der letzten Welle vermehrt zu Impfdurchbrüchen, die die immunevasiven Fähigkeiten der Omikron-Variante unterstreichen (38).

Diese Immunevasion kommt durch multiple Mutationen zustande, die auf mehreren Ebenen mit der Immunreaktion interferieren (39). Die Delta-Variante weist mit 22

Mutationen im Genom eine größere Ähnlichkeit zum Wildtyp als Omikron mit 60 auf (40). Dieser Umstand hat zur Folge, dass die Impfstoffe, die initial nach Wildtyp-Vorlage entwickelt wurden, für die Delta-Variante einen besseren Schutz bieten (41). Bei Omikron verhindern beispielsweise die zusätzlichen Veränderungen am Spike-Protein die Antikörperbindung, sowie deren neutralisierende Eigenschaften (39). Andrews et al. verglichen die Effektivität der BNT162b2 (BioNTech Pfizer) Impfung (zwei Dosen) zwischen Delta und Omikron im Hinblick auf symptomatische Verläufe (42). Die Autoren konnten zeigen, dass diese nach einem initialen Anstieg auf 88 % bei Delta und Omikron nach >25 Wochen auf 63,5 % bei Delta und 34,2 % bei Omikron fällt. Wurde eine Booster-Dosis appliziert, so stiegen die Werte zwei Wochen später wieder auf 92,6 % respektive 75,5 % an (42).

Drei weitere Omikron-Mutationen (N501Y/E484A/K417N) sind für die Steigerung der Bindungsaffinität zu ACE 2 verantwortlich, was die höhere Transmissionsrate erklären könnte (39). Zusätzliche Veränderungen beeinträchtigen die Viruselimination, indem die Interferonproduktion sowie die virale Autophagie inhibiert werden (43, 44).

Neben der Impfung bietet auch eine bereits durchgemachte SARS-CoV-2 Infektion Schutz vor Reinfektionen, der womöglich länger anhält als zwei Dosen eines Boten-Ribonukleinsäure (engl. messenger ribonucleic acid (mRNA))-basierten Impfstoffes (45). Es konnte nachgewiesen werden, dass eine durchgemachte Infektion mit dem Wildtyp, der Alpha-, Delta- oder Beta-Variante zu 85 % vor einer Reinfektion, einem symptomatischen oder schweren Verlauf durch dieselben Varianten schützt. Wird jedoch die Protektion vor einer erneuten Infektion oder symptomatischen Erkrankung mit der Omikron-Mutante betrachtet, so besteht durch die zuvor durchgemachte Infektion mit der Wildtyp, Alpha-, Delta- oder Beta-Variante nur ein 55 prozentiger Schutz (46).

### **2.1.5 Krankheitsbild COVID-19**

COVID-19 ist zu Beginn durch unspezifische Symptome wie Fieber, Müdigkeit, Anorexie, Diarrhoe sowie Husten und Atemnot gekennzeichnet und kann im weiteren Verlauf bis zum Multiorganversagen führen (47). Aufgrund der

Virusübertragung über Tröpfcheninhalation äußert sich die Erkrankung klinisch zumeist mit respiratorischer Beschwerdesymptomatik (25, 47).

Das Virus bindet an das ACE 2, welches als zentraler Angriffspunkt für das virale Spike-Protein dient (48, 49). Dieses Enzym ist vorwiegend an den Typ-2 Pneumozyten der Lunge zu finden und erfährt durch den Viruseintritt einen Verlust der protektiven Funktion auf Herz, Lunge und Niere (50, 51). Als Bestandteil des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems kann es folglich zu einer Entgleisung des Blutdrucks, des Wasser- und Elektrolythaushalts sowie der Gefäßpermeabilität führen (52).

Nach dem Zell-Entry und der durchlaufenen viralen Replikation in der Zelle wird die Pyroptose des Pneumozyten eingeleitet und damage-associated molecular patterns freigesetzt (53). Die freigesetzten Substanzen induzieren in weiterer Folge die Sezernierung von proinflammatorischen Zytokinen (Interleukin (IL)-1, IL-6, IL-8, IL-12, Tumornekrosefaktor alpha (TNF $\alpha$ ), etc.) und Chemokinen aus Endothel- und Epithelzellen sowie Makrophagen (53, 54). Hierdurch werden weitere Entzündungszellen der angeborenen als auch der adaptiven Immunabwehr, wie z. B. T-Lymphozyten, angezogen und die Myelopoese sowie Granulopoese gesteigert, was zur weiteren Schädigung des Lungengewebes führt (54). Weiters führt die virale Unterdrückung der Interferonproduktion zu einer Reduktion der T-Helfer Cluster of differentiation ((CD)4<sup>+</sup>) und zytotoxischen (CD8<sup>+</sup>) T-Zellen sowie B-Zellen mit folgender Schwächung der humoralen Immunantwort bedingt (52, 53). Im Falle eines immunkompetenten Menschen sorgen CD8<sup>+</sup> T-Zellen für eine Beseitigung der infizierten Wirtszellen, bevor replizierte Virenpartikel freigesetzt werden können. Zusätzlich schützen neutralisierende Antikörper nicht infizierte Zellen vor einer Infektion. Schlussendlich übernehmen Makrophagen den Abbau von apoptotischen Zellen sowie neutralisierten Krankheitserregern (53). Um die Entzündungsreaktion einzudämmen, sezernieren z. B. regulatorische T-Zellen bestimmte Zytokine, wie IL-10 und transforming growth factor beta (TGF- $\beta$ ), die die Immunantwort dämpfen (54).

Bei Patient\*innen mit eingeschränkter Immunkompetenz hingegen kommt es zum Versagen der frühen Viruselimination. Die folgende Überproduktion von Zytokinen führt zu einer überschießenden Immunreaktion (53). Diese können zur Entstehung eines Makrophagen-Aktivierungssyndroms beitragen. Dabei differenzieren sich

Makrophagen gehäuft zum proinflammatorischen anstatt zum antiinflammatorischen Typ und fördern so die Progression des Lungenschadens (55). Damit einhergehend wird die Erythrozyten-Phagozytose gesteigert, sodass SARS-CoV-2 Patient\*innen ein anämisches Zustandsbild entwickeln (54). In Kombination mit der vermehrten Aktivierung von neutrophilen Granulozyten, die neutrophil extracellular traps bilden und der Aktivierung von Thrombozyten und Thrombin können thromboembolische Komplikationen, wie tiefe Venenthrombose, Pulmonalarterienembolie und disseminierte intravasale Gerinnung, auftreten (7). Ebenso wurden kardiale (Myokarditis, Arrhythmien, akutes Herzversagen), renale (akutes Nierenversagen), neurologische (u. a. Insult, Enzephalitis, Guillain-Barré-Syndrom, neuromuskuläre Störungen) und psychiatrische (posttraumatische Belastungsstörung, Depression), endokrinologische und metabolische (Hyperglykämie mit diabetischer Ketoazidose, Schilddrüsenunterfunktion) sowie gastrointestinale und hepatologische (Diarrhoe, Nausea, Leberfunktionsstörung, Ischämie, Blutung) Komplikationen beschrieben (7).

Der Schweregrad der Erkrankung hängt unter anderem vom individuellen Risikoprofil ab und kann von asymptomatisch bis zum Multiorganversagen reichen. Insbesondere die ältere Population (>60 Jahre) ist für einen schweren Verlauf gefährdet (56). HD-Patient\*innen weisen dagegen häufig nur unspezifische Symptome wie Appetitlosigkeit und Müdigkeit auf (47). Fieber sowie trockener Husten traten hingegen im Vergleich zur Vergleichspopulation weniger häufig auf, sodass eine Infektion weniger offensichtlich sein kann (47). Diese Tatsache erschwert die Identifikation von Infizierten und die Unterbrechung von Ansteckungsketten (57).

Zum Nachweis einer Infektion stehen Antigen-Tests und Echtzeit-Polymerase-Kettenreaktion (engl. realtime polymerase chain reaction (RT-PCR))-Untersuchungen zur Verfügung. Als Material werden bei beiden Methoden Nasen- oder Nasenrachenabstriche eingesetzt. Der Antigen-Test stellt eine günstigere und schnellere, jedoch weniger sensitive Variante zum Nachweis einer akuten Infektion mit SARS-CoV-2 dar. Die RT-PCR hingegen weist die virale RNA nach und gilt als Goldstandard der Infektionsdiagnostik (58).

Zur Beurteilung der Lungenaffektion im Rahmen der Infektion können Röntgen und Computertomografie (CT) eingesetzt werden (59). Dabei zeigen sich in der Thorax-

CT charakteristische Milchglasinfiltrate in der Lunge, die sich im Extremfall über die gesamte Lunge ausbreiten können („white lung“) (56).

Im Anschluss an die akute Erkrankung können sich längerfristige Beschwerden entwickeln, welche unter den Begriffen post-COVID-19-Syndrom, Long-COVID oder post-akut-COVID-19-Syndrom zusammengefasst werden. Neben der unklaren Nomenklatur besteht ebenfalls Uneinigkeit bezüglich einer exakten Definition. Je nach Studie müssen die Symptome für mindestens vier Wochen nach Infektion bestehen, wobei Fatigue und Dyspnoe die häufigsten Beschwerden sind (60).

Es können jedoch auch sämtliche andere Organsysteme von den Langzeitfolgen betroffen sein (61). Dabei ist das Risiko für die Entwicklung von Long-COVID unabhängig vom Patient\*innenalter und der Schwere der initialen Erkrankung (60, 61). Bei der Behandlung der Symptomatik zeigt lediglich die Rehabilitation einen Nutzen (60).

### **2.1.6 SARS-CoV-2 Immunisierung**

Als wirksamstes Mittel zur Eindämmung einer Viruspandemie gilt die aktive Immunisierung der Bevölkerung (62). Abgesehen von der natürlich erworbenen Immunität, die ihrerseits das Risiko eines schweren Verlaufes birgt, kann diese durch den Einsatz von Impfstoffen erreicht werden. Das Immunsystem wird dabei mit einer gewissen Dosis an Antigenen konfrontiert, woraufhin eine Immunreaktion ausgelöst wird (62). Die Antigene liegen entweder als gesamte Virenpartikel oder in Form von einzelnen Viruskomponenten in den Vakzinen vor. Bei Ersterem werden die Virionen in inaktivierter oder abgeschwächter Form verabreicht. Die Komponentenwirkstoffe hingegen können sowohl isolierte virale Proteine, virusähnliche Partikel ohne genetische Information, Desoxyribonukleinsäure (engl. deoxyribonucleic acid (DNA))- oder RNA-Abschnitte als auch in einem viralen Vektor verpackte SARS-CoV-2 Gene beinhalten (63). In Österreich waren mit Stand März 2023 die mRNA-Impfstoffe Comirnaty (BioNTech Pfizer) sowie Spikevax (Moderna), die Vektor-Impfstoffe Vaxzevria (AstraZeneca) und Jcovden (Janssen – Johnson & Johnson), die Protein-Impfstoffe Nuvaxovid (Novavax) und VidPrevtyn Beta (Sanofi Pasteur) als auch ein Vakzin mit inaktiviertem Virus Valneva (Valneva) zugelassen (64).

Alle Impfstoffe haben das Ziel, die adaptive Immunantwort zu induzieren. Dabei kommt es zur Aktivierung und Proliferation von antigenspezifischen T- und B-Zellen. Letztere können zu Plasmazellen differenzieren, welche durch die Produktion von Antigen-spezifischen Antikörpern die humorale Immunität ausbilden (62, 65). Repräsentativ wird hier auf die Reaktion des Immunsystems bei Kontakt mit mRNA-Impfstoffen eingegangen.

Hier wird ein mit mRNA beladenes Partikel verabreicht. Die mRNA kodiert im Fall der SARS-CoV-2 Impfstoffe für das Spike-Protein. Das mit mRNA beladene Partikel wird in die dendritischen Zellen aufgenommen, woraufhin große Mengen des Spike-Proteins produziert werden. Daraufhin folgt eine Präsentation der Spike-Proteine an der Oberfläche der dendritischen Zellen an naive T- und B-Zellen. Wenn eine naive T- oder B-Zelle das Spike-Protein erkennt, wird diese aktiviert und zur Differenzierung angeregt. Dabei muss zwischen zytotoxischen T-Zellen, die infizierte Zellen abtöten, und Immunantwort koordinierenden T-Helfer-Zellen unterschieden werden. Letztere unterstützen die Differenzierung der Spike-Protein-spezifischen B-Zellen zu Antikörper-produzierenden Plasmazellen. Die von Plasmazellen produzierten Antikörper binden an das Spike-Protein, wodurch die Viruselimination beschleunigt wird. Zudem werden auch B-Gedächtniszellen gebildet, die gemeinsam mit den T-Gedächtniszellen durch den Körper patrouillieren und bei erneutem Antigen-Kontakt eine raschere Immunreaktion initiieren (65).

Die ersten mRNA basierten Impfstoffe wurden im Rahmen der COVID-19 Pandemie am Menschen untersucht. In der Phase 3 Studie von Comirnaty (BioNTech Pfizer) konnte, auf diesem Prinzip basierend, mit zwei Impfdosen ein 95 prozentiger Schutz vor Infektion erreicht werden (66). Ein ähnlich hoher Schutz vor symptomatischer Infektion bewirkten Spikevax (Moderna) mit 94,1 % (67). Auch in asymptomatischen Fällen erzielten in einer amerikanischen Veteranenstudie die mRNA-Impfstoffe nach zwei Dosen ebenso hohe Werte (68). Bezüglich der Abwendung von schweren Krankheitsverläufen erzielte Spikevax in der Zulassungsstudie eine Wirksamkeit von 100 % (67).

Trotz dieser vielversprechenden Daten zeigte sich schnell, dass es zu Durchbruchinfektionen kommen kann (69). Die Virusvarianten wiesen durch Mutationen im Spike-Protein eine signifikante Immunevasion auf (39). Zudem ist

das Impfansprechen in gewissen Subgruppen wie z. B. HD-Patient\*innen geringer als in der Normalbevölkerung (12). Diese Faktoren sorgten dafür, dass es auch nach Verfügbarkeit der Impfstoffe zu weiteren pandemischen Infektionswellen kam.

### **2.1.7 SARS-CoV-2 Therapie**

Neben der präventiven Impfung wurden auch Therapien für COVID-19 entwickelt. Zum einen sind dies die antiviralen Wirkstoffe Nirmatrelvir/Ritonavir oder Remdesivir, die bereits bei asymptomatischen Risikopatient\*innen wie z. B. Menschen mit CKD zur Vorbeugung eines schweren Verlaufes eingesetzt werden können (70). Bei schweren Verläufen stehen mit Dexamethason, Baracitinib (Januskinasen-Inhibitor) und Tocilizumab (monoklonaler Antikörper) weitere medikamentöse Optionen zur Verfügung (71). Einschränkend ist hier zu erwähnen, dass einige dieser Präparate nicht in der CKD- oder HD-Population getestet wurden. Die renale Elimination einiger Substanzen sowie die Notwendigkeit einer Dosisanpassung bei Nierenfunktionseinschränkung stellen weitere Probleme der COVID-19 Therapie bei CKD bzw. HD dar (70, 72).

## **2.2 Chronische Niereninsuffizienz**

Mehr als 10 % der Weltbevölkerung sind von CKD betroffen (73). Sie stellt eine immer größere Belastung für die Gesundheitssysteme dar. Die Kosten belaufen sich beispielsweise in Deutschland pro CKD-Patient\*in im Stadium 3 jährlich auf ungefähr 8 000 Euro und steigern sich bis zum Endstadium mit Dialysepflicht auf ca. 44 000 Euro pro Jahr (74). Zudem weist diese Population weltweit eine steigende Prävalenz sowie eine hohe Mortalität in allen Altersgruppen auf, sodass 2017 35,8 Millionen disability-adjusted life-years durch CKD verursacht wurden (75).

