

Aus dem Lehrstuhl für Anästhesiologie  
Prof. Dr. med. Bernhard M. Graf, MSc.  
der Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

**Inzidenz und Verlauf der Reaktivierung des  
Herpes-Simplex-Virus  
bei kritisch kranken Patienten mit COVID-19**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der  
Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

vorgelegt von  
Andreas Humbs

2024

Dekan:

Prof. Dr. Dirk Hellwig

1. Berichterstatter:

PD Dr. Martin Kees

2. Berichterstatter:

PD Dr. Thomas Dienemann

Tag der mündlichen Prüfung:

2. Juli 2024

# Inhalt

Einleitung .....	6
Das Herpes-Simplex Virus.....	6
Epidemiologie und Merkmale.....	6
Aufbau.....	7
Taxonomische Einordnung .....	8
Die Bedeutung des Herpes-Simplex-Virus in der Intensivmedizin .....	9
SARS-CoV-2 .....	11
Epidemiologie und Merkmale.....	11
Aufbau.....	12
Taxonomische Einordnung .....	13
Ziel dieser Arbeit.....	14
Material und Methoden.....	15
Datenerhebung.....	15
Screening.....	15
Einschlusskriterien .....	15
Erfassung der Daten .....	16
Statistische Auswertung .....	18
Darstellung der Ergebnisse und statistische Verfahren.....	18
Virologische Untersuchungen.....	20
Ergebnisse .....	21
Fallzahlen und zeitlicher Ablauf .....	21
Beschreibung des Patientenkollektivs (n = 188).....	23
Nachweis von HSV .....	23
Antivirale Therapie .....	24
Zeitpunkt des Auftretens von HSV .....	24
Häufigkeit der PCR-Tests auf HSV .....	25

Geschlecht .....	26
Alter der Patienten .....	26
BMI.....	27
Vorerkrankungen.....	28
Zustand der Patienten bei Aufnahme .....	29
SOFA-Score.....	29
Horovitz-Index.....	29
Überweisung aus externem Krankenhaus .....	30
Nachweis von SARS-CoV-2 in resp. Sekret bei Aufnahme.....	32
Nachweis von Antikörpern gegen SARS-CoV-2 bei Aufnahme .....	32
Outcome .....	33
Mortalität im Krankenhaus .....	33
Aufenthaltsdauer im Krankenhaus .....	35
Notwendigkeit einer invasiven Beatmung .....	37
Notwendigkeit einer ECMO .....	38
Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahrens .....	40
Anzahl der Tage ohne intensivmedizinische Intervention im Zeitraum bis Tag 60 .....	40
Weitere Analysen .....	43
Nachweis von CMV in Blutplasma oder resp. Sekret.....	43
Therapie mit Glucocorticoiden .....	43
Therapie mit Dexamethason gemäß RECOVERY-Protokoll.....	44
Dauer der Exposition gegenüber Glucocorticoiden bis Tag 27 .....	45
Differenzierung nach initialer Virenlast.....	46
Diskussion.....	50
Vergleich des Patientenkollektivs mit publizierten, ähnlichen Untersuchungen .	50
Ablauf und Durchführung der Studie .....	53

Häufigkeit der PCR-Tests und Nachweis von HSV .....	53
Initiale Virenlast.....	54
Zeitpunkt des HSV Nachweises .....	55
Antivirale Therapie .....	56
Patientenkollektiv.....	58
Geschlecht.....	58
Alter.....	58
BMI.....	59
SOFA .....	60
Horovitz-Index.....	60
Überweisung aus externem Krankenhaus .....	61
Nachweis von Antikörpern gegen SARS-CoV-2 bei Aufnahme .....	61
Nachweis von SARS-CoV-2 in resp. Sekret bei Aufnahme.....	62
Vorerkrankungen.....	62
Outcome der Patienten.....	64
Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahrens .....	65
Anzahl der Tage ohne intensivmedizinische Intervention bis Tag 60.....	65
Risikofaktoren.....	67
Therapie mit Glucocorticoiden .....	67
Nachweis von CMV in Blutplasma oder respiratorischen Sekret .....	68
Zusammenfassung.....	70
Anhang.....	71
Abbildungsverzeichnis .....	71
Tabellenverzeichnis .....	73
Literaturverzeichnis .....	74
Danksagung .....	87
Eidesstattliche Erklärung.....	88

# Einleitung

## Das Herpes-Simplex Virus

### **Epidemiologie und Merkmale**

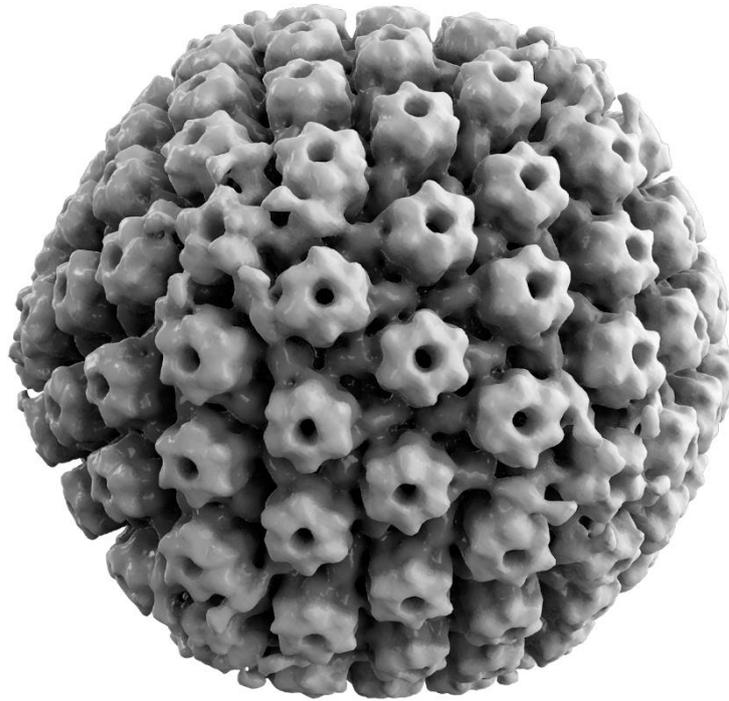
HSV-1 und HSV-2 sind weltweit verbreitet, so dass ein Drittel der Weltbevölkerung von wiederkehrenden Infektionen betroffen ist (1). Dies spiegelt sich in einer hohen Seroprävalenz von 67 % der Weltbevölkerung unter 50 Jahren für HSV-1 und 13 % für HSV-2 wieder (2). Bei beiden Viren ist die Verbreitung abhängig von sozioökonomischen Faktoren. Für HSV-1 wurde in der kaukasischen Bevölkerung der USA eine Seroprävalenz von 50 % berichtet, während bei 80 % der Afroamerikaner Antikörper nachweisbar waren (3). Beim hauptsächlich sexuell übertragenen HSV-2 finden sich in Risikogruppen deutlich höhere Prävalenzen im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung (4).

Der Mensch ist das einzige Reservoir für das Herpes-Simplex-Virus. Die Übertragung von Mensch zu Mensch geht als Schmierinfektion von statten. Nach einer Inkubationszeit von zwei bis zwölf Tagen können sich Effloreszenzen an den Schleimhäuten ausbilden, über die das Virus aufgenommen wurde, wobei die Erstinfektion in den meisten Fällen asymptomatisch verläuft (5).

Wie auch das verwandte Varizella Zoster Virus handelt es sich bei HSV-1 und -2 um neurodermatotrope Viren, die nach der kutanen Erstinfektion über sensorische, periphere Nerven zentripetal wandern und in rückenmarksnahen oder Hirnnerven-assoziierten Ganglien in ein latentes Infektionsstadium übergehen. Verschiedene Auslöser einer Virusreaktivierung wurden beschrieben: Reize an der Haut wie zum Beispiel Verbrennungen, Reize am Ganglion selbst wie Entzündungen sowie systemische Ursachen wie Fieber, Entzündungen, Menstruation und Schlafentzug, die mit einer Schwächung des Immunsystems einhergehen (5).

Verschiedene Organsysteme können von der Infektion mit HSV betroffen sein. Am schwerwiegendsten ist die HSV-Enzephalitis als Folge einer Virusreplikation in gehirnnahen Ganglien. Sie stellt weltweit die häufigste Form einer tödlich verlaufenden Enzephalitis dar und befällt meist den Temporallappen (1).

## Aufbau



**Abbildung 1:** Elektronenmikroskopie-basierte 3D-Rekonstruktion des HSV-1-Kapsids  
(Thomas Spletstoeser - Informationen zum Urheber im Anhang)

Das Herpes simplex Virus verfügt über eine Phospholipidhülle, die 11 verschiedene Glykoproteine enthält und aus dem Golgi-Apparat der Wirtszelle stammt (6). Im darunter liegenden Tegument finden sich ca. 20 verschiedene virale Proteine (7). Das gesamte Virion hat einen Durchmesser von 225 nm (8). Sein Nukleokapsid hat die Form eines Icosaheders (9). Es beherbergt die 152 bis 155 KBP große DNA. Sie kodiert mind. 84 Proteine, wobei 50 % ihrer Sequenz zwischen HSV-1 und HSV-2 übereinstimmen (10).

## Taxonomische Einordnung

<b>Realm</b>	Duplodnaviria
<b>Reich</b>	Heunggongvirae
<b>Phylum</b>	Peploviricota
<b>Klasse</b>	Herviviricetes
<b>Ordnung</b>	Herpesvirales
<b>Familie</b>	Orthoherpesviridae
<b>Unterfamilie</b>	Alphaherpesvirinae
<b>Gattung</b>	Simplexvirus
<b>Art</b>	Simplexvirus humanalpha1

**Tabelle 1:** Aktuelle Einordnung gemäß ICTV (11)

Die Einteilung des International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV) beinhaltet 6 Realms. Eines davon sind die Duplodnaviria. Sie zeichnen sich durch ihre doppelsträngige DNA und das Hauptkapsidprotein HK-97-MCP aus (12) und beinhalten lediglich das Reich der Heunggongvirae mit den beiden Phyla Peploviricota und Uroviricota (13). Kriterium für die Zuordnung zu einem der beiden Phyla ist die Eigenschaft eines Virus, entweder Organismen mit oder ohne Zellkern zu infizieren. Während Uroviricota Prokaryoten befallen, haben Peploviricota Eukaryoten als Wirtsorganismen (12). Einzige Klasse innerhalb der Peploviricota sind die Herviviricetes, die wiederum als einzige Ordnung die Herpesvirales beinhalten.

Diese Ordnung teilt sich in drei Familien auf (13), wobei auch hier eine Unterscheidung anhand des Wirtes stattfindet: Alloherpesviridae finden sich bei Fischen und Fröschen, Malacoherpesviridae bei Muscheln, während Orthoherpesviridae Säugetiere, Vögel und Reptilien infizieren (14). Diese Bezeichnung mit dem Präfix „Ortho-“ (altgriechisch: richtig) wurde 2022 eingeführt, um zwischen Ordnung und Familie zu unterscheiden und umgangssprachlich lediglich Herpesviren im engeren Sinn zu bezeichnen (15).

Die Familie Orthoherpesviridae zeichnet sich unter anderem durch eine Gruppe von 43 konservierten Genen aus, die jedoch innerhalb der drei folgenden Unterfamilien unterschiedlich angeordnet sind (16). Diese Unterfamilien nennen sich Alpha-, Beta-

und Gammaherpesvirinae. Innerhalb der Alphaherpesvirinae existieren 5 (17) Genera. Das Genus Simplexvirus wiederum beinhaltet 17 Spezies, darunter Simplexvirus humanalpha1 und Simplexvirus humanalpha2, die Gegenstand der vorliegenden Arbeit sind (13).

### **Die Bedeutung des Herpes-Simplex-Virus in der Intensivmedizin**

Die hohe Prävalenz einer latenten Infektion mit Viren wie Herpes simplex, Ebstein Bar oder dem Cytomegalievirus und die häufige Reaktivierung bei intensivmedizinisch behandelten Patienten (18) gibt Anstoß zu Forschung und Diskussion bezüglich der klinischen Bedeutung und dem Therapiebedarf eines Virusnachweises in diesem Kollektiv. So konnte eine Arbeit bei Patienten auf Intensivstation in 22 % aller Fälle HSV im Rachenabstrich nachweisen und in 16 % in den Bronchien (19). Ebenso konnte eine Assoziation zwischen Krankheitsschwere und Behandlungsdauer aufgezeigt werden, jedoch ohne eine Kausalität zwischen Virusreaktivierung und schwerem Krankheitsverlauf zu belegen. Vielfach wird der HSV-Nachweis in den tiefen Atemwegen als Folge einer Reaktivierung im Bereich der üblichen Eintrittswege im Nasen- und Rachenraum und folgender Virusverschleppung gesehen und steht nicht im Zusammenhang mit einer pulmonalen Reaktivierung und Bronchopneumonitis, so dass zur Diagnose neben dem Nachweis von Virus-DNA auch bronchoskopische und radiologische Befunde, sowie die klinische Abwägung mit dem Ausschluss anderer bakterieller Infektionen herangezogen werden muss und ein routinemäßiges HSV-Screening bei beatmeten Intensivpatienten kontrovers diskutiert wird (20).

Letztlich kann die Frage, ob der Nachweis von HSV bei kritisch Kranken lediglich als Epiphänomen zu betrachten ist oder eine Kausalität zwischen Virusreaktivierung und Erkrankungsschwere besteht, aktuell nicht beantwortet werden. Anhaltspunkte für einen Beitrag von HSV zur Krankheitslast gaben beispielsweise Schuierer et al., die in Ihrer Arbeit einen Einfluss einer antiviralen Therapie mit Aciclovir auf die Überlebensdauer bei Patienten mit ventilator-assoziiertes Pneumonie und hoher HSV-Viruslast zeigen konnten (21). Jedoch müssen die Limitationen solcher retrospektiven Studien beachtet werden. Auch die vorliegende Arbeit unterliegt

diesen Einschränkungen. Eine multizentrische, randomisierte Interventionsstudie zu diesem Thema von Hagel et al. schließt aktuell die ersten Patienten ein (22).

## SARS-CoV-2

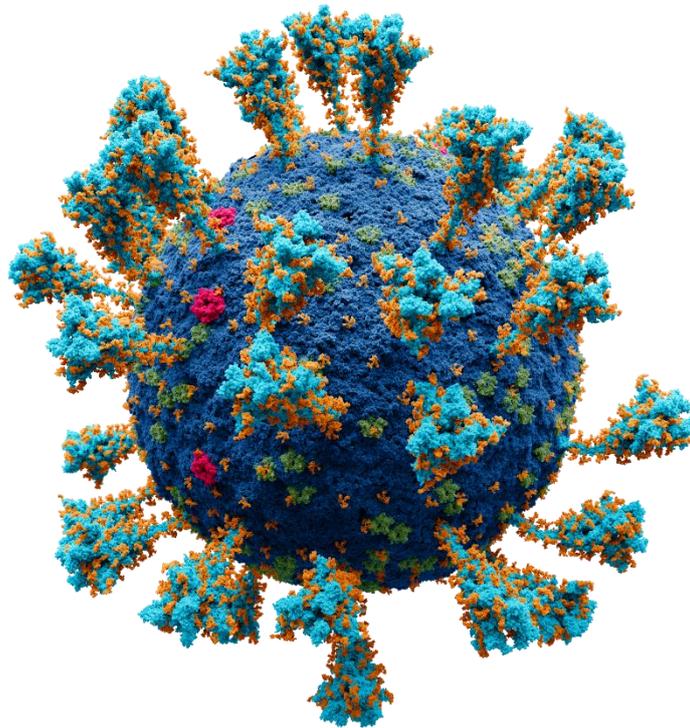
### **Epidemiologie und Merkmale**

SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2) ist der Auslöser der COVID-19-Pandemie (Coronavirus Disease 2019), welche ab Dezember 2019 Aufmerksamkeit erregte, die Medizin und Gesundheitssysteme vor große Herausforderungen stellte und laut Weltgesundheitsorganisation bis zum April 2024 weltweit 7.045.569 Todesfälle verursachte (23,24)

Charakteristisch für Coronaviren ist die hohe Frequenz des Wirtswechsels mit der Übertragung über Speziesgrenzen hinweg (25). So existieren Hinweise für die Übertragung von dem SARS-Coronavirus verwandten Viren von Tieren wie der asiatischen Zibetkatze und Marderhunden auf Menschen (26). Diese aus Zoonosen hervorgegangenen neuen humanpathogenen Virusarten können schwere, tödliche Erkrankungen verursachen. In der jüngeren Vergangenheit sind hier die zunächst lokal begrenzten Ausbrüche von SARS-CoV in China 2002 und MERS-CoV auf der arabischen Halbinsel 2012 zu nennen sowie schließlich die SARS-CoV-2-Pandemie beginnend im Jahr 2019 (23,27). Graham et al. beschreiben drei Faktoren, welche diese häufigen Mutationen begünstigen: die hohe Fehlerrate des Enzyms „RNA-dependent RNA polymerase“ (RdRp) bei der Produktion neuer viraler RNA, homologe Rekombination, bei der verschiedene Viren genetisches Material im Rahmen einer Koinfektion austauschen und schließlich die Fähigkeit eine persistierende Infektion im Wirt zu verursachen (25).

Mit HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-HKU1 und HCoV-OC43 existiert eine Reihe weiterer humanpathogener Alpha- und Betacoronaviren, welche weltweit vorkommen und meist milde Atemwegsinfekte verursachen, die jedoch bei Immungeschwächten einen schweren und tödlichen Verlauf nehmen können (23,28).

## Aufbau



**Abbildung 2:** 3D-Modell von SARS-CoV-2  
BLAU: Membran; ROT: E-Protein, GRÜN: M-Protein, TÜRKIS: Spike-Glykoprotein  
(Alexey Solodovnikov et al. - Informationen zum Urheber im Anhang)

Coronaviren liegen als sphärisch geformte Viruspartikel mit einem unter einer Membranhülle gelegenen Nucleokapsid und hervorstehenden Spikes vor (28). Der Durchmesser des Virions liegt im Median bei 100 nm, wobei die Spikeproteine weitere 23 nm herausragen. Dieses auch S-Protein genannte Makromolekül ist eines von insgesamt vier Strukturproteinen des Virus. Es ist für den Eintritt in die Wirtszelle von Bedeutung und stellt die Zielstruktur neutralisierender Antikörper dar (23). Daneben ist das M-Protein (Membrane) das häufigste Strukturprotein des Virus. Es verfügt über drei Transmembrandomänen und stellt einen wichtigen Faktor für die Ausbildung der dreidimensionalen Struktur des Virions dar (28). Das E-Protein (Envelope) wird zahlreich in infizierten Zellen gebildet, findet sich jedoch kaum im vollständigen Virion, so dass eine wichtige Rolle bei Replikation und Reifung des Virus angenommen wird (29). Das N-Protein befindet sich innerhalb der Membran und ist einziger Proteinbestandteil des Nucleokapsids. Es unterstützt die Zuführung der viralen RNA zum Replicase-Transcriptase-Complex und in der Folge ihre Verpackung in neue Virionen (28).

## Taxonomische Einordnung

<b>Realm</b>	Riboviria
<b>Reich</b>	Orthornavirae
<b>Phylum</b>	Pisuviricota
<b>Klasse</b>	Pisoniviricetes
<b>Ordnung</b>	Nidovirales
<b>Unterordnung</b>	Cornidovirineae
<b>Familie</b>	Coronaviridae
<b>Unterfamilie</b>	Orthocoronavirinae
<b>Gattung</b>	Betacoronavirus
<b>Art</b>	Sarbecovirus

**Tabelle 2:** Aktuelle Einordnung gemäß ICTV (30)

Das International Committee on Taxonomy of Viruses ordnet SARS-CoV-2 dem Realm der Riboviria zu. Das Präfix "Ribo-" verweist hier auf das in Form von Ribonucleinsäure, kurz RNA vorliegende Erbgut. Diese Viren sind somit für ihre Replikation auf Formen des Enzyms „RNA-dependent RNA polymerase“ (RdRp) angewiesen (31). Das untergeordnete Reich Orthornavirae umfasst 5 Phyla und 20 Klassen. Die folgende Ordnung Nidovirales (lateinisch nidus = Nest) beinhaltet Viren mit dem größten bekannten RNA-Genom. Sie trägt ihren Namen auf Grund der bei der Infektion entstehenden subgenomischen viralen mRNAs mit mehreren offenen, verschachtelten Leserahmen – englisch bezeichnet als „nested mRNA“ (32). In ihren 8 Unterordnungen umfassen die Nidovirales insgesamt 14 Familien, unter ihnen die Coronaviridae, welche 1968 auf Grund ihrer elektronenmikroskopischen Morphologie mit dem einen der Sonnenkorona ähnelndem Kranz so benannt wurden (33). Die Familie unterteilt sich in die Unterfamilien Orthocoronavirinae, Letovirinae und Pitovirinae, wobei die beiden letzteren bislang nur wenig erforscht sind und Fische bzw. Amphibien infizieren (34). Innerhalb der Orthocoronavirinae existieren die vier Gattungen Alpha-, Beta, Gamma-, sowie Deltacoronavirus, wobei die beiden ersten humanpathogen sind (23). Charakteristisches Merkmal der Betacoronaviren ist das „non-structural protein 1“ (Nsp1) welches über eine Bindung an die 40S-Ribosomen-Untereinheit die interferonvermittelte Immunantwort des Wirtes unterdrückt (35,36).

## Ziel dieser Arbeit

Wie beschrieben ist die Reaktivierung von HSV und anderen latenten Viren im Krankheitsverlauf intensivstationär behandelter Patienten Gegenstand andauernder Forschung. Bisherige klinische Studien unterscheiden sich oft in der Zusammensetzung ihres Kollektivs und untersuchen sowohl postoperative Patienten als auch solche mit internistischer Grunderkrankung. Im Rahmen der COVID-19-Pandemie bot sich die Möglichkeit innerhalb eines relativ kurzen Zeitraums eine große Gruppe von Patienten mit – im Vergleich zu anderen intensivmedizinischen Kohorten wie z.B. Patienten mit Sepsis oder ARDS jedweder Genese – ähnlicher Erkrankung zu erfassen und im Hinblick auf das Auftreten viraler Koinfektionen zu untersuchen.

# Material und Methoden

## Datenerhebung

### **Screening**

Die Datenerhebung erfolgte ausschließlich retrospektiv. Zunächst wurde das Vorhaben der zuständigen Ethikkommission bei der Universität Regensburg vorgestellt. Diese sah in ihrer Beratung keine berufsethischen oder rechtlichen Bedenken gegen die Durchführung (Aktenzeichen 22-2932-104). Alsdann wurde mittels einer Abfrage im elektronischen Patientenverwaltungsprogramm des Universitätsklinikums Regensburg eine Liste aller Patienten erstellt, welche im Zeitraum von 1. Januar 2020 bis einschließlich 30. April 2022 auf die operative Intensivstation 90 des Klinikums aufgenommen wurden und gleichzeitig der Abteilung für Infektiologie zugeordnet waren. Anschließend erfolgte eine individuelle Prüfung der einzelnen Fälle auf Übereinstimmung mit vorher festgelegten Kriterien.

### **Einschlusskriterien**

In die Untersuchung wurden Patienten mit folgenden Eigenschaften eingeschlossen:

- Behandlung auf der Intensivstation 90 des Universitätsklinikums Regensburg im oben genannten Zeitraum
- Behandlung aufgrund einer Infektion mit SARS-CoV-2 und folgender Erkrankung (COVID-19)
- Patientenalter mindestens 18 Jahre

Nicht eingeschlossen wurden Fälle, in denen nach Meinung der behandelnden Ärzte nicht COVID-19, sondern eine andere Erkrankung ursächlich für die Krankenhauseinweisung und Notwendigkeit einer Intensivtherapie war. Um die Homogenität des Patientenkollektivs sowohl im Hinblick auf die zu Grunde liegende Erkrankung als auch auf die folgende Therapie sicherzustellen wurden alle Patienten ausgeschlossen, welche von anderen Intensivstationen des Klinikums übernommen oder auf solche verlegt wurden.

