

1. Hyponatremia in critically ill patients with Covid-19, Version 1, 24.4.2020
2. Die Erkrankung Covid-19, die durch das SARS-CoV-2 verursacht wird ist eine systemische Erkrankung, die zum akuten respiratorischen Distress Syndrom, zum akuten Nierenversagen sowie einer Beteiligung des Magen-Darm-Traktes führen kann. Im Rahmen der Intensivbehandlung schwer betroffener Covid-19 Patienten fällt eine Hyponatriämie auf. Desweiteren scheint der Natriumwert im Serum mit der Krankheitsschwere zu korrelieren. Die Studie erfasst retrospektiv die klinischen Verläufe von 13 schwer kranken Covid-19 Patienten, die auf der Intensivstation behandelt wurden und vergleicht diese mit einer ähnlichen Anzahl an Covid-19 erkrankten Patienten, die auf Normalstation behandelt wurden, sowie Patienten mit einem ARDS anderweitiger Pathogenese. Der Schwerpunkt liegt hierbei auf dem Verlauf der Natriumwerte im Serum, der Erfassung der verabreichten Infusionslösungen, sowie die Korrelation des Natriumwertes mit der Schwere der Erkrankung. Gegenstand der Datenerfassung sind Laborparameter, verabreichte Medikamente und Infusionslösungen, Flüssigkeitsbilanzen sowie Parameter der Urindiagnostik, die im Rahmen der klinischen Behandlung bestimmt worden sind. Ziel ist es, die vorliegende Hyponatriämie in das klinische Bild der Covid-19 Erkrankung einzuordnen und gegebenenfalls Hinweise auf die Pathogenese der Hyponatriämie zu erhalten, sowie einen Beitrag zum Verständnis der Erkrankung zu leisten. Sollte sich eine Korrelation zwischen Natriumwert im Serum und der Krankheitsschwere zeigen, wäre dies ein wertvoller Parameter, der einfach zu erheben und kostengünstig in der Durchführung ist. Dies könnte hilfreich in der Bewertung von Verläufen einer Covid-19 Infektion während der klinischen Behandlung sein.
3. Studienleiter: Prof. Dr. Georg Mols
Beteiligte Wissenschaftler/Mitarbeiter: Dr. Milena Zimmer
Dr. Anne Zink
Dr. Christian Weißer
Dr. Ulrike Vogt
Andrea Michelsen
Prof. Dr. Hans-Joachim Priebe

Finanzierung: Eigenmittel
4. Wissenschaftlicher Hintergrund: Da es sich bei der Infektion durch das SARS-CoV-2 Virus und dem klinischen Bild einer COVID-19 Infektion um eine neue Erkrankung handelt unterliegt die Datenlage einem ständigen Zufluss neuer Erkenntnisse über den Verlauf der Erkrankung. Bei der Behandlung kritisch kranker Patienten mit COVID-19 auf unserer Intensivstation fallen erhöhte Natriumwerte im Serum auf, die bisher in der verfügbaren Literatur nicht beschrieben sind. Vorhandene Fallberichte (1, 2) beschreiben das Auftreten einer Hyponatriämie zu Beginn der Erkrankung, gehen jedoch nicht auf den Natriumwert im Verlauf der Erkrankung ein. Die in den genannten Fallberichten beschriebene Hyponatriämie zeigt sich auch bei unseren Patienten zu Beginn der Erkrankung. Bei Patienten mit schwerem Verlauf der COVID-19 Infektion, der eine Behandlung auf der Intensivstation notwendig macht, zeigt sich eine deutliche Hyponatriämie, die mit der Krankheitsschwere zu korrelieren scheint.

- 1) Hong, Xu-wei, et al. "Analysis of early renal injury in COVID-19 and diagnostic value of multi-index combined detection." *medRxiv* (2020).
- 2) Lippi, Giuseppe, Andrew Michael South, and Brandon Michael Henry. "ANNALS EXPRESS: Electrolyte Imbalances in Patients with Severe Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)." *Annals of Clinical Biochemistry* (2020): 0004563220922255.

5. Projektziele

Das Ziel ist es, die im Rahmen der Intensivbehandlung schwer erkrankter Covid-19 Patienten auftretende Hypernatriämie zu untersuchen, zu klassifizieren und Hinweise auf die Pathogenese zu erhalten.