### 2.2.1 Definition

Die International Society of Nephrology definierte in den Kidney Disease Improving Global Outcomes 2013 die CKD folgendermaßen:

„CKD ist definiert als abnorme Nierenstruktur oder -funktion, die >3 Monate anhält und Auswirkungen auf die Gesundheit hat.“ (76)

Um eine einheitliche Beurteilung einer abnormen Funktion oder Struktur der Nieren zu ermöglichen, wurden die folgenden sieben Kennzeichen festgelegt:

**Albuminurie:** Als Albuminurie wird eine erhöhte Menge an Albumin im Harn bezeichnet. Auch bei Gesunden wird Albumin in minimalen Mengen über den Urin ausgeschieden, wobei erhöhte Werte bereits ein erster Hinweis auf einen glomerulären Schaden sein können. Wie im Falle der diabetischen Nephropathie tritt diese schon vor einem Abfall der glomerulären Filtrationsrate (GFR) auf (76).

Zur genauen Quantifizierung der Albuminurie wird die Albumin-Kreatinin-Ratio (ACR) herangezogen. Für diesen Wert wurde die Grenze bei  $\geq 30$  mg/g festgelegt. Bei Patient\*innen mit Albuminurie konnte ein erhöhtes Risiko für die CKD-Progression, Komplikationen der CKD sowie ein Anstieg des Risikos für kardiovaskuläre Erkrankungen nachgewiesen werden (76).

**Veränderungen des Urinsediments:** Es gibt zahlreiche Faktoren, die das Urinsediment beeinflussen. Pathognomonisch für einen renalen Schaden sind jedoch Zellen aus den Nierentubuli, Zellzylinder verschiedenster Art sowie dysmorphe Erythrozyten in großer Zahl (76).

**Elektrolytentgleisungen:** Die Nierentubuli spielen durch Sekretions- und Reabsorptionsmechanismen eine wichtige Rolle in der Regulation der Elektrolyte. Sinkt die Nierenfunktion, so kann diese Aufgabe nicht mehr ausreichend erfüllt werden und es kommt unter anderem zur Abweichung der Elektrolytkonzentrationen (76).

**Histologische Auffälligkeiten:** Mittels einer Nierenbiopsie und deren histologischen Auswertung kann Aufschluss über die Lokalisation (glomerulär,

tubulär, interstitiell, vaskulär) und Art (z. B. zystisch) der Erkrankung gegeben werden (76).

**Veränderungen in der Bildgebung:** Eine Vielzahl an Methoden (z. B. Ultraschall, Röntgen, CT, Magnetresonanztomografie) erlauben die detaillierte Darstellung der Nieren, der Harnwege sowie der Gefäße, sodass ein nichtinvasiver Nachweis von einigen Ursachen wie z. B. zystischen Veränderungen oder Abflussstörungen möglich ist (76).

**Reduzierte GFR  $<60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ :** Die GFR bietet eine Möglichkeit, um die exkretorische Nierenfunktion einzuschätzen. Im klinischen Alltag wird sie näherungsweise mittels der Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI)-Formel anhand des Serumkreatinins geschätzt (eGFR). Sie beträgt bei gesunden jungen Erwachsenen  $125 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  und nimmt ab dem 30. Lebensjahr jährlich um ungefähr  $1 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  ab (76, 77). Bei einer eGFR  $<60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ , die mehr als drei Monate andauert, kann von einer CKD ausgegangen werden und es besteht ein höheres Risiko für Komplikationen der CKD (76).

**Vorangegangene Nierentransplantationen:** In Nierenbiopsien von Nierentransplantierten können trotz erhaltener GFR und keiner Albuminurie pathologische Veränderungen festgestellt werden. Aus diesem Grund werden sie ebenfalls als chronisch Niereninsuffiziente klassifiziert (76).

Wurde anhand dieser Kennzeichen bei einer Person eine CKD festgestellt, erfolgt im nächsten Schritt die Beurteilung des Ausprägungsgrades.

### 2.2.2 Stadieneinteilung

Die gängige Klassifikation der CKD wird anhand der Ursache, der GFR und der Albuminurie aufgebaut.

Wie in Tabelle 2 zu sehen, wird die Einschränkung der eGFR in sechs Schweregrade (G1-G5) unterteilt. Im Stadium G1 oder G2 kann erst dann von einer

CKD gesprochen werden, wenn zusätzliche Veränderungen z. B. in der Bildgebung vorliegen (76).

Die Albuminurie wird mittels ACR in drei Kategorien gegliedert. Die Kategorie A1 beschreibt eine normale bis leicht erhöhte Albuminurie (ACR <30 mg/g). Bei Stufe A2 liegt eine mittelgradige Erhöhung des Albumins im Urin (ACR 30-300 mg/g) vor und A3 definiert einen hochgradigen renalen Albuminverlust (ACR >300 mg/g) (76). Neben der Erhebung der genannten Laborparameter ist es essenziell, die Ursache für den Nierenschaden zu identifizieren.

Prognose der CKD anhand der Kategorien GFR und Albuminurie				Albuminurie		
				A1	A2	A3
				<30 mg/g	30-300 mg/g	>300 mg/g
				Normal – leicht-gradig erhöht	Mittel- gradig erhöht	Hoch- gradig erhöht
GFR (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	G1	≥90	Normal oder hoch			
	G2	60-89	Leicht reduziert			
	G3a	45-59	Leicht bis mittelgradig reduziert			
	G3b	30-44	Mittelgradig bis hochgradig reduziert			
	G4	15-29	Hochgradig reduziert			
	G5	<15	Nierenversagen			
grün: niedriges Risiko (wenn keine anderen CKD-Marker vorhanden, dann keine CKD) gelb: leicht erhöhtes Risiko orange: hohes Risiko rot: sehr hohes Risiko						

Tabelle 2 | Prognose der CKD anhand der Kategorien GFR und Albuminurie (Tabelle adaptiert aus (76))

### 2.2.3 Risikofaktoren und Ursachen der CKD

Es gibt eine Vielzahl an Gründen, die das Risiko für die Entwicklung oder Progression einer CKD erhöhen:

**Fortgeschrittenes Alter:** Im Zuge des physiologischen Alterungsprozesses nimmt die Anzahl der Nephrone ab, sodass folglich die GFR sinkt. Des Weiteren fördern Komorbiditäten, wie arterielle Hypertonie, die mit steigendem Alter vermehrt auftreten, den Rückgang der funktionellen Einheiten (78). Folglich bleibt zu hinterfragen, ob die Implementierung einer altersadaptierten eGFR sinnvoll wäre, um eine CKD von physiologischer Alterung abgrenzen zu können (79).

**Ethnie:** Bei Afro-, Hispano-, mexikanischen Amerikanern, Asiaten und Aborigines konnte eine höhere Prävalenz an CKD und des Endstadiums festgestellt werden. Diese Beobachtung kann möglicherweise durch eine erblich bedingte niedrigere Nephronezahl, steigende Diabetes- und Hypertonieprävalenzen sowie diversen Umweltfaktoren und dem sozioökonomischen Status erklärt werden (78).

**Geschlecht:** Mehrere Studien zeigen eine höhere Prävalenz der CKD bei Frauen (80, 81). Mögliche Ursachen hierfür sind die Anfälligkeit für Harnwegsinfekte sowie Autoimmunerkrankungen und Hypertonie in der Schwangerschaft (82). Bei Männern hingegen spielen Lifestyle-Erkrankungen, wie Hypertonie und Diabetes, eine größere Rolle. Des Weiteren ist Testosteron mit einer schnelleren Progression der CKD assoziiert (82).

**Diabetes mellitus:** Hyperglykämie führt durch eine Veränderung der Hämostase u. a. zu einer Beeinflussung der Hämodynamik und der Bildung von Hormonen (z. B. Angiotensin II). Über eine Vielzahl von Signalkaskaden kommt es zur renalen Inflammation und Fibrose. Die Schädigung der Glomeruli führt zu einem Defekt des renalen Filtrationssystems (83).

Durch eine strikte Blutzuckereinstellung kann sowohl bei Typ 1 als auch bei Typ 2 Diabetes das Risiko einer diabetischen Nephropathie gesenkt und ein Progress einer CKD verhindert oder zumindest verlangsamt werden (78, 83).

**Zustände, die zu einer Hyperfiltration führen:** Es gibt mehrere Faktoren, die dazu führen, dass die Filtrationsleistung der einzelnen Nephrone gesteigert wird und es folglich durch Überlastung zum Untergang der Nephrone kommt.

So stellt eine verminderte Nephronenanzahl, beispielsweise bei einem niedrigen Geburtsgewicht oder nach einer Nephrektomie, einen dieser Faktoren dar. Des Weiteren wird durch einen dauerhaft erhöhten Blutdruck  $>125/75$  mmHg der Schaden am Glomerulus beschleunigt und folglich das Risiko für eine Albuminurie und Nierenfunktionseinschränkung gesteigert. Weiterführend konnte auch das metabolische Syndrom (Hypertonie, Dyslipidämie, Hyperglykämie, Übergewicht) als Risikofaktor für die Entwicklung einer CKD identifiziert werden (78).

Da im Verlauf der CKD viele Patient\*innen eine chronische Anämie entwickeln und diese zu hämodynamischen Veränderungen führt, stellt die Anämie ebenso einen Risikofaktor für das Fortschreiten ins Endstadium dar (78).

**Hochnormale Albuminausscheidung über den Harn:** Albuminurie ist der zuverlässigste Marker, um die Wahrscheinlichkeit für eine Niereninsuffizienz im Endstadium in den nächsten 10 Jahren vorhersagen zu können (78).

**Dyslipidämie:** Eine erhöhte low-density Lipoprotein (LDL)/high-density Lipoprotein (HDL)-Ratio konnte bei Männern mit einer schnelleren Nierenfunktionsabnahme in Zusammenhang gebracht werden. Des Weiteren kam es bei erhöhten Triglyzerid- bzw. erniedrigten HDL-Werten zu einem Risikoanstieg für erhöhtes Serumkreatinin (78).

**Nephrotoxine:** Zahlreiche Substanzen besitzen eine potenziell nierenschädigende Wirkung. So kann z. B. über die Entstehung einer interstitiellen Nephritis eine bleibende Funktionseinschränkung in einer CKD resultieren. Dazu zählen beispielsweise nicht-steroidale Antirheumatika, Antibiotika, antiretrovirale Therapien, Protonenpumpen-Inhibitoren, Diuretika und Blei. Auch das Rauchen von Zigaretten sowie Leichtketten, die unter anderem beim Multiplen Myelom gebildet werden, haben eine negative Auswirkung auf die Nierenfunktion (78, 84).

**CKD in der familiären Vorgeschichte und primäre Nierenerkrankungen:** Personen mit an CKD erkrankten Verwandten weisen eine höhere Gefährdung auf, selbst eine CKD zu entwickeln. Dies ist insbesondere der Fall, wenn genetische Erkrankungen wie das Alport-Syndrom, Morbus Fabry oder die autosomal

dominante polyzystische Nierenerkrankung familiär vorliegen. Besonders die adulte polyzystische Nierenerkrankung ist mit einem rascheren GFR-Rückgang assoziiert (78).

**Urologische Ursachen:** Kinder mit vesikoureteralem Reflux erleiden immer wieder Harnwegsinfekte, die schlussendlich in einer Refluxnephropathie enden können. Auch obstruktive Prozesse (Prostatahyperplasie, Harnsteine, Tumore) können durch einen Harnstau eine Organschädigung verursachen (84).

**Kardiovaskuläre Erkrankungen:** Kardiovaskuläre Erkrankungen können zur CKD führen und vice versa. Weiters bestehen gemeinsame Risikofaktoren. So kann beispielsweise die arterielle Hypertonie sowohl die Entstehung der CKD als auch kardiovaskulärer Erkrankungen verursachen. Zudem führt eine bestehende Herzinsuffizienz aufgrund der verminderten Blutförderleistung und venösen Stauung zu einer reduzierten renalen Durchblutung und in weiterer Folge zu einer eingeschränkten Organfunktion (78).

**Glomerulonephritis:** Glomerulonephritiden stellen eine heterogene Gruppe an Erkrankungen dar, die über Inflammation und nachfolgende Sklerosierung des Nierenparenchyms zu einer CKD führen können. Man unterscheidet primäre von sekundären Formen, die im Rahmen von Systemerkrankungen wie z. B. systemischer Lupus erythematoses auftreten. Neben bestimmten Antikörpern, Komplementfaktoren und dem klinischen Bild ist in der Regel eine Nierenbiopsie für die Diagnosestellung notwendig (84, 85).

Bezüglich der Prävalenz der renalen Grunderkrankungen bestehen regionale Unterschiede, wobei Diabetes mellitus in allen sozioökonomischen Schichten die häufigste Ursache darstellt (30-50 % aller CKD-Fälle) (84, 86, 87, 88).

Wie in Abbildung 4 dargestellt, sind auch in Österreich laut dem Jahresbericht 2022 des Österreichischen Dialyse- und Transplantationsregisters Diabetes mellitus Typ 1 und 2 (23 %) sowie vaskuläre Erkrankungen (19 %) die häufigsten Ursachen für eine Nierenersatztherapie. Weitere 10 % werden durch Glomerulonephritiden und 8 % durch hereditäre Erkrankungen ätiologisch begründet (89).

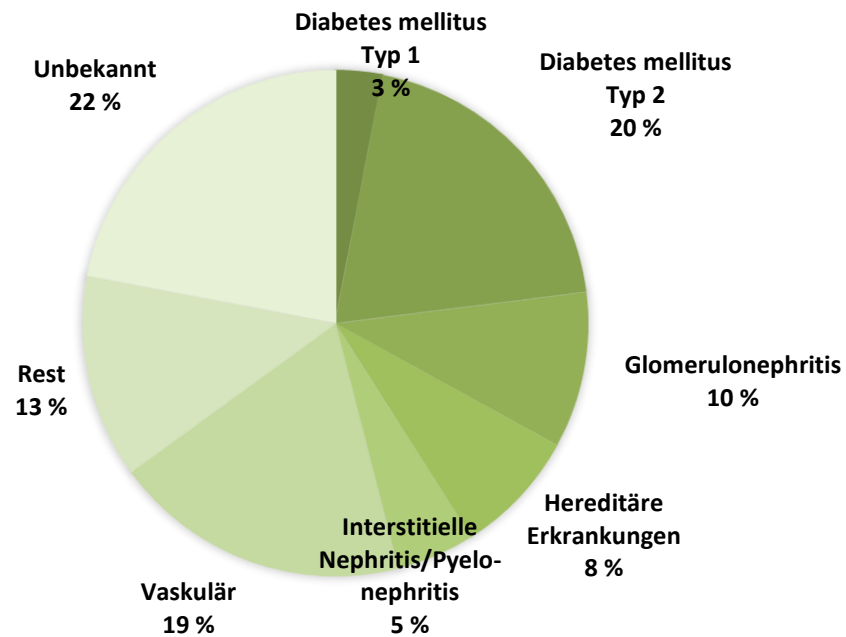


Abbildung 4 | Renale Grunderkrankungen (Abbildung adaptiert aus (89))

#### 2.2.4 Komplikationen

Mit fortschreitender Einschränkung der Nierenfunktion treten auch zunehmend Probleme an sämtlichen anderen Organsystemen auf. So ist die Hypertonie zum einen Ursache aber auch gleichzeitig Folge einer CKD (90). Des Weiteren entwickeln bis zu 60 % der nicht dialysepflichtigen Patient\*innen eine Anämie. Diese kommt durch eine verminderte Erythropoietin-Produktion, reduziertes Erythropoietin-Ansprechen des Knochenmarks, Eisen-, Vitamin B12- und/oder Folsäuremangel sowie eine verkürzte Erythrozyten-Lebensdauer zustande (91).

Ebenso wirkt sich die CKD ohne symptomatische Behandlung auf den Mineralhaushalt und den Knochenstoffwechsel aus. Veränderungen der Vitamin D-, Kalzium-, Phosphat-, Parathormon- und fibroblast growth factor 23-Spiegel resultieren in einer renalen Osteodystrophie, Kalzifizierung der Gefäße und somit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko (92, 93).