## **Erfassung der Daten**

Am Universitätsklinikum Regensburg werden verschiedene elektronische Dokumentationssysteme eingesetzt, aus denen die untersuchten Daten manuell abgefragt und in ein „Case-Report-Form“ übertragen wurden. Zugegriffen wurde auf die in der Krankenhaus-Management-Software SAP hinterlegten Arztbriefe, Diagnosen, Untersuchungsergebnisse, Interventionsberichte und Aufnahme­daten (SAP SE, 69190 Walldorf). Der Behandlungsverlauf auf der Intensivstation mit Vitalparametern, applizierten Medikamenten, Dokumentation von ärztlichen und pflegerischen Interventionen und Protokoll von organunterstützenden Maßnahmen wie Beatmung, ECMO (Extracorporeal Membrane Oxygenation) und Hämodialyse wurde dem digitalen klinischen Informationssystem MetaVision entnommen (iMDsoft, 40549 Düsseldorf). Die Abfrage von Ergebnissen der klinischen Chemie, mikrobiologischen und virologischen Untersuchungen erfolgte über das Software-System swisslab Lauris (nexus AG, 78166 Donaueschingen). Virologische Befunde wurden ergänzend zur manuellen Abfrage nochmals durch eine automatisierte Datenbankabfrage durch das Institut für Mikrobiologie und Hygiene bereitgestellt.

Das verwendete Formular zur Erfassung der einzelnen Fälle gliedert sich in mehrere Abschnitte. Zunächst wurden demografische Daten wie Alter und Geschlecht der einzelnen Patienten abgefragt. Digital angelegte Arztbriefe wurden auf das Vorhandensein von Vorerkrankungen durchsucht. Es wurde versucht anhand der Anamnese den Beginn der Infektion und den Zeitpunkt des Auftretens erster Symptome von COVID-19 zu ermitteln. Erfasst wurden zudem das Datum von Krankenhausaufnahme und -entlassung und wichtiger Interventionen wie Beginn und Ende von invasiver Beatmung und ECMO-Therapie zur Kreislauf- oder Lungenunterstützung. Dabei wurde auch der Zeitraum einer etwaigen Vorbehandlung in einer externen Klinik betrachtet. Die Nachverfolgung des Behandlungsverlaufs beschränkte sich auf den Zeitraum, in dem die Patienten im Universitätsklinikum Regensburg behandelt wurden und endet mit der Verlegung bzw. Entlassung oder dem Versterben im Krankenhaus.

Im nächsten Abschnitt wurden Parameter erfasst, die helfen sollen den Zustand der Patienten bei Aufnahme und die Erkrankungsschwere zu beurteilen. Dazu wurden

Parameter erhoben um im Rahmen der Auswertung den SOFA-Score zu berechnen. Maßgeblich waren hier ersten, unmittelbar nach Aufnahme erhobenen Werte. War innerhalb der ersten 24 Stunden nach Aufnahme der Beginn einer invasiven Beatmung nötig, so wurde zur Einschätzung der Erkrankungsschwere der Horovitz-Index nach Intubation erfasst und zur Ermittlung des SOFA-Scores herangezogen.

Für alle weiteren Parameter, einschließlich der virologischen Untersuchungen auf HSV und CMV wurden jeweils die ersten 28 Tage nach Studieneinschluss, das heißt nach Aufnahme auf die Intensivstation 90 des Universitätsklinikums Regensburg untersucht. Diese Begrenzung wurde gewählt, da mit zunehmender Behandlungsdauer die Häufigkeit von Komplikationen und begleitenden Infektionen steigt und der Einfluss der Grunderkrankung mutmaßlich in den Hintergrund tritt. Eine erst sehr spät nachgewiesene HSV-Reaktivierung müsste plausiblerweise Folge und nicht Ursache eines schweren Krankheitsverlaufes sein. Zudem erhöht sich mit langer Behandlungsdauer und mehrfachen Tests die Wahrscheinlichkeit eines positiven Befundes.

Ebenfalls anhand des Case Report Formulars erfolgte die Erfassung des Behandlungsverlaufs. Untersucht wurden auch hier die ersten 28 Tage nach Studieneinschluss. In diesem Zeitraum wurde die Anzahl der Tage registriert, an denen der jeweilige Patient eine Therapie mit Glucocorticoiden erhielt. COVID-19-spezifische Maßnahmen und Therapieversuche wie die Gabe von Rekonvaleszentenplasma, spezifischen Antikörpern, Immunmodulatoren und Plasmapherese wurden ebenfalls erfasst.

Die Ergebnisse der virologischen Diagnostik wurden in einem separaten Bereich festgehalten. Bei positiven Befunden von Herpes- oder Cytomegalieviren wurden die Art des untersuchten Materials, das Befunddatum sowie die Virenlast erfasst. Außerdem wurde die gesamte Anzahl der in den ersten 28 Tagen nach Einschluss gewonnenen Proben erhoben.

## Statistische Auswertung

Die ausgefüllten Case Report Formulare wurden zur Auswertung mit Hilfe des Tabellenkalkulationsprogramms Excel 2013 (Microsoft, Redmond, USA) digital erfasst. Es ergab sich eine Liste von 151 Variablen, die in das Programm SPSS 28 importiert wurde (IBM, 71137 Ehningen). Eine einmalige, mündliche Beratung zur Methodik erfolgte durch Frau Karolina Müller vom Zentrum für Klinische Studien am Universitätsklinikum Regensburg.

Zur Auswertung wurden die Fälle in zwei Gruppen aufgeteilt:

- Patienten mit Nachweis von HSV in den Atemwegen
- Patienten ohne Nachweis von HSV in den Atemwegen als Vergleichsgruppe

Um einen möglichen Einfluss des Virus auf den Verlauf der Erkrankung darstellen zu können wurden die Gruppen im Hinblick auf folgende Endpunkte miteinander verglichen:

- Mortalität im Krankenhaus
- Behandlungsdauer auf der Intensivstation
- Gesamte Behandlungsdauer im Krankenhaus
- Dauer der invasiven Beatmung
- Dauer der ECMO-Therapie
- Anzahl der Tage ohne intensivmedizinische Intervention im Zeitraum von 60 Tagen nach Behandlungsbeginn

Weitere Gesichtspunkte zur Charakterisierung des Gesamtkollektivs und der einzelnen Gruppen wurden ebenfalls berücksichtigt.

### **Darstellung der Ergebnisse und statistische Verfahren**

Nominale Variablen werden als absolute Fallzahlen unter Angabe des entsprechenden prozentualen Anteils dargestellt (z.B. 134 (71,3 %)). Bei kontinuierlichen Variablen wird der Median zusammen mit dem Interquartilsabstand (interquartile range, IQR) angegeben.

Der Median beschreibt den Wert, welcher eine der Größe nach sortierte Datenreihe in zwei gleich große Gruppen teilt. Bei Datensätzen mit ungerader Fallzahl ist dies der Wert des in der Mitte der Gruppe liegenden Falles. Bei Datenreihen mit gerader Fallzahl muss aus den beiden mittleren Werten das arithmetische Mittel gebildet werden um dem Median zu erhalten. Halbiert man diese Gruppen ein weiteres Mal, erhält man vier gleich große Kollektive, die Quartile. Die Werte des IQR grenzen das oberste und das unterste Quartil von den beiden mittleren ab. Somit umfasst der IQR die mittleren 50 % der Werte und kann in diesem Umfang die Streuung widerspiegeln ohne dabei von Ausreißern beeinflusst zu werden (37). Er wird in eckigen Klammern hinter dem Median angegeben (z.B: 58 [51 - 66]).

Um statistische Gruppenvergleiche kontinuierlicher Variablen vorzunehmen wurde mit dem Mann-Whitney-U-Test ein nichtparametrischer Ansatz gewählt. Im Vergleich zu parametrischen Tests, wie zum Beispiel dem t-Test stellt dieser geringere Anforderungen an den zu analysierenden Datensatz. Eine Normalverteilung der Daten ist nicht notwendig, und Ausreißer haben einen geringeren Einfluss (38).

Die Unabhängigkeit kategorialer Variablen wurde mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests geprüft. Die grafische Darstellung der Überlebenszeit erfolgt mit Kaplan-Meyer-Kurven. Die Überlebenszeit der beiden Gruppen wurde mit Hilfe des Log-Rank-Tests verglichen. Er basiert auf der Null-Hypothese, dass es keinen Unterschied in der Eintrittswahrscheinlichkeit eines Ereignisses zwischen zwei Gruppen gibt, und vergleicht die erwartete und beobachtete Anzahl der Ereignisse zu den jeweiligen Eintrittszeitpunkten mit Hilfe der Chi-Quadrat-Teststatistik (39). Für den Vergleich anderer zeitabhängiger Variablen wie beispielsweise der Beatmungsdauer wurde wiederum der Mann-Whitney-U-Test genutzt.

Das Ergebnis dieser Hypothesentests wird in Form eines p-Wertes angegeben. Dieser Wert „p“ bezeichnet die Wahrscheinlichkeit eines rein zufällig beobachteten Unterschieds zwischen zwei Gruppen (40). Bei p-Werten von  $\leq 0,05$  werden diese Unterschiede gemeinhin als signifikant gewertet und die Null-Hypothese, dass es keinen Unterschied zwischen zwei Gruppen gibt verworfen. So auch in dieser Arbeit.

## Virologische Untersuchungen

Sämtliche Proben, welche auf HSV und SARS-CoV-2 untersucht wurden, wurden durch das Institut für Klinische Mikrobiologie und Hygiene des Universitätsklinikums Regensburg im Rahmen der klinischen Routine und ohne Beteiligung des Autors dieser Arbeit analysiert. Beim Nachweis von SARS-CoV-2 wurden sowohl die Ergebnisse qualitativer als auch quantitativer Real-Time-PCR-Verfahren berücksichtigt. Eingesetzt wurden die Geräte Genexpert (Fa. Cepheid), Alinity m (Fa. Abbott) und Cobas 6800 (Fa. Roche) für qualitative Tests, sowie STEP-One-Plus (Fa. ABI) als quantitatives Verfahren.

Zum Nachweis von IgG-Antikörpern gegen SARS-CoV-2 mittels ELISA (Enzyme-linked Immunosorbent Assay) setzte das Institut das Gerät Immunomat der Fa. Serion Diagnostics ein.

Analysen auf HSV-1 und HSV-2 erfolgten als Real-Time-PCR. Hierzu setzte das Institut für Klinische Mikrobiologie und Hygiene das Verfahren STEP-One-Plus der Fa. ABI ein (41).

# Ergebnisse

## Fallzahlen und zeitlicher Ablauf

Untersucht wurde ein Zeitraum von 28 Monaten. Während dieses Zeitraums wurden insgesamt 264 Patienten mit Verdacht auf eine Sars-CoV-2-Infektion auf die Intensivstation 90 des Universitätsklinikums Regensburg aufgenommen. Diese Fälle wurden einzeln hinsichtlich Erfüllung der Einschlusskriterien geprüft.

Bei 188 Patienten wurden diese Kriterien erfüllt. Sie stellen die Grundlage für die Untersuchungen dieser Arbeit dar. Der erste in die Auswertung eingegangene wurde am 26.03.2020 aufgenommen, der letzte am 26.04.2022. Analog zu den „Wellen“ der SARS-CoV-2-Pandemie zeigen sich Phasen mit zahlreichen Neuaufnahmen und „Wellentäler“ ohne neue Fälle.

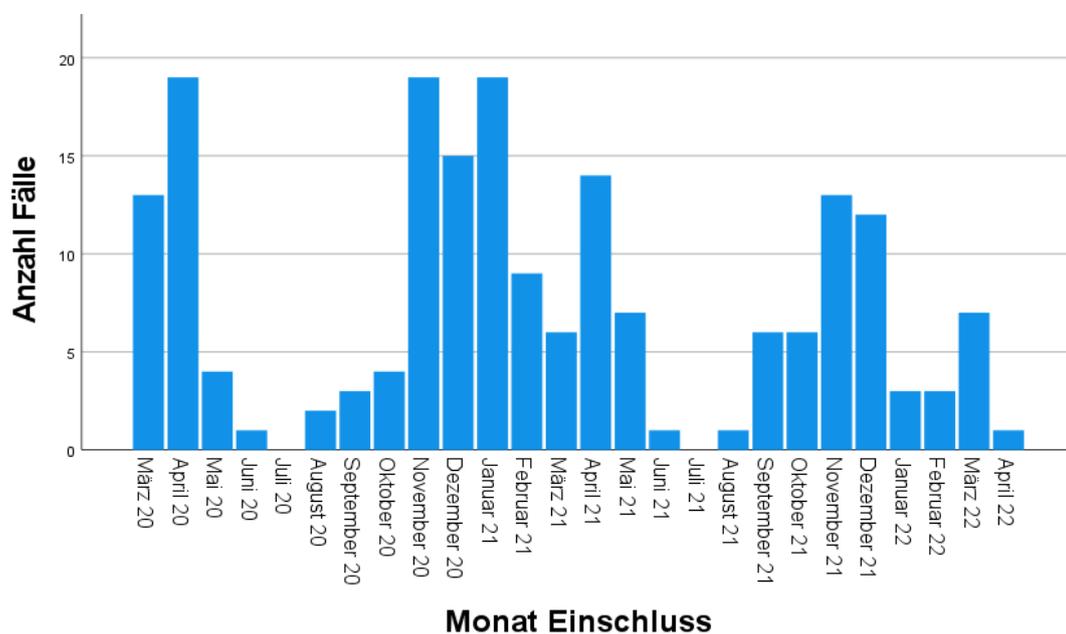


Abbildung 3: Monat des Studieneinschlusses

76 Fälle gingen nach Prüfung nicht in die Auswertung ein. Die Gründe für den Ausschluss sind folgende:

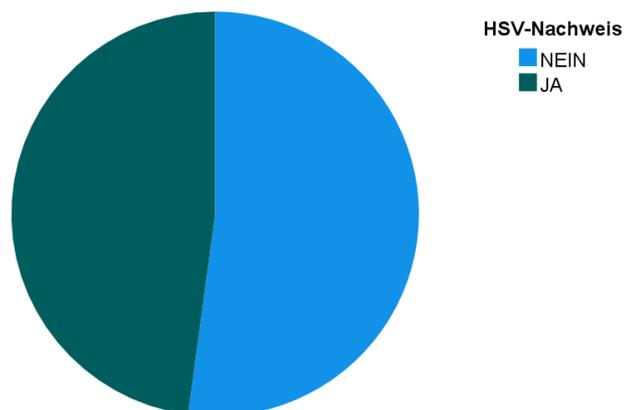
- In 32 Fällen wurde der Verdacht auf SARS-CoV-2 nicht bestätigt.
- In 34 Fällen zeigte sich nach Sichtung der Patientenakte eine andere Erkrankung als führend und machte eine intensivmedizinische Therapie notwendig. Hierzu zählen auch Patienten, die postoperativ auf der Intensivstation behandelt wurden und bei denen im Verlauf SARS-CoV-2 nachgewiesen wurde. Um die Homogenität des untersuchten Kollektivs zu gewährleisten gingen sie nicht in die Untersuchung ein.
- In 8 Fällen wurden die Patienten von anderen Intensivstationen des Universitätsklinikums Regensburg zuverlegt oder wurden auf solchen weiterbehandelt.
- In 2 Fällen wurde von den behandelnden Ärzten unmittelbar nach Aufnahme ein palliatives Therapiekonzept begonnen. Durch ihre deutlich kürzere Überlebenszeit und den Verzicht auf virologische Diagnostik weichen sie stark vom Grundkollektiv ab, würden die Ergebnisse verzerren und wurden daher nicht eingeschlossen.

## Beschreibung des Patientenkollektivs (n = 188)

Alter (Jahre)	58 [51 – 66]
Geschlecht männlich	134 (71,3 %)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	29,3 [25,7 – 34,4]
SOFA	11 [8 – 13]
Horovitz-Index (mmHg)	134 [99 – 157]
Aufenthaltsdauer Krankenhaus UKR (Tage)	35 [23 – 51]
Aufenthaltsdauer Intensivstation UKR (Tage)	29 [18,25 – 45]
Dauer invasive Beatmung (Tage)	32 [20 – 48]
Dauer ECMO (Tage)	20 [11 – 36]
Tage mit Corticoidtherapie (bis Tag 28)	11,5 [5 – 22]
Vorerkrankung art. Hypertonie	93 (49,5 %)
Vorerkrankung Diabetes mellitus	44 (23,4 %)
Vorerkrankung Z.n. Organtransplantation	4 (2,1 %)
Vorerkrankung chron. Immunsuppression	14 (7,4 %)

**Tabelle 3:** Gesamtkollektiv (n = 188)

## Nachweis von HSV



**Abbildung 4:** Anteil der Patienten mit HSV-Nachweis (n = 188)

Bei 90 (47,9 %) aller untersuchten Patienten (n = 188) konnte HSV im untersuchten Zeitraum von 28 Tagen mindestens einmal im respiratorischen Sekret

nachgewiesen werden, während in 98 (52,1 %) Fällen sämtliche PCR-Untersuchungen negativ blieben.

### Antivirale Therapie

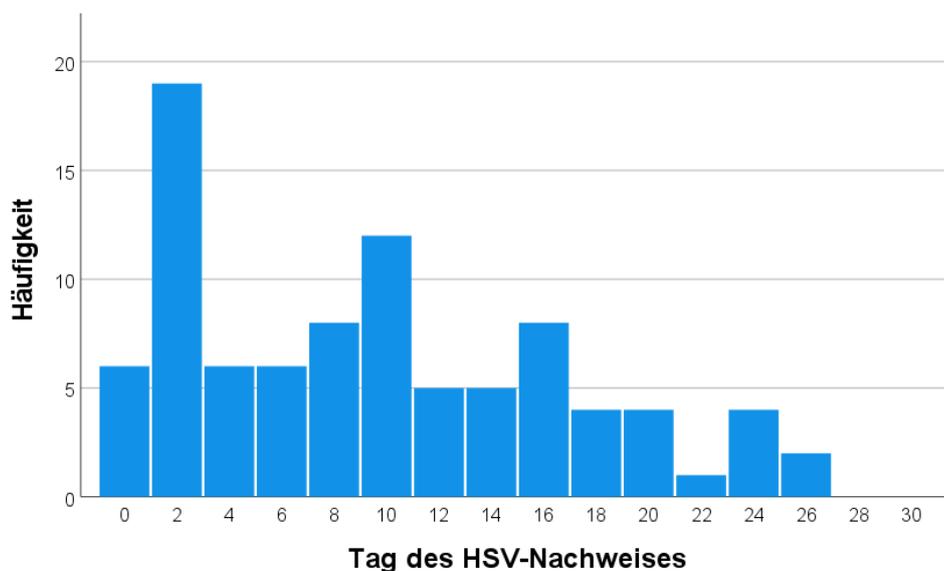
		HSV-Nachweis				Gesamt	
		NEIN		JA			
		N	%	N	%	N	%
Aciclovir / Ganciclovir	nein	88	89,8%	1	1,1%	89	47,3%
	ja	10	10,2%	89	98,9%	99	52,7%
Gesamt		98	100,0%	90	100,0%	188	100,0%

**Tabelle 4:** Antivirale Therapie (p < 0,001)

Von 90 Patienten mit HSV-Nachweis wurden während der ersten 28 Tage nach Einschluss 89 (98,9 %) mit den antiviralen Medikamenten Aciclovir oder Ganciclovir behandelt, wobei Ganciclovir in 2 Fällen eingesetzt wurde. Die Therapie erfolgte hier im Median über 11 Tage [7,75 – 16].

In 8 Fällen wurde Aciclovir oder Ganciclovir verabreicht, ohne dass ein positiver Befund für HSV oder CMV vorlag.

### Zeitpunkt des Auftretens von HSV



**Abbildung 5:** Zeitpunkt des ersten positiven HSV-Tests, ab Einschluss

Im Median wurde HSV erstmals nach 8,5 Tagen [2 – 15] Behandlung auf der Intensivstation im Universitätsklinikum Regensburg nachgewiesen.

### Häufigkeit der PCR-Tests auf HSV

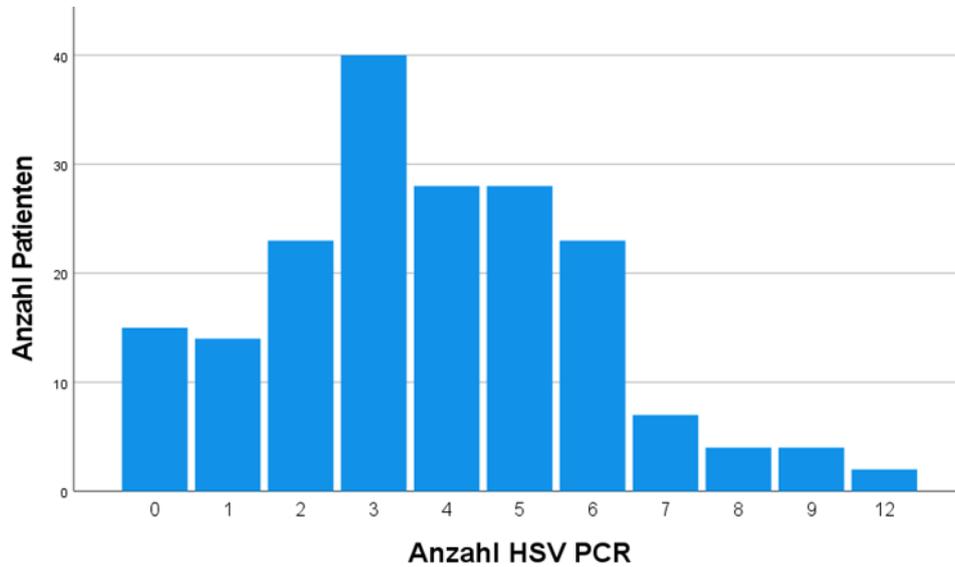


Abbildung 6: Anzahl der PCR-Tests auf HSV je Patient im untersuchten Zeitraum

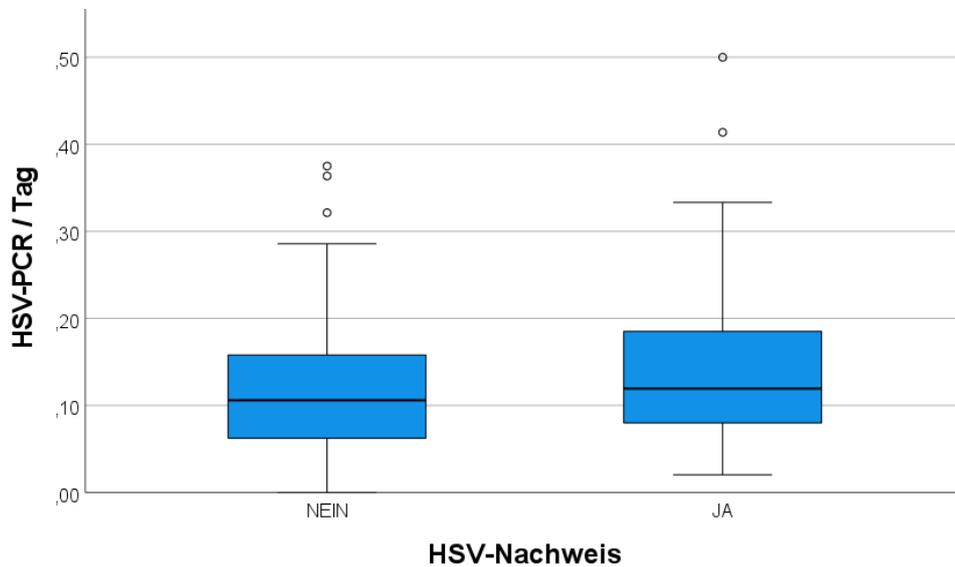


Abbildung 7: Anzahl der HSV-Tests je Behandlungstag ( $p = 0,028$ )

Der Median der Anzahl der HSV-Tests pro Patient liegt im untersuchten Zeitraum bei 4 [2 – 5].

In diesem Zeitraum wurde in der Gruppe mit HSV-Reaktivierung signifikant häufiger respiratorisches Sekret mittels PCR auf HSV untersucht ( $p = 0,028$ ). Die Gruppen unterscheiden sich im Median (0,11 vs. 0,12 Tage) und im Interquartilsabstand (0,06 – 0,16 vs. 0,08 – 0,19 Tage).

Ergänzend kann berichtet werden, dass sich für das Gesamtkollektiv im Median eine Frequenz von einem HSV-Test alle 8,4 Tage ergibt [5,5 – 12,7].