6. Zielgrößen: Primärer Endpunkt: Absolutwerte und Dynamik des Natriumwertes bei schweren vs milden COVID-19 Verläufen vs. ARDS anderer Ursache
Sekundärer Endpunkt: Klassifizierung der Hypernatriämie

7. Studienpopulation:

3 Gruppen:

- Patienten mit ARDS im Rahmen einer Covid-19 Infektion und Behandlung auf der Intensivstation (n=13)
- Patienten mit Covid-19 Infektion und Behandlung auf Normalstation (n=13)
- Patienten mit ARDS anderweitiger Pathogenese (n=13)

Einschlusskriterien:

- Gruppe 1 (COVID Patienten mit schweren Verläufen): SARS-CoV-2 PCR positiv; respiratorische Symptomatik mit akutem Beginn; beatmet; bilaterale diffuse Infiltrate in der bildgebenden Diagnostik; interstitielles Ödem, das nicht durch kardiale Ursachen erklärt ist; $paO_2/FiO_2 < 300$ mmHg
- Gruppe 2 (COVID Patienten mit milden Verläufen): SARS-CoV-2 PCR positiv, Behandlung auf peripherer Station, ohne Beatmung
- Gruppe 3 (Patienten mit ARDS anderer Ursache): respiratorische Symptomatik mit akutem Beginn; beatmet; bilaterale diffuse Infiltrate in der bildgebenden Diagnostik; interstitielles Ödem, das nicht durch kardiale Ursachen erklärt ist; $paO_2/FiO_2 < 300$ mmHg (historische Kontrolle)

Ausschlusskriterien:

- Gruppe 1&2: SARS-CoV-2 PCR wiederholt negativ
- alle Gruppen: vorbestehende dialysepflichtige Niereninsuffizienz

Erfassungszeitraum: 25.03.2020-31.5.2020

Patientenzahl: 39

8. Methodik und Durchführung:

- a. Monozentrisch
- b. Da lediglich bereits bei der klinischen Behandlung bestimmte Laborparameter analysiert werden und sofort bei Datenerfassung eine nicht-rückverfolgbare Anonymisierung erfolgt, sind Aufklärung und Einwilligung nicht erforderlich. Sie wären wegen der

Zugangsbeschränkungen im Klinikum auch nicht möglich. Schließlich kann die Einwilligung zur Nutzung der Labordaten nicht telefonisch bei (inzwischen entlassenen) Patienten oder ihren Betreuern erfolgen, weil der persönliche Kontakt dafür unabdingbar ist. Die Studie ist rein retrospektiv, die erhobenen Daten sind ausschliesslich Werte und Parameter, die aus der erfolgten Behandlung gewonnen werden. Die Erhebung der Daten wirkt sich nicht auf die bereits abgeschlossene Behandlung der Patienten aus.

- c. Datenquellen: Patientenakte, Laborparameter, Pflegedokumentation
 - d. Datenerfassung durch Dr. M. Zimmer, Dr. A. Zink, Dr.C. Weißer, Dr. U. Vogt
 - e. Natriumwert im Serum und Urin, Chloridwert im Serum, Kaliumwert im Serum und Urin, Osmolarität im Serum und Urin, Harnstoff und Glucose im Serum und Urin, Menge und Art infundierter Lösungen, Art und Menge verabreichter Medikamente, Menge des verabreichten Natriums als Absolutwert, Kreatinin im Serum und Urin, glomeruläre Filtrationsrate, Protein im Urin
9. Biometrie: auf Grund der geringen Patientenzahl und der teilweise schwierigen Datenerhebung bei unterschiedlicher Erhebung der ursprünglichen diagnostischen Parameter (nicht alle Parameter wurden bei allen Patienten erhoben) hat die Studie einen deskriptiven Schwerpunkt. Eine statistische Auswertung ist vorraussichtlich nicht aussagekräftig.
10. Datenmanagement und Datenschutz:

Die Daten mit Hilfe der klinikinternen EDV erfasst und auf klinikeigenen Servern gespeichert. Die Gewährleistung der Datensicherheit erfolgt somit nach klinikinternen Vorgaben und wird analog dem Umgang mit anderen Patientendaten durchgeführt. Die Erhebung der Daten erfolgt anonymisiert, die Speicherung ist in anonymisierter Form für mindestens 10 Jahre geplant.

11. Unterschriften:

Studienleiter Prof. Dr. G. Mols



Prof. Dr. med. Georg Mols
georg.mols@ortenau-klinikum.de
anaesthesie.lah@ortenau-klinikum.de
Tel.: 07821 932651
Fax: 07821 932066

Antragstellerin Dr. M. Zimmer