Vor allem in den fortgeschrittenen Stadien 4 und 5 rücken Entgleisungen des Salz- und Wasserhaushalts immer mehr in den Vordergrund. Sie manifestieren sich in Form von Ödemen und einer Aggravation der Hypertonie (93).

Eine weitere Problematik stellt die Entwicklung einer metabolischen Azidose dar. Mit abnehmender Nephronenzahl sinkt zunächst die Produktion der Pufferbase

Ammoniak und ab einer GFR von <math><15\text{ ml/min/1,73 m}^2</math> auch die Säureausscheidung. Die erste Maßnahme, um die Säurelast zu verringern, ist der vermehrte Konsum von Früchten und Gemüse, wobei dies unter Observanz der Elektrolyte, insbesondere des Serum-Kaliums, stattfinden sollte (94, 95). Elektrolytentgleisungen, allen voran die Hyperkaliämie, sind eine weitere potenziell lebensbedrohliche Komplikation (96).

Alle bisher genannten Faktoren weisen eine Assoziation mit einer beschleunigten CKD-Progression und gesteigertem kardiovaskulären Risiko auf (93).

Weitere Symptome, die im Zuge einer Urämie auftreten können, sind Übelkeit, Appetit- und Gewichtsverlust, Fatigue und Schlafstörungen, Juckreiz, das Restless-Leg-Syndrom sowie sexuelle Dysfunktion (93).

Ebenso besteht bei niereninsuffizienten Menschen im Vergleich zur Normalbevölkerung eine drei- bis vierfach erhöhte Infektionsanfälligkeit (76). Das Immunsystem wird unter anderem aufgrund urämischer Toxine und der Dialysebehandlung dysfunktional. Dabei sind sämtliche Komponenten einer funktionellen Immunabwehr betroffen (siehe Abbildung 5) (97, 98).

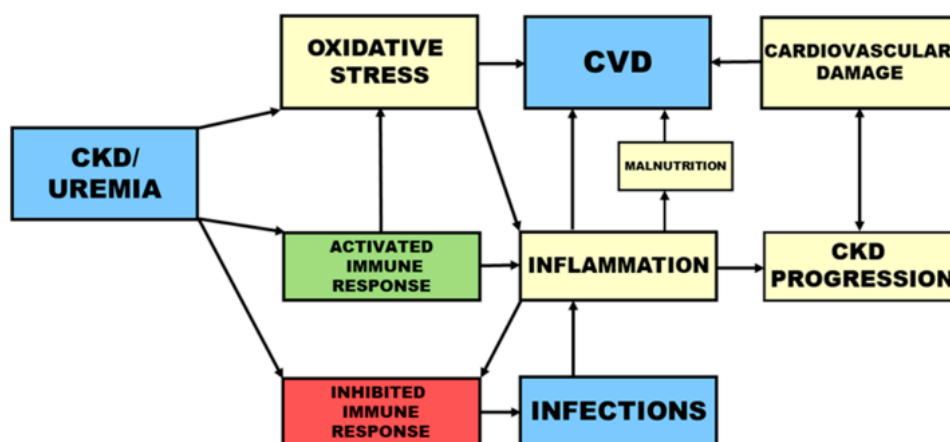


Abbildung 5 | Immundysfunktion und Risikofaktoren bei CKD (98)  
(CVD - kardiovaskulärer Tod; engl. cardiovascular death)

Neutrophile Granulozyten, die essenziell für die primäre Abwehr sind, weisen im Zuge der CKD höhere Konzentrationen an reaktiver Sauerstoffspezies auf. Dies führt zu einer höheren Bereitschaft für Spontanaktivierung mit folgender Apoptose (99). Aus diesem gesteigerten Granulozytenverbrauch resultiert einerseits eine abgeschwächte Immunreaktion und andererseits eine Entzündungsreaktion, da die Zellreste von Makrophagen abgebaut werden müssen (100). Ferner werden ein

positiver Einfluss des Erythropoietins bzw. ein negativer Einfluss der renalen Anämie auf die Effektivität neutrophiler Granulozyten diskutiert (98). Auch die Funktion dendritischer Zellen, die das Bindeglied zwischen angeborenem und adaptivem Immunsystem darstellen, ist von der CKD und Urämie beeinträchtigt (98). Verkade et al. stellten eine Differenzierungsstörung der monozytären dendritischen Zellen fest, sodass in weiterer Folge die antigenspezifische T-Zellproliferation vermindert ist (101). Zudem weist die Dialysepopulation eine niedrige Anzahl an naiven B-Zellen auf (102). Diese Faktoren könnten bei der verminderten Impfantwort eine Rolle spielen. Neben der Dysfunktion von zellulären Bestandteilen führt der durch die renale Grunderkrankung sowie durch die Urämie ausgelöste oxidative Stress zu einer dauerhaften Inflammation (103, 104). So weisen CKD-Patient\*innen mit erhöhten proinflammatorischen Zytokinen (IL-1, IL-6 und TNF $\alpha$ ) eine höhere Mortalität als Patient\*innen mit vermehrten antiinflammatorischen Zytokinen (IL-2, IL-4, IL-5, IL-12, Komplement-Gesamtaktivität (CH50) und T-Zellzahl) auf. Es wird vermutet, dass durch diese Konstellation endotheliale Schädigungen und somit Atherosklerose begünstigt werden und es dadurch zu einer Verschlechterung des kardiovaskulären Outcomes kommt (105). Darüber hinaus entwickeln zwischen 18 % und 75 % der Dialysepopulation eine Protein-Energie-Malnutrition, welche multifaktoriell bedingt ist (106). Zum einen wird berichtet, dass die proinflammatorischen Zytokine appetithemmend wirken. Insbesondere hohe IL-6 Spiegel sind mit depressiven Zuständen assoziiert, die per se eine erhöhte Morbidität und Mortalität zur Folge haben und zudem zu einer verminderten Nahrungsaufnahme führen können. Ebenso wird durch die Entzündungsprozesse der Energieumsatz in Ruhe erhöht. Dadurch findet ein vermehrter Proteinabbau statt und die Unterdrückung anaboler Hormone (Wachstumshormone, insulin-like growth factor-1 (IGF-1) und Testosteron) bedingt eine geringere Proteinbiosynthese im Gewebe (107). Als Resultat einer Protein-Energie-Malnutrition bzw. des Malnutrition-Inflammation-Kachexie-Syndroms kommt es zur Abnahme des Körpergewichts und Hypcholesterinämie. Diese Faktoren nehmen in der Normalbevölkerung einen protektiven Stellenwert bezüglich des kardiovaskulären Risikos ein, wohingegen diese in der Dialysepopulation ein erhöhtes Risiko bedeuten. Dieses Phänomen ist als umgekehrte Epidemiologie bekannt (106).



### 2.2.5 Hämodialyse (HD)

Bei weiterem Voranschreiten der CKD kommt es zu einer Anhäufung von urinpflchtigen Substanzen im Blut und Gewebe. In diesem Fall muss eine Nierenersatztherapie (HD, Peritonealdialyse) erfolgen. Eine Alternative stellt die Nierentransplantation dar, die auch präemptiv durchgeführt werden kann.

Die Wahl der Nierenersatztherapie wird in Abstimmung mit dem\*der Betroffenen, den Angehörigen und dem Behandlungsteam getroffen (112). In Europa ist die HD die am häufigsten eingesetzte Modalität (113).

Indikationen, die eine Einleitung der Nierenersatztherapie erforderlich machen, sind Serositis, Pruritus, Störungen im Flüssigkeitshaushalt, Azidose, Hyperkaliämie, kognitive Beeinträchtigung sowie Gewichtsabnahme und Kachexie, die nicht auf diätologische Maßnahmen ansprechen (76). Obwohl kein fixer Grenzwert der eGFR zur HD-Einleitung existiert, so soll laut den The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Guidelines 2018 bei einer eGFR von 5-7 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> trotz fehlender Symptomatik die Einleitung erwogen werden (112).

Im Zuge der Behandlung, die in der Regel drei Mal wöchentlich erfolgt, wird das Blut, wie in Abbildung 7 zu sehen ist, über einen Dialysekatheter oder einen chirurgisch angelegten Dialysezugang (Shunt) aus dem Körper ausgeleitet (114). Um eine Koagulation des Blutes zu verhindern, wird mittels Heparinisierung die Gerinnung gehemmt oder das Blut regional mittels Citrat im Dialysekreislauf antikoaguliert. Das Herzstück des Dialysegerätes – der Dialysator – enthält eine semipermeable Membran, an der auf der einen Seite das Blut und auf der anderen Seite das Dialysat (Natriumbicarbonat, Kochsalz, Säurekonzentrat, deionisiertes Wasser) vorbeigeleitet wird. Aufgrund eines gegenläufigen Gradienten, der zwischen den beiden Flüssigkeiten entsteht, diffundieren die urinpflchtigen Stoffwechselprodukte des Körpers in das Dialysat. Nach Durchlaufen des Filters erfolgt die Rückführung des gereinigten Blutes in den Körper (115).

Zusätzlich zu den Komplikationen der CKD bringt auch die Dialyse Nebenwirkungen mit sich. Diese reichen von Infektionen bis hin zu kardiovaskulären Beschwerden (Hypotonie, Anämie, Blutungskomplikationen) (115).

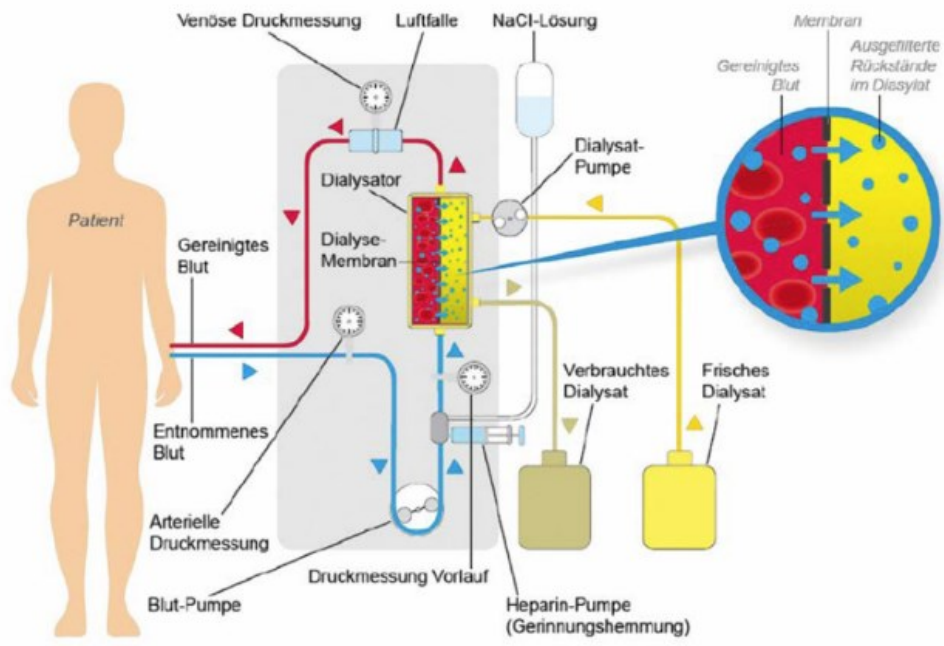


Abbildung 7 | Prinzip der HD (116)

## **3. Material & Methoden**

### **3.1 Studiendesign**

Ziel dieser Studie war es, einerseits die Auswirkungen der Delta- und Omikron-Variante im Speziellen auf die HD-Population zu vergleichen und andererseits den Einfluss der SARS-CoV-2 Impfung auf die COVID-19 assoziierte Morbidität und Mortalität zu untersuchen. Nach der Definition von Ein- und Ausschlusskriterien und der Bewilligung der Studie durch das lokale Ethikboard (Ethikvotum Nr.: 34-372 ex 21/22) erfolgte eine retrospektive Datenerhebung. Die Daten der HD-Patient\*innen wurden im Anschluss mittels deskriptiver Statistik analysiert.

#### **Ein- & Ausschlusskriterien**

Um alle uns bekannten SARS-CoV-2 positiven Fälle von Pandemiebeginn bis August 2022 zu erfassen, wurden sämtliche Patient\*innen, die im Zeitraum von 01.03.2020 bis 31.08.2022 an einem der beteiligten Zentren hämodialysiert und mittels PCR SARS-CoV-2 positiv getestet wurden, eingeschlossen. Die SARS-CoV-2 Testung erfolgte unabhängig vom Vorhandensein von Symptomen vor jeder HD mittels SARS-CoV-2 Antigen-Test aus einem Rachenabstrich. Die verwendeten Antigen-Tests erfüllten die von der WHO geforderten Qualitätskriterien, variierten aber je nach Verfügbarkeit zwischen den Zentren und im zeitlichen Verlauf (117). Im Fall eines positiven Antigen-Tests wurde der\*die Betroffene an die Hämodialyse der Universitätsklinik für Innere Medizin Graz transferiert und eine SARS-CoV-2 PCR aus einem Rachenabstrich durchgeführt. Zusätzlich wurden die Patient\*innen bei Vorliegen von Symptomen PCR getestet. Das Datum des positiven PCR-Befundes wurde als erster Tag der Infektion gewertet. SARS-CoV-2 positive Patient\*innen wurden regelmäßig PCR getestet. Wenn der cycle threshold (CT)-Wert an zwei aufeinanderfolgenden Testungen über 30 betrug und eine steigende Tendenz aufwies, dann erfolgte die Entisolierung. Das Datum, an dem der CT-Wert zum letzten Mal unter 30 lag, wurde als Enddatum gewertet.

Darüber hinaus mussten die eingeschlossenen Patient\*innen ein Mindestalter von 18 Jahren erfüllen und seit mindestens 3 Monaten durchgehend in einem der

teilnehmenden Zentren hämodialysiert werden. Aus diesem Grund erfolgte der Ausschluss von Personen mit vorübergehender HD, wie z. B. im Falle einer Feriendialyse. Andere Verfahren, wie die Peritonealdialyse, wurden in dieser Studie ebenso nicht berücksichtigt. Patient\*innen, die bereits eine oder mehrere Nierentransplantationen (NTX) erhalten haben, aber dennoch seit mindestens 3 Monaten dialysepflichtig waren, wurden in die Studie miteingeschlossen.

In Tabelle 3 werden die vorab definierten Ein- und Ausschlusskriterien angeführt.

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Studienzeitraum: Februar 2020 – Ende August 2022	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- SARS-CoV-2 Positivität im PCR-Test</li> <li>- Alter: <math>\geq 18</math> Jahre</li> <li>- HD-Patient*innen</li> <li>- <math>\geq 3</math> Monate durchgehende HD an einem der Studienzentren</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Alter: <math>&lt; 18</math> Jahre</li> <li>- Peritonealdialyse-Patient*innen</li> <li>- <math>&lt; 3</math> Monate durchgehende HD an einem der Studienzentren</li> </ul>

Tabelle 3 | Ein- & Ausschlusskriterien

### 3.2 Datenerhebung

In die Datengenerierung wurden drei steirische Krankenhäuser mit Dialyseabteilungen, sowie vier ambulante Dialysezentren in oder in der Umgebung von Graz miteinbezogen:

- Landeskrankenhaus Universitätsklinikum Graz,
- Landeskrankenhaus Wagna,
- Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Graz,
- Dialysezentrum Graz-West,
- Dialyseinstitut Winkler,
- Dialyseinstitut Gießauf GmbH,
- Dialyseinstitut Feldbach – Dr. Waller Krankenanstalten GmbH

Die Daten der Patient\*innen des Landeskrankenhaus Universitätsklinikum Graz und des Landeskrankenhaus Wagna konnten zum einen aus dem Krankenhausinformationssystem openMEDOCS© (Arztbriefe, Befunde) sowie aus dem Patient\*innendaten-Managementsystem für Dialysezentren NEXADIA® expert extrahiert werden.

Auswärtige Zentren stellten die für die Studie benötigten Informationen aus der eigenen Dokumentation zur Verfügung. Die Erhebung dauerte von Anfang Oktober 2022 bis Ende Februar 2023 und wurde pseudonymisiert durchgeführt. Daten nach dem 31.08.2022 wurden zensiert.