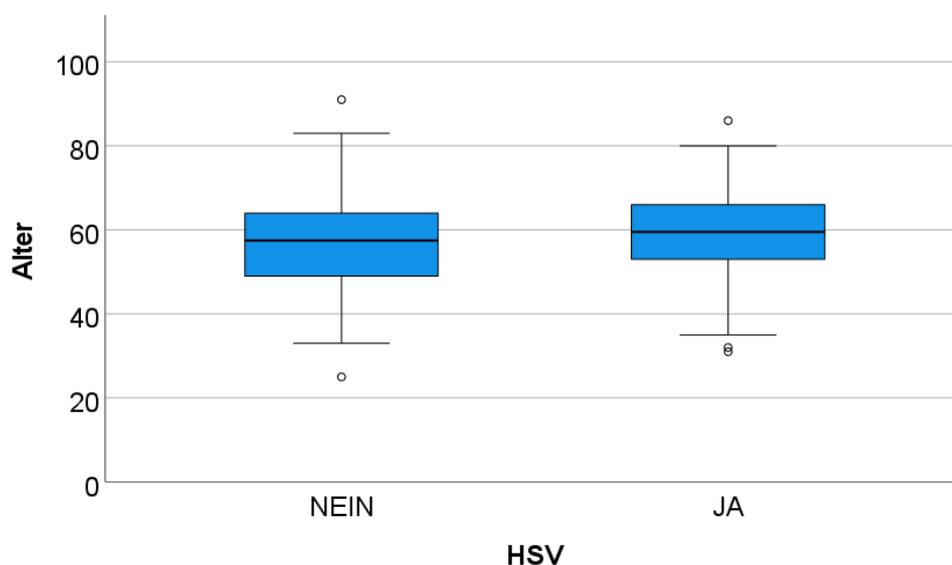
## Geschlecht

		HSV-Nachweis				Gesamt	
		NEIN		JA		N	%
		N	%	N	%		
Geschlecht	M	70	71,4%	64	71,1%	134	71,3%
	W	28	28,6%	26	28,9%	54	28,7%
Gesamt		98	100,0%	90	100,0%	188	100,0%

**Tabelle 5:** Geschlechterverteilung ( $p = 0,962$ )

Eine geschlechtsabhängige Häufung des Auftretens von HSV wurde nicht beobachtet ( $p = 0,962$ ).

## Alter der Patienten

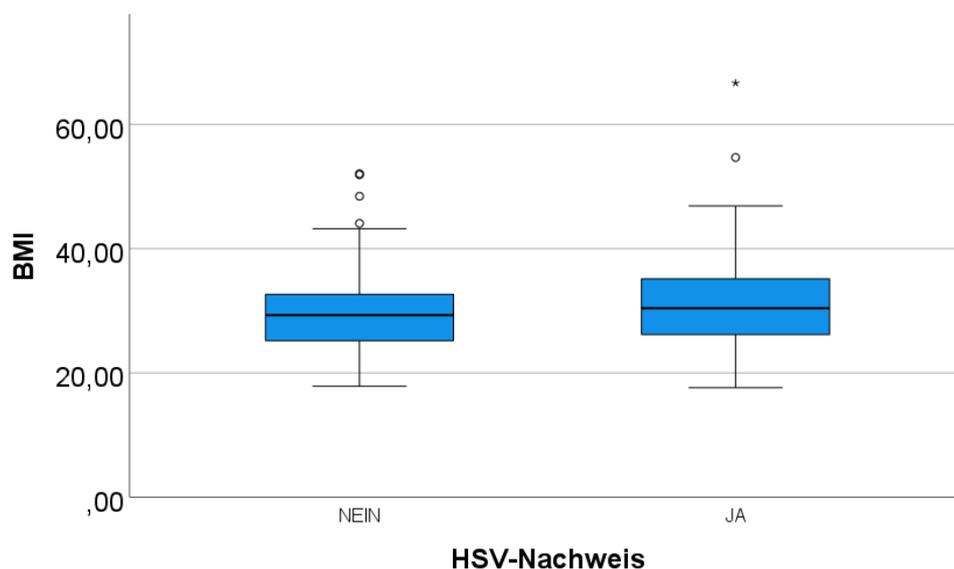


**Abbildung 8:** Alter der Patienten ( $p = 0,317$ )

Die Altersverteilung innerhalb der beiden Gruppen überschneidet sich. Ein signifikanter Unterschied konnte nicht festgestellt werden ( $p = 0,317$ ). Der Altersmedian liegt in der Gruppe ohne HSV-Reaktivierung bei 57,5 Jahren [49 – 64] und in der Gruppe mit HSV bei 59,5 Jahren [52,75 – 66,25].

Der jüngste Patient im Gesamtkollektiv war 25, der älteste 91. Bei beiden konnte kein Virus nachgewiesen werden. In der Gruppe mit HSV lag das Altersmaximum bei 86, das Altersminimum bei 31.

## BMI



**Abbildung 9:** BMI der Patienten ( $p = 0,144$ )

Die beiden Gruppen zeigen im Hinblick auf den Body-Mass-Index (BMI = Gewicht in kg / (Körpergröße in m)<sup>2</sup>) keinen signifikanten Unterschied ( $p = 0,144$ ). Bei Patienten ohne HSV liegt sein Median bei 29,30 kg/m<sup>2</sup> [25,06 – 32,91] und bei Patienten mit HSV-Reaktivierung bei 30,42 kg/m<sup>2</sup> [26,12 – 35,16].

Somit sind die Patienten mit HSV-Reaktivierung nicht signifikant adipöser oder schlanker als Patienten ohne HSV-Nachweis. Auf Grund unvollständiger Krankenakten konnte in einigen Fällen der BMI nicht berichtet werden. In der Gruppe mit HSV-Reaktivierung fehlt die Angabe in 7 Fällen, in der Vergleichsgruppe in 5 Fällen.

## Vorerkrankungen

	HSV-Nachweis				p
	NEIN		JA		
	N	%	N	%	
	98	100,0%	90	100,0%	
<b>Arterielle Hypertonie</b>	50	51,0%	43	47,8%	0,657
<b>Diabetes mellitus</b>	26	26,5%	18	20,0%	0,291
<b>Z.n. Organtransplantation</b>	2	2,0%	2	2,2%	0,931
<b>Chron. Immunsuppression</b>	7	7,1%	7	7,8%	0,868

**Tabelle 6:** Vorerkrankungen der Patienten

Bei der Durchsicht der individuellen Krankengeschichten fand sich in der gesamten Population bei 49,5 % der Patienten die Diagnose einer arteriellen Hypertonie. Eine signifikante Häufung in einer der beiden Gruppen konnte nicht festgestellt werden.

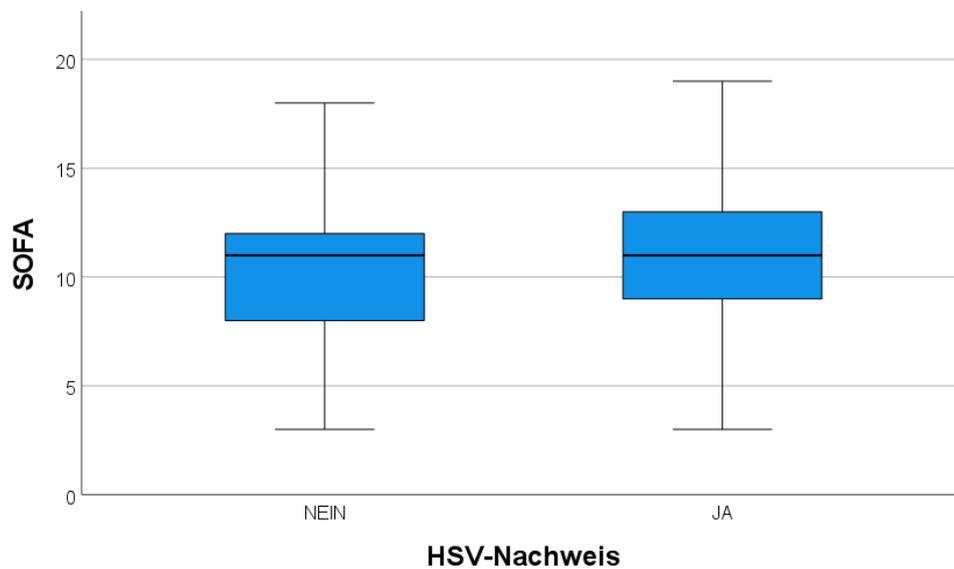
Die Diagnose eines Diabetes mellitus, egal welchen Typs, fand sich bei 23,4 % aller untersuchten Patienten. Eine signifikante Häufung konnte weder in der Gruppe mit, noch in der Gruppe ohne HSV festgestellt werden.

2,1 % aller Patienten im Gesamtkollektiv hatten sich in der Vergangenheit der Transplantation eines soliden Organs (Herz, Leber, Niere) unterzogen. Eine Häufung in einer der beiden Gruppen wurde nicht festgestellt.

Bei insgesamt 7,4 % der Patienten im Gesamtkollektiv fand sich eine mit einer Immunsuppression assoziierte Grunderkrankung wie beispielsweise eine mit immunmodulierenden Wirkstoffen behandelte Autoimmunkrankheit. Eine Häufung in einer der Gruppen wurde nicht festgestellt.

## Zustand der Patienten bei Aufnahme

### SOFA-Score



**Abbildung 10:**SOFA-Score (p = 0,103)

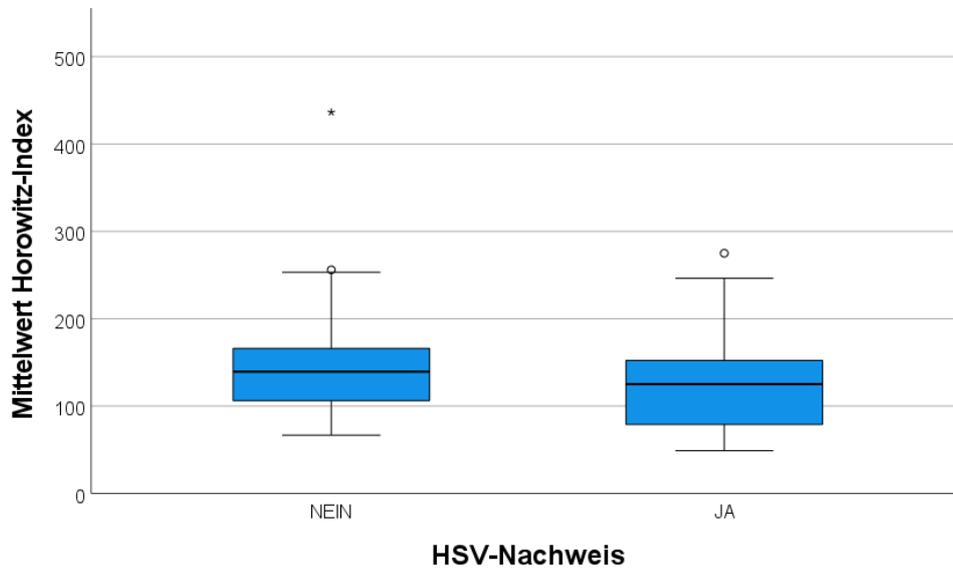
Beide Gruppen weisen ähnliche Punktzahlen im SOFA-Score auf. Der Median liegt in beiden Kollektiven bei 11. Sie unterscheiden sich geringfügig im Interquartilsabstand (8 – 12 vs. 9 – 13) sowie in der Lage des Maximums (18 vs. 19). Ein signifikanter Unterschied liegt nicht vor (p = 0,103).

In der HSV-Gruppe konnte in einem Fall kein SOFA-Score erhoben werden. In der Vergleichsgruppe ist dies bei 3 Patienten der Fall.

### Horovitz-Index

Der Horovitz-Index errechnet sich nach der Formel  $paO_2/FiO_2$ . Die erforderlichen Werte wurden jeweils am Aufnahmetag, an Tag 3 und an Tag 6 erfasst. Eingang in die Berechnung fand jeweils der schlechteste Wert des Tages. Verschiedene Gründe führten dazu, dass die Bestimmung nicht möglich oder sinnvoll war und fehlende Werte vorliegen. So war nicht stets eine arterielle Blutgasmessung möglich oder die inspiratorische Sauerstoffkonzentration konnte bei nicht beatmeten Patienten nur ungenau bestimmt werden. Zudem wurde bei Patienten, deren

Lungenfunktion bereits durch ECMO unterstützt wurde, auf eine Erhebung verzichtet um die Aussage des Index nicht zu verfälschen.



**Abbildung 11:** Horowitz-Index ( $p = 0,052$ )

Die Analyse verwendet das arithmetische Mittel des Horowitz-Index der Tage 0, 3 und 6. Bei 77 Patienten liegt kein gültiger Wert vor. Im Vergleich der Gruppen mit und ohne HSV-Reaktivierung stellt sich kein signifikanter Unterschied dar ( $p = 0,052$ ). Der Median liegt in der Gruppe ohne HSV bei 139,33 mmHg [105,67 – 167,33] und in der Gruppe mit HSV bei 125,17 mmHg [78,75 – 152,58].

### Überweisung aus externem Krankenhaus

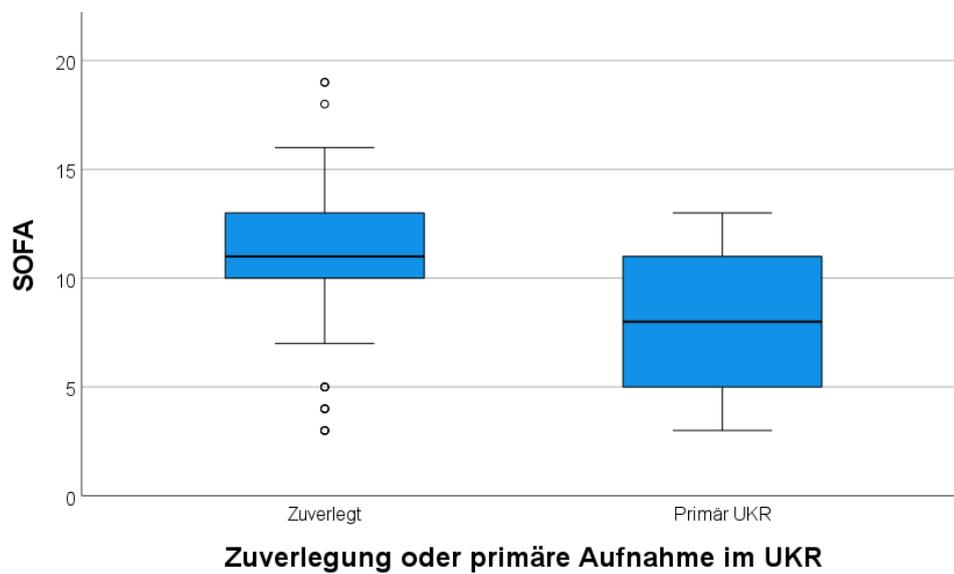
		HSV-Nachweis				Gesamt	
		NEIN		JA			
		N	%	N	%	N	%
Vorbehandl. extern	nein	28	28,6%	13	14,4%	41	21,8%
	ja	70	71,4%	77	85,6%	147	78,2%
<b>Gesamt</b>		98	100,0%	90	100,0%	188	100,0%

**Tabelle 7:** Überweisung aus externem Krankenhaus ( $p = 0,019$ )

Die Mehrzahl der Patienten wurde vor Studieneinschluss in einem peripheren Krankenhaus behandelt und schließlich an das Universitätsklinikum Regensburg

verlegt. Diese Patienten zeigten signifikant häufiger eine Reaktivierung von HSV ( $p = 0,019$ ).

Ergänzend hierzu kann festgestellt werden, dass von extern zuverlegte Patienten bei Aufnahme signifikant schwerer erkrankt waren als Patienten, die sich primär im Universitätsklinikum vorstellten. Dies spiegelt sich im Vergleich der SOFA-Scores der beiden Gruppen wieder und mag die unterschiedliche Häufung der HSV-Reaktivierung mit erklären.



**Abbildung 12:** SOFA-Scores bei Studieneinschluss – Vergleich von externen Patienten und Patienten, die direkt im UKR aufgenommen wurden ( $p < 0,001$ )

Der Median des SOFA-Scores liegt bei extern vorbehandelten Patienten bei 11 Punkten [9,5 – 13], gegenüber primär im UKR aufgenommenen mit 8 Punkten [5 – 11].

## Nachweis von SARS-CoV-2 in resp. Sekret bei Aufnahme

		HSV-Nachweis				Gesamt	
		NEIN		JA			
		N	%	N	%		
SARS-CoV-2 PCR T0	neg	15	16,0%	12	14,1%	27	15,1%
	pos	79	84,0%	73	85,9%	152	84,9%
Gesamt		94	100,0%	85	100,0%	179	100,0%

**Tabelle 8:** SARS-CoV-2 bei Aufnahme ( $p = 0,731$ ), Fälle fehlend: 9

Bei 84 % aller Patienten konnte zu Beginn der Untersuchung SARS-CoV-2 im respiratorischen Sekret nachgewiesen werden, jedoch ohne eine signifikante Häufung in einer der beiden Gruppen zu beobachten.

## Nachweis von Antikörpern gegen SARS-CoV-2 bei Aufnahme

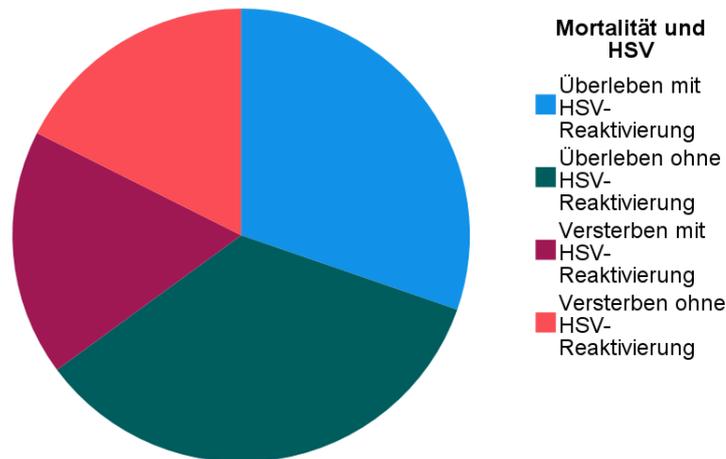
		HSV-Nachweis				Gesamt	
		NEIN		JA			
		N	%	N	%		
AK SARS-CoV-2 T0	neg	24	28,2%	10	12,8%	34	20,9%
	pos	61	71,8%	68	87,2%	129	79,1%
Gesamt		85	100,0%	78	100,0%	163	100,0%

**Tabelle 9:** Antikörper gegen SARS-CoV-2 bei Aufnahme ( $p = 0,016$ ), Fälle fehlend: 25

Bei Aufnahme auf die Intensivstation und damit in die Studie wurden üblicherweise serologische Untersuchungen auf das Vorliegen von Antikörpern gegen SARS-CoV-2 durchgeführt um die weitere Therapie zu planen. Lediglich bei 25 Patienten blieb diese zeitnahe Probengewinnung aus. Im Gesamtkollektiv konnten bei knapp vier Fünfteln der Patienten Antikörper gegen SARS-CoV-2 nachgewiesen werden. Betrachtet man jedoch die Gruppen mit und ohne HSV getrennt, so zeigt sich bei Patienten, die letztendlich HSV reaktivierten, eine signifikante Häufung ( $p = 0,016$ ). Hier konnten in 87,2 % der Fälle Antikörper nachgewiesen werden, in der Vergleichsgruppe lediglich bei 71,8 %.

## Outcome

### Mortalität im Krankenhaus

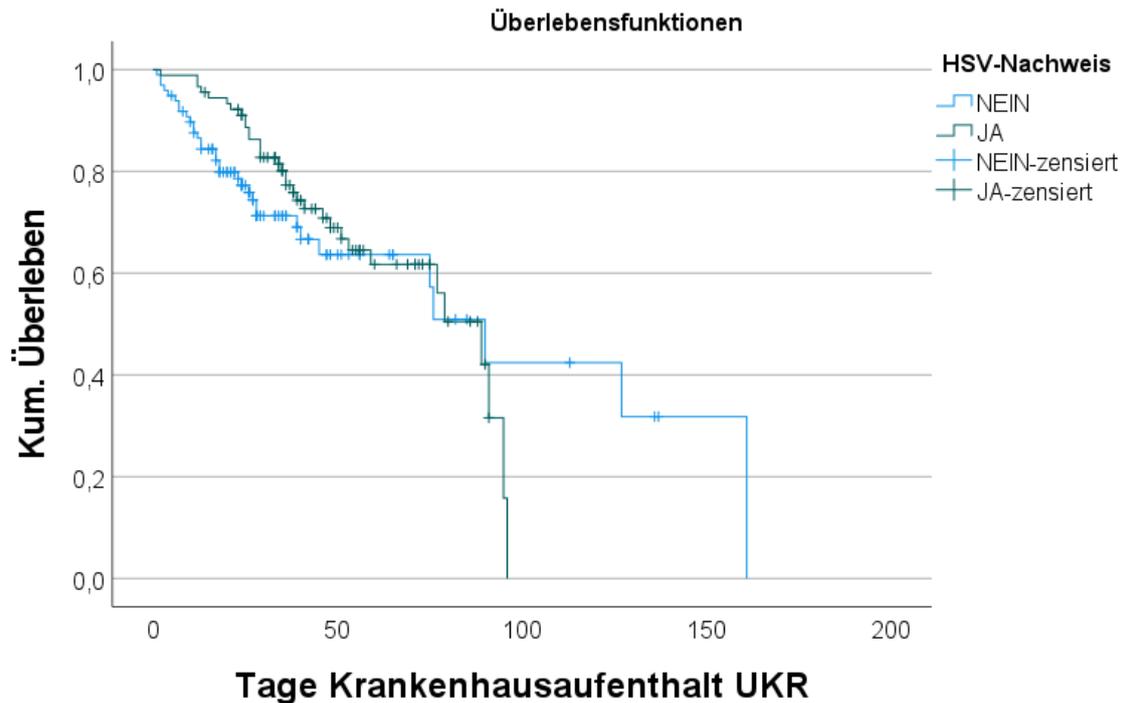


**Abbildung 13:** Mortalität, Darstellung getrennt nach Gruppen

	HSV-Nachweis				Gesamt	
	NEIN		JA		N	%
	N	%	N	%		
Überleben	65	66,3%	57	63,3%	122	64,9%
Versterben	33	33,7%	33	36,7%	66	35,1%
<b>Gesamt</b>	<b>98</b>	<b>100,0%</b>	<b>90</b>	<b>100,0%</b>	<b>188</b>	<b>100,0%</b>

**Tabelle 10:** Mortalität ( $p = 0,668$ )

Insgesamt verstarben 66 (35,1 %) der Patienten aus dem Gesamtkollektiv, davon 64 während ihrer Behandlung auf der Intensivstation. Zwei Patienten verstarben nach Ende der Intensivtherapie auf einer Normalstation des Universitätsklinikums Regensburg. Innerhalb der Gruppen mit und ohne HSV-Nachweis liegen ähnliche Werte vor. Anteilig verstarben 33,7 % der Patienten ohne HSV-Nachweis und 36,7 % der Patienten mit HSV-Nachweis. Ein statistisch signifikanter Unterschied liegt nicht vor ( $p = 0,668$ ).



**Abbildung 14:** Kaplan-Meier-Kurve, Ereignis ist das Versterben im Krankenhaus

Die Kurven in Abbildung 3 zeigen die Sterblichkeit der Patienten während ihres Aufenthaltes auf der Intensivstation. Patienten, die in gebessertem Zustand das Universitätsklinikum Regensburg verlassen konnten, wurden zum Zeitpunkt ihrer Verlegung zensiert. Man erkennt den ähnlichen Verlauf der Sterblichkeitskurven, die sich anfangs annähern, dann überlappen und erst am Ende durch Ausreißer in der Gruppe ohne HSV-Nachweis getrennt werden. Der statistische Vergleich der Überlebenszeiten mittels Log-Rank-Test ergibt keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Stichproben ( $p = 0,583$ ). Dies deckt sich mit dem vorherigen Vergleich der Gesamtsterblichkeit.

HSV NEIN				Tag	HSV JA			
Zensiert (n = 65)		Verstorben (n = 33)			Verstorben (n = 33)		Zensiert (n = 57)	
n	%	n	%		%	n	%	n
0	0	0	0	0	0	0	0	0
1	1,5	5	15,2	5	3,0	1	0,0	0
3	4,6	10	30,3	10	3,0	1	1,8	1
6	9,2	15	45,5	15	15,2	5	1,8	1
14	21,5	19	57,6	20	18,2	6	1,8	1
22	33,8	21	63,6	25	30,3	10	8,8	5
33	50,8	25	75,8	30	45,5	15	12,3	7
38	58,5	25	75,8	35	51,5	17	28,1	16
44	67,7	27	81,8	40	63,6	21	42,1	24
49	75,4	28	84,8	45	66,7	22	49,1	28
53	81,5	28	84,8	50	72,7	24	59,6	34
60	92,3	29	87,9	75	81,8	27	91,2	52
62	95,4	31	93,9	100	100,0	33	100,0	57
63	96,9	31	93,9	125	100,0	33	100,0	57
65	100,0	32	97,0	150	100,0	33	100,0	57
65	100,0	33	100,0	175	100,0	33	100,0	57

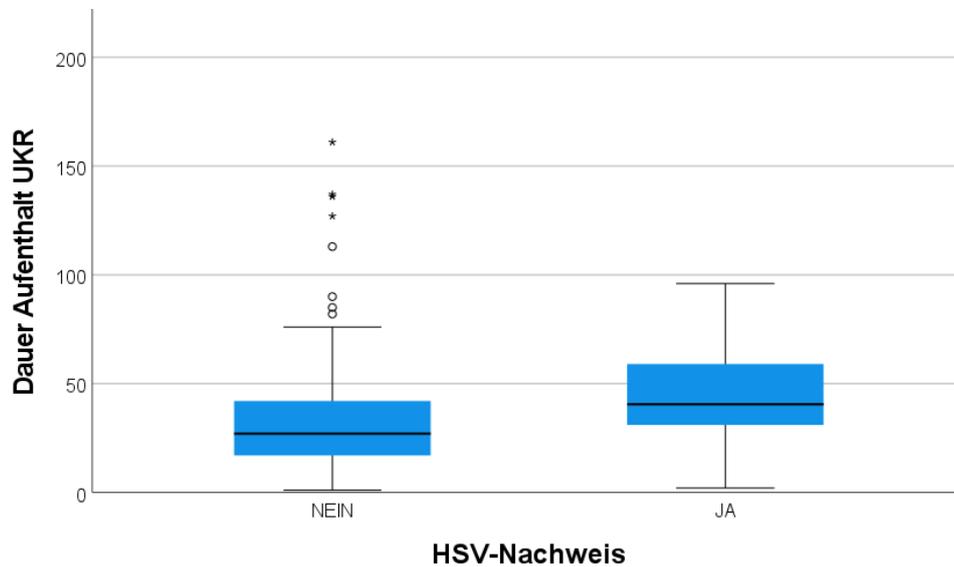
**Tabelle 11:** Sterblichkeit im zeitlichen Verlauf – Patienten, welche lebend entlassen wurden und daher nicht weiter beobachtet wurden, gelten als zensiert

Die obige Tabelle gibt ergänzend zur Kaplan-Meier-Kurve einen Überblick über die absolute Patientenanzahl in den jeweiligen Gruppen zu bestimmten Zeitpunkten. In Übereinstimmung mit dem Kurvenverlauf zeigt sich, dass sich während der ersten 50 Tage beide Gruppen voneinander unterscheiden und sich erst gegen Tag 75 angleichen. So zeigt die Gruppe ohne HSV-Nachweis beispielsweise an Tag 20 bereits eine kumulative Mortalität von 57,6 % und eine Verlegungsrate von kumulativ 21,5 %, während in der Gruppe mit HSV zum selben Zeitpunkt kumulativ 18,2 % der Patienten verstorben und 1,8 % verlegt sind.

### **Aufenthaltsdauer im Krankenhaus**

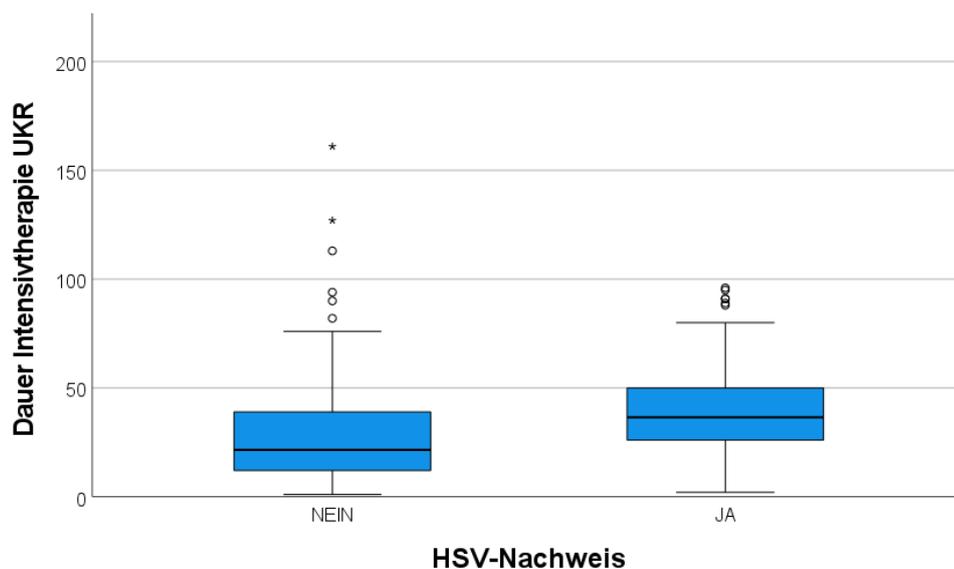
Die folgenden Analysen erfassen jeweils den Beobachtungszeitraum beginnend mit der Aufnahme auf die Intensivstation im Universitätsklinikum Regensburg und endend mit der Entlassung aus diesem Krankenhaus. Gründe für die Entlassung können sein: Entlassung ins häusliche Umfeld bei Besserung, Tod des Patienten, Verlegung in eine (Früh-)Reha-Einrichtung oder ein peripheres Krankenhaus in möglicherweise gebesserterem oder auch nach wie vor intensivtherapiepflichtigem

Zustand. Diese Begrenzung und die daraus folgende mögliche Verzerrung sind bei der Interpretation der Ergebnisse zu berücksichtigen.



**Abbildung 15:** Krankenhausverweildauer ( $p < 0,001$ )

Es zeigt sich eine längere Krankenhausverweildauer bei Patienten mit HSV ( $p < 0,001$ ). In der Gruppe ohne HSV liegt der Median der Krankenhausverweildauer bei 27 Tagen [17 bis 42], während er bei Patienten mit HSV-Reaktivierung bei 40,5 Tagen [30,75 bis 59,25] liegt.



**Abbildung 16:** Intensivverweildauer ( $p < 0,001$ )

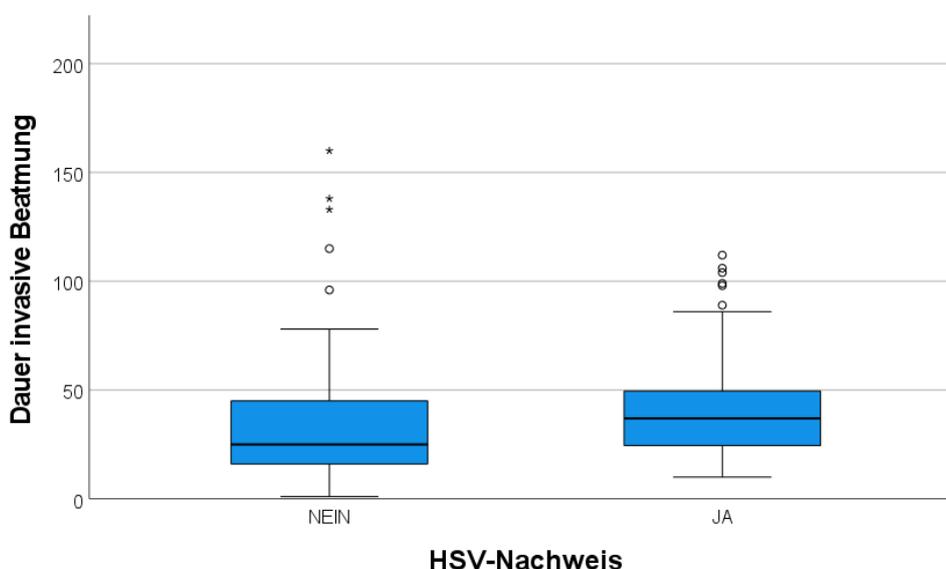
Auch die Intensivverweildauer stellt sich bei Patienten mit HSV-Nachweis signifikant länger dar als in der Vergleichsgruppe ( $p < 0,001$ ). In der Gruppe ohne HSV liegt der Median der Intensivverweildauer bei 21,5 Tagen [11,75 – 39], während er bei Patienten mit HSV-Reaktivierung bei 36,5 Tagen [26 – 50,25] liegt.

### Notwendigkeit einer invasiven Beatmung

		HSV-Nachweis				Gesamt	
		NEIN		JA		N	%
Inv. Beatmung		N	%	N	%	N	%
	nein	19	19,4%	2	2,2%	21	11,2%
	ja	79	80,6%	88	97,8%	167	88,8%
<b>Gesamt</b>		98	100,0%	90	100,0%	188	100,0%

**Tabelle 12:** Invasive Beatmung ( $p < 0,001$ )

Im untersuchten Kollektiv war bei 88,8 % aller Patienten eine invasive Beatmung notwendig. Im Gruppenvergleich zeigt sich eine hoch signifikante Häufung der Beatmungsfälle in der Gruppe mit HSV-Nachweis ( $p < 0,001$ ). Während in dieser Gruppe lediglich 2,2 % der Patienten ohne Intubation behandelt werden konnten waren dies in der Vergleichsgruppe 19,4 %.



**Abbildung 17:** Beatmungsdauer ( $p = 0,002$ )

Betrachtet man die Beatmungsdauer unterscheiden sich die beiden Gruppen signifikant ( $p = 0,002$ ). In der Gruppe ohne HSV liegt der Median der Beatmungsdauer bei 25 Tagen [16 – 45], während er bei Patienten mit HSV-Reaktivierung bei 37 Tagen [24,25 – 50,25] liegt.

### Notwendigkeit einer ECMO

		HSV-Nachweis				Gesamt	
		NEIN		JA			
		N	%	N	%	N	%
ECMO	nein	54	55,1%	35	38,9%	89	47,3%
	ja	44	44,9%	55	61,1%	99	52,7%
Gesamt		98	100,0%	90	100,0%	188	100,0%

Tabelle 13: ECMO ( $p = 0,026$ )

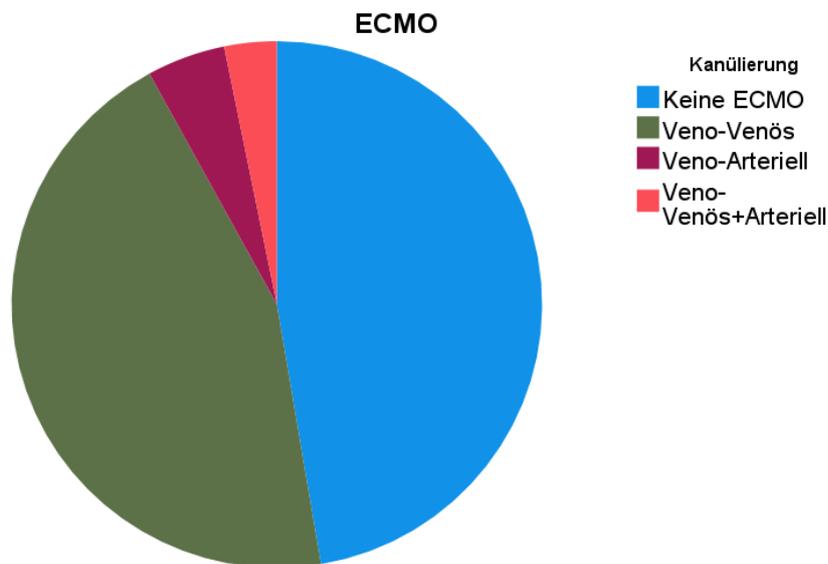
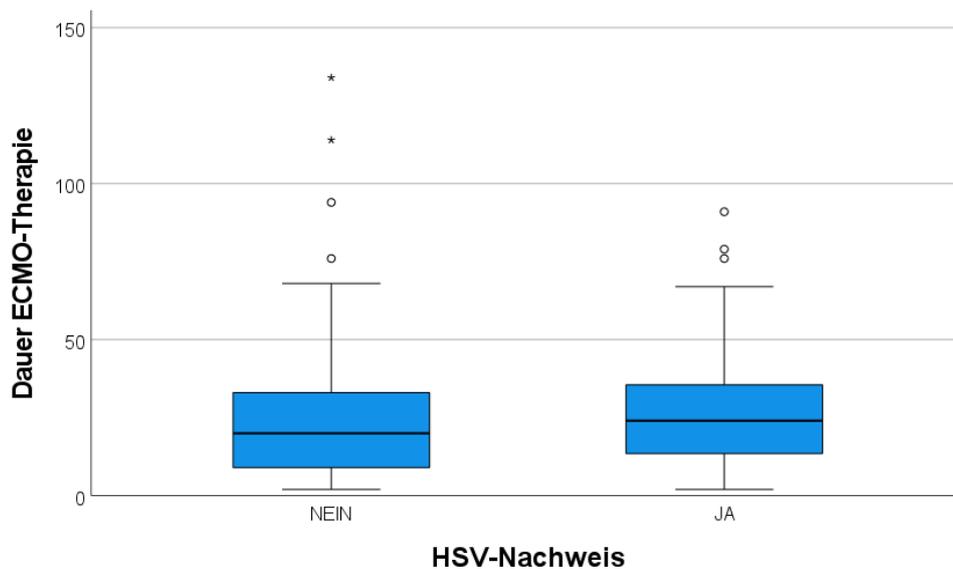


Abbildung 18: ECMO

Bei über der Hälfte aller untersuchten Patienten kam im Lauf der Therapie ein extrakorporales Unterstützungssystem von Atmung und oder Kreislauf, kurz ECMO (Extracorporeal Membrane Oxygenation) zum Einsatz. In der Mehrzahl der Fälle wurde die extrakorporale Zirkulation eingesetzt um die respiratorische Funktion zu

unterstützen. So war bei 84,8 % aller Patienten mit ECMO der Oxygenator in einen veno-venösen extrakorporalen Kreislauf eingebunden.

Insgesamt war bei Patienten, die eine ECMO-Therapie erhielten, signifikant häufiger das Herpes-Simplex-Virus nachzuweisen ( $p = 0,026$ ). In der Gruppe mit HSV wurden 61,1 % der Patienten mit ECMO behandelt, während dies in der Kontrollgruppe nur bei 44,9 % der Fall war.



**Abbildung 19:** ECMO-Therapiedauer ( $p = 0,269$ )

Bei der ECMO-Therapiedauer konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen mit und ohne HSV festgestellt werden ( $p = 0,269$ ). In der Gruppe ohne HSV liegt der Median der ECMO-Therapiedauer bei 20 Tagen [9 – 34,5], während er bei Patienten mit HSV-Reaktivierung bei 24 Tagen [13 – 36] liegt.

## Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahrens

		HSV-Nachweis				Gesamt	
		NEIN		JA			
		N	%	N	%		
Dialyse	nein	77	78,6%	64	71,1%	141	75,0%
	ja	21	21,4%	26	28,9%	47	25,0%
Gesamt		98	100,0%	90	100,0%	188	100,0%

**Tabelle 14:** Nierenersatzverfahren ( $p = 0,238$ )

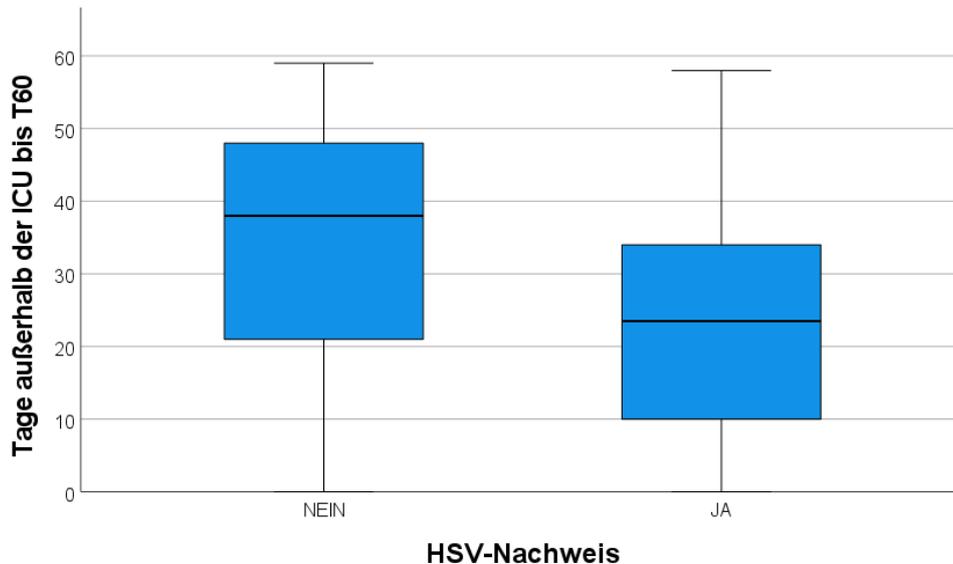
Im untersuchten Kollektiv kam es bei einem Viertel der Patienten zum Einsatz eines Nierenersatzverfahrens. Eine signifikante Häufung innerhalb der Gruppen mit und ohne HSV-Reaktivierung konnte nicht festgestellt werden ( $p = 0,238$ )

## Anzahl der Tage ohne intensivmedizinische Intervention im Zeitraum bis Tag 60

Hier erfolgte eine gesonderte Auswertung des Zeitraums vom Tag der Aufnahme bis Tag 60. In diesem Zeitraum wurden die Tage gezählt, an denen die jeweiligen Patienten folgende Kriterien erfüllten: sie waren am Leben und waren jeweils nicht auf eine der folgenden Therapie angewiesen: Behandlung auf einer Intensivstation, invasive Beatmung, ECMO.

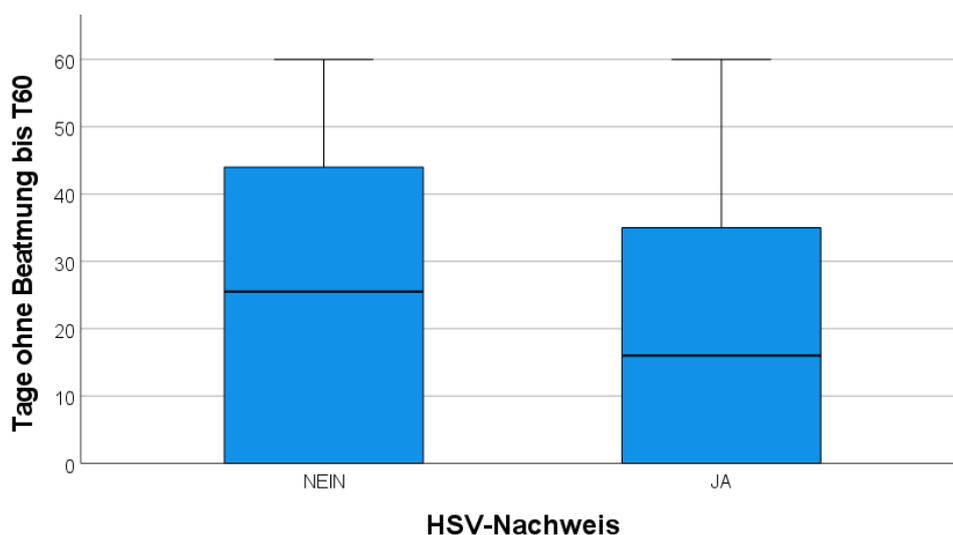
Dies geschah vor dem Hintergrund, dass der Vergleich von Parametern wie der Intensivaufenthaltsdauer oder der Beatmungsdauer besonders dem Einfluss von Verzerrungen unterliegt: eine niedrige Anzahl von Tagen kann hier einerseits Folge des frühen Ablebens eines Patienten oder andererseits Ausdruck einer schnellen Rekonvaleszenz sein.

Für Patienten, welche vor Ablauf der 60 Tage aus dem Universitätsklinikum verlegt wurden und daher nicht mehr nachbeobachtet werden konnten, wurde ein therapiefreies Überleben bis zu diesem Stichtag angenommen.



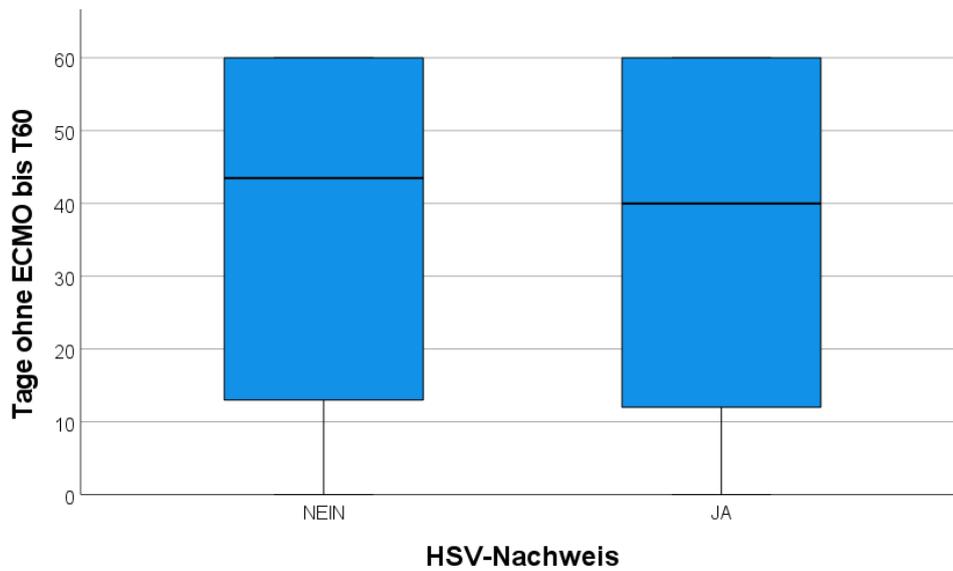
**Abbildung 20:** Überlebens-Tage außerhalb der Intensivstation bis Tag 60 ( $p = < 0,001$ )

Der Median der Anzahl der Überlebens-Tage außerhalb der Intensivstation des UKR liegt im untersuchten Zeitraum bei 38 Tagen [20,75 – 48] in der Gruppe ohne HSV und bei 23,5 Tagen [9,75 – 34] in der Gruppe mit HSV ( $p = < 0,001$ ).



**Abbildung 21:** Überlebens-Tage ohne invasive Beatmung bis Tag 60 ( $p = 0,013$ )

Patienten ohne HSV-Nachweis erreichten bis Tag 60 mehr Tage, an denen sie einerseits am Leben und andererseits frei von einer invasiven Beatmung waren. Der Median liegt in der Gruppe ohne HSV bei 25,5 Tagen [0 – 44], während er in der Gruppe mit HSV-Nachweis bei 16 Tagen [0 – 35] liegt ( $p = 0,013$ ).



**Abbildung 22:** Überlebens-Tage ohne ECMO bis Tag 60 ( $p = 0,354$ )

Im Vergleich der Überlebens-Tage ohne ECMO kann kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Der Median liegt in der Gruppe ohne HSV bei 43,5 Tagen [12,75 – 60]. In der Gruppe mit HSV liegt er bei 40 Tagen [11,5 – 60] ( $p = 0,354$ ).

## Weitere Analysen

### Nachweis von CMV in Blutplasma oder resp. Sekret

		HSV-Nachweis				Gesamt	
		NEIN		JA			
		N	%	N	%	N	%
CMV resp. oder Plasma	nein	82	83,7%	72	80,0%	154	81,9%
	ja	16	16,3%	18	20,0%	34	18,1%
Gesamt		98	100,0%	90	100,0%	188	100,0%

**Tabelle 15:** Nachweis von CMV im resp Sekret oder im Plasma bis Tag 28 ( $p = 0,513$ )

Neben der Bestimmung von Herpes-Simplex-Virus-DNA im respiratorischen Sekret wurden Patienten im Rahmen der Behandlung von COVID-19 auch auf Zeichen einer Reaktivierung des ebenfalls zur Familie der Herpesviridae gehörenden Cytomegalievirus untersucht. Als Material für die PCR-Analysen wurde hier neben respiratorischem Sekret alternativ auch Vollblut oder Plasma gewonnen. Insgesamt konnte so bei 18,1 % der Patienten im Gesamtkollektiv CMV-DNA in einem dieser Organsysteme nachgewiesen werden. Bei 20 % aller Patienten mit HSV-Reaktivierung konnte ebenfalls CMV nachgewiesen werden. Eine statistisch signifikante Häufung einer gleichzeitigen Reaktivierung beider Viren konnte nicht festgestellt werden ( $p = 0,513$ ).