In Tabelle 4 finden sich die erhobenen Angaben.

<b>Personenbezogene Daten</b>	
- Geschlecht	
- Body Mass Index (BMI)	
<b>Bekannte Erkrankungen</b>	
- Renale Grunderkrankung	Diabetische Nephropathie Hypertensive Nephropathie Glomerulonephritis Autosomal dominante polyzystische Nierenerkrankung Andere Ursachen Unklare Ursachen
- Kardiovaskuläre Erkrankung	Koronare Herzkrankheit periphere oder zentrale arterielle Verschlusskrankheit
- Herzinsuffizienz	Heart failure with preserved ejection fraction Heart failure with mildly reduced ejection fraction Heart failure with reduced ejection fraction
- Diabetes mellitus	Typ 1 Typ 2 andere
- Arterielle Hypertonie	
- Vergangene Nierentransplantationen	
- Immunsuppression	Cortison >10 mg/d, Mycophenolat-Mofetil, Rituximab, Tacrolimus, aktive Chemotherapie
- Pulmonale Vorerkrankung	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung Asthma pulmonaler Hypertonus interstitielle Lungenerkrankungen
<b>Dialysespezifische Informationen</b>	
- HD-Startdatum	Wann wurde die HD eingeleitet? bei Zustand nach NTX: wann wurde die HD wieder eingeleitet?
- erste HD im Zentrum	
- Datum der letzten HD	z. B. wegen NTX, Exitus, Ortswechsel
- Datum des Exitus letalis	
<b>SARS-CoV-2 spezifische Informationen</b>	
- Anzahl der nachgewiesenen SARS-CoV-2 Infektionen	
- Abnahmedatum des jeweils ersten positiven PCR-Ergebnisses	
- Abnahmedatum des jeweils ersten negativen PCR-Ergebnisses	
- Sequenzierungsdaten (sofern vorhanden)	
- Impfdaten inkl. verabreichtem Impfstoff	
- Antibiose während SARS-CoV-2 Infektion	
- Hospitalisierung während SARS-CoV-2 Infektion	
- Intensivstationsaufenthalt während SARS-CoV-2 Infektion	
- Behandlung der SARS-CoV-2 Infektion	Cortison, Rekonvaleszenzplasma, Remdesivir, Antikörper

Tabelle 4 | Erhobene Daten

Die Parameter Geschlecht, kardiovaskuläre Erkrankung, Herzinsuffizienz, arterielle Hypertonie, stattgehabte NTX, medikamentöse Immunsuppression, pulmonale Vorerkrankung, Antibiose, Hospitalisierung, Intensivstationsaufenthalt, Art der Behandlung während der SARS-CoV-2 Infektion sowie Mortalität wurden binär codiert.

Sollte innerhalb des Studienzeitraumes eine NTX durchgeführt worden sein und somit keine Dialysepflicht mehr bestehen, so stellte dies den Endpunkt dar. Des Weiteren wurde ein Exitus letalis mit COVID-19 assoziiert, sofern dieser innerhalb von 30 Tagen nach dem positiven SARS-CoV-2 Nachweis eingetreten ist.

### **Datenauswertung**

Zur statistischen Analyse wurden die Daten in das Statistikprogramm SPSS (IBM Version 29, Armonk, NY, USA) überführt.

Zunächst erfolgte anhand der Sequenzierungsdaten eine Zuordnung der SARS-CoV-2 Infektionen zu den verschiedenen Virusvarianten. Fälle, bei denen keine Sequenzierung vorhanden war, wurden anhand des Infektionszeitpunktes einer Variante zugeordnet. Dies war möglich, da die in der Kohorte identifizierten Infektionshäufungen „Wellen“ keinerlei zeitliche Überlappung aufwiesen. Im nächsten Schritt wurden die durch die Virusvarianten entstandenen Teilkohorten mittels deskriptiver Statistik beschrieben. Die Darstellung der parametrischen Daten Alter und BMI umfasste die Berechnung von Median und Interquartilbereichen. Nominale Variablen wurden mittels absoluter und relativer Häufigkeiten ausgewertet.

Im zweiten Teil der statistischen Analyse wurden potenzielle Risikofaktoren für einen schweren COVID-19 Erkrankungsverlauf, definiert als Hospitalisierung, bzw. für Mortalität, untersucht. Hierzu wurden Alter, Geschlecht, BMI, Komorbiditäten, Dialysedauer, vorangegangene SARS-CoV-2 Infektion, SARS-CoV-2 Impfung vor der Infektion und Infektion während Omikron der univariablen logistischen Regression einzeln zugeführt und mit den Endpunkten Hospitalisierung (stellvertretend für Morbidität) bzw. Mortalität in Verbindung gebracht. Aufgrund der geringen Fallzahlen in den Wellen vor Omikron wurden Infektionen vor Omikron zusammengefasst und mit Infektionen während Omikron verglichen. Ergebnisse mit  $p < 0,05$  wurden als statistisch signifikant erachtet. In einem weiteren Schritt sollte

ein gegenseitiger Einfluss der in der univariablen logistischen Regression als signifikant identifizierten Variablen ausgeschlossen werden. Folglich wurden für den Endpunkt Hospitalisierung die Variablen Alter, Diabetes, pulmonale Vorerkrankung, SARS-CoV-2 Impfung vor der Infektion und SARS-CoV-2 Infektion während Omikron in die multivariable logistische Regression miteinbezogen. Zusätzlich zu diesen Variablen wurden in Bezug auf die Mortalität die Faktoren Herzinsuffizienz und Hypertonie hinzugefügt.

Der dritte Teil der Auswertungen fokussierte sich auf die Gegenüberstellung der infizierten und nicht infizierten HD-Population während der vierten (Delta) und fünften Infektionswelle (Omikron). Ziel hierbei war es, Unterschiede in der Variablen-Verteilung zwischen und innerhalb der beiden Zeiträume in Abhängigkeit vom Infektionsstatus darzustellen. Zeitlich wurde die Delta-Welle vom 01.08.2021 bis 31.12.2021 definiert und die Omikron-Welle vom 01.01.2022 bis 31.08.2022. Es erfolgte für beide Zeiträume eine getrennte Beurteilung des Infektionsstatus. HD-Patient\*innen, die im jeweiligen Zeitabschnitt positiv auf SARS-CoV-2 getestet wurden, wurden als infiziert gewertet. Jene, die ohne positives Testergebnis blieben, wurden als Nicht-Infizierte dokumentiert. Die Beurteilung des Impfstatus erfolgte anhand zweier Stichtage: 31.12.2021 (Ende der Delta-Welle) und 31.08.2022 (Studienende). Anschließend wurden bei beiden Wellen die Charakteristika der Infizierten und Nicht-Infizierten mittels deskriptiver Statistik ausgewertet.

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Zeitlicher Verlauf der COVID-19-Pandemie bei HD-Patient\*innen im Großraum Graz

Seit Beginn der Pandemie erfüllten 274 Patient\*innen die Ein- und Ausschlusskriterien und wurden in die Datensammlung aufgenommen. Der erste inkludierte Fall trat am 20. März 2020 auf. Im Zuge der Analysen konnte festgestellt werden, dass die Fälle im zeitlichen Verlauf in fünf Wellen auftraten. Fünf Patient\*innen der Kohorte wurden der ersten Episode (Frühjahr 2020) zugeordnet. Weitere 79 Fälle traten zwischen Oktober 2020 und März 2021 auf. Die dritte Welle (03/2021 bis 05/2021) umfasste sieben und die vierte Welle (08/2021 bis 12/2021) 16 Patient\*innen. Der letzten erfassten Episode (01/2022 bis 08/2022) konnten 167 Personen zugeschrieben werden.

Durch die Einführung der viralen Genom-Sequenzierung ab der dritten Welle wurde es möglich, die Infektionen spezifischen Mutationen zuzuordnen. In jeder darauffolgenden Welle konnte eine dominante SARS-CoV-2 Variante identifiziert werden. Zwischen März und Mai 2021 war die Alpha-Variante/B.1.1.7 vorherrschend und konnte bei den sieben Infizierten dieser Welle (100 %) nachgewiesen werden. Darauf folgte die Delta-Variante/B.1.617.2, die in 12 Patient\*innen (75 %) nachgewiesen werden konnte. Bei den übrigen Patient\*innen, die während der Delta-Welle erkrankten, standen keine Sequenzierungsergebnisse zur Verfügung. Ab dem 02.01.2022 wurden im Rahmen von Sequenzierungen ausschließlich Omikron-Varianten identifiziert. Insgesamt standen uns Sequenzierungen bei 106 der 167 infizierten Personen (63,5 %) zur Verfügung. Aufgrund der klaren zeitlichen Trennung der unterschiedlichen Varianten konnte davon ausgegangen werden, dass jene Patient\*innen ohne Sequenzierungsergebnis ebenfalls mit der zum jeweiligen Zeitpunkt dominanten Variante infiziert waren und wurden daher entsprechend zur Delta- bzw. Omikron-Welle hinzugerechnet.

In Tabelle 5 werden die Charakteristika der Infizierten während der verschiedenen Infektionswellen dargestellt.

Wellen	1	2	3 Alpha	4 Delta	5 Omikron
<b>Anzahl</b>	5	79	7	16	167
<b>Frauen (%)</b>	2 (40)	44 (55,7)	2 (28,6)	8 (50)	70 (41,9)
<b>Alter in Jahren</b>	71 (45,5-85)	74 (65-79)	74 (70-77)	67,5 (57,8-80,8)	71 (56-78)
<b>BMI kg/m<sup>2</sup></b>	25,6 (22,4-26,9)	25,6 (22,1-30,1) 1 Wert fehlend	23 (21,1-26,9)	26,0 (21,4-30,4)	26,1 (22,7-30,7) 2 Werte fehlend
<b>Renale Grunderkrankungen</b>					
<b>Diabetische Nephropathie (%)</b>	2 (40)	20 (25,3)	2 (28,4)	2 (12,5)	59 (35,3)
<b>Hypertensive Nephropathie (%)</b>	0	9 (11,4)	1 (14,3)	4 (25)	24 (14,4)
<b>Glomerulonephritis (%)</b>	1 (20)	14 (17,7)	1 (14,3)	3 (18,8)	27 (16,2)
<b>Polyzystische Nierenerkrankung (%)</b>	0	2 (2,5)	1 (14,3)	0	6 (3,6)
<b>Andere (%)</b>	1 (20)	19 (24,1)	1 (14,3)	3 (18,8)	37 (22,2)
<b>Unbekannt (%)</b>	1 (20)	15 (19)	1 (14,3)	4 (25)	14 (8,4)
<b>Komorbiditäten</b>					
<b>Kardiovaskulär (%)</b>	3 (60)	46 (58,2)	5 (71,4)	8 (50)	101 (60,5)
<b>Herzinsuffizienz (%)</b>	2 (40)	27 (34,2)	1 (14,3)	8 (50)	60 (35,9)
<b>Diabetes (%)</b>	3 (60)	31 (39,2)	3 (42,9)	8 (50)	77 (46,1)
<b>Hypertonie (%)</b>	5 (100)	70 (88,6)	7 (100)	13 (81,3)	157 (94)
<b>NTX (%)</b>	0	9 (11,4)	1 (14,3)	4 (25)	20 (12)
<b>Pulmonal (%)</b>	2 (40)	21 (26,6)	3 (42,9)	2 (12,5)	30 (18)
<b>Immunsuppression (%)</b>	2 (40)	10 (12,7)	0	2 (12,5)	14 (8,4)
<b>Krankheitsverlauf</b>					
<b>Dauer der Positivität in Tagen</b>	10 (4-27)	12 (7-19)	20 (8-23)	12,5 (7,3-18,8)	7 (3-11)
<b>Hospitalisierungen (%)</b>	3 (60)	46 (58,2)	7 (100)	11 (68,8)	28 (16,9)
<b>Hospitalisierungsdauer in Tagen</b>	7 (6-7)	7,5 (4-19)	14 (5-28)	11 (7-25)	10 (6-17,8)
<b>Intensivaufenthalte (%)</b>	0	8 (10,1)	1 (14,3)	1 (6,3)	3 (1,8)
<b>Todesfälle (%)</b>	1 (20)	17 (21,5)	3 (42,9)	4 (25)	2 (1,2)

<b>SARS-CoV-2 Impfungen</b>					
<b>0 Dosen (%)</b>	5 (100)	76 (94,9)	3 (42,8)	4 (25)	15 (9)
<b>1 Dosis (%)</b>	0	3 (3,8)	1 (14,3)	0	0
<b>2 Dosen (%)</b>	0	0	2 (28,6)	7 (43,8)	19 (11,4)
<b>3 Dosen (%)</b>	0	0	0	4 (25)	126 (75,5)
<b>4 Dosen (%)</b>	0	0	0	0	4 (2,4)
<b>Fehlende Impfinformation (%)</b>	0	1 (1,3)	0	1 (6,3)	3 (1,8)

Tabelle 5 | SARS-CoV-2 Fälle & epidemiologische Charakteristika, Impfraten in absoluten & relativen Anteilen bzw. Medianen mit entsprechenden Interquartilbereichen (Tabelle adaptiert aus (1))

Die Wellen eins, drei und vier weisen im Vergleich zur zweiten und fünften eine geringe Fallzahl auf. Das mediane Alter beträgt 67-74 Jahre und der mediane BMI liegt in allen Gruppen bei 23-26,1 kg/m<sup>2</sup> ohne Unterschiede zwischen den Wellen. Die diabetische Nephropathie stellte in allen Wellen, bis auf Welle vier, die häufigste renale Grunderkrankung dar, gefolgt von hypertensiver Nephropathie und Glomerulonephritis.

Bezüglich der Begleiterkrankungen wurden bei 81,3-100 % der SARS-CoV-2 positiven Fälle Bluthochdruck diagnostiziert. Zudem hatten 50-71,4 % kardiovaskuläre Vorerkrankungen. Diabetes mellitus trat zwischen 39,2 % und 60 % der Fälle auf. Herzinsuffizienz fand sich in der Krankengeschichte bei bis zu 50 % der Infizierten und pulmonale Vorerkrankungen bei bis zu 42,9 %. Der Anteil der Nierentransplantierten und Immunsupprimierten stellte sich zwischen den Kohorten mit 0-25 % respektive 0-40 % als heterogen dar.

Bei den epidemiologischen Charakteristika konnten erhebliche Unterschiede festgestellt werden. Die Hospitalisierungsraten waren während den ersten vier Wellen hoch (58,2-100 %) und nahmen mit der Omikron-Welle deutlich ab (16,8 %). Intensivpflichtigkeit war während der dritten Welle am häufigsten (14,3 %). Zwischen den einzelnen Wellen fanden sich große Unterschiede in der Mortalität. In den Wellen eins, zwei und vier lag diese bei 21,5-25 %. Eine Verdopplung konnte bei der Alpha- (42,9 %) und ein deutlicher Rückgang bei der Omikron-Variante (1,2 %) festgestellt werden.

Mit der Markteinführung der Impfstoffe (Anfang 2021) wurde schrittweise die Durchimpfung der Population angestrebt, sodass 75,5 % der Omikron-Infizierten drei Impfdosen erhalten haben. Lediglich 9 % wurden nie geimpft.

Im nächsten Schritt erfolgte mittels univariabler logistischer Regression die Untersuchung auf statistische Zusammenhänge zwischen den klinischen Charakteristika und der Morbidität bzw. Mortalität der Fälle während der SARS-CoV-2 Infektion (Tabelle 6). Um die Morbidität darzustellen, wurde der Parameter Hospitalisierung herangezogen.

Bezüglich der Hospitalisierung zeigte sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang mit dem Alter (OR 1,021; 95 % KI: 1,002-1,040), einem bestehenden Diabetes mellitus (OR 1,883; 95 % KI: 1,138-3,115) sowie einer pulmonalen Vorerkrankung (OR 2,273; 95 % KI: 1,259-4,102). Zudem stellte die Impfung vor einer Infektion einen protektiven Faktor dar (OR 0,580; 95 % KI: 0,480-0,701).

Das Alter (OR 1,042; 95 % KI: 1,006-1,080), ein bestehender Diabetes mellitus (OR 2,299; 95 % KI: 1,012-5,224) und pulmonale Vorerkrankung (OR 2,926; 95 % KI: 1,275-6,715) erhöhten das Mortalitätsrisiko. Zusätzlich konnte bei Herzinsuffizienz (OR 2,470; 95 % KI: 1,106-5,517) und Hypertonie (OR 0,325; 95 % KI: 0,109-0,966) ein statistisch signifikanter Zusammenhang festgestellt werden, wobei letzteres mit einer Senkung des Sterblichkeitsrisikos vergesellschaftet ist. Im Hinblick auf den Infektionszeitpunkt zeigte sich, dass eine Infektion während der Omikron-Welle mit einem wesentlich geringeren Risiko für eine Hospitalisierung (OR 0,120; 95 % KI: 0,068-0,211) oder Mortalität (OR 0,040; 95 % KI: 0,009-0,172) im Vergleich zu einer Infektion während einer vorangegangenen Welle vergesellschaftet ist.

	Hospitalisierung			Mortalität		
	Odds Ratio	p-Wert	95 % KI	Odds Ratio	p-Wert	95 % KI
<b>Alter</b>	1,021	<b>0,029</b>	1,002-1,040	1,042	<b>0,023</b>	1,006-1,080
<b>BMI</b> (3 Fälle unbekannt)	0,970	0,181	0,927-1,015	0,966	0,377	0,894-1,043
<b>Frauen</b>	1,021	0,936	0,620-1,681	2,152	0,067	0,947-4,889
<b>Komorbiditäten</b>						
<b>Kardiovaskulär</b>	1,033	0,900	0,622-1,716	1,407	0,425	0,608-3,257
<b>Herzinsuffizienz</b>	1,234	0,424	0,737-2,066	2,470	<b>0,027</b>	1,106-5,517
<b>Diabetes</b>	1,883	<b>0,014</b>	1,138-3,115	2,299	<b>0,047</b>	1,012-5,224
<b>Hypertonie</b>	1,456	0,449	0,550-3,853	0,325	<b>0,043</b>	0,109-0,966
<b>NTX</b>	1,075	0,846	0,518-2,233	0,811	0,743	0,231-2,843
<b>Pulmonal</b>	2,273	<b>0,006</b>	1,259-4,102	2,926	<b>0,011</b>	1,275-6,715
<b>Immunsuppression</b>	0,731	0,476	0,309-1,729	0,680	0,613	0,152-3,037
<b>Dialysedauer</b>	0,995	0,096	0,990-1,001	1,003	0,335	0,997-1,008
<b>Vorangegangene SARS-CoV-2 Infektion</b>	0,235	0,058	0,053-1,051	Nicht anwendbar		
<b>Impfung vor Infektion</b> (5 Fälle unbekannt)	0,580	<b>&lt;0,001</b>	0,480-0,701	0,468	<b>&lt;0,001</b>	0,325-0,674
<b>Variantenvergleich</b>						
<b>Infektion während Omikron vs. Infektion in den Wellen davor</b>	0,120	<b>&lt;0,001</b>	0,068-0,211	0,040	<b>&lt;0,001</b>	0,009-0,172

Tabelle 6 | Univariable logistische Regression für Hospitalisierung und Mortalität (Tabelle adaptiert aus (1))

Im Anschluss wurde eine multivariable logistische Regression mit sämtlichen signifikanten Einflussfaktoren der univariablen Regression durchgeführt. Hierbei bestätigte sich der Zusammenhang von Hospitalisierung und Mortalität mit Diabetes mellitus sowie einer pulmonalen Vorerkrankung (Tabelle 7). Ebenso stellte die Omikron-Variante im Vergleich zu den vorangegangenen Varianten ein geringeres Hospitalisierungs- und Mortalitätsrisiko dar. Arterielle Hypertonie blieb auch in der multivariablen Analyse als negativer Mortalitätsprädiktor bestehen. Alter und Impfung hatten in dieser Berechnung keinen signifikanten Einfluss auf Mortalität und Hospitalisierung.

	Hospitalisierung			Mortalität		
	Odds Ratio	p-Wert	95 % KI	Odds Ratio	p-Wert	95 % KI
<b>Alter</b>	1,009	0,401	0,988-1,032	1,030	0,173	0,987-1,075
<b>Komorbiditäten</b>						
<b>Herzinsuffizienz</b>				2,381	0,078	0,908-6,247
<b>Diabetes</b>	2,660	<b>0,002</b>	1,422-4,977	4,588	<b>0,005</b>	1,569-13,414
<b>Hypertonie</b>				0,160	<b>0,014</b>	0,037-0,686
<b>Pulmonal</b>	2,329	<b>0,016</b>	1,171-4,632	3,250	<b>0,025</b>	1,163-9,082
<b>Impfung vor Infektion</b> (5 Fälle unbekannt)	0,994	0,973	0,684-1,443	0,935	0,819	0,524-1,666
<b>Variantenvergleich</b>						
<b>Infektion während Omikron vs. Infektion in den Wellen davor</b>	0,108	<b>&lt;0,001</b>	0,037-0,316	0,037	<b>0,001</b>	0,005-0,277

Tabelle 7 | Multivariable logistische Regression für Hospitalisierung und Mortalität (Tabelle adaptiert aus (1))

#### 4.2 Vergleich der HD-Population in der Delta- und Omikron-Welle

Um den Einfluss der Delta- und Omikron-Variante auf HD-Patient\*innen zu untersuchen, wurden Infizierte und Nicht-Infizierte im Zeitraum der letzten beiden Wellen (08/2021 bis 08/2022) gegenübergestellt. Dazu wurden die Daten von insgesamt 551 Personen, die in diesem Zeitraum die Einschlusskriterien erfüllten und in einem der beteiligten Zentren dialysiert wurden, erhoben (Tabelle 8).

Dem Zeitraum, in welchem die Delta-Variante dominierte (08/2021 bis Ende 12/2021), konnten 510 HD-Patient\*innen zugeordnet werden, wovon sich 16 mit SARS-CoV-2 infizierten. 519 Personen wurden von Jänner 2022 bis August 2022 mittels HD behandelt. Davon steckten sich 166 mit der Omikron-Variante an.

Alle Gruppen wiesen eine ähnliche Alter-, BMI- und Geschlechterverteilung auf.

Bei den 16 Dialysepatient\*innen, die während der Delta-Welle infiziert wurden, stellte die hypertensive Nephropathie (25 %), vor den Glomerulonephritiden (18,8 %), die häufigste renale Grunderkrankung dar. Im selben Zeitraum wies zirka ein Drittel der Nicht-Infizierten eine diabetische Nephropathie auf. Auch während der Omikron-Welle stellte die diabetische Nephropathie den Hauptanteil der nephrologischen Erkrankungen bei Infizierten und Nicht-Infizierten dar (35,5 % bzw. 34,6 %).

Hypertonie trat in sämtlichen Gruppen mit 75-94,6 % häufig auf. Kardiovaskuläre Erkrankungen fanden sich in 50-65,6 % der Patient\*innen und Diabetes mellitus bei

45,2-50 %. Bei etwas über einem Drittel der Patient\*innen der jeweiligen Kohorte konnte eine Herzinsuffizienz, ungeachtet der Auswurfleistung, in der Krankengeschichte gefunden werden. Nur in der Delta-infizierten Population wiesen 50 % eine Herzinsuffizienz auf. Pulmonale Vorerkrankungen, stattgehabte NTX oder medikamentöse Immunsuppression waren in maximal 25 %, 19 % respektive 18,8 % der Fälle bekannt.

Im Zeitraum der Omikron-Variante verstarben 4,2 % der Infizierten und 7,1 % der nicht infizierten Probanden, während die COVID-19-Mortalität in der Delta-Welle 25 % betrug.

Beginnend mit März 2021 startete die Immunisierung der HD-Patient\*innen mit mRNA-basierten SARS-CoV-2 Impfstoffen. Für die Delta-Kohorte wurde die Anzahl der Impfungen bis zum 31.12.2021 herangezogen (Ende der Delta-Welle), während bei Omikron der 31.08.2022 (Studienende) als Endpunkt für den Impfstatus gewählt wurde.

Bis zum 31.12.2021 konnten 31,3 % der Infizierten bzw. 13,4 % der Nicht-Infizierten keine Impfung vorweisen, jedoch schrumpften diese Anteile bis zum 31.08.2022 auf 12 % bzw. 14,2 %. Zusätzlich hatten in der fünften Welle bereits 168 Personen eine vierte Impfdosis erhalten.

Im Vergleich der Delta-Infizierten mit den Nicht-Infizierten fallen im Hinblick auf die Impfung folgende Aspekte auf: Delta-Infizierte wiesen häufiger keine Impfung auf (31,3 % vs. 13,4 %) und waren seltener drei Mal geimpft (37,5 % vs. 72,1 %). Somit lassen diese observierten Daten die Vermutung zu, dass während Delta vorwiegend nicht bzw. unzureichend Geimpfte betroffen waren. Während Omikron verteilten sich die Anzahl der Impfungen und die Anzahl der Ungeimpften gleichmäßig auf Infizierte und Nicht-Infizierte. Dies kann als Hinweis für die ausgeprägte Immunevasion durch die Omikron-Variante angesehen werden.

Wellen	Delta		Omikron	
	Infiziert	Nicht-Infiziert	Infiziert	Nicht-Infiziert
<b>Anzahl</b>	16	494	166	353
<b>Frauen (%)</b>	8 (50)	192 (38,9)	70 (42,2)	132 (37,4)
<b>Alter in Jahren am 31.08.2021</b>	67,5 (57,8-80,8)	70 (59,0-77,0)	71 (56,8-78)	70 (59,5-77,0)
<b>BMI</b>	25,9 (21,4-30,4)	26,0 (22,7-30,0) 7 fehlen	26,0 (22,5-30)	26,0 (22,95-30,0) 8 fehlen
<b>Renale Grunderkrankung</b>				
<b>Diabetische Nephropathie</b>	2 (12,5)	172 (34,8)	59 (35,5)	122 (34,6)
<b>Hypertensive Nephropathie</b>	4 (25)	71 (14,4)	26 (15,7)	46 (13)
<b>Glomerulonephritis</b>	3 (18,8)	73 (14,8)	26 (15,7)	55 (15,6)
<b>Polyzystische Nierenerkrankung</b>	0	30 (6,1)	6 (3,6)	26 (7,4)
<b>Andere</b>	3 (18,8)	119 (24,1)	37 (22,3)	86 (24,4)
<b>Unbekannt</b>	4 (25)	29 (5,9)	12 (7,2)	18 (5,1)
<b>Komorbiditäten</b>				
<b>Kardiovaskulär</b>	8 (50)	324 (65,6)	101 (60,8)	231 (65,4)
<b>Herzinsuffizienz</b>	8 (50)	190 (38,5)	60 (36,1)	140 (39,7)
<b>Diabetes</b>	8 (50)	230 (46,6)	75 (45,2)	165 (46,7)
<b>Hypertonie</b>	12 (75)	467 (94,5)	157 (94,6)	331 (93,8)
<b>NTX</b>	4 (25)	62 (12,6)	20 (12,0)	47 (13,3)
<b>Pulmonal</b>	2 (12,5)	100 (9,3)	29 (17,5)	67 (19,0)
<b>Immunsuppression</b>	3 (18,8)	46 (9,3)	16 (9,6)	37 (10,5)
<b>Outcome</b>				
<b>Todesfälle</b>	4 (25)	18 (3,6)	6 (3,6)	25 (7,1)
<b>SARS-CoV-2 Impfungen</b>	<b>bis 31.12.2021</b>		<b>bis 31.08.2022</b>	
<b>0 Dosen (%)</b>	5 (31,3)	66 (13,4)	20 (12,0)	50 (14,2)
<b>1 Dosis (%)</b>	0	3 (0,6)	0	1 (0,3)
<b>2 Dosen (%)</b>	5 (31,3)	69 (14,0)	17 (10,2)	14 (4,0)
<b>3 Dosen (%)</b>	6 (37,5)	356 (72,1)	85 (51,2)	164 (46,5)
<b>4 Dosen (%)</b>	0	0	44 (26,5)	124 (35,1)
<b>Fehlende Impfinformation (%)</b>	1 (6,3)	40 (8,1)	5 (3,0)	33 (9,3)

Tabelle 8 | Charakteristika der Infizierten und Nicht-Infizierten während der Delta- und Omikronwelle in absoluten & relativen Anteilen bzw. Medianen mit entsprechenden Interquartilbereichen

## 5. Diskussion

Die SARS-CoV-2 Pandemie stellt eine große gesundheitliche Bedrohung dar und kostete innerhalb kurzer Zeit zahlreiche Menschenleben (5). Insbesondere Patient\*innen, die auf die HD angewiesen sind, sind durch ihre geschwächte Immunlage sowie die regelmäßigen Besuche der Therapiezentren für eine Infektion gefährdet (10, 12).

Im Zuge dieser Diplomarbeit wurde der zeitliche Verlauf der Pandemie von Anfang März 2020 bis Ende August 2022 an der HD-Population im Großraum Graz gezeigt. Anhand von Sequenzierungsdaten, die ab Frühjahr 2021 zur Verfügung standen, sowie der zeitlichen Zuordnung der Fälle konnten fünf Wellen identifiziert werden. In den frühen Wellen fanden sich vergleichsweise wenige Infizierte. Diese Wellen wiesen jedoch eine höhere Sterblichkeit auf, welche im Verlauf und vor allem mit der Omikron-Variante abflachte. Ein ähnliches Bild zeigten die Hospitalisierungsdaten, welche auf einen weniger schweren Verlauf im Rahmen einer Omikron-Infektion schließen ließen. Diese Beobachtungen konnten in der Regressionsanalyse bestätigt werden, wonach eine Infektion mit der Omikron-Variante ein geringeres Risiko für Mortalität und Hospitalisierung aufwies als eine Infektion mit den vorhergehenden Varianten. Dieselbe Entwicklung konnte in mehreren Studien auch in der Allgemeinbevölkerung gezeigt werden (16, 37, 38). Eine Begründung für den verringerten Schweregrad einer SARS-CoV-2 Infektion wird in multiplen Faktoren vermutet. Zum einen entwickelte sich mit der Zeit das Virus SARS-CoV-2 weiter und erlangte Mutationen, die zur Ausbildung von Virusvarianten führten. Einige dieser Mutationen ermöglichten eine verbesserte Immunevasion (39). Zum anderen veränderte sich mit den Varianten die Viruslast, welche mittels Aerosole transportiert wird, sodass die Übertragungswahrscheinlichkeit besonders im Falle der Omikron-Variante anstieg (15).

Des Weiteren wurde die Bevölkerung durch die implementierten Impfungen oder durch eine Infektion mit dem Virus zunehmend immunisiert. Chemaitelly et al. attestierten in einer großen retrospektiven Studie in der Allgemeinbevölkerung beiden Immunisierungsarten einen nahezu identen Schutz vor Infektion beziehungsweise schwerer COVID-19-Erkrankung (45). Dennoch wird empfohlen,

Impfungen mit einem mRNA-Impfstoff in Anspruch zu nehmen, um potenziell schwere und unkontrollierte Verläufe der natürlichen Infektion zu vermeiden (45). Als Parameter für einen schweren COVID-19-Verlauf können sowohl die Hospitalisierung als auch der Intensivaufenthalt herangezogen werden. Der Höhepunkt der COVID-19 assoziierten Intensivaufenthalte und Hospitalisierungen wurde in der untersuchten Kohorte, so wie auch in der Gesamtbevölkerung Österreichs, während der dritten Welle erreicht (118). Unsere Arbeit fokussierte sich auf die Hospitalisierungen, da die Aufnahme auf einer Intensivstation während einer Pandemie einer gewissen Triage folgen muss (119). Um die begrenzten Ressourcen für jene mit dem besten Erholungspotenzial gewährleisten zu können, könnten multimorbide Patient\*innen wie z. B. dialysepflichtige CKD-Patient\*innen nicht mehr für eine Intensivierung in Betracht gezogen werden (120). Daher ist es umso wichtiger, durch präventive Maßnahmen schwere Verläufe in vulnerablen Patient\*innenpopulationen zu verhindern.