### Therapie mit Glucocorticoiden

		HSV-Nachweis				Gesamt	
		NEIN		JA			
		N	%	N	%	N	%
Glucocorticoid	nein	7	7,1%	7	7,8%	14	7,4%
	ja	91	92,9%	83	92,2%	174	92,6%
Gesamt		98	100,0%	90	100,0%	188	100,0%

**Tabelle 16:** Therapie mit Glucocorticoiden ( $p = 0,868$ )  
Tagesdosis > 5 mg/d Prednisolon-Äquivalent, bei Hydrocortison > 50 mg/d

In der Therapie der Patienten kamen Glucocorticoide zum Einsatz, neben Dexamethason vornehmlich Prednisolon und Hydrocortison. Sie unterscheiden sich unter anderem durch ihre Affinität zum Glucocortikoid-Rezeptor, so dass bei der

Auswertung eine Umrechnung erfolgte. Berücksichtigt wurden Tagesdosen > 5 mg Prednisolon-Äquivalent und beim Hydrocortison Tagesdosen > 50 mg, verabreicht jeweils innerhalb der ersten 28 Tage nach Studieneinschluss. Eine signifikante Häufung von HSV konnte weder in der Gruppe mit, noch in der Gruppe ohne Corticoid-Gabe festgestellt werden ( $p = 0,868$ ).

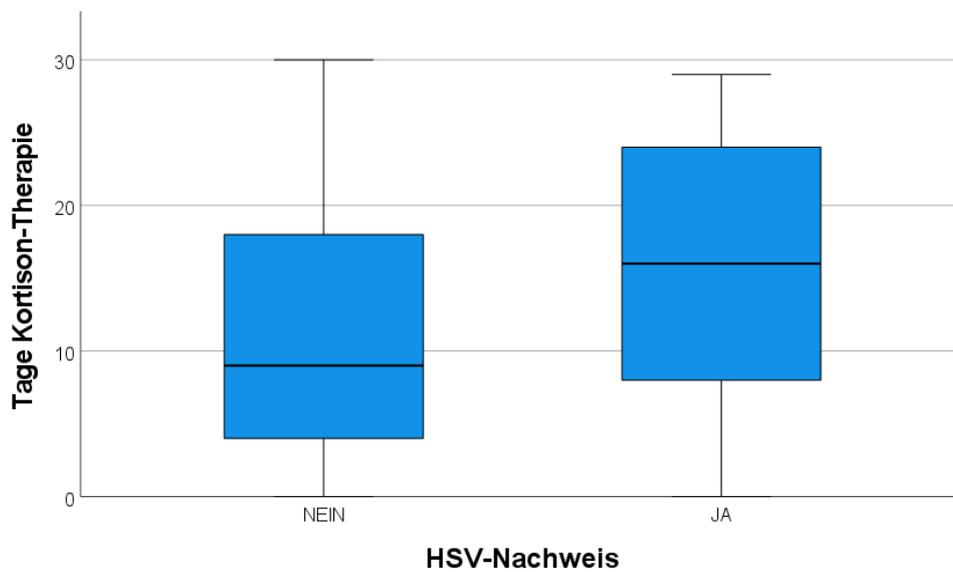
### Therapie mit Dexamethason gemäß RECOVERY-Protokoll

		HSV-Nachweis				Gesamt	
		NEIN		JA			
		N	%	N	%	N	%
Dexamethason	nein	22	22,4%	23	25,6%	45	23,9%
	ja	76	77,6%	67	74,4%	143	76,1%
Gesamt		98	100,0%	90	100,0%	188	100,0%

**Tabelle 17:** Dexamethason-Gabe gemäß RECOVERY ( $p = 0,618$ )

Das RECOVERY-Protokoll beinhaltet die tägliche Gabe von 6 mg Dexamethason für 10 Tage und ist Teil der Empfehlungen zur Therapie sauerstoffpflichtiger COVID-19-Patienten. Im untersuchten Patientenkollektiv wurde es in 143 (76,1 %) Fällen umgesetzt. Zwischen den verglichenen Gruppen mit und ohne HSV finden sich hier nur geringe, statistisch nicht signifikante Unterschiede ( $p = 0,618$ ). In der Tat konnte bei mit Dexamethason behandelten Patienten HSV etwas weniger häufig nachgewiesen werden (77,6 % vs 74,4 %).

## Dauer der Exposition gegenüber Glucocorticoiden bis Tag 27



**Abbildung 23:** Dauer der Glucocorticoid-Therapie bis Tag 27 ( $p = 0,005$ )  
Tagesdosis > 5 mg/d Prednisolon-Äquivalent, bei Hydrocortison > 50 mg/d

Summiert man die Anzahl der Tage, an denen die Patienten mit einem Glucocorticoid in wie oben beschrieben relevanter Dosis behandelt wurden, lässt sich ein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit und ohne HSV-Nachweis feststellen ( $p = 0,005$ ). Patienten ohne HSV-Nachweis erhielten die Therapie im Median über 9 Tage [3,75 – 18,25], Patienten mit HSV über 16 Tage [7,25 – 24].

## Differenzierung nach initialer Virenlast

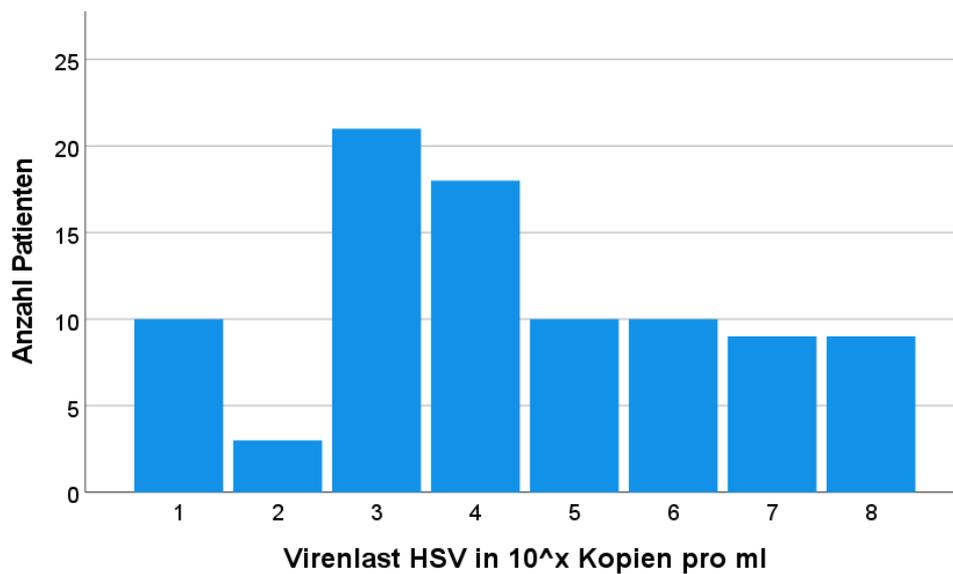


Abbildung 24: Größenordnung der initialen Virenlast

Wie beschrieben erfolgte der Nachweis von HSV mittels quantitativer PCR. Es wurde die in der ersten positiven PCR bestimmte Viruslast erfasst. Sie lag im Median bei  $10^4$  Kopien / ml [ $10^3 - 10^6$ ]. Der Wert  $10^1$  ist auf Grund der Eigenschaften der eingesetzten PCR-Systeme als  $< 10^2$  („schwach positiv“) zu interpretieren.

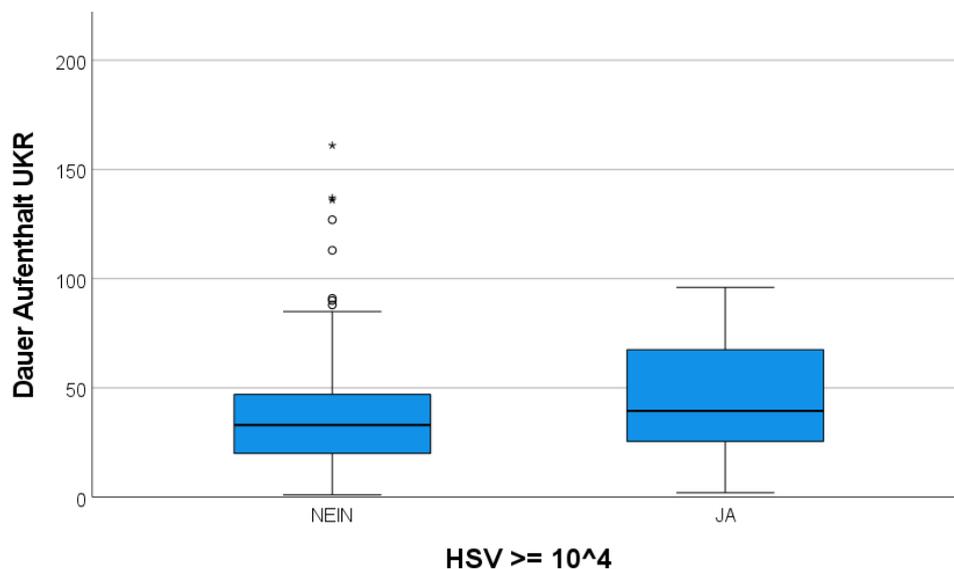
Es wurde eine Subgruppe von Patienten gebildet, deren initiale Virenlast bei  $\geq 10^4$  Kopien/ml und damit oberhalb des Median lag. In getrennten Analysen wurde sie mit dem Rest des Kollektivs hinsichtlich Mortalität und Schwere der Erkrankung verglichen.

Signifikante Unterschiede zwischen diesen Patienten mit höherer HSV-Viruslast und den übrigen (Patienten ohne HSV-Nachweis und HSV  $< 10^4$  Kopien/ml) ergeben sich insbesondere in den Punkten Krankenhausverweildauer und Verweildauer auf Intensivstation. Unterschiede in Mortalität und Behandlungsdauer mit invasiver Beatmung und ECMO sind als statistisch nicht signifikant zu werten.

	HSV $\geq 10^4$				Gesamt	
	NEIN		JA			
	N	%	N	%	N	%
Überleben	87	65,9%	35	62,5%	122	64,9%
Versterben	45	34,1%	21	37,5%	66	35,1%
Gesamt	132	100,0%	56	100,0%	188	100,0%

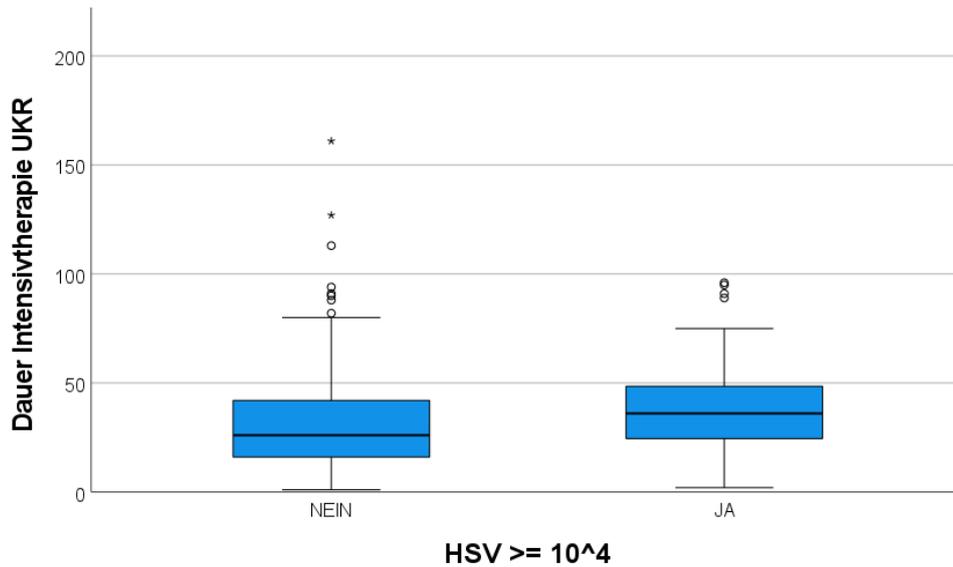
**Tabelle 18:** Mortalität – Subgruppe ( $p = 0,654$ )

Bezüglich der Mortalität konnte auch nach Ansetzen eines Grenzwertes von  $\geq 10^4$  Kopien / ml kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden.



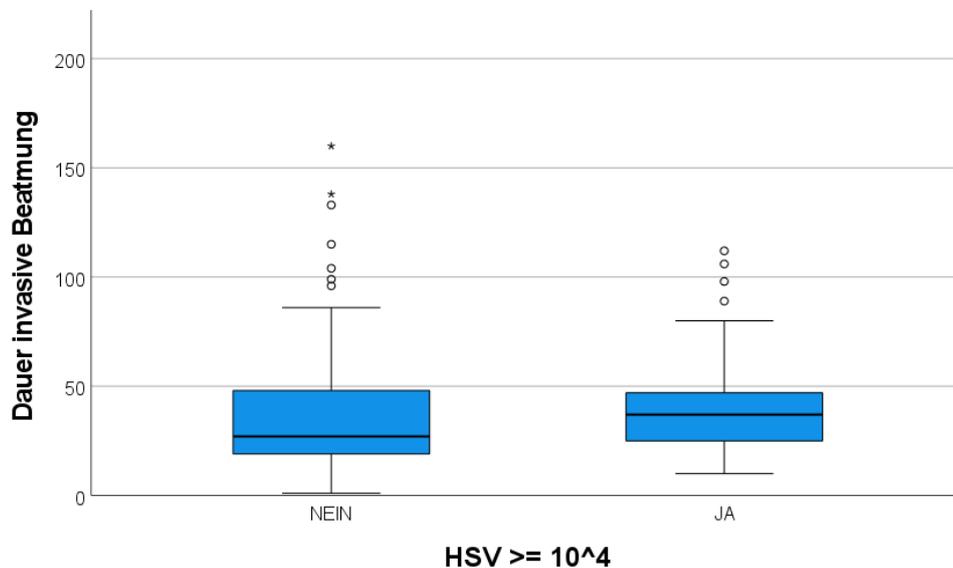
**Abbildung 25:** Krankenhausverweildauer – Subgruppe ( $p = 0,016$ )

Der Median der Aufenthaltsdauer im Universitätsklinikum Regensburg liegt in der Gruppe mit HSV-Viruslast  $\geq 10^4$  bei 39,5 Tagen [25,25 – 86,25]. Im Rest des Kollektivs liegt er bei 33 Tagen [20 – 47].



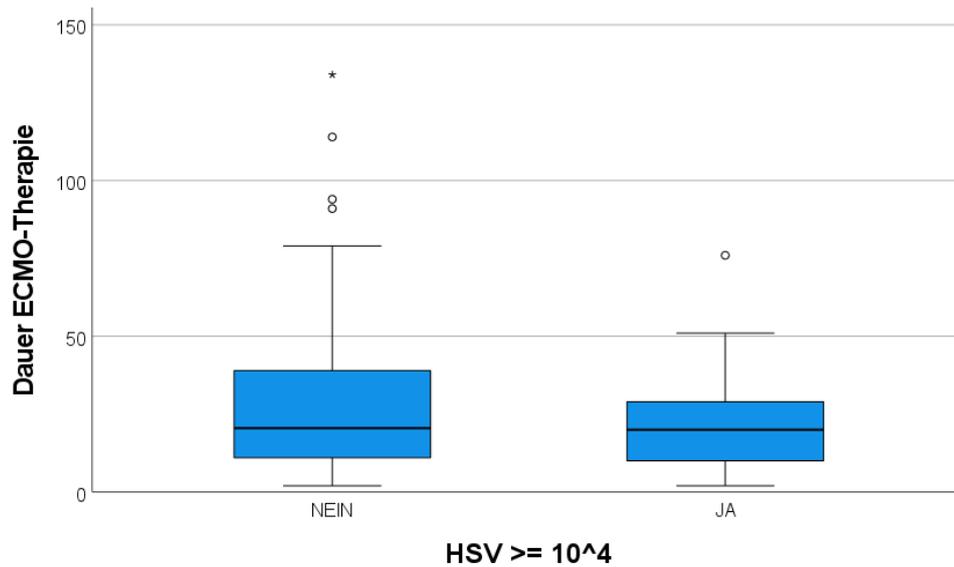
**Abbildung 26:** Intensivverweildauer – Subgruppe  $p = 0,008$

Der Median der Aufenthaltsdauer auf Intensivstation liegt in der Gruppe mit HSV-Viruslast  $\geq 10^4$  bei 36 Tagen [24,25 – 48,75]. Im Rest des Kollektivs liegt er bei 26 Tagen [16 – 42].



**Abbildung 27:** Beatmungsdauer – Subgruppe  $p = 0,089$

Der Median der Beatmungsdauer liegt in der Gruppe mit HSV-Viruslast  $\geq 10^4$  bei 37 Tagen [25 – 47]. Im Rest des Kollektivs liegt er bei 27 Tagen [18,5 – 49].



**Abbildung 28:** ECMO-Therapiedauer – Subgruppe  $p = 0,471$

Der Median der ECMO-Therapiedauer liegt in der Gruppe mit HSV-Viruslast  $\geq 10^4$  bei 20 Tagen [9 – 29]. Im Rest des Kollektivs liegt er bei 20,5 Tagen [11 – 39].

## Diskussion

### Vergleich des Patientenkollektivs mit publizierten, ähnlichen Untersuchungen

Über die HSV-Reaktivierung bei kritisch kranken Patienten mit COVID-19 wurde erstmals in einem Fallbericht von Xu et al. berichtet: Im März 2020 wurde HSV-1 bei einem 73-jährigen Patienten 30 Tage nach Erkrankungsbeginn und 22 Tage nach Beginn einer veno-venösen ECMO nachgewiesen. Die Infektion ging mit bronchoskopisch sichtbaren Schleimhautläsionen und Varicella-zoster-Virus-assoziierten kutanen Läsionen (Herpes zoster) einher und konnte mit Aciclovir therapiert werden (42).

Auch bei größeren Kollektiven wurde die Reaktivierung latenter Herpesviren im Rahmen einer Infektion mit SARS-CoV-2 mehrfach beschrieben, so dass auch im Hinblick auf die immunmodulierende Wirkung beider Viren ein erhöhtes Risiko einer Koinfektion postuliert wurde. So fanden Katz et al nach Auswertung von Diagnosecodes in einer Population von 987.849 hospitalisierten Patienten eine deutliche Assoziation zwischen dem Auftreten einer Infektion mit SARS-CoV-2 und HSV-1 (OR 5,23) (43).

Die vorliegende Arbeit greift diese Beobachtungen auf, jedoch ist sie durch ihren retrospektiven Charakter auf die Auswertung virologischer Untersuchungsergebnisse aus dem klinischen Alltag beschränkt. Befunde wie das Vorhandensein viral verursachter Haut- oder Schleimhautläsionen fließen nicht ein. Ebenso wenig wurde der Einfluss einer antiviralen Therapie evaluiert. Sie reiht sich demnach in eine Reihe von Arbeiten ein, welche während der SARS-CoV-2-Pandemie teils prospektiv, teils retrospektiv Kohorten von kritisch kranken Patienten mit COVID-19 bezüglich Häufigkeit und Folgen einer HSV-Reaktivierung untersuchten. In einer Literaturrecherche konnten insgesamt acht solcher Untersuchungen identifiziert werden. Es wurden Inzidenzen von 12 bis 83 % berichtet (44).

Autor	Jahr	Patienten	HSV-Nachweis	Nachweismethode	Inv. Beatmung	ECMO
Le Balc'h (45)	2020	38	16 (47 %)	PCR Trachealsekret	38 (100 %)	3 (8 %)
Franceschini (46)	2020	70	21 (30 %)	PCR Blut	12 (57 %)	n/a
Meyer (47)	2021	153	40 (26 %)	PCR Blut oder Trachealsekret	52 (34 %)	12 (8 %)
Saade (48)	2021	100	12 (12 %)	PCR Blut oder Trachealsekret oder Abstrich Haut	54 (54 %)	n/a
Seeßle (49)	2021	18	15 (83 %)	PCR Tracheal- / Bronchialsekret	18 (100 %)	n/a
Giacobbe (50)	2021	41	12 (29 %)	PCR Bronchialsekret > 10 <sup>4</sup> Kopien / ml	41 (100 %)	n/a
Fuest (51)	2022	134	61 (46 %)	PCR Tracheal- / Bronchialsekret > 10 <sup>3</sup> Kopien / ml	134 (100 %)	n/a
Pérez-Pedrero (52)	2022	83	47 (57 %)	PCR Bronchialsekret	83 (100 %)	n/a
Diese Arbeit	2020 - 2022	188	90 (48 %)	PCR Tracheal- / Bronchialsekret	167 (89 %)	99 (53 %)

**Tabelle 19:** Klinische Studien zu HSV-Infektionen bei Patienten mit COVID-19, Modifiziert und ergänzt nach Giacobbe et al. (44)

Die in der Tabelle aufgeführten Studien unterscheiden sich. So haben insbesondere die früh publizierten Arbeiten noch ein relativ kleines Patientenkollektiv zur Grundlage. Daneben gibt es deutliche Unterschiede beim untersuchten Material und der Erkrankungsschwere. Lediglich zwei Arbeiten berichten über Patienten mit ECMO-Unterstützung, wobei im Vergleich zur vorliegenden Arbeit jeweils nur ein relativ geringer Anteil des Kollektivs dieser Therapie bedurfte. Während sich einige Untersuchungen auf invasiv beatmete Patienten beschränkten um ein homogenes Patientenkollektiv zu gewährleisten, erfolgte die Datenerhebung der vorliegenden Arbeit mit dem Ziel das gesamte Spektrum aller an COVID-19 erkrankten Intensivpatienten abzubilden. Somit sind auch Patienten eingeschlossen, die auf Grund ihrer Erkrankungsschwere zwar einer intensivmedizinischen Versorgung

bedurften, bei denen aber auf eine invasive Beatmung verzichtet werden konnte. Dies war aber nur bei einem geringen Anteil (11,2 %) der Fall.

Dennoch beschreibt die vorliegende Arbeit mit einem Anteil von über 50 % Patienten mit ECMO-Unterstützung im Vergleich zu den Übrigen mutmaßlich das am schwersten erkrankte Kollektiv. Sie untersucht zudem die größte Patientenzahl und schafft es den gesamten Zeitraum der SARS-CoV-2-Pandemie mit häufigen schweren Verläufen, inklusive der „Omikron-Welle“ im Winter 2021/22 abzubilden. So endet beispielsweise in der 2022 publizierte Untersuchung von Fuest et al. die Patientenrekrutierung bereits im Januar 2021 (51).

## Ablauf und Durchführung der Studie

### **Häufigkeit der PCR-Tests und Nachweis von HSV**

Die vorliegende Untersuchung unterliegt naturgemäß sämtlichen Einschränkungen einer retrospektiven Analyse. Insbesondere die Indikationsstellung zur Testung auf HSV und die Frequenz der weiteren PCR-Tests oblag stets dem behandelnden Kliniker. Somit wurde gerade bei nicht intubierten Patienten mutmaßlich aus Gründen der Praktikabilität weniger oft respiratorisches Sekret zur virologischen Analyse gewonnen. Patienten mit HSV-Nachweis wurden insgesamt signifikant häufiger getestet. Möglicherweise gab im klinischen Alltag eine positive Probe Anlass zu weiteren Tests im Verlauf. Jedoch ist umgekehrt auch denkbar, dass mit steigender Frequenz der Probennahme die Wahrscheinlichkeit für ein positives Ergebnis stieg. Durchschnittlich wurde in der vorliegenden Arbeit alle 8,4 Tage auf HSV getestet. Damit liegt sie zwar unter der Testfrequenz vergleichbarer prospektiver Studien, deren Protokoll die wöchentliche bzw. zweimal wöchentliche Probengewinnung vorsah (46,47), dürfte aber dennoch die meisten Episoden einer HSV-Reaktivierung detektiert haben. In diesem Zusammenhang berichteten DeVos et al. einen Zeitraum von fünf Tagen vom ersten Nachweis bis zum Erreichen der höchsten gemessenen Virenlast. Für ihren Rückgang wurde ein ähnlicher Zeitraum berichtet (53).

In der vorliegenden Arbeit wurde bei insgesamt 15 Patienten (8 %) nie respiratorisches Sekret zur virologischen Analyse gewonnen (9 davon ohne invasive Beatmung) und die Anmerkung, dass hier gar keine Möglichkeit bestand jemals HSV-DNA nachzuweisen, ist zwingend notwendig. Sie gingen dennoch in die Auswertung ein um das Kollektiv vollständig abzubilden. Eine relevante Verzerrung erscheint aufgrund der geringen Anzahl und der Verteilung auf beatmete und nicht beatmete Patienten wenig wahrscheinlich.

Als weitere Einschränkung bleibt anzumerken, dass im Vergleich zu anderen Untersuchungen primär keine Untergrenze der Viruslast gesetzt wurde. In die Auswertung der Subgruppe mit höherer Viruslast ging jeweils lediglich die in der ersten positiven PCR gemessene Konzentration ein. Folgende Messungen mit möglicherweise höherer Viruslast wurden nicht berücksichtigt.

Auch erfolgte keine Differenzierung nach der Methodik der Sekretgewinnung. Mutmaßlich wurde die Mehrzahl der Proben durch blindes endotracheales Absaugen über den Tubus gewonnen und weniger während einer bronchoskopischen Untersuchung. Dies und die Detektion schon sehr geringer Viruslasten lassen keine Unterscheidung zu, ob tatsächlich eine HSV-Reaktivierung im Bereich der tiefen Atemwege mit folgender Entzündungsreaktion vorlag, oder eine Verschleppung aus dem Nasen-Rachen-Raum beispielsweise durch stille Aspiration. Jedoch konnten in diesem Zusammenhang Bruynseels et al. bereits 2003 den HSV-Nachweis im Rachen als signifikanten Risikofaktor für HSV-Infektionen in den tiefen Atemwegen ausmachen (19), Luyt et al. bestätigten dies 2007 (54).

Diese Unterschiede in Kohortengröße, Probengewinnung und Erkrankungsschwere, abgebildet durch den Anteil an Patienten mit invasiver Beatmung und ECMO können als Ursache für die große Spannweite der in der Literatur berichteten HSV-Inzidenzen von 12 – 83 % bei COVID-19-Patienten gewertet werden. Mit dem Anteil intubierter Patienten steigt die HSV-Inzidenz. Vergleicht man die Arbeiten, welche sich auf invasiv beatmete Patienten beschränken mit der vorliegenden Arbeit, so finden sich bei drei von fünf recht ähnliche HSV-Inzidenzen von um 50 % (45,51,52), eine liegt mit 83 % darüber, allerdings bei insgesamt nur 18 Patienten (49). Bei Beschränkung auf eine Virenlast  $> 10^4$  kann die vorliegende Arbeit mit einer Inzidenz von 30 % ebenfalls ein früheres Ergebnis (29 %, Giacobbe et al.) annähernd replizieren (50).

### **Initiale Virenlast**

Auch zur Relevanz der Virenlast gibt es in der Literatur keine abschließenden Aussagen. Luyt et al. konnten eine Anzahl von  $8 \times 10^4$  HSV-Kopien /  $10^4$  Zellen im respiratorischen Sekret als Cut-Off identifizieren, über dem das Vorliegen einer HSV-Bronchopneumonitis wahrscheinlich war, kamen aber gleichzeitig zum Schluss, dass die Einleitung einer antiviralen Therapie nicht allein von der Virenlast abhängig gemacht werden sollte (54).

Andere Untersuchungen betrachten Morbidität und Mortalität in unterschiedlichen Patientenkollektiven abhängig von der Virenlast. So konnten beispielsweise Pica et

al. eine statistisch nicht signifikant höhere Virenlast bei verstorbenen Patienten mit HSV-1 beschreiben (55). In einer ausführlicheren Untersuchung konnten Linssen et al. eine signifikant erhöhte Mortalität bei Patienten mit einer Viruslast über  $10^5$  Genomäquivalenten pro Milliliter feststellen (56).

In der vorliegenden Arbeit wurde eine derartige quantitative Differenzierung zunächst nicht vorgenommen. Auf Grund der Sensitivität der eingesetzten PCR-Untersuchungen, die auch zahlreiche positive Befunde mit sehr niedrigen Virenlasten  $< 10^2$  Kopien / ml erfassten, erfolgte eine Subgruppenanalyse, wobei nur Patienten mit einer Virenlast von mindestens  $10^4$  (dem Median) einfließen. Die Ergebnisse dieser Subgruppe decken sich weitgehend mit denen des Gesamtkollektivs. Eine signifikant erhöhte Mortalität konnte weder für HSV-Patienten mit erhöhter Viruslast noch für HSV-Patienten allgemein nachgewiesen werden. Eine Assoziation zu einer höheren Erkrankungsschwere, abgebildet durch längere Krankenhaus- und Intensivverweildauer, lässt sich auch feststellen, wenn man sich bei der Auswertung auf Fälle mit hoher Virenlast beschränkt. Wie in der Gesamtkohorte zeigt sich auch für Patienten mit HSV  $> 10^4$  eine längere Beatmungsdauer, welche jedoch nicht mehr statistisch signifikant ist. Eine Assoziation zwischen HSV-Nachweis und ECMO-Therapiedauer konnte in keiner der Auswertungen gefunden werden.

### **Zeitpunkt des HSV Nachweises**

In der vergleichbaren Arbeit von Seeßle et al. konnte HSV erstmals im Median 9 Tage nach Intubation nachgewiesen werden. Ebenfalls konnte dort gezeigt werden, dass in der frühen Phase von COVID-19 das Risiko einer viralen Koinfektion gering ist. Bezogen auf den Symptombeginn konnte in den ersten 10 Tagen nie HSV nachgewiesen werden (49).

In der vorliegenden Arbeit wurde HSV im Median erstmals 8,5 Tage [2 – 15] nach Auf- oder Übernahme ins Universitätsklinikum Regensburg nachgewiesen. Da nicht nach einem engmaschigen, festen Protokoll getestet wurde und somit der exakte Beginn der HSV-Reaktivierung nicht zuverlässig detektiert werden konnte, liegt der wahre Wert mit Sicherheit darunter. Zudem waren 58 % der untersuchten Patienten bereits vor Aufnahme invasiv beatmet. Bei kritisch kranken Patienten allgemein

wurde von De Vos et al. der erste HSV-Nachweis nach einem Median von 7 Tagen [5 – 11] Beatmungsdauer berichtet (53).

Fuest et al. nennen in ihrer ähnlichen Untersuchung an COVID-19-Patienten eine mediane Zeitspanne von 9 Tagen [7 – 13] bis zur HSV-Detektion (51). Die vorliegende Arbeit weist im Vergleich dazu einen größeren Interquartilsabstand und eine Verschiebung hin zu einem früheren Nachweis von HSV auf. Bei über einem Viertel der Patienten wurde HSV bereits während der ersten drei Tage nach Aufnahme nachgewiesen. Dies sollte im Zusammenhang mit der hohen Rate von aus externen Krankenhäusern zuverlegten Patienten gesehen werden, die sich bereits in einem fortgeschrittenen Stadium ihrer Erkrankung befanden.

### **Antivirale Therapie**

Die antiviralen Medikamente Aciclovir und Ganciclovir kamen fast ausschließlich bei Patienten mit Nachweis eines Herpesvirus zum Einsatz. Auf Grund fehlender weiterer Daten kann nur die Mutmaßung angestellt werden, dass es sich in den 8 Fällen, in denen eines dieser Nucleosidanaloga ohne HSV- oder CMV-Nachweis verabreicht wurde um eine prophylaktische Therapie handelte. Eine solche konnte in einer randomisierten, placebokontrollierten Doppelblindstudie von Tuxen et al. zwar signifikant die Rate an HSV-Reaktivierungen senken, verbesserte jedoch nicht das Outcome der Patienten hinsichtlich Mortalität oder Beatmungsdauer (57). Vor diesem Hintergrund und in Anbetracht der möglichen Nebenwirkungen beschränkt sich die Verabreichung von Aciclovir im klinischen Alltag üblicherweise auf Patienten mit positivem Virusnachweis.

Auch bei diesen wird der Nutzen dieser Therapie in aktuellen Untersuchungen kritisch hinterfragt. So untersuchten Luyt et al. in einer multizentrischen randomisierten, placebokontrollierten Doppelblindstudie den Einfluss einer routinemäßigen Aciclovir-Therapie bei Patienten mit HSV-Nachweis im Rachen (58). Dies geschah vor dem Hintergrund, dass eine frühere Arbeit desselben Autors den Virusnachweis im Rachen als Risikofaktor für das Auftreten von HSV in den tiefen Atemwegen mit konsekutiver Bronchopneumonitis identifizieren konnte (54). Allerdings konnte auch für diese vorbeugende Anwendung von Aciclovir kein Nutzen im Sinne einer Reduktion der Beatmungsdauer gezeigt werden. Eine Senkung der

Mortalität in der Aciclovir-Gruppe wurde im Vergleich zur Placebo-Gruppe zwar beobachtet, war statistisch jedoch nicht signifikant (58).

## Patientenkollektiv

### **Geschlecht**

Laut statistischem Bundesamt war im Jahr 2022 die deutsche Gesamtbevölkerung zu 49,3 % männlichen Geschlechts. Ein ähnlicher Wert von 49,7 % wird auch für die Altersgruppe von 50 bis 64 Jahren berichtet, welche den Altersmedian des in der vorliegenden Arbeit untersuchten Kollektivs einschließt. Tatsächlich zeigt diese deutsche Bevölkerungsstatistik einen mit steigendem Alter sinkenden Anteil an Personen männlichen Geschlechts in der Bevölkerung. Während stets etwa 5 % mehr Jungen als Mädchen geboren werden, kommen in der Gruppe der über 64-jährigen auf 1000 Frauen 786 Männer (59).

Die vorliegende Arbeit konnte eine geschlechtsabhängige Häufung von HSV-Infektionen bei COVID-19-Patienten ausschließen, jedoch weicht ihr Kollektiv mit einem Anteil 71,3 % männlichen Patienten vom Rest der Bevölkerung ab.

Allgemein ist eine Mehrzahl der Patienten auf Intensivstationen männlich. Eine kanadische Auswertung berichtete diesbezüglich im ersten Jahrzehnt dieses Jahrhunderts über einen Männeranteil von 58,5 bis 60,8%. Auch die Häufigkeit einer Infektion mit SARS-CoV-2 ist geschlechtsabhängig und variiert mit dem Alter. In der für die vorliegende Arbeit relevanten Altersgruppe sind Männer häufiger von einer Infektion und Hospitalisierung betroffen (60) und bedürfen im Fall einer kritischen Erkrankung öfter einer respiratorischen Unterstützung als Frauen – eine multinationale Auswertung berichtete hier einen Anteil von 63,5 % (61). Sämtliche in Tabelle 19 genannten Arbeiten beschreiben mindestens 70 % männliche Patienten und haben somit ähnliche Kollektive wie die vorliegende Arbeit. Eine geschlechtsabhängige Häufung von HSV-Infektionen kann keine belegen.

### **Alter**

Für hospitalisierte Patienten mit COVID-19 allgemein wurde ein medianes Alter von 58 Jahren bzw. 62 Jahren berichtet (62,63). Das Alter der intensivstationär behandelten COVID-19-Patienten variiert je nach Land (64) und ändert sich im zeitlichen Verlauf der Pandemie. Beispielsweise waren im November 2021 auf

deutschen Intensivstationen 64 % der Patienten dieser Gruppe älter als 60 Jahre (65).

Vergleicht man die vorliegende Arbeit mit den in Tabelle 19 aufgeführten ähnlichen Untersuchungen bei kritisch Kranken, stellt man fest, dass sie mit einem Altersmedian von 58 [51 bis 66] Jahren neben der von Saade et al. mit das jüngste Kollektiv beschreibt. Sämtliche anderen liegen darüber. Das Kollektiv mit dem höchsten Altersmedian von 72 [60 bis 78] beschreiben Fuest et al.. Das eher niedrige Durchschnittsalter der vorliegenden Studie dürfte damit zusammenhängen, dass die meisten Patienten aus externen Krankenhäusern gezielt zur Durchführung oder zumindest Evaluation einer ECMO-Therapie übernommen wurden, und bei hochbetagten Patienten häufiger Kontraindikationen (inklusive des hohen Lebensalters selbst) für eine derart hochinvasive Therapie gesehen werden.

## **BMI**

Gemäß aktueller Maßgabe der WHO (World Health Organization) liegt bei BMI-Werten von 18,5 bis 24,9 kg/m<sup>2</sup> Normalgewicht vor (66). Dem entsprechend fällt der BMI-Median der Gruppe ohne HSV-Nachweis mit 29,3 bereits in die Kategorie „Übergewicht“ und der BMI-Median der HSV-Gruppe erfüllt mit 30,42 die Definition der Adipositas. Zum Vergleich erfüllen 35 % der bayerischen Bevölkerung die Definition von Übergewicht und weitere 15 % leiden an Adipositas. Der Durchschnittswert des BMI liegt in Bayern bei 28,8 (67).

In einer US-amerikanischen Registerevaluation wiesen lediglich 22,1 % aller hospitalisierten COVID-19-Patienten einen BMI < 25 auf. Höhere Werte gingen mit einem erhöhten Risiko für die Notwendigkeit einer Intensivbehandlung, invasiven Beatmung und Tod einher (68). Somit lässt sich der im Vergleich zur Normalbevölkerung nochmals erhöhte BMI des in der vorliegenden Studie untersuchten Kollektivs erklären.

Wie die vorliegende Arbeit konnte keine der in Tabelle 19 aufgeführten ähnlichen Untersuchungen an COVID-19-Patienten eine Assoziation zwischen BMI und HSV-Infektion nachweisen, wobei zwei den BMI nicht berichteten.

## **SOFA**

Der SOFA-Score (Sequential Organ Failure Assessment) erlaubt es, Aussagen über den Zustand und die Erkrankungsschwere einzelner Patienten zu treffen, indem er für insgesamt 6 verschiedene Organsysteme jeweils 0 bis 4 Punkte abhängig von der Schwere der Organdysfunktion vergibt und diese addiert. Es fließen der Horovitz-Index, die Glasgow-Coma-Scale, der mittlere arterielle Blutdruck bzw. Vasopressor-Bedarf, die Thrombozytenzahl sowie die Bilirubin- und Kreatinin-Konzentration im Plasma ein. Er wurde auch mit dem Ziel erdacht, im Rahmen klinischer Studien Patienten besser beschreiben und vergleichen zu können (69).

Der theoretische Maximalwert des Score liegt bei 24 Punkten. Für das untersuchte Kollektiv konnte ein Wert von im Median 11 Punkten ermittelt werden. Dies lässt die Aussage zu, dass die Patienten schwerer erkrankt waren, bzw. eine höhere Rate an Organdysfunktionen aufwiesen als beispielsweise diejenigen im Kollektiv von Fuest et al. (51). In dieser Arbeit wurde ein medianer SOFA-Score von 6 Punkten ermittelt, obwohl lediglich invasiv beatmete Patienten untersucht wurden. Beide Arbeiten konnten keine signifikante Assoziation zwischen SOFA-Score und Nachweis von HSV aufzeigen. Dennoch kommen beide zu dem Schluss, dass HSV vor allem bei schwerer erkrankten Patienten auftritt. Dies bildet sich jedoch vor allem in der Verweildauer ab, da der SOFA jeweils nur im Moment der Aufnahme berechnet wurde. Eine Analyse mit einer Verlaufsbeobachtung des SOFA wäre von Interesse.

## **Horovitz-Index**

Der Horovitz-Index errechnet sich nach der Formel  $paO_2/FiO_2$ , also dem Verhältnis des arteriellen Sauerstoffpartialdruckes in Millimeter Quecksilbersäule zur aktuellen inspiratorischen Sauerstoffkonzentration. Der Index erlaubt eine Abschätzung der Schwere einer akuten Lungenschädigung und korreliert mit der Prognose eines Patienten im Hinblick auf Mortalität und Beatmungsdauer. Während bei Gesunden Werte über 400 mmHg vorliegen, entsprechen Werte unter 100 mmHg einer schweren Oxygenierungsstörung (70,71).

Von den vergleichbaren Arbeiten wurde dieser Wert nur von dreien berichtet (45,46,49). Sie lassen sich jedoch nur eingeschränkt vergleichen, da sie ihn an

unterschiedlichen Tagen erfassten. Die vorliegende Arbeit versucht, diese Variabilität auszugleichen, indem sie das arithmetische Mittel des an drei verschiedenen Tagen bestimmten Horovitz-Index berichtet.

Der Median des Kollektivs der vorliegenden Arbeit erfüllt mit einem Wert von 134 mmHg [99 – 157] die Kriterien einer moderaten Oxygenierungsstörung. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen mit und ohne HSV-Nachweis liegt nicht vor. Diese Störung geht laut der von Ranieri et al. publizierten „Berlin Definition“ des Acute Respiratory Distress Syndrome mit einer Mortalität von 32 % und einer Beatmungsdauer von 7 Tagen [4 – 14] einher (71). Die somit zu erwartende Sterblichkeit stimmt in etwa mit der des untersuchten Gesamtkollektivs als auch mit der der Gruppe mit HSV-Nachweis überein (36,7 % und 35,1 %). Abweichend hiervon ist die beobachtete Beatmungsdauer mit 37 Tagen [24,25 – 50,25] bei Patienten mit HSV und 25 Tagen [16 – 45] bei Patienten ohne HSV deutlich länger. Dieser Unterschied mag darin begründet liegen, dass in der „Berlin Definition“ nicht nach der Ursache der Lungenschädigung differenziert wird und das vorliegende Kollektiv ausschließlich aus Patienten mit viral verursachter Pneumonie bestand.

### **Überweisung aus externem Krankenhaus**

85,6 % der Patienten wurden vor Einschluss bereits in einem externen Krankenhaus behandelt und waren ausgedrückt durch den SOFA-Score schwerer erkrankt als Patienten, die sich direkt im Universitätsklinikum Regensburg vorstellten. Diese langwierige Erkrankung mag die signifikant höhere Rate an HSV-Reaktivierungen in dieser Gruppe erklären.

### **Nachweis von Antikörpern gegen SARS-CoV-2 bei Aufnahme**

Ebenso deutet das Vorliegen von IgG-Antikörpern gegen SARS-Cov-2 bei Aufnahme auf einen bereits länger dauernden Krankheitsverlauf hin. Dies mag die Assoziation zwischen dem Antikörpernachweis und der Reaktivierung von HSV erklären.

## **Nachweis von SARS-CoV-2 in resp. Sekret bei Aufnahme**

Nur bei einem kleinen Teil der untersuchten Patienten konnte SARS-CoV-2 bei Aufnahme nicht mehr nachgewiesen werden. Bei knapp 85 % wurde das Virus weiterhin im Bereich der Atemwege detektiert, obwohl vielfach schon extern eine Therapie begonnen wurde. Ein zumindest denkbarer Zusammenhang zwischen langer Persistenz der SARS-CoV-2-Infektion und einer HSV-Reaktivierung konnte durch diese einmalige Erfassung des Status bei Aufnahme nicht gezeigt werden.

## **Vorerkrankungen**

Eine Häufung des Auftretens von HSV-Infektionen konnte in der vorliegenden Arbeit bei keiner der erfassten Vorerkrankungen (arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Z.n. Transplantation eines soliden Organs, Vorliegen einer Immunsuppression egal welcher Genese) festgestellt werden.

Für die arterielle Hypertonie berichtet das Robert Koch Institut bei Männern in Deutschland allgemein eine Prävalenz von 38,3 % in der Altersgruppe von 45 bis 64 Jahren und darüber von 65,1 %. Betrachtet man den Anteil der Männer (über 70 %) der in der vorliegenden Arbeit untersuchten Patienten und deren Alter ist die beobachtete Rate von 49,5 % plausibel (72). Keine vergleichbare Arbeit konnte eine Assoziation zwischen chronischem Bluthochdruck und einer HSV-Infektion bei Patienten mit COVID-19 zeigen (46,50,51).

Für Diabetes mellitus wurde im Kollektiv der vorliegenden Arbeit eine Prävalenz von 23,4 % festgestellt. Damit liegt sie über der Rate von 9,9 % welche unter deutschen gesetzlich krankenversicherten aller Altersgruppen ausgemacht wurde (73). Jedoch wurden in vergleichbaren Arbeiten (Tabelle 19) und bei beatmeten COVID-19-Patienten allgemein stets ähnliche Werte berichtet. Sie reichen von 20,0 % bis 40,5 (45,46,61).

Allgemein bedürfen Patienten nach dem Empfang eines Spenderorgans einer Immunsuppression und haben auch im Langzeitverlauf ein erhöhtes Risiko für Infektionen wie bakterielle und pilzbedingte Pneumonien und zahlreiche virale Infektionen, welche neben Viren wie dem Cytomegalievirus, dem JC-Virus und Hepatitisviren auch von HSV ausgelöst werden können (74). In diesem

Zusammenhang konnten Saade et al. ein erhöhtes Risiko für eine HSV-Infektion bei Organempfängern mit COVID-19 auf einer Intensivstation berichten. Unter den Patienten mit HSV-Reaktivierung waren dort 16 % organtransplantiert (48).

Zum Vergleich der Rate an Patienten mit Zustand nach Transplantation eines soliden Organs eignet sich vor allem die Arbeit von Seeßle et al., da sie an einer deutschen Universitätsklinik durchgeführt wurde und so in der Gesamtbevölkerung eine ähnliche Prävalenz von Organempfängern zu erwarten ist (49). Die andere deutsche Arbeit zur HSV-Reaktivierung bei COVID-19 berichtet die Rate an Transplantatempfängern nicht. Im von Seeßle et al. untersuchten Kollektiv waren unter den Patienten mit HSV-Nachweis 13,3 % mit Zustand nach Organtransplantation, während dies in der vorliegenden Arbeit nur bei 2,2 % der Fall war. Zwar beschränkten sich die Autoren auf invasiv beatmete Patienten, jedoch wird für den Großteil des Kollektivs gemessen am Horovitz-Index lediglich eine milde Oxygenierungsstörung berichtet, während in der vorliegenden Arbeit bereits der Median des Index bei 134 mmHg und damit im „moderaten“ Bereich lag und über die Hälfte der Patienten einer ECMO-Therapie benötigte. Zudem berichten die Autoren über ein weitaus kleineres Kollektiv. Ein weiterer Grund für den Unterschied mag die Größe des Transplantationszentrums am Universitätsklinikum Regensburg sein und die Tatsache, dass vor Ort auch andere Intensivstationen in die Behandlung von COVID-19-Patienten eingebunden waren.

Auch bei Patienten mit Immunsuppression in der Krankengeschichte berichten vergleichbare Arbeiten über eine höhere Prävalenz als die vorliegende. Beispielsweise war dies in der Arbeit von Fuest et al. bei 25,4 % des Gesamtkollektivs der Fall (51), während sich diese Diagnose in der vorliegenden Untersuchung nur bei 7,4 % aller Patienten fand. Keine der beiden nahm eine Differenzierung anhand der die Immunschwäche auslösenden Erkrankung oder Therapie vor. Eine signifikante Assoziation zur HSV-Reaktivierung konnte keine der Arbeiten zeigen. An dieser Stelle sei auf die Schwierigkeit der Erfassung von Vorerkrankungen aus Arztbriefen hingewiesen, welche teilweise unvollständig und nicht digital erfasst waren. Auch wurden möglicherweise unterschiedliche Definitionen von „Immunsuppression“ angewandt.

## Outcome der Patienten

Im von dieser Arbeit untersuchten Kollektiv konnte bei annähernd der Hälfte (47,9 %) aller Patienten HSV nachgewiesen werden. Im ersten Jahrzehnt dieses Jahrtausends waren es unter anderem drei Arbeiten aus den Niederlanden, Belgien und Frankreich, welche das Phänomen der HSV-Reaktivierung bei kritisch kranken und invasiv beatmeten Patienten untersuchten (19,54,56). Sie beschreiben niedrigere Inzidenzen, bemühen sich jedoch um eine Differenzierung bezüglich der Virenlast, dem Ort des Virusnachweises (Rachen vs. Bronchien) und dem Vorliegen einer manifesten Bronchopneumonie, während die vorliegende Arbeit solche Unterscheidungen nicht vornimmt und mit COVID-19-Patienten ein besonderes Kollektiv untersucht.

Diese Arbeiten können außerdem eine Assoziation zwischen HSV und einer Verschlechterung des Outcomes der Patienten im Hinblick auf Intensivverweildauer, Beatmungsdauer und teilweise auch Mortalität aufzeigen. Sie räumen jedoch ein, die Rolle von HSV im Krankheitsverlauf von Intensivpatienten nicht abschließend klären zu können. Abhängig von der Erkrankungsschwere tritt HSV häufiger auf, so dass sich die Frage stellt, ob das Virus kausal für das schlechte Outcome ist oder seine Reaktivierung im Zusammenhang mit einer durch die Grunderkrankung bedingten Störung des Immunsystems gesehen werden muss (19,56).

Vor diesem Hintergrund müssen auch die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit gewertet werden. Besonders die Tatsache, dass keine Korrelation zwischen dem Nachweis von HSV und dem Überleben der Patienten gezeigt werden konnte, wohl aber eine längere Aufenthaltsdauer im Krankenhaus und auf Intensivstation sprechen eher dafür, HSV als Epiphänomen oder Komplikation einer schweren Erkrankung zu werten. Auch im Hinblick auf organunterstützende Therapien wie invasive Beatmung und ECMO bietet sich diese Interpretation an. Bei Patienten mit HSV-Nachweis kamen diese signifikant häufiger zum Einsatz. Wurde HSV nachgewiesen war dies mit einer längeren Therapiedauer assoziiert, auch wenn im Hinblick auf die ECMO dieser Unterschied nicht signifikant war.