Frühere Studien konnten männliches Geschlecht, kardiovaskuläre Erkrankung sowie pulmonale Vorerkrankung als Risikofaktoren für Mortalität innerhalb der CKD-Population identifizieren (121). Artborg et al. wiesen zudem ein erhöhtes Risiko für Hospitalisierung bei Herzinsuffizienz, Diabetes, Lebererkrankung und pulmonaler Vorerkrankung nach (122). Diese Ergebnisse spiegelten sich zum Teil auch in unserer Arbeit wider, wo sowohl pulmonale Vorerkrankungen als auch Diabetes mellitus zu einer signifikanten Risikoerhöhung für Hospitalisierung und Tod führten. Unerwarteterweise ergab eine bestehende arterielle Hypertonie sowohl in der univariablen als auch multivariablen logistischen Regression eine geringere Gefährdung für einen fatalen Verlauf.

Die Anfang 2021 implementierten Impfungen stellten einen zentralen Wendepunkt in der Bekämpfung der Pandemie dar. Vor allem durch mRNA-Impfstoffe konnte die Zahl der Neuinfektionen, Reinfektionen und schweren Verläufe reduziert werden, sodass insbesondere vulnerable und multimorbide Gruppen, wie CKD-Patient\*innen, diesbezüglich weniger gefährdet waren (123). Dabei ist zu beachten, dass diese Population im Vergleich zu Gesunden mehrere Impfdosen benötigt, um einen effektiven Schutz aufzubauen (124). Als Ursache wird das beeinträchtigte Immunsystem von CKD-Patient\*innen diskutiert. Zum einen besteht eine verlangsamte Reaktion auf den Antigenkontakt und zum anderen wird vermutet,

dass die neutralisierenden Antikörper zwar quantitativ hoch sind, jedoch eine niedrigere Avidität als beim Gesunden aufweisen (125).

Trotz signifikantem Zusammenhang von Impfung und Hospitalisierung bzw. Mortalität in der univariablen logistischen Regression konnte die vorliegende Studie diesen nicht in der multivariablen Analyse bestätigen. Der dynamische Charakter des pandemischen Geschehens mit multiplen sich zeitgleich verändernden Variablen (Immunisierungen, Virusvarianten, stattgehabte Infektionen) lässt jedoch in dieser kleinen Kohorte keinen endgültigen Schluss auf den tatsächlichen Einfluss der unterschiedlichen Faktoren auf COVID-19 assoziierte Endpunkte zu.

Es zeigte sich in unserer HD-Population in den Zeiträumen der Delta- und Omikron-Wellen eine vergleichsweise hohe Durchimpfungsrate. Bis zum Ende der Delta-Welle (31.12.2021) hatten rund 71 % drei Impfdosen erhalten. Bis zum Studienende (31.08.2022) waren rund 48 % dreifach und rund 32 % vierfach geimpft. Vergleichsweise wurden in der österreichischen Gesamtbevölkerung zum ersten Stichtag lediglich 40 % als dreifach geimpft registriert. Bis zum Ende des Studienzeitraumes steigerte sich der Anteil der Dreifach-Geimpften auf 55 %, wovon 5 % bereits eine vierte Dosis erhalten haben (126).

Im weiteren Verlauf der Pandemie traten zunehmend Durchbruchinfektionen auf, welche vor allem dem Auftreten von Virusvarianten mit der Fähigkeit der Immunantwort zu entkommen, geschuldet waren (16). Erste Studien nach dem Beginn der Impfungen sowie während der Omikron-Welle offenbarten dennoch, dass eine Immunisierung mit drei Dosen einen Schutz vor schweren Verläufen bietet (127). Die SENOVAC-Studie analysierte prospektiv die humorale Antwort von CKD-, HD-Patient\*innen und Nierentransplantierten auf SARS-CoV-2 Vakzine (124). Anhand von Antikörpertitern konnte gezeigt werden, dass alle Gruppen ein schwächeres Ansprechen im Vergleich zu Gesunden aufwiesen. Im Vergleich zu Comirnaty (BioNTech Pfizer) schien Spikevax (Moderna) durch die höhere mRNA-Dosis eine bessere Antwort zu provozieren. Bereits drei Monate nach der Grundimmunisierung konnte ein deutlicher Rückgang der Antikörper festgestellt werden. Mittels einer dritten Dosis gelang es bei HD-Patient\*innen die positiven Immunantworten von 63 % auf 96 % zu heben. Nach einer vierten Dosis stieg die Quote auf knapp 100 %. Nierentransplantierte und CKD-Patient\*innen mit Immunsuppression erreichten in allen Phasen deutlich seltener eine

Serokonversion und zeigten geringere Antikörpertiter. Aus diesen Erkenntnissen resultiert, dass insbesondere bei CKD- und HD-Patient\*innen wiederholte Booster notwendig sind, um einen adäquaten Impfschutz aufzubauen und das rasche Abnehmen der Antikörpertiter auszugleichen (124).

Der Nachweis von Antikörpern ist eine bewährte Methode zur Bestimmung der Immunität gegenüber einem bestimmten Antigen bzw. Erreger. Beispielsweise stellt ein Anti-HBs-Titer  $>100$  IE/l den Beweis für eine erfolgreiche Impfung und somit Immunität vor einer Hepatitis B-Infektion dar (128). Im Falle von SARS-CoV-2 war es jedoch bis zuletzt nicht möglich, einen Grenzwert für den spezifischen Antikörpertiter festzulegen, sodass nicht eindeutig bestimmt werden kann, ab welchem Wert Personen geschützt sind (69).

Ein ähnliches Interpretationsproblem ist mit dem CT-Wert verbunden. Dieser Parameter dient zur Einschätzung der Menge an replikationsfähigen infektiösen Partikeln im Naso-/Oropharyngealabstrich und erlaubt einen Rückschluss auf die Infektiosität der SARS-CoV-2 positiven Person (129). Kritisch zu bemerken ist hierbei die Variabilität der Cut-off-Werte zwischen verschiedenen Testsystemen und der dadurch erschwerte Vergleich von Forschungsergebnissen, sofern keine Standardisierung anhand von Referenzmaterialien erfolgte (130). Der Wert gibt an, wie viele Zyklen einer PCR durchlaufen werden müssen, bis die Virus-RNA einen bestimmten Grenzwert übersteigt. Dementsprechend ergibt eine hohe Virenlast in der Probe einen niedrigen CT-Wert und folglich eine erhöhte Infektiosität (129). In der gegenwärtigen Studie definierten wir den Infektionsendpunkt entsprechend den Empfehlungen des Robert Koch Instituts. Dieses legte den Cut-off bei entsprechender Standardisierung auf  $CT >30$  fest, sodass Menschen ab diesem Wert nicht mehr als infektiös gelten (131). Darüber hinaus ist der Parameter von der Qualität und dem Zeitpunkt der Probenentnahme abhängig. Eine nicht gewissenhafte Durchführung der Abstriche führt ebenso zu einer Unterschätzung der Virenlast wie eine Abnahme vor oder in der Anfangsphase der Symptome (132). Eine weitere Limitation dieser Studie stellt die kleine Kohortengröße dar. Statistische Vergleiche der einzelnen Wellen waren durch die geringe Personenanzahl nur begrenzt durchführbar, sodass in der Regressionsanalyse die Varianten vor Omikron zusammengezogen und mit Omikron verglichen werden mussten. Zudem standen vom Beginn der Pandemie bis März 2021 keine

Sequenzierungsdaten zur Verfügung, sodass die Zuordnung der Fälle rein nach zeitlichen Aspekten erfolgte.

Vor jeder Dialysebehandlung erfolgte auch bei Asymptomatischen primär ein Antigen-Schnelltest, welcher jedoch eine geringere Sensitivität als ein PCR-Test aufweist (132). Dies könnte zu einer Unterschätzung der Anzahl der Infizierten geführt haben. Andererseits wurde jeder positive Antigen-Test durch einen PCR-Test überprüft. Es wurden nur PCR bestätigte SARS-CoV-2 Infektionen berücksichtigt, sodass falsch-positive Befunde nahezu ausgeschlossen werden können.

Da in der Dialysepopulation häufig keine bioptisch gesicherte renale Grunderkrankung vorliegt, sind diabetische und vaskuläre Nierenerkrankungen überrepräsentiert.

Neben diesen Limitationen hatte unsere Studie auch Stärken. Es stand ein gut beschriebenes Kollektiv zur Verfügung, welches über einen Zeitraum von über zwei Jahren von Anfang März 2020 bis Ende August 2022 verfolgt wurde. Schlüsse über die Impfcompliance und den -effekt waren durch Zugang zu detaillierten Impfdaten möglich. Um im Speziellen die Auswirkungen der Delta- und Omikron-Welle zu vergleichen, wurden auch die Daten der nicht infizierten HD-Patient\*innen erhoben. Ähnliche, zum Teil größere Studien fokussierten sich vorwiegend auf den Vergleich zwischen unterschiedlichen Infektionswellen. Diese Studien untersuchten häufig nur einen begrenzten Zeitraum oder zeigten keinen Vergleich mit der nicht infizierten HD-Population (37, 133, 134).

## 6. Zusammenfassung und Schlussfolgerung

HD-Patient\*innen stellen aufgrund ihrer Immunkompromittierung und Komorbiditäten eine vulnerable Population dar, die ein erhöhtes Risiko für schwere und fatale COVID-19 Verläufe hat.

Ziel dieser Studie war es, den Pandemieverlauf bis Ende August 2022 in sieben steirischen Dialysezentren darzustellen und einen Fokus auf die Auswirkungen der Delta- und Omikron-Wellen auf die HD-Population zu richten. Es konnten insgesamt fünf separate pandemische Wellen, die jeweils von einer bestimmten Virusvariante geprägt waren, identifiziert werden. Im zeitlichen Verlauf zeigte sich eine Abnahme der Hospitalisierung sowie der Mortalität. Eine Gegenüberstellung mit der Delta-Welle offenbarte einen deutlichen Anstieg der Infizierten bei gleichzeitig milderem Verlauf in der Omikron-Welle. Unsere Daten unterstreichen die Besonderheiten der Omikron-Variante, die sich durch Mutation von den vorangegangenen SARS-CoV-2 Varianten in folgenden Aspekten abhebt: Gesteigerte Infektiosität, Fähigkeit zum „immune escape“, verminderter Schutz durch Wildtyp-basierte Vakzine und milderer Krankheitsverlauf.

Es wurden auch potenzielle Risikofaktoren für eine Hospitalisierung und Mortalität der HD-Infizierten beleuchtet. Hierbei zeigte sich für beide Endpunkte eine signifikante Risikoerhöhung bei pulmonaler Vorerkrankung sowie Diabetes mellitus. Aufgrund des Risikostatus der gesamten HD-Population ist es umso wichtiger, eine konsequente Durchimpfung zu erzielen. Ein Vergleich der Durchimpfungsraten offenbarte in der untersuchten Kohorte eine höhere Impfquote als in der österreichischen Gesamtbevölkerung. Dabei ist zu berücksichtigen, dass HD-Patient\*innen ein reduziertes Impfansprechen aufweisen und entsprechende Auffrischungsimpfungen mit variantenadaptierten Impfstoffen von Nöten sind.

Zwar zeigte die bisherige Evolution der SARS-CoV-2 Pandemie eine Abnahme der Virulenz, doch es ist möglich, dass zukünftige Varianten wieder schwerere Verläufe verursachen. Daher bleibt es unabdingbar, neue Virusvarianten rasch zu identifizieren und deren Einflüsse in Risikopopulationen wie der HD-Population zu untersuchen. Diese Studie zeigte, dass primär das Auftreten der Omikron-Variante und weniger die Immunisierung dazu beigetragen hat, dass die Hospitalisierungs- und Sterberaten im späteren Pandemieverlauf abnahmen. Dennoch bleiben

SARS-COV-2 Impfungen eine sichere und effektive Maßnahme, um insbesondere in Risikogruppen schwere COVID-19 Erkrankungen zu verhindern.

## Literaturverzeichnis

- (1) Schuller M, Ginhör NE, Paller A, Waller M, Köstenbauer M, Schreiber NGO, et al. Reduced COVID-19 morbidity and mortality in hemodialysis patients across the various Omicron sublineages-A retrospective analysis. *Front Public Health*. 2023;11:1218188 DOI: 10.3389/fpubh.2023.1218188.
- (2) Piret J, Boivin G. Pandemics Throughout History. *Frontiers in Microbiology*. 2021;11 DOI: 10.3389/fmicb.2020.631736.
- (3) Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *Jama*. 2020;324(8):782-93 DOI: 10.1001/jama.2020.12839.
- (4) Lu J, Gu J, Li K, Xu C, Su W, Lai Z, et al. COVID-19 Outbreak Associated with Air Conditioning in Restaurant, Guangzhou, China, 2020. *Emerg Infect Dis*. 2020;26(7):1628-31 DOI: 10.3201/eid2607.200764.
- (5) WHO. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. 2023. [letzter Zugriff am: 18.02.2023]. Verfügbar unter: <https://covid19.who.int/>.
- (6) Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506 DOI: 10.1016/s0140-6736(20)30183-5.
- (7) Ning Q, Wu, D., Wang, X. et al. The mechanism underlying extrapulmonary complications of the coronavirus disease 2019 and its therapeutic implication. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2022;7 DOI: <https://doi.org/10.1038/s41392-022-00907-1>.
- (8) Wang Y, Tian H, Zhang L, Zhang M, Guo D, Wu W, et al. Reduction of secondary transmission of SARS-CoV-2 in households by face mask use, disinfection and social distancing: a cohort study in Beijing, China. *BMJ Glob Health*. 2020;5(5) DOI: 10.1136/bmjgh-2020-002794.
- (9) European Centre for Disease Prevention and Control. Interim guidance for environmental cleaning in non healthcare facilities exposed to 2019-nCoV. 2020. [letzter Zugriff am: 2.4.2024]. Verfügbar unter: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/novel-coronavirus-guidance-environmental-cleaning-non-healthcare-facilities.pdf>.
- (10) Betjes MG. Immune cell dysfunction and inflammation in end-stage renal disease. *Nat Rev Nephrol*. 2013;9(5):255-65 DOI: 10.1038/nrneph.2013.44.
- (11) Hsu CM, Weiner DE, Awah G, Miskulin DC, Manley HJ, Stewart C, et al. COVID-19 Among US Dialysis Patients: Risk Factors and Outcomes From a National Dialysis Provider. *Am J Kidney Dis*. 2021;77(5):748-56.e1 DOI: 10.1053/j.ajkd.2021.01.003.

- (12) Selvaskandan H, Hull KL, Adenwalla S, Ahmed S, Cusu MC, Graham-Brown M, et al. Risk factors associated with COVID-19 severity among patients on maintenance haemodialysis: a retrospective multicentre cross-sectional study in the UK. *BMJ Open*. 2022;12(5):e054869 DOI: 10.1136/bmjopen-2021-054869.
- (13) Li YD, Chi WY, Su JH, Ferrall L, Hung CF, Wu TC. Coronavirus vaccine development: from SARS and MERS to COVID-19. *J Biomed Sci*. 2020;27(1):104 DOI: 10.1186/s12929-020-00695-2.
- (14) Europäische Kommission. Sichere Corona-Impfstoffe für die Menschen in Europa. 2022. [letzter Zugriff am: 20.02.2023]. Verfügbar unter: [https://commission.europa.eu/strategy-and-policy/coronavirus-response/safe-covid-19-vaccines-europeans\\_de](https://commission.europa.eu/strategy-and-policy/coronavirus-response/safe-covid-19-vaccines-europeans_de).
- (15) Riediker M, Briceno-Ayala L, Ichihara G, Albani D, Poffet D, Tsai DH, et al. Higher viral load and infectivity increase risk of aerosol transmission for Delta and Omicron variants of SARS-CoV-2. *Swiss Med Wkly*. 2022;152:w30133 DOI: 10.4414/smw.2022.w30133.
- (16) Esper FP, Adhikari TM, Tu ZJ, Cheng YW, El-Haddad K, Farkas DH, et al. Alpha to Omicron: Disease Severity and Clinical Outcomes of Major SARS-CoV-2 Variants. *J Infect Dis*. 2023;227(3):344-52 DOI: 10.1093/infdis/jiac411.
- (17) Tan W, Zhao X, Ma X, Wang W, Niu P, Xu W, et al. A Novel Coronavirus Genome Identified in a Cluster of Pneumonia Cases - Wuhan, China 2019-2020. *China CDC Wkly*. 2020;2(4):61-2.
- (18) Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol*. 2020;5(4):536-44 DOI: 10.1038/s41564-020-0695-z.
- (19) International Committee on Taxonomy of Viruses. About Virus Taxonomic Classification. 2023. [letzter Zugriff am: 02.03.2023]. Verfügbar unter: <https://ictv.global/taxonomy/about>.
- (20) International Committee on Taxonomy of Viruses. Current ICTV Taxonomy Release. 2021. [letzter Zugriff am: 02.03.2023]. Verfügbar unter: <https://ictv.global/taxonomy>.
- (21) International Committee on Taxonomy of Viruses. Family: Coronaviridae. 2011. [letzter Zugriff am: 02.03.2023]. Verfügbar unter: [https://ictv.global/report\\_9th/RNApos/Nidovirales/Coronaviridae](https://ictv.global/report_9th/RNApos/Nidovirales/Coronaviridae).
- (22) Naqvi AAT, Fatima K, Mohammad T, Fatima U, Singh IK, Singh A, et al. Insights into SARS-CoV-2 genome, structure, evolution, pathogenesis and therapies: Structural genomics approach. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2020;1866(10):165878 DOI: 10.1016/j.bbadis.2020.165878.

- (23) Wätzig H. Das macht SARS-CoV-2 aus. 2020. [letzter Zugriff am: 02.03.2023]. Verfügbar unter: <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/das-macht-sars-cov-2-aus-117916/>.
- (24) Louten J. Virus Replication. *Essential Human Virology*. 2016:49-70 DOI: 10.1016/B978-0-12-800947-5.00004-1.
- (25) Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, Lely AT, Navis G, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol*. 2004;203(2):631-7 DOI: 10.1002/path.1570.
- (26) Sungnak W, Huang N, Bécavin C, Berg M, Queen R, Litvinukova M, et al. SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. *Nat Med*. 2020;26(5):681-7 DOI: 10.1038/s41591-020-0868-6.
- (27) 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 DOI: 10.1038/s41579-020-00468-6.
- (28) Harvey WT, Carabelli AM, Jackson B, Gupta RK, Thomson EC, Harrison EM, et al. SARS-CoV-2 variants, spike mutations and immune escape. *Nat Rev Microbiol*. 2021;19(7):409-24 DOI: 10.1038/s41579-021-00573-0.
- (29) Robert Koch Institut. SARS-CoV-2: Virologische Basisdaten sowie Virusvarianten. 2022. [letzter Zugriff am: 03.03.2023]. Verfügbar unter: [https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges\\_Coronavirus/Virologische\\_Basisdaten.html?nn=13490888#doc14716546bodyText9](https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Virologische_Basisdaten.html?nn=13490888#doc14716546bodyText9).
- (30) World Health Organization. Tracking SARS-CoV-2 variants. 2023. [letzter Zugriff am: 03.03.2023]. Verfügbar unter: <https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants>.
- (31) Rambaut A, Holmes EC, O'Toole Á, Hill V, McCrone JT, Ruis C, et al. A dynamic nomenclature proposal for SARS-CoV-2 lineages to assist genomic epidemiology. *Nature Microbiology*. 2020;5(11):1403-7 DOI: 10.1038/s41564-020-0770-5.
- (32) World Health Organization. Classification of Omicron (B.1.1.529): SARS-CoV-2 Variant of Concern. 2021. [letzter Zugriff am: 06.03.2023]. Verfügbar unter: [https://www.who.int/news/item/26-11-2021-classification-of-omicron-\(b.1.1.529\)-sars-cov-2-variant-of-concern](https://www.who.int/news/item/26-11-2021-classification-of-omicron-(b.1.1.529)-sars-cov-2-variant-of-concern).
- (33) Wang Y, Chen R, Hu F, Lan Y, Yang Z, Zhan C, et al. Transmission, viral kinetics and clinical characteristics of the emergent SARS-CoV-2 Delta VOC in Guangzhou, China. *EClinicalMedicine*. 2021;40:101129 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101129>.

- (34) Riediker M, Monn C. Simulation of SARS-CoV-2 Aerosol Emissions in the Infected Population and Resulting Airborne Exposures in Different Indoor Scenarios. *Aerosol and Air Quality Research*. 2021;21(2):200531 DOI: 10.4209/aaqr.2020.08.0531.
- (35) Tanaka H, Ogata T, Shibata T, Nagai H, Takahashi Y, Kinoshita M, et al. Shorter Incubation Period among COVID-19 Cases with the BA.1 Omicron Variant. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(10) DOI: 10.3390/ijerph19106330.
- (36) European Centre for Disease Prevention and Control. Assessment of the further spread and potential impact of the SARS-CoV-2 Omicron variant of concern in the EU/EEA, 19th update - 27 January 2022. 2022.
- (37) Bager P, Wohlfahrt J, Bhatt S, Stegger M, Legarth R, Møller CH, et al. Risk of hospitalisation associated with infection with SARS-CoV-2 omicron variant versus delta variant in Denmark: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2022;22(7):967-76 DOI: 10.1016/s1473-3099(22)00154-2.
- (38) Bouzid D, Visseaux B, Kassasseya C, Daoud A, Fémy F, Hermand C, et al. Comparison of Patients Infected With Delta Versus Omicron COVID-19 Variants Presenting to Paris Emergency Departments : A Retrospective Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2022;175(6):831-7 DOI: 10.7326/m22-0308.
- (39) Ao D, Lan T, He X, Liu J, Chen L, Baptista-Hon DT, et al. SARS-CoV-2 Omicron variant: Immune escape and vaccine development. *MedComm (2020)*. 2022;3(1):e126 DOI: 10.1002/mco2.126.
- (40) Chavda VP, Bezbaruah R, Deka K, Nongrang L, Kalita T. The Delta and Omicron Variants of SARS-CoV-2: What We Know So Far. *Vaccines (Basel)*. 2022;10(11) DOI: 10.3390/vaccines10111926.
- (41) Carabelli AM, Peacock TP, Thorne LG, Harvey WT, Hughes J, Peacock SJ, et al. SARS-CoV-2 variant biology: immune escape, transmission and fitness. *Nat Rev Microbiol*. 2023;21(3):162-77 DOI: 10.1038/s41579-022-00841-7.
- (42) Andrews N, Stowe J, Kirsebom F, Toffa S, Rickeard T, Gallagher E, et al. Effectiveness of COVID-19 vaccines against the Omicron (B.1.1.529) variant of concern. *medRxiv*. 2021:2021.12.14.21267615 DOI: 10.1101/2021.12.14.21267615.
- (43) Beyer DK, Forero A. Mechanisms of Antiviral Immune Evasion of SARS-CoV-2. *J Mol Biol*. 2022;434(6):167265 DOI: 10.1016/j.jmb.2021.167265.
- (44) Benvenuto D, Angeletti S, Giovanetti M, Bianchi M, Pascarella S, Cauda R, et al. Evolutionary analysis of SARS-CoV-2: how mutation of Non-Structural Protein 6 (NSP6) could affect viral autophagy. *J Infect*. 2020;81(1):e24-e7 DOI: 10.1016/j.jinf.2020.03.058.

- (45) Chemaitelly H, Ayoub HH, AlMukdad S, Coyle P, Tang P, Yassine HM, et al. Protection from previous natural infection compared with mRNA vaccination against SARS-CoV-2 infection and severe COVID-19 in Qatar: a retrospective cohort study. *Lancet Microbe*. 2022;3(12):e944-e55 DOI: 10.1016/s2666-5247(22)00287-7.
- (46) COVID-19 Forecasting Team. Past SARS-CoV-2 infection protection against re-infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2023;401(10379):833-42 DOI: 10.1016/s0140-6736(22)02465-5.
- (47) Wu J, Li J, Zhu G, Zhang Y, Bi Z, Yu Y, et al. Clinical Features of Maintenance Hemodialysis Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2020;15(8):1139-45 DOI: 10.2215/cjn.04160320.
- (48) Steckelings UM, Sumners C. Correcting the imbalanced protective RAS in COVID-19 with angiotensin AT2-receptor agonists. *Clinical Science*. 2020;134(22):2987-3006 DOI: 10.1042/cs20200922.
- (49) Yang H, Rao Z. Structural biology of SARS-CoV-2 and implications for therapeutic development. *Nat Rev Microbiol*. 2021;19(11):685-700 DOI: 10.1038/s41579-021-00630-8.
- (50) Imai Y, Kuba K, Ohto-Nakanishi T, Penninger JM. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in disease pathogenesis. *Circ J*. 2010;74(3):405-10 DOI: 10.1253/circj.cj-10-0045.
- (51) Lambert DW, Yarski M, Warner FJ, Thornhill P, Parkin ET, Smith AI, et al. Tumor necrosis factor-alpha convertase (ADAM17) mediates regulated ectodomain shedding of the severe-acute respiratory syndrome-coronavirus (SARS-CoV) receptor, angiotensin-converting enzyme-2 (ACE2). *J Biol Chem*. 2005;280(34):30113-9 DOI: 10.1074/jbc.M505111200.
- (52) El-Arif G, Khazaal S, Farhat A, Harb J, Annweiler C, Wu Y, et al. Angiotensin II Type I Receptor (AT1R): The Gate towards COVID-19-Associated Diseases. *Molecules*. 2022;27(7) DOI: 10.3390/molecules27072048.
- (53) Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol*. 2020;20(6):363-74 DOI: 10.1038/s41577-020-0311-8.
- (54) Yang L, Xie X, Tu Z, Fu J, Xu D, Zhou Y. The signal pathways and treatment of cytokine storm in COVID-19. *Signal Transduct Target Ther*. 2021;6(1):255 DOI: 10.1038/s41392-021-00679-0.
- (55) Kosyreva A, Dzhaililova D, Lokhonina A, Vishnyakova P, Fatkhudinov T. The Role of Macrophages in the Pathogenesis of SARS-CoV-2-Associated Acute Respiratory Distress Syndrome. *Front Immunol*. 2021;12:682871 DOI: 10.3389/fimmu.2021.682871.

- (56) Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol.* 2021;19(3):141-54 DOI: 10.1038/s41579-020-00459-7.
- (57) Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus–Infected Pneumonia. *New England Journal of Medicine.* 2020;382(13):1199-207 DOI: 10.1056/NEJMoa2001316.
- (58) Centers for Disease Control and Prevention. Overview of Testing for SARS-CoV-2, the virus that causes COVID-19. 2023. [letzter Zugriff am: 15.11.2023]. Verfügbar unter: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/testing-overview.html#TestingInfection>.
- (59) Rubin GD, Ryerson CJ, Haramati LB, Sverzellati N, Kanne JP, Raouf S, et al. The Role of Chest Imaging in Patient Management During the COVID-19 Pandemic: A Multinational Consensus Statement From the Fleischner Society. *Chest.* 2020;158(1):106-16 DOI: 10.1016/j.chest.2020.04.003.
- (60) Yong SJ. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infect Dis (Lond).* 2021;53(10):737-54 DOI: 10.1080/23744235.2021.1924397.
- (61) Montani D, Savale L, Noel N, Meyrignac O, Colle R, Gasnier M, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Eur Respir Rev.* 2022;31(163) DOI: 10.1183/16000617.0185-2021.
- (62) Pollard AJ, Bijker EM. A guide to vaccinology: from basic principles to new developments. *Nature Reviews Immunology.* 2021;21(2):83-100 DOI: 10.1038/s41577-020-00479-7.
- (63) Basta NE & Moodie EMM on behalf of the VIPER (Vaccines IdP, and Epidemiology Research) Group COVID-19 Vaccine Development and Approvals Tracker Team,. COVID-19 Vaccine Development and Approvals Tracker: Types of Vaccines. 2022. [letzter Zugriff am: 07.03.2023]. Verfügbar unter: <https://covid19.trackvaccines.org/types-of-vaccines/>.
- (64) Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen BASG. COVID-19 Impfstoffe. 2023. [letzter Zugriff am: 07.03.2023]. Verfügbar unter: <https://www.basg.gv.at/covid-19/covid-19-impfstoffe#c23336>.
- (65) Teijaro JR, Farber DL. COVID-19 vaccines: modes of immune activation and future challenges. *Nat Rev Immunol.* 2021;21(4):195-7 DOI: 10.1038/s41577-021-00526-x.
- (66) Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *New England Journal of Medicine.* 2020;383(27):2603-15 DOI: 10.1056/NEJMoa2034577.
- (67) Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *New England Journal of Medicine.* 2020;384(5):403-16 DOI: 10.1056/NEJMoa2035389.

- (68) Young-Xu Y, Korves C, Roberts J, Powell EI, Zwain GM, Smith J, et al. Coverage and Estimated Effectiveness of mRNA COVID-19 Vaccines Among US Veterans. *JAMA Netw Open.* 2021;4(10):e2128391 DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.28391.
- (69) Bergwerk M, Gonen T, Lustig Y, Amit S, Lipsitch M, Cohen C, et al. Covid-19 Breakthrough Infections in Vaccinated Health Care Workers. *N Engl J Med.* 2021;385(16):1474-84 DOI: 10.1056/NEJMoa2109072.
- (70) COVRIIN. Antivirale Therapie in der Frühphase einer SARS-CoV-2-Infektion bei Patienten mit Risikofaktoren für einen schweren Verlauf von COVID-19 (bei asymptomatischen Patienten oder Patienten mit milder COVID-19) 2023. [letzter Zugriff am: 22.01.2024]. Verfügbar unter: [https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges\\_Coronavirus/COVRIIN\\_Dok/Antivirale\\_Therapie\\_Fruehphase.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/COVRIIN_Dok/Antivirale_Therapie_Fruehphase.pdf?__blob=publicationFile).
- (71) COVRIIN. COVID-19: Medikamentöse und nicht-medikamentöse Therapieempfehlungen nach Erkrankungsphase - Orientierungshilfe für Ärztinnen und Ärzte. 2023. [letzter Zugriff am: 22.01.2024]. Verfügbar unter: [https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges\\_Coronavirus/COVRIIN\\_Dok/Infografik-Therapieempfehlungen.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/COVRIIN_Dok/Infografik-Therapieempfehlungen.pdf?__blob=publicationFile).
- (72) Xiao Y, Qian K, Luo Y, Chen S, Lu M, Wang G, et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection in Renal Failure Patients: A Potential Covert Source of Infection. *Eur Urol.* 2020;78(2):298-9 DOI: 10.1016/j.eururo.2020.03.025.
- (73) Kovesdy CP. Epidemiology of chronic kidney disease: an update 2022. *Kidney Int Suppl (2011).* 2022;12(1):7-11 DOI: 10.1016/j.kisu.2021.11.003.
- (74) Gandjour A, Armsen W, Wehmeyer W, Multmeier J, Tschulena U. Costs of patients with chronic kidney disease in Germany. *PLoS One.* 2020;15(4):e0231375 DOI: 10.1371/journal.pone.0231375.
- (75) Bikbov B, Purcell CA, Levey AS, Smith M, Abdoli A, Abebe M, et al. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet.* 2020;395(10225):709-33 DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30045-3.
- (76) Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO). KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International Supplements.* 2013;3(1):1-150.
- (77) Waas T, Schulz A, Lotz J, Rossmann H, Pfeiffer N, Beutel ME, et al. Distribution of estimated glomerular filtration rate and determinants of its age dependent loss in a German population-based study. *Scientific Reports.* 2021;11(1):10165 DOI: 10.1038/s41598-021-89442-7.
- (78) Taal MW, Brenner BM. Predicting initiation and progression of chronic kidney disease: Developing renal risk scores. *Kidney Int.* 2006;70(10):1694-705 DOI: 10.1038/sj.ki.5001794.