## **Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahrens**

Ein akutes Nierenversagen unterschiedlicher Schwere ist eine häufige Komplikation bei Patienten, die sich einer intensivmedizinischen Behandlung unterziehen. Seine Inzidenz bei Intensivpatienten allgemein liegt in einer aktuellen Untersuchung bei 57,3 %, wobei ein Nierenersatzverfahren letztlich bei 13,5 % aller Patienten zum Einsatz kommt (75). Zudem kann SARS-CoV-2 selbst über Befall der Nieren zu erhöhter Mortalität und Entstehung eines Nierenversagens beitragen (76).

Für HSV-1 konnte eine Populationsstudie in Großbritannien eine Assoziation zwischen häufigen HSV-Reaktivierungen und dem Vorliegen einer Nierenerkrankung zeigen (77), jedoch sind durch HSV-verursachte schwere Nephritiden hauptsächlich bei immunsupprimierten Transplantatempfängern beschrieben (78). Denkbar ist auch eine Nierenschädigung durch das zur Therapie von HSV-Infektionen eingesetzte Medikament Aciclovir. Zu hohe Dosierung und vorbestehende Niereninsuffizienz konnten als Risikofaktoren einer akuten Nierenschädigung unter Aciclovir identifiziert werden (79). Zur Diagnose dieser ist eine Erfassung des Verlaufs des Serumkreatinins, sowie der Urinausscheidung notwendig (80). Beides konnte die vorliegende Arbeit nicht leisten. Es wurde lediglich der Einsatz von Nierenersatzverfahren festgehalten, welche bei fortgeschrittenem, bzw. sich im Endstadium befindenden Nierenversagen notwendig werden. Eine HSV-assoziierte Häufung konnte hier nicht beobachtet werden.

## **Anzahl der Tage ohne intensivmedizinische Intervention bis Tag 60**

Die vorliegende Arbeit konnte somit bei COVID-19-Patienten eine Assoziation zwischen Erkrankungsschwere und Nachweis von HSV aufzuzeigen. Sie unterliegt jedoch unter anderem der Einschränkung, dass ein Versterben an der Grunderkrankung und die Entwicklung einer HSV-Reaktivierung im weiteren Verlauf einander entgegenstehen. Es wurde versucht, dieses in der Statistik als „competing risk“ bezeichnete Problem zu lösen, indem für jeden Fall innerhalb eines 60 Tage langen Zeitraums die Tage gezählt wurden, an denen der jeweilige Patient zum einen am Leben war und zum anderen keiner intensivmedizinischen Therapie bedurfte. Die Ergebnisse dieser Analyse decken sich mit den übrigen Aussagen zum Outcome der Patienten. Während einerseits bei Patienten mit HSV die

Intensivtherapie- und Beatmungsdauer signifikant länger waren, so ist der Zeitraum, in dem eine solche Therapie nicht erfolgte, signifikant kürzer.

Jedoch ist die vorliegende Arbeit durch das Fehlen von Daten zum weiteren Krankheitsverlauf ihrer Patienten eingeschränkt. Der Beobachtungszeitraum endete mit dem Verlassen des Universitätsklinikums Regensburg. Es wurde nicht differenziert, ob Patienten mit deutlicher Besserung entlassen oder in leicht gebessertem Zustand zur weiteren Therapie in ein anderes Krankenhaus verlegt wurden.

## Risikofaktoren

### **Therapie mit Glucocorticoiden**

Im Rahmen der RECOVERY-Studie (Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy) wurde der Nutzen einer Reihe verschiedener Therapien zur Behandlung von COVID-19 evaluiert. Positive Resultate zeigten sich im Juli 2020 für eine Therapie mit 6 mg Dexamethason pro Tag während der ersten 10 Tage, die bei beatmeten und sauerstoffpflichtigen Patienten zur Reduktion der 28-Tage-Mortalität führte (81).

Der Einsatz von Glucocorticoiden außerhalb der RECOVERY-Strategie geschah einerseits vor dem Hintergrund einer beschriebenen Senkung der Mortalität bei Patienten mit ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrome) (82) und andererseits auf Grund einer Verbesserung der Lungenfunktion bei Patienten mit nicht-idiopathischer Lungenfibrose (83).

Die Empfehlungen des RECOVERY-Programms wurden weltweit umgesetzt. Jedoch zeigt sich in einer Auswertung von über 60.000 Patienten, die auf allen fünf Kontinenten behandelt wurden, dass insbesondere bei Patienten mit schwerem respiratorischem Versagen, die einer invasiven Beatmung bedurften, systemische Glucocorticoide insgesamt seltener zum Einsatz kamen als bei Patienten, welche lediglich nichtinvasiv beatmet oder mittels High-Flow-Sauerstofftherapie versorgt wurden (61). Bei invasiv Beatmeten berichtete diese Arbeit in 57,6 % aller Fälle über den Einsatz von Corticoiden – deutlich weniger als die 92,6 % des in der vorliegenden Arbeit untersuchten Kollektivs, das zum Großteil aus respiratorisch schwer eingeschränkten, beatmungspflichtigen Patienten bestand. Grund für diese vergleichsweise zurückhaltende Anwendung mag auch die durch Glucocorticoide verursachte Immunsuppression und die Angst vor in der Folge auftretenden Superinfektionen durch bakterielle und virale Erreger sein. So existiert beispielsweise ein Fallbericht über eine tödlich verlaufene HSV-Hepatitis bei einem jungen Patienten in Folge einer kurzen Steroidtherapie (84). Jedoch konnten schon Luyt et al. sowie Bruynseels et al. in ihren prospektiven Arbeiten im ersten Jahrzehnt dieses Jahrhunderts keine signifikant höhere Rate an HSV-Infektionen bei Intensivpatienten zeigen, welche chronisch oder kurzfristig mit Corticosteroiden behandelt wurden (19,54).

Unter den Arbeiten, welche dieses Phänomen bei Patienten mit COVID-19 untersuchten (Tabelle 19) konnten Franceschini et al. eine signifikant höhere Häufigkeit einer Steroid-Therapie bei Patienten mit HSV-Nachweis darstellen. Auch Saade et al. zeigten eine höhere Reaktivierungs-Rate bei Patienten, die Dexamethason erhielten. Es ist jedoch anzumerken, dass sich das Patientenkollektiv dieser Arbeiten deutlich von dem der vorliegenden unterscheidet – nur gut die Hälfte der Patienten war jeweils invasiv beatmet. Die Untersuchungen von Giacobbe et al. sowie Fuest et al. schlossen nur beatmete Patienten ein, untersuchten damit ein ähnlich schwer erkranktes Kollektiv und kamen zu ähnlichen Ergebnissen. Wie auch die vorliegende Arbeit konnte keine Assoziation zwischen der Steroid-Gabe im Rahmen der COVID-Therapie und dem Nachweis von HSV gezeigt werden.

Hier konnte auch die in der vorliegenden Arbeit versuchte Differenzierung zwischen einer Therapie mit 6 mg Dexamethason täglich gemäß RECOVERY-Schema und der Gabe von anderen teils noch höher dosierten Glucocorticoiden keine Unterschiede darstellen. Lediglich in der Anzahl der Tage, über die eine Steroid-Therapie verabreicht wurde unterschieden sich die Gruppen. Patienten mit HSV-Nachweis wurden signifikant länger behandelt. Dieses Phänomen findet sich jedoch nicht nur bei dieser medikamentösen Therapie, sondern bei der Intensivverweildauer allgemein, und sollte daher primär als Ausdruck der Erkrankungsschwere gewertet werden.

### **Nachweis von CMV in Blutplasma oder respiratorischen Sekret**

Heininger et al. konnten in einem Kollektiv von 86 Patienten mit schwerer Sepsis bei 41 % der Patienten eine aktive CMV-Infektion feststellen. Eine HSV-Infektion trat dort in etwa der Hälfte aller Fälle auf und war damit noch häufiger. Der Nachweis von CMV war mit einer längeren Intensivbehandlung, jedoch nicht mit erhöhter Mortalität assoziiert. In einer Regressionsanalyse konnten die Autoren HSV mit keinem der beschriebenen negativen Outcomes in Verbindung bringen (85). Auch über die Gleichzeitige Reaktivierung von HSV und CMV existieren Untersuchungen. So konnten von Müller et al. in einer Gruppe von 25 CMV-seropositiven Patienten mit septischem Schock in 8 Fällen eine Reaktivierung des Virus nachweisen, welche

signifikant mit einer gleichzeitigen HSV-Reaktivierung assoziiert war (86). Einen ähnlichen Zusammenhang konnte die vorliegende Arbeit nicht aufzeigen. CMV wurde hier in insgesamt 18 % der Fälle nachgewiesen. Diese Inzidenz ist etwas höher als die von Naendrup et al. in einem ähnlichen Kollektiv kritisch kranker COVID-19-Patienten berichteten 9 % (87).

## Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit konnte zeigen, dass in der untersuchten Gruppe schwer erkrankter Patienten mit COVID-19 die Reaktivierung von latent vorhandenen Herpes-Simplex-Viren ein häufiges Phänomen darstellt. Im Vergleich mit ähnlichen Untersuchungen zeichnet sich die hier untersuchte Kohorte durch den höchsten Anteil von Patienten unter ECMO-Therapie (fast 50 %) aus.

Patienten mit HSV-Nachweis weisen zwar keine höhere Mortalität auf, jedoch finden sich bei ihnen Zeichen einer erhöhten Krankheitslast. Sie wurden weitaus häufiger in anderen Krankenhäusern vorbehandelt, ehe sie an unser Zentrum verlegt wurden. Ebenso spricht das Vorliegen von Antikörpern gegen SARS-CoV-2 bei Aufnahme für eine bereits länger andauernde Erkrankung. Daneben zeigt sich eine klare Assoziation zwischen dem HSV-Nachweis und der Dauer der Inanspruchnahme intensivmedizinischer Ressourcen wie invasiver Beatmung. Methodenbedingt kann keine Aussage zur Kausalität gemacht werden, jedoch sprechen die Ergebnisse eher dafür, das Herpes-Simplex-Virus als Epiphänomen zu werten und somit bei Patienten mit protrahiertem Behandlungsverlauf unabhängig von ihrer Grunderkrankung ein höheres Risiko für eine HSV-Reaktivierung zu erwarten.

# Anhang

## Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b> Elektronenmikroskopie-basierte 3D-Rekonstruktion des HSV-1-Kapsids .....	7
<i>(Von Thomas Spletstoeser (www.scistyle.com) - Own work, CC BY-SA 4.0, <a href="https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=46749786">https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=46749786</a>, Abgerufen am 02.05.2024)</i>	
<b>Abbildung 2:</b> 3D-Modell von SARS-CoV-2 .....	12
<i>(Von Alexey Solodovnikov (Idea, Producer, CG, Editor), Valeria Arkhipova (Scientific Consultant) - Own work. Scientific consultants: Nikitin N.A., Doctor of Biological Sciences, Department of Virology, Faculty of Biology, Lomonosov Moscow State University. Borisevich S.S. Candidate of Chemical Sciences, Specialist in Molecular Modeling of Viral Surface Proteins, Senior Researcher, Head of the Quantum Dynamics Laboratory of Chemical Physics, Ufa Institute of Chemistry RAS Arkhipova V.I., specialization in Fundamental and Applied chemistry, senior engineer, RNA Chemistry Laboratory, Institute of chemical biology and fundamental medicine SB RAS, CC BY-SA 4.0, <a href="https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=104914011">https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=104914011</a>, Abgerufen am 03.05.2024)</i>	
<b>Abbildung 3:</b> Monat des Studieneinschlusses .....	21
<b>Abbildung 4:</b> Anteil der Patienten mit HSV-Nachweis (n = 188) .....	23
<b>Abbildung 5:</b> Zeitpunkt des ersten positiven HSV-Tests, ab Einschluss.....	24
<b>Abbildung 6:</b> Anzahl der PCR-Tests auf HSV je Patient im untersuchten Zeitraum .....	25
<b>Abbildung 7:</b> Anzahl der HSV-Tests je Behandlungstag (p = 0,028) .....	25
<b>Abbildung 8:</b> Alter der Patienten (p = 0,317) .....	26
<b>Abbildung 9:</b> BMI der Patienten (p = 0,144) .....	27
<b>Abbildung 10:</b> SOFA-Score (p = 0,103).....	29
<b>Abbildung 11:</b> Horovitz-Index (p = 0,052) .....	30
<b>Abbildung 12:</b> SOFA-Scores bei Studieneinschluss – Vergleich von externen Patienten und Patienten, die direkt im UKR aufgenommen wurden (p < 0,001) ...	31

<b>Abbildung 13:</b> Mortalität, Darstellung getrennt nach Gruppen.....	33
<b>Abbildung 14:</b> Kaplan-Meier-Kurve, Ereignis ist das Versterben im Krankenhaus .....	34
<b>Abbildung 15:</b> Krankenhausverweildauer ( $p < 0,001$ ).....	36
<b>Abbildung 16:</b> Intensivverweildauer ( $p < 0,001$ ) .....	36
<b>Abbildung 17:</b> Beatmungsdauer ( $p = 0,002$ ).....	37
<b>Abbildung 18:</b> ECMO.....	38
<b>Abbildung 19:</b> ECMO-Therapiedauer ( $p = 0,269$ ).....	39
<b>Abbildung 20:</b> Überlebens-Tage außerhalb der Intensivstation bis Tag 60 ( $p = < 0,001$ ) .....	41
<b>Abbildung 21:</b> Überlebens-Tage ohne invasive Beatmung bis Tag 60 ( $p = 0,013$ ) .....	41
<b>Abbildung 22:</b> Überlebens-Tage ohne ECMO bis Tag 60 ( $p = 0,354$ ) .....	42
<b>Abbildung 23:</b> Dauer der Glucocorticoid-Therapie bis Tag 27 ( $p = 0,005$ ) Tagesdosis $> 5$ mg/d Prednisolon-Äquivalent, bei Hydrocortison $> 50$ mg/d .....	45
<b>Abbildung 24:</b> Größenordnung der initialen Virenlast.....	46
<b>Abbildung 25:</b> Krankenhausverweildauer – Subgruppe ( $p = 0,016$ ) .....	47
<b>Abbildung 26:</b> Intensivverweildauer – Subgruppe $p = 0,008$ .....	48
<b>Abbildung 27:</b> Beatmungsdauer – Subgruppe $p = 0,089$ .....	48
<b>Abbildung 28:</b> ECMO-Therapiedauer – Subgruppe $p = 0,471$ .....	49

## Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1:</b> Aktuelle Einordnung gemäß ICTV (11) .....	8
<b>Tabelle 2:</b> Aktuelle Einordnung gemäß ICTV (30) .....	13
<b>Tabelle 3:</b> Gesamtkollektiv (n = 188) .....	23
<b>Tabelle 4:</b> Antivirale Therapie (p < 0,001) .....	24
<b>Tabelle 5:</b> Geschlechterverteilung (p = 0,962) .....	26
<b>Tabelle 6:</b> Vorerkrankungen der Patienten .....	28
<b>Tabelle 7:</b> Überweisung aus externem Krankenhaus (p = 0,019) .....	30
<b>Tabelle 8:</b> SARS-CoV-2 bei Aufnahme (p = 0,731), Fälle fehlend: 9 .....	32
<b>Tabelle 9:</b> Antikörper gegen SARS-CoV-2 bei Aufnahme (p = 0,016), Fälle fehlend: 25 .....	32
<b>Tabelle 10:</b> Mortalität (p = 0,668) .....	33
<b>Tabelle 11:</b> Sterblichkeit im zeitlichen Verlauf – Patienten, welche lebend entlassen wurden und daher nicht weiter beobachtet wurden, gelten als zensiert .....	35
<b>Tabelle 12:</b> Invasive Beatmung (p < 0,001) .....	37
<b>Tabelle 13:</b> ECMO (p = 0,026) .....	38
<b>Tabelle 14:</b> Nierenersatzverfahren (p = 0,238) .....	40
<b>Tabelle 15:</b> Nachweis von CMV im resp Sekret oder im Plasma bis Tag 28 (p = 0,513) .....	43
<b>Tabelle 16:</b> Therapie mit Glucocorticoiden (p = 0,868) Tagesdosis > 5 mg/d Prednisolon-Äquivalent, bei Hydrocortison > 50 mg/d .....	43
<b>Tabelle 17:</b> Dexamethason-Gabe gemäß RECOVERY (p = 0,618) .....	44
<b>Tabelle 18:</b> Mortalität – Subgruppe (p = 0,654) .....	47
<b>Tabelle 19:</b> Klinische Studien zu HSV-Infektionen bei Patienten mit COVID-19, Modifiziert und ergänzt nach Giacobbe et al. (44) .....	51

## Literaturverzeichnis

1. Whitley RJ, Roizman B. Herpes Simplex Viruses. In: Richman DD, Whitley RJ, Hayden FG, editors. *Clinical virology*: Wiley; 2009. p. 409–36. (vol. 85).
2. WHO. Herpes simplex virus - Fact sheet [Internet]. 2024 [updated 2024 Feb 7; cited 2024 Feb 13]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/herpes-simplex-virus>
3. Xu F, Sternberg MR, Kottiri BJ, McQuillan GM, Lee FK, Nahmias AJ, Berman SM, Markowitz LE. Trends in herpes simplex virus type 1 and type 2 seroprevalence in the United States. *JAMA*. 2006;296(8):964–73. doi:10.1001/jama.296.8.964 Cited in: PubMed; PMID 16926356.
4. Rabenau HF, Buxbaum S, Preiser W, Weber B, Doerr HW. Seroprevalence of herpes simplex virus types 1 and type 2 in the Frankfurt am Main area, Germany. *Med Microbiol Immunol*. 2002;190(4):153–60. doi:10.1007/s00430-001-0102-1 Cited in: PubMed; PMID 12005327.
5. Gross G. Herpes-simplex-Virusinfektionen [Herpes simplex virus infections]. *Hautarzt*. 2004;55(9):818–30. ger. doi:10.1007/s00105-004-0785-5 Cited in: PubMed; PMID 15316634.
6. van Genderen IL, Brandimarti R, Torrisi MR, Campadelli G, van Meer G. The phospholipid composition of extracellular herpes simplex virions differs from that of host cell nuclei. *Virology*. 1994;200(2):831–6. doi:10.1006/viro.1994.1252 Cited in: PubMed; PMID 8178468.
7. ROIZMAN B. Herpes simplex viruses. *Fields Virology* [Internet]. 2007;2501–602. Available from: <https://cir.nii.ac.jp/crid/1570009751321795584>
8. Grünewald K, Desai P, Winkler DC, Heymann JB, Belnap DM, Baumeister W, Steven AC. Three-dimensional structure of herpes simplex virus from cryo-electron tomography. *Science*. 2003;302(5649):1396–8. doi:10.1126/science.1090284 Cited in: PubMed; PMID 14631040.
9. Zhou ZH, Dougherty M, Jakana J, He J, Rixon FJ, Chiu W. Seeing the herpesvirus capsid at 8.5 Å. *Science*. 2000;288(5467):877–80. doi:10.1126/science.288.5467.877 Cited in: PubMed; PMID 10797014.

10. Widener RW, Whitley RJ. Chapter 11 - Herpes simplex virus. In: Tselis AC, Booss J, editors. Handbook of Clinical Neurology: Neurovirology: Elsevier; 2014. p. 251–63. (vol. 123). Available from:  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780444534880000110>
11. Taxon Details | ICTV [Internet]. 2024 [updated 2024 Jan 15; cited 2024 Jan 15]. Available from:  
[https://ictv.global/taxonomy/taxondetails?taxnode\\_id=202201428&taxon\\_name=Simplexvirus%20humanalpha1](https://ictv.global/taxonomy/taxondetails?taxnode_id=202201428&taxon_name=Simplexvirus%20humanalpha1)
12. Koonin E, Dolja V, Krupovic M, Varsani A, Wolf Y, Yutin N, Zerbini F, Kuhn J. Create a megataxonomic framework, filling all principal/primary taxonomic ranks, for dsDNA viruses encoding HK97-type major capsid proteins [Internet]. 2019 [cited 2024 Jan 15]. Available from:  
<https://talk.ictvonline.org/ictv/proposals/2019.004G.zip>
13. Current ICTV Taxonomy Release | ICTV [Internet]. 2024 [updated 2024 Jan 15; cited 2024 Jan 15]. Available from: <https://ictv.global/taxonomy>
14. Davison AJ, Eberle R, Ehlers B, Hayward GS, McGeoch DJ, Minson AC, Pellett PE, Roizman B, Studdert MJ, Thiry E. The order Herpesvirales. Archives of virology. 2009;154(1):171–7. doi:10.1007/s00705-008-0278-4 Cited in: PubMed; PMID 19066710.
15. Benkő M, Brandt CR, Bryant NA, Dastjerdi A, Davison AJ, Depledge DP, Doszpoly A, Gatherer D, Gompels UA, Hartley CA, Inoue N, Jarosinski KW, Kaul R, Lacoste V, Norberg P, Origi FC, Orton RJ, Pellett PE, Schmid DS, Spatz SJ, Stewart JP, Szpara ML, Trimpert J, Vaz P, Waltzek TB. Abolish 6 species and rename 1 family, 4 genera and 124 species in the order Herpesvirales [Internet]. 2022 [cited 2024 Jan 15]. Available from:  
[https://ictv.global/ictv/proposals/2022.001D.Herpesvirales\\_1renfam\\_4rengen\\_124rensp\\_6absp.zip](https://ictv.global/ictv/proposals/2022.001D.Herpesvirales_1renfam_4rengen_124rensp_6absp.zip)
16. Gatherer D, Depledge DP, Hartley CA, Szpara ML, Vaz PK, Benkő M, Brandt CR, Bryant NA, Dastjerdi A, Doszpoly A, Gompels UA, Inoue N, Jarosinski KW, Kaul R, Lacoste V, Norberg P, Origi FC, Orton RJ, Pellett PE, Schmid DS, Spatz SJ, Stewart JP, Trimpert J, Waltzek TB, Davison AJ. ICTV Virus Taxonomy Profile: Herpesviridae 2021. Journal of General Virology.