- (79) Delanaye P, Jager KJ, Bökenkamp A, Christensson A, Dubourg L, Eriksen BO, et al. CKD: A Call for an Age-Adapted Definition. *J Am Soc Nephrol*. 2019;30(10):1785-805 DOI: 10.1681/asn.2019030238.
- (80) Lewandowski MJ, Krenn S, Kurnikowski A, Bretschneider P, Sattler M, Schwaiger E, et al. Chronic kidney disease is more prevalent among women but more men than women are under nephrological care. *Wiener klinische Wochenschrift*. 2023;135(3):89-96 DOI: 10.1007/s00508-022-02074-3.
- (81) Djukanović L, Ležaić V, Dimković N, Marinković J, Aksić Milićević B, Arsenijević S, et al. Gender-specific differences in hemodialysis patients: a multicenter longitudinal study from Serbia. *International Urology and Nephrology*. 2022;54(12):3233-42 DOI: 10.1007/s11255-022-03247-9.
- (82) Ciarambino T, Crispino P, Giordano M. Gender and Renal Insufficiency: Opportunities for Their Therapeutic Management? *Cells*. 2022;11(23):3820.
- (83) Samsu N. Diabetic Nephropathy: Challenges in Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. *Biomed Res Int*. 2021;2021:1-17 DOI: 10.1155/2021/1497449.
- (84) Evans PD, Taal MW. Epidemiology and causes of chronic kidney disease. *Medicine*. 2011;39(7):402-6.
- (85) Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int*. 2021;100(4S):S1–S276.
- (86) Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. Chronic Kidney Disease. *The Lancet*. 2017;389(10075):1238-52 DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32064-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32064-5).
- (87) Sharma M, Doley P, Das H. Etiological profile of chronic kidney disease: A single-center retrospective hospital-based study. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation*. 2018;29(2):409-13 DOI: 10.4103/1319-2442.229297.
- (88) Couser WG, Remuzzi G, Mendis S, Tonelli M. The contribution of chronic kidney disease to the global burden of major noncommunicable diseases. *Kidney Int*. 2011;80(12):1258-70 DOI: 10.1038/ki.2011.368.
- (89) Kerschbaum J. Jahresbericht 2022 des Österreichischen Dialyse- & Transplantationsregisters. 2023. [letzter Zugriff am: 02.04.2024]. Verfügbar unter: [https://assets-global.website-files.com/62a1addc5dabff015c15ef63/65409588ce8e601a54d4f4c5\\_Jahresbericht%202022.pdf](https://assets-global.website-files.com/62a1addc5dabff015c15ef63/65409588ce8e601a54d4f4c5_Jahresbericht%202022.pdf).
- (90) Ku E, Lee BJ, Wei J, Weir MR. Hypertension in CKD: Core Curriculum 2019. *American Journal of Kidney Diseases*. 2019;74(1):120-31 DOI: 10.1053/j.ajkd.2018.12.044.

- (91) Portolés J, Martín L, Broseta JJ, Cases A. Anemia in Chronic Kidney Disease: From Pathophysiology and Current Treatments, to Future Agents. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:642296 DOI: 10.3389/fmed.2021.642296.
- (92) Moe S, Drüeke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, Olgaard K, et al. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int*. 2006;69(11):1945-53 DOI: <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5000414>.
- (93) Bello AK, Alrukhaimi M, Ashuntantang GE, Basnet S, Rotter RC, Douthat WG, et al. Complications of chronic kidney disease: current state, knowledge gaps, and strategy for action. *Kidney Int Suppl* (2011). 2017;7(2):122-9 DOI: 10.1016/j.kisu.2017.07.007.
- (94) Raphael KL. Metabolic Acidosis in CKD: Core Curriculum 2019. *American Journal of Kidney Diseases*. 2019;74(2):263-75 DOI: 10.1053/j.ajkd.2019.01.036.
- (95) Kim HJ. Metabolic Acidosis in Chronic Kidney Disease: Pathogenesis, Clinical Consequences, and Treatment. *Electrolyte Blood Press*. 2021;19(2):29-37 DOI: 10.5049/ebp.2021.19.2.29.
- (96) Dhondup T, Qian Q. Electrolyte and Acid-Base Disorders in Chronic Kidney Disease and End-Stage Kidney Failure. *Blood Purification*. 2017;43(1-3):179-88 DOI: 10.1159/000452725.
- (97) Chonchol M. Neutrophil dysfunction and infection risk in end-stage renal disease. *Semin Dial*. 2006;19(4):291-6 DOI: 10.1111/j.1525-139X.2006.00175.x.
- (98) Cohen G. Immune Dysfunction in Uremia 2020. *Toxins (Basel)*. 2020;12(7) DOI: 10.3390/toxins12070439.
- (99) Kim J-K, Hong C-w, Park MJ, Song YR, Kim HJ, Kim SG. Increased Neutrophil Extracellular Trap Formation in Uremia Is Associated with Chronic Inflammation and Prevalent Coronary Artery Disease. *Journal of Immunology Research*. 2017;2017:8415179 DOI: 10.1155/2017/8415179.
- (100) Filep JG, Kebir DE. Neutrophil apoptosis: A target for enhancing the resolution of inflammation. *Journal of Cellular Biochemistry*. 2009;108(5):1039-46 DOI: <https://doi.org/10.1002/jcb.22351>.
- (101) Verkade MA, van Druningen CJ, Vaessen LM, Hesselink DA, Weimar W, Betjes MG. Functional impairment of monocyte-derived dendritic cells in patients with severe chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22(1):128-38 DOI: 10.1093/ndt/gfl519.
- (102) Pahl MV, Gollapudi S, Sepassi L, Gollapudi P, Elahimehr R, Vaziri ND. Effect of end-stage renal disease on B-lymphocyte subpopulations, IL-7, BAFF and BAFF receptor expression. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25(1):205-12 DOI: 10.1093/ndt/gfp397.

- (103) Libetta C, Sepe V, Esposito P, Galli F, Dal Canton A. Oxidative stress and inflammation: Implications in uremia and hemodialysis. *Clinical Biochemistry*. 2011;44(14):1189-98 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2011.06.988>.
- (104) Duni A, Liakopoulos V, Roumeliotis S, Peschos D, Dounousi E. Oxidative Stress in the Pathogenesis and Evolution of Chronic Kidney Disease: Untangling Ariadne's Thread. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(15):3711.
- (105) Cohen SD, Phillips TM, Khetpal P, Kimmel PL. Cytokine patterns and survival in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25(4):1239-43 DOI: [10.1093/ndt/gfp625](https://doi.org/10.1093/ndt/gfp625).
- (106) Kalantar-Zadeh K, Ikizler TA, Block G, Avram MM, Kopple JD. Malnutrition-inflammation complex syndrome in dialysis patients: causes and consequences. *Am J Kidney Dis*. 2003;42(5):864-81 DOI: [10.1016/j.ajkd.2003.07.016](https://doi.org/10.1016/j.ajkd.2003.07.016).
- (107) Akchurin OM, Kaskel F. Update on Inflammation in Chronic Kidney Disease. *Blood Purification*. 2015;39(1-3):84-92 DOI: [10.1159/000368940](https://doi.org/10.1159/000368940).
- (108) Ridker PM, Devalaraja M, Baeres FMM, Engelmann MDM, Hovingh GK, Ivkovic M, et al. IL-6 inhibition with ziltivekimab in patients at high atherosclerotic risk (RESCUE): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *The Lancet*. 2021;397(10289):2060-9 DOI: [10.1016/S0140-6736\(21\)00520-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00520-1).
- (109) Patruta SI, Hörl WH. Iron and infection. *Kidney Int*. 1999;55:S125-S30 DOI: [10.1046/j.1523-1755.1999.055Suppl.69125.x](https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.1999.055Suppl.69125.x).
- (110) Inoshita H, Ohsawa I, Kusaba G, Ishii M, Onda K, Horikoshi S, et al. Complement in patients receiving maintenance hemodialysis: functional screening and quantitative analysis. *BMC Nephrol*. 2010;11:34 DOI: [10.1186/1471-2369-11-34](https://doi.org/10.1186/1471-2369-11-34).
- (111) Nilsson B, Ekdahl KN, Mollnes TE, Lambris JD. The role of complement in biomaterial-induced inflammation. *Mol Immunol*. 2007;44(1-3):82-94 DOI: [10.1016/j.molimm.2006.06.020](https://doi.org/10.1016/j.molimm.2006.06.020).
- (112) National Institute for Health and Care Excellence. Renal replacement therapy and conservative management (NG107). 2018. [letzter Zugriff am: 02.04.2024]. Verfügbar unter: [www.nice.org.uk/guidance/ng107](http://www.nice.org.uk/guidance/ng107)
- (113) Stel VS, de Jong RW, Kramer A, Andrusev AM, Baltar JM, Barbullushi M, et al. Supplemented ERA-EDTA Registry data evaluated the frequency of dialysis, kidney transplantation, and comprehensive conservative management for patients with kidney failure in Europe. *Kidney Int*. 2021;100(1):182-95 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.12.010>.
- (114) Ashby D, Borman N, Burton J, Corbett R, Davenport A, Farrington K, et al. Renal Association Clinical Practice Guideline on Haemodialysis. *BMC Nephrol*. 2019;20(1):379 DOI: [10.1186/s12882-019-1527-3](https://doi.org/10.1186/s12882-019-1527-3).

- (115) Vadakedath S, Kandi V. Dialysis: A Review of the Mechanisms Underlying Complications in the Management of Chronic Renal Failure. *Cureus*. 2017;9(8):e1603 DOI: 10.7759/cureus.1603.
- (116) Alber B. Prinzip der Hämodialyse. 2019. [letzter Zugriff am: 02.04.2024]. Verfügbar unter: <https://publikationen.dguv.de/widgets/pdf/download/article/3461>.
- (117) World Health Organization. Antigen-detection in the diagnosis of SARS-CoV-2 infection: interim guidance. 2021. [letzter Zugriff am: 02.04.2024]. Verfügbar unter: <https://www.who.int/publications/i/item/antigen-detection-in-the-diagnosis-of-sars-cov-2infection-using-rapid-immunoassays>.
- (118) Bachner F, Rainer, L., Trauner, F., Zuba, M. COVID-19 Hospitalisierungen - Factsheet. 2022. [letzter Zugriff am: 22.01.2024]. Verfügbar unter: [https://www.sozialministerium.at/dam/jcr:f472e977-e1bf-415f-95e1-35a1b53e608d/Factsheet\\_Coronavirus\\_Hospitalisierungen.pdf](https://www.sozialministerium.at/dam/jcr:f472e977-e1bf-415f-95e1-35a1b53e608d/Factsheet_Coronavirus_Hospitalisierungen.pdf).
- (119) Griffiths F, Svantesson M, Bassford C, Dale J, Blake C, McCreedy A, et al. Decision-making around admission to intensive care in the UK pre-COVID-19: a multicentre ethnographic study. *Anaesthesia*. 2021;76(4):489-99 DOI: <https://doi.org/10.1111/anae.15272>.
- (120) Flythe JE, Assimon MM, Tugman MJ, Chang EH, Gupta S, Shah J, et al. Characteristics and Outcomes of Individuals With Pre-existing Kidney Disease and COVID-19 Admitted to Intensive Care Units in the United States. *American Journal of Kidney Diseases*. 2021;77(2):190-203.e1 DOI: 10.1053/j.ajkd.2020.09.003.
- (121) Li P, Guan Y, Zhou S, Wang E, Sun P, Fei G, et al. Mortality and risk factors for COVID-19 in hemodialysis patients: A systematic review and meta-analysis. *Sci Prog*. 2022;105(3):368504221110858 DOI: 10.1177/00368504221110858.
- (122) Artborg A, Caldinelli A, Wijkström J, Nowak A, Fored M, Stendahl M, et al. Risk factors for COVID-19 hospitalization and mortality in patients with chronic kidney disease: a nationwide cohort study. *Clin Kidney J*. 2024;17(1):sfad283 DOI: 10.1093/ckj/sfad283.
- (123) Bielopolski D, Libresco G, Barda N, Dagan N, Steinmetz T, Yahav D, et al. BNT162b2 vaccine effectiveness in chronic kidney disease patients-an observational study. *Clin Kidney J*. 2022;15(10):1838-46 DOI: 10.1093/ckj/sfac166.
- (124) Quiroga B, Soler MJ, Ortiz A, de Sequera P. Lessons from SENCOVAC: A prospective study evaluating the response to SARS-CoV-2 vaccination in the CKD spectrum. *Nefrologia (Engl Ed)*. 2023 DOI: 10.1016/j.nefro.2023.04.005.
- (125) Giannini O, & Piccoli, L. Immune Response to Vaccines in Dialysis Patients: Covid-19 and Beyond. 2022. [letzter Zugriff am: 27.01.2024]. Verfügbar unter: <https://www.universimed.com/at/article/nephrologie/immune-response-to-vaccines-in-dialysis-patients-covid-and-beyond-143796>.

- (126) ORF. Im E-Impfpass erfasste Impfungen nach Dosis. 2023. [letzter Zugriff am: 15.01.2024]. Verfügbar unter: <https://orf.at/corona/daten/impfung>.
- (127) Barda N, Dagan N, Cohen C, Hernán MA, Lipsitch M, Kohane IS, et al. Effectiveness of a third dose of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine for preventing severe outcomes in Israel: an observational study. *The Lancet*. 2021;398(10316):2093-100 DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02249-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02249-2).
- (128) Bundesministerium für Soziales, Gesundheit, Pflege und Konsumentenschutz (BMSGPK) (Hg.),. Impfplan Österreich 2023/2024. 2023. [letzter Zugriff am: 02.04.2024]. Verfügbar unter: <https://www.sozialministerium.at/Themen/Gesundheit/Impfen/Impfplan-%C3%96sterreich.html>.
- (129) Platten M, Hoffmann D, Grosser R, Wisplinghoff F, Wisplinghoff H, Wiesmüller G, et al. SARS-CoV-2, CT-Values, and Infectivity-Conclusions to Be Drawn from Side Observations. *Viruses*. 2021;13(8) DOI: 10.3390/v13081459.
- (130) Buchta C, Görzer I, Chiba P, Camp JV, Holzmann H, Puchhammer-Stöckl E, et al. Variability of cycle threshold values in an external quality assessment scheme for detection of the SARS-CoV-2 virus genome by RT-PCR. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. 2021;59(5):987-94 DOI: [doi:10.1515/cclm-2020-1602](https://doi.org/10.1515/cclm-2020-1602).
- (131) Robert Koch Institut. Empfehlungen zu Isolierung und Quarantäne bei SARS-CoV-2-Infektion und -Exposition, Stand 2.5.2022, außer Kraft seit 3.7.2023. 2022. [letzter Zugriff am: 29.01.2024]. Verfügbar unter: [https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges\\_Coronavirus/Quarantaene/A\\_bsonderung-2022-05-02.html](https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Quarantaene/A_bsonderung-2022-05-02.html).
- (132) Robert Koch Institut. Hinweise zur Testung von Patientinnen und Patienten auf SARS-CoV-2. 2023. [letzter Zugriff am: 29.01.2024]. Verfügbar unter: [https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges\\_Coronavirus/Vorl\\_Testung\\_nCoV.html?nn=13490888](https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Vorl_Testung_nCoV.html?nn=13490888).
- (133) Grint DJ, Wing K, Houlihan C, Gibbs HP, Evans SJW, Williamson E, et al. Severity of Severe Acute Respiratory System Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Alpha Variant (B.1.1.7) in England. *Clin Infect Dis*. 2022;75(1):e1120-e7 DOI: 10.1093/cid/ciab754.
- (134) Nyberg T, Twohig KA, Harris RJ, Seaman SR, Flannagan J, Allen H, et al. Risk of hospital admission for patients with SARS-CoV-2 variant B.1.1.7: cohort analysis. *Bmj*. 2021;373:n1412 DOI: 10.1136/bmj.n1412.