- 2021;102(10):1673. doi:10.1099/jgv.0.001673 Cited in: PubMed; PMID 34704922.
17. World Health Organization. COVID-19 deaths | WHO COVID-19 dashboard [Internet]. 2024 [updated 2024 May 1; cited 2024 May 3]. Available from: <https://data.who.int/dashboards/covid19/deaths>
  18. Cantan B, Luyt C-E, Martin-Loeches I. Influenza Infections and Emergent Viral Infections in Intensive Care Unit. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*. 2019;40(4):488–97. doi:10.1055/s-0039-1693497 Cited in: PubMed; PMID 31585475.
  19. Bruynseels P, Jorens PG, Demey HE, Goossens H, Pattyn SR, Elseviers MM, Weyler J, Bossaert LL, Mentens Y, Ieven M. Herpes simplex virus in the respiratory tract of critical care patients: a prospective study. *Lancet*. 2003;362(9395):1536–41. doi:10.1016/S0140-6736(03)14740-X Cited in: PubMed; PMID 14615108.
  20. Wang H, He H. The role of high load herpes simplex virus in patients with mechanical ventilation: a real hospital acquired viral lung infection needs antiviral therapy? *Crit Care*. 2020;24(1):140. doi:10.1186/s13054-020-2815-9 Cited in: PubMed; PMID 32264973.
  21. Schuierer L, Gebhard M, Ruf H-G, Jaschinski U, Berghaus TM, Wittmann M, Braun G, Busch DH, Hoffmann R. Impact of acyclovir use on survival of patients with ventilator-associated pneumonia and high load herpes simplex virus replication. *Crit Care*. 2020;24(1):12. doi:10.1186/s13054-019-2701-5 Cited in: PubMed; PMID 31924246.
  22. Acyclovir in Mechanically Ventilated Patients With Pneumonia and HSV-1 in BAL - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. 2024 [updated 2024 Mar 24; cited 2024 Mar 24]. Available from: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06134492>
  23. RKI - Coronavirus SARS-CoV-2 - SARS-CoV-2: Virologische Basisdaten sowie Virusvarianten im Zeitraum von 2020 - 2022 [Internet]. 2024 [updated 2024 Apr 16; cited 2024 Apr 16]. Available from: [https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges\\_Coronavirus/Virologische\\_Basisdaten.html](https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Virologische_Basisdaten.html)

24. datadot. COVID-19 deaths | WHO COVID-19 dashboard [Internet]. 2024 [updated 2024 May 1; cited 2024 May 3]. Available from: <https://data.who.int/dashboards/covid19/deaths>
25. Graham RL, Baric RS. Recombination, reservoirs, and the modular spike: mechanisms of coronavirus cross-species transmission. *Journal of Virology*. 2010;84(7):3134–46. doi:10.1128/JVI.01394-09 Cited in: PubMed; PMID 19906932.
26. Guan Y, Zheng BJ, He YQ, Liu XL, Zhuang ZX, Cheung CL, Luo SW, Li PH, Zhang LJ, Guan YJ, Butt KM, Wong KL, Chan KW, Lim W, Shortridge KF, Yuen KY, Peiris JSM, Poon LLM. Isolation and characterization of viruses related to the SARS coronavirus from animals in southern China. *Science*. 2003;302(5643):276–8. doi:10.1126/science.1087139 Cited in: PubMed; PMID 12958366.
27. Cui J, Li F, Shi Z-L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nature Reviews. Microbiology*. 2019;17(3):181–92. doi:10.1038/s41579-018-0118-9 Cited in: PubMed; PMID 30531947.
28. Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Methods Mol Biol*. 2015;12821–23. doi:10.1007/978-1-4939-2438-7\_1 Cited in: PubMed; PMID 25720466.
29. Schoeman D, Fielding BC. Coronavirus envelope protein: current knowledge. *Virology Journal*. 2019;16(1):69. doi:10.1186/s12985-019-1182-0 Cited in: PubMed; PMID 31133031.
30. Taxon Details | ICTV [Internet]. 2024 [updated 2024 Apr 16; cited 2024 Apr 16]. Available from: [https://ictv.global/taxonomy/taxondetails?taxnode\\_id=202206129&taxon\\_name=Sarbecovirus](https://ictv.global/taxonomy/taxondetails?taxnode_id=202206129&taxon_name=Sarbecovirus)
31. Alexander E. Gorbalenya, Mart Krupovic, Stuart Siddell, Arvind Varsani, Jens H. Kuhn. Riboviria: establishing a single taxon that comprises RNA viruses at the basal rank of virus taxonomy [Internet]. 2017 [cited 2024 Apr 16]. Available from: <https://ictv.global/ictv/proposals/2017.006G.A.v3.Riboviria.zip>
32. Vries AAF de, Horzinek MC, Rottier PJM, Groot RJ de. The Genome Organization of the Nidovirales: Similarities and Differences between Arteri-

- Toro-, and Coronaviruses. *Seminars in Virology*. 1997;8(1):33–47. doi:10.1006/smvy.1997.0104 Cited in: PubMed; PMID 32288441.
33. *Virology: Coronaviruses*. *Nature*. 1968;220(5168):650. doi:10.1038/220650b0
  34. Family: Coronaviridae | ICTV [Internet]. 2024 [updated 2024 Apr 16; cited 2024 Apr 16]. Available from: <https://ictv.global/report/chapter/coronaviridae/coronaviridae>
  35. Genus: Betacoronavirus | ICTV [Internet]. 2024 [updated 2024 Apr 16; cited 2024 Apr 16]. Available from: <https://ictv.global/report/chapter/coronaviridae/coronaviridae/betacoronavirus>
  36. Schubert K, Karousis ED, Jomaa A, Scaiola A, Echeverria B, Gurzeler L-A, Leibundgut M, Thiel V, Mühlemann O, Ban N. SARS-CoV-2 Nsp1 binds the ribosomal mRNA channel to inhibit translation. *Nat Struct Mol Biol*. 2020;27(10):959–66. doi:10.1038/s41594-020-0511-8 Cited in: PubMed; PMID 32908316.
  37. Whitley E, Ball J. Statistics review 1: presenting and summarising data. *Crit Care*. 2002;6(1):66–71. doi:10.1186/cc1455 Cited in: PubMed; PMID 11940268.
  38. Whitley E, Ball J. Statistics review 6: Nonparametric methods. *Crit Care*. 2002;6(6):509–13. doi:10.1186/cc1820 Cited in: PubMed; PMID 12493072.
  39. Bland JM, Altman DG. The logrank test. *BMJ*. 2004;328(7447):1073. doi:10.1136/bmj.328.7447.1073 Cited in: PubMed; PMID 15117797.
  40. Whitley E, Ball J. Statistics review 3: hypothesis testing and P values. *Crit Care*. 2002;6(3):222–5. doi:10.1186/cc1493 Cited in: PubMed; PMID 12133182.
  41. Institut für Mikrobiologie und Hygiene Regensburg. Qualitätsmanagement - Institut für Mikrobiologie und Hygiene Regensburg [Internet]. 2023 [updated 2023 Sep 11; cited 2024 Mar 9]. Available from: <https://imhr.de/qualitaetsmanagement/>
  42. Xu R, Zhou Y, Cai L, Wang L, Han J, Yang X, Chen J, Ma C, Shen L. Co-reactivation of the human herpesvirus alpha subfamily (herpes simplex virus-1 and varicella zoster virus) in a critically ill patient with COVID-19. *The British*

- journal of dermatology. 2020;183(6):1145–7. doi:10.1111/bjd.19484 Cited in: PubMed; PMID 32790074.
43. Katz J, Yue S, Xue W. Herpes simplex and herpes zoster viruses in COVID-19 patients. *Irish journal of medical science*. 2022;191(3):1093–7. doi:10.1007/s11845-021-02714-z Cited in: PubMed; PMID 34247308.
  44. Giacobbe DR, Di Bella S, Lovecchio A, Ball L, Maria A de, Vena A, Bruzzone B, Icardi G, Pelosi P, Luzzati R, Bassetti M. Herpes Simplex Virus 1 (HSV-1) Reactivation in Critically Ill COVID-19 Patients: A Brief Narrative Review. *Infectious Diseases and Therapy*. 2022;11(5):1779–91. doi:10.1007/s40121-022-00674-0 Cited in: PubMed; PMID 35913679.
  45. Le Balc'h P, Pinceaux K, Pronier C, Seguin P, Tadié J-M, Reizine F. Herpes simplex virus and cytomegalovirus reactivations among severe COVID-19 patients. *Crit Care*. 2020;24(1):530. doi:10.1186/s13054-020-03252-3 Cited in: PubMed; PMID 32859241.
  46. Franceschini E, Cozzi-Lepri A, Santoro A, Bacca E, Lancellotti G, Menozzi M, Gennari W, Meschiari M, Bedini A, Orlando G, Puzzolante C, Digaetano M, Milic J, Codeluppi M, Pecorari M, Carli F, Cuomo G, Alfano G, Corradi L, Tonelli R, Maria N de, Busani S, Biagioni E, Coloretti I, Guaraldi G, Sarti M, Luppi M, Clini E, Girardis M, Gyssens IC, Mussini C. Herpes Simplex Virus Re-Activation in Patients with SARS-CoV-2 Pneumonia: A Prospective, Observational Study. *Microorganisms*. 2021;9(9). doi:10.3390/microorganisms9091896 Cited in: PubMed; PMID 34576791.
  47. Meyer A, Buetti N, Houhou-Fidouh N, Patrier J, Abdel-Nabey M, Jaquet P, Presente S, Girard T, Sayagh F, Ruckly S, Wicky P-H, Montmollin E de, Bouadma L, Sonnevile R, Descamps D, Timsit J-F. HSV-1 reactivation is associated with an increased risk of mortality and pneumonia in critically ill COVID-19 patients. *Crit Care*. 2021;25(1):417. doi:10.1186/s13054-021-03843-8 Cited in: PubMed; PMID 34872611.
  48. Saade A, Moratelli G, Azoulay E, Darmon M. Herpesvirus reactivation during severe COVID-19 and high rate of immune defect. *Infectious Diseases Now*. 2021;51(8):676–9. doi:10.1016/j.idnow.2021.07.005 Cited in: PubMed; PMID 34332165.

49. Seeßle J, Hippchen T, Schnitzler P, Gsenger J, Giese T, Merle U. High rate of HSV-1 reactivation in invasively ventilated COVID-19 patients: Immunological findings. *PLoS ONE*. 2021;16(7):e0254129. doi:10.1371/journal.pone.0254129 Cited in: PubMed; PMID 34197543.
50. Giacobbe DR, Di Bella S, Dettori S, Brucci G, Zerbato V, Pol R, Segat L, D'Agaro P, Roman-Pognuz E, Friso F, Principe L, Lucangelo U, Ball L, Robba C, Battaglini D, Maria A de, Brunetti I, Patroniti N, Briano F, Bruzzone B, Guarona G, Magnasco L, Dentone C, Icardi G, Pelosi P, Luzzati R, Bassetti M. Reactivation of Herpes Simplex Virus Type 1 (HSV-1) Detected on Bronchoalveolar Lavage Fluid (BALF) Samples in Critically Ill COVID-19 Patients Undergoing Invasive Mechanical Ventilation: Preliminary Results from Two Italian Centers. *Microorganisms*. 2022;10(2). doi:10.3390/microorganisms10020362 Cited in: PubMed; PMID 35208817.
51. Fuest KE, Erber J, Berg-Johnson W, Heim M, Hoffmann D, Kapfer B, Kriescher S, Ulm B, Schmid RM, Rasch S, Lahmer T. Risk factors for Herpes simplex virus (HSV) and Cytomegalovirus (CMV) infections in critically-ill COVID-19 patients. *Multidisciplinary Respiratory Medicine*. 2022;17(1):815. doi:10.4081/mrm.2022.815 Cited in: PubMed; PMID 35340709.
52. Pérez-Pedrero Sánchez-Belmonte MJ, Sánchez-Casado M, Moran Gallego FJ, Piza Pinilla R, Gomez Hernando C, Paredes Borrachero I. Herpes simplex virus type 1 (HSV-1) over-infection in patients with acute respiratory distress syndrome secondary to COVID-19 pneumonia: Impact on mortality. *Medicina Clinica (English Ed.)*. 2023;160(2):66–70. doi:10.1016/j.medcle.2022.04.019 Cited in: PubMed; PMID 36590241.
53. Vos N de, van Hoovels L, Vankeerberghen A, van Vaerenbergh K, Boel A, Demeyer I, Creemers L, Beenhouwer H de. Monitoring of herpes simplex virus in the lower respiratory tract of critically ill patients using real-time PCR: a prospective study. *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2009;15(4):358–63. doi:10.1111/j.1469-0691.2009.02704.x Cited in: PubMed; PMID 19260875.
54. Luyt C-E, Combes A, Deback C, Aubriot-Lorton M-H, Nieszkowska A, Trouillet J-L, Capron F, Agut H, Gibert C, Chastre J. Herpes simplex virus

- lung infection in patients undergoing prolonged mechanical ventilation. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2007;175(9):935–42. doi:10.1164/rccm.200609-1322OC Cited in: PubMed; PMID 17234903.
55. Pica F, Ciotti M, Maurici M, Buè C, Nardi P, Lucà G, Moroni G, Rogliani P, Perno CF, Volpi A. Clinical features and outcome of hospitalized patients with HSV-1 DNA in the lower respiratory tract. *The new microbiologica* [Internet]. 2017;40(2):107–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28368075/> Cited in: PubMed; PMID 28368075.
  56. Linssen CFM, Jacobs JA, Stelma FF, van Mook WNKA, Terporten P, Vink C, Drent M, Bruggeman CA, Smismans A. Herpes simplex virus load in bronchoalveolar lavage fluid is related to poor outcome in critically ill patients. *Intensive Care Med*. 2008;34(12):2202–9. doi:10.1007/s00134-008-1231-4 Cited in: PubMed; PMID 18679655.
  57. Tuxen DV, Wilson JW, Cade JF. Prevention of lower respiratory herpes simplex virus infection with acyclovir in patients with the adult respiratory distress syndrome. *The American review of respiratory disease*. 1987;136(2):402–5. doi:10.1164/ajrccm/136.2.402 Cited in: PubMed; PMID 3039882.
  58. Luyt C-E, Forel J-M, Hajage D, Jaber S, Cayot-Constantin S, Rimmelé T, Coupez E, Lu Q, Diallo MH, Penot-Ragon C, Clavel M, Schwebel C, Timsit J-F, Bedos J-P, Hauw-Berlemont C, Bourenne J, Mayaux J, Lefrant J-Y, Mira J-P, Combes A, Wolff M, Chastre J, Papazian L. Acyclovir for Mechanically Ventilated Patients With Herpes Simplex Virus Oropharyngeal Reactivation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA internal medicine*. 2020;180(2):263–72. doi:10.1001/jamainternmed.2019.5713 Cited in: PubMed; PMID 31841577.
  59. Statistisches Bundesamt. Junge Männer in der Überzahl: Bei den 18- bis 29-Jährigen kommen im Schnitt 1 086 Männer auf 1 000 Frauen [Internet]. 2023 [updated 2023 Nov 14; cited 2024 Apr 18]. Available from: [https://www.destatis.de/DE/Presse/Pressemitteilungen/Zahl-der-Woche/2023/PD23\\_46\\_p002.html](https://www.destatis.de/DE/Presse/Pressemitteilungen/Zahl-der-Woche/2023/PD23_46_p002.html)

60. Doerre A, Doblhammer G. The influence of gender on COVID-19 infections and mortality in Germany: Insights from age- and gender-specific modeling of contact rates, infections, and deaths in the early phase of the pandemic. *PLOS ONE*. 2022;17(5):e0268119. doi:10.1371/journal.pone.0268119 Cited in: PubMed; PMID 35522614.
61. Reyes LF, Murthy S, Garcia-Gallo E, Merson L, Ibáñez-Prada ED, Rello J, Fuentes YV, Martin-Loeches I, Bozza F, Duque S, Taccone FS, Fowler RA, Kartsonaki C, Gonçalves BP, Citarella BW, Aryal D, Burhan E, Cummings MJ, Delmas C, Diaz R, Figueiredo-Mello C, Hashmi M, Panda PK, Jiménez MP, Rincon DFB, Thomson D, Nichol A, Marshall JC, Olliaro PL. Respiratory support in patients with severe COVID-19 in the International Severe Acute Respiratory and Emerging Infection (ISARIC) COVID-19 study: a prospective, multinational, observational study. *Crit Care*. 2022;26(1):276. doi:10.1186/s13054-022-04155-1 Cited in: PubMed; PMID 36100904.
62. Kartsonaki C, Baillie JK, Barrio NG, Baruch J, Beane A, Blumberg L, Bozza F, Broadley T, Burrell A, Carson G, Citarella BW, Dagens A, Dankwa EA, Donnelly CA, Dunning J, Elotmani L, Escher M, Farshait N, Goffard J-C, Gonçalves BP, Hall M, Hashmi M, Sim Lim Heng B, Ho A, Jassat W, Pedrera Jiménez M, Laouenan C, Lissauer S, Martin-Loeches I, Mentré F, Merson L, Morton B, Munblit D, Nekliudov NA, Nichol AD, Singh Oinam BC, Ong D, Panda PK, Petrovic M, Pritchard MG, Ramakrishnan N, Ramos GV, Roger C, Sandulescu O, Semple MG, Sharma P, Sigfrid L, Somers EC, Streinu-Cercel A, Taccone F, Vecham PK, Kumar Tirupakuzhi Vijayaraghavan B, Wei J, Wils E-J, Ci Wong X, Horby P, Rojek A, Olliaro PL. Characteristics and outcomes of an international cohort of 600 000 hospitalized patients with COVID-19. *International Journal of Epidemiology*. 2023;52(2):355–76. doi:10.1093/ije/dyad012 Cited in: PubMed; PMID 36850054.
63. Peltan ID, Caldwell E, Admon AJ, Attia EF, Gundel SJ, Mathews KS, Nagrebetsky A, Sahetya SK, Ulysse C, Brown SM, Chang SY, Goodwin AJ, Hope AA, Iwashyna TJ, Johnson NJ, Lanspa MJ, Richardson LD, Vranas KC, Angus DC, Baron RM, Haaland BA, Hayden DL, Thompson BT, Rice TW, Hough CL. Characteristics and Outcomes of US Patients Hospitalized With COVID-19. *American journal of critical care: an official publication, American*

- Association of Critical-Care Nurses. 2022;31(2):146–57.  
doi:10.4037/ajcc2022549 Cited in: PubMed; PMID 34709373.
64. Cohen JF, Korevaar DA, Matczak S, Chalumeau M, Allali S, Toubiana J. COVID-19-Related Fatalities and Intensive-Care-Unit Admissions by Age Groups in Europe: A Meta-Analysis. *Front. Med.* 2020;7560685.  
doi:10.3389/fmed.2020.560685 Cited in: PubMed; PMID 33521004.
65. DIVI Intensivregister [Internet]. 2024 [updated 2024 Apr 17; cited 2024 Apr 18]. Available from: <https://www.intensivregister.de/#!/aktuelle-lage/altersstruktur>
66. Zierle-Ghosh A, Jan A. StatPearls: Physiology, Body Mass Index [Internet]. 2024. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30571077/> Cited in: PubMed; PMID 30571077.
67. Bayerisches Landesamt für Statistik. Bayern in Zahlen. *Fachzeitschrift für Statistik.* 2022;Jahrgang 153. (76.)35–7.
68. Kompaniyets L, Goodman AB, Belay B, Freedman DS, Sucusky MS, Lange SJ, Gundlapalli AV, Boehmer TK, Blanck HM. Body Mass Index and Risk for COVID-19-Related Hospitalization, Intensive Care Unit Admission, Invasive Mechanical Ventilation, and Death - United States, March-December 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2021;70(10):355–61.  
doi:10.15585/mmwr.mm7010e4 Cited in: PubMed; PMID 33705371.
69. Vincent JL, de MA, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM, Sprung CL, Colardyn F, Blecher S. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on "sepsis-related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine. *Critical care medicine.* 1998;26(11). doi:10.1097/00003246-199811000-00016 Cited in: PubMed; PMID 9824069.
70. Horovitz JH, Carrico CJ, Shires GT. Pulmonary response to major injury. *Arch Surg.* 1974;108(3):349–55. doi:10.1001/archsurg.1974.01350270079014 Cited in: PubMed; PMID 4813333.
71. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, Camporota L, Slutsky AS. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin

- Definition. JAMA. 2012;307(23):2526–33. doi:10.1001/jama.2012.5669 Cited in: PubMed; PMID 22797452.
72. Neuhauser H, Kuhnert R, Born S. 12-Monats-Prävalenz von Bluthochdruck in Deutschland. Journal of Health Monitoring. 2017. doi:10.17886/RKI-GBE-2017-007
  73. Heidemann C, Scheidt-Nave C. Prävalenz, Inzidenz und Mortalität von Diabetes mellitus bei Erwachsenen in Deutschland – Bestandsaufnahme zur Diabetes-Surveillance. Journal of Health Monitoring. 2017. doi:10.17886/RKI-GBE-2017-050
  74. Fishman JA. Infection in solid-organ transplant recipients. N Engl J Med. 2007;357(25):2601–14. doi:10.1056/NEJMra064928 Cited in: PubMed; PMID 18094380.
  75. Hoste EAJ, Bagshaw SM, Bellomo R, Cely CM, Colman R, Cruz DN, Edipidis K, Forni LG, Gomersall CD, Govil D, Honoré PM, Joannes-Boyau O, Joannidis M, Korhonen A-M, Lavrentieva A, Mehta RL, Palevsky P, Roessler E, Ronco C, Uchino S, Vazquez JA, Vidal Andrade E, Webb S, Kellum JA. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. Intensive Care Med. 2015;41(8):1411–23. doi:10.1007/s00134-015-3934-7 Cited in: PubMed; PMID 26162677.
  76. Braun F, Lütgehetmann M, Pfefferle S, Wong MN, Carsten A, Lindenmeyer MT, Nörz D, Heinrich F, Meißner K, Wichmann D, Kluge S, Gross O, Pueschel K, Schröder AS, Edler C, Aepfelbacher M, Puelles VG, Huber TB. SARS-CoV-2 renal tropism associates with acute kidney injury. Lancet. 2020;396(10251):597–8. doi:10.1016/S0140-6736(20)31759-1 Cited in: PubMed; PMID 32818439.
  77. Forbes H, Warne B, Doelken L, Brenner N, Waterboer T, Luben R, Wareham NJ, Warren-Gash C, Gkrania-Klotsas E. Risk factors for herpes simplex virus type-1 infection and reactivation: Cross-sectional studies among EPIC-Norfolk participants. PLOS ONE. 2019;14(5):e0215553. doi:10.1371/journal.pone.0215553 Cited in: PubMed; PMID 31071098.
  78. Hemmersbach-Miller M, Duronville J, Sethi S, Miller SE, Howell DN, Henshaw N, Alexander BD, Roberts JK. Hemorrhagic Herpes Simplex Virus Type 1 Nephritis: An Unusual Cause of Acute Allograft Dysfunction. American journal

of transplantation: official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons. 2017;17(1):287–91. doi:10.1111/ajt.14022 Cited in: PubMed; PMID 27545820.

79. Ryan L, Heed A, Foster J, Valappil M, Schmid ML, Duncan CJA. Acute kidney injury (AKI) associated with intravenous aciclovir in adults: Incidence and risk factors in clinical practice. *Int J Infect Dis*. 2018;7497–9. doi:10.1016/j.ijid.2018.07.002 Cited in: PubMed; PMID 30048817.
80. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care*. 2004;8(4):R204-12. doi:10.1186/cc2872 Cited in: PubMed; PMID 15312219.
81. Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, Staplin N, Brightling C, Ustianowski A, Elmahi E, Prudon B, Green C, Felton T, Chadwick D, Rege K, Fegan C, Chappell LC, Faust SN, Jaki T, Jeffery K, Montgomery A, Rowan K, Juszczak E, Baillie JK, Haynes R, Landray MJ. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384(8):693–704. doi:10.1056/NEJMoa2021436 Cited in: PubMed; PMID 32678530.
82. Yang Z-G, Lei X-L, Li X-L. Early application of low-dose glucocorticoid improves acute respiratory distress syndrome: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2017;13(4):1215–24. doi:10.3892/etm.2017.4154 Cited in: PubMed; PMID 28413460.
83. Pitre T, Kawano-Dourado L, Kachkovski GV, Leung D, Leung G, Desai K, Zhai C, Adams W, Funke-Chambour M, Kreuter M, Stewart I, Ryerson CJ, Jenkins G, Zeraatkar D. Systemic corticosteroids in fibrotic lung disease: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open Respiratory Research*. 2023;10(1). doi:10.1136/bmjresp-2023-002008 Cited in: PubMed; PMID 38160015.
84. Seksik P, Gozlan J, Guitton C, Galula G, Maury E, Offenstadt G. Fatal herpetic hepatitis in adult following short corticotherapy: a case report. *Intensive care medicine*. 1999;25(4):415–7. doi:10.1007/s001340050869 Cited in: PubMed; PMID 10342519.

85. Heininger A, Haeberle H, Fischer I, Beck R, Riessen R, Rohde F, Meisner C, Jahn G, Koenigsrainer A, Unertl K, Hamprecht K. Cytomegalovirus reactivation and associated outcome of critically ill patients with severe sepsis. *Crit Care*. 2011;15(2):R77. doi:10.1186/cc10069 Cited in: PubMed; PMID 21362193.
86. Müller L v., Klemm A, Weiss M, Schneider M, Suger-Wiedeck H, Durmus N, Hampf W, Mertens T. Active cytomegalovirus infection in patients with septic shock. *Emerg Infect Dis*. 2006;12(10):1517–22. doi:10.3201/eid1210.060411 Cited in: PubMed; PMID 17176565.
87. Naendrup J-H, Garcia Borrega J, Eichenauer DA, Shimabukuro-Vornhagen A, Kochanek M, Böll B. Reactivation of EBV and CMV in Severe COVID-19-Epiphomena or Trigger of Hyperinflammation in Need of Treatment? A Large Case Series of Critically ill Patients. *Journal of Intensive Care Medicine*. 2022;37(9):1152–8. doi:10.1177/08850666211053990 Cited in: PubMed; PMID 34791940.

## Danksagung

Ich danke meinem Doktorvater Herrn PD Dr. Martin Kees für die Betreuung und Unterstützung während der Entstehung dieser Arbeit. Insbesondere für die zahlreichen, immer wohlwollenden Kommentare und Anregungen.

Mein besonderer Dank gilt auch meiner Familie mit meinen Eltern, Großeltern und meiner Ehefrau Tina, die immer für mich da sind und waren.

## Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet. Insbesondere habe ich nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- bzw. Beratungsdiensten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeit erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation steht. Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Regensburg, den 2. Juli 2024