

**COVID-19 mit intensivpflichtigem Verlauf:
Dexamethason und sein Einfluss auf das
bakterielle / fungale Pathogen-Profil**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

Finja Timmen

aus Bielefeld

2024

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: PD Dr. med. Selcuk Tasci
2. Gutachter: Prof. Dr. med. Jürgen Rockstroh

Tag der Mündlichen Prüfung: 17.07.2024

Aus der Klinik für Innere Medizin – Pneumologie, Schlaf- und Beatmungsmedizin Helios
Klinikum Siegburg
Chefarzt: PD Dr. med. Selcuk Tasci

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	4
1. Deutsche Zusammenfassung	6
1.1 Einleitung	6
1.2 Material und Methoden	10
1.3 Ergebnisse	12
1.4 Diskussion	21
1.5 Zusammenfassung	27
1.6 Literaturverzeichnis der deutschen Zusammenfassung	28
2. Veröffentlichung	32
Abstract	32
Introduction	32
Materials and Methods	33
Results	34
Discussion	38
Conclusion	40
References	41
3. Danksagung	43

Abkürzungsverzeichnis

ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
BS	Blood Stream Samples
DexaTH	Dexamethason-Therapie
ECI	Elixhauser Comorbidity Index
ECMO	Extrakorporale Membranoxygenierung
FiO ₂	Inspiratorische Sauerstofffraktion
GLMM	Generalisierte Lineare gemischte Modelle
HAP	Hospital Acquired Pneumonia
iNOK	Intranetbasierte Erfassung von nosokomialen und mitgebrachten multi-/panresistenten und weiteren infektionsrelevanten Erregern
INVECMO	Invasive Ventilation/Extrakorporale Membranoxygenierung
IQR	Interquartilsabstand
KI	Konfidenzintervall
LFHFNIV	Low Flow/ High Flow/ Nicht Invasive Ventilation
MOV	Multiorganversagen
NIV	Nicht-invasive Ventilation
OR	Odds Ratio
PCR- Abstrich	Polymerase-Kettenreaktion Abstrich
p.o.	Per os
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie

RS	Respiratory Tract Samples
SARS-CoV-2	Severe Acute Respiratory Syndrome Corona Virus-2
SOFA Score	Sepsis-related Organ Failure Assessment Score
VAP	Ventilator Associated Pneumonia

1. Deutsche Zusammenfassung

1.1 Einleitung

Das erstmalig im Dezember 2019 in Wuhan, China nachgewiesene RNA-Virus Severe Acute Respiratory Syndrome Corona Virus-2 (SARS-CoV-2) mit der Erkrankung COVID-19 hat sich innerhalb kürzester Zeit zu einer globalen Pandemie ausgebreitet.

Weltweit führte es seit der Erstaufzeichnung bis zum 01.05.2023 zu über 6,8 Millionen Todesfällen und belastete in seiner Prävalenz (> 687 Millionen bestätigte weltweite SARS-CoV-2 Infektionen) und aufgrund von hohem therapeutischen und intensivmedizinischen Aufwand die Gesundheitssysteme sowie die Staaten der Welt massiv (Statista 2023).

Typische klinische Erstsymptome der COVID-19 Infektion sind Fieber, Husten, Myalgien und Dyspnoe. Die Krankheitsschwere variiert von asymptomatisch über mild bis schwer und steigt mit höherem Lebensalter. Das Virus befällt über das sogenannte Angiotensin-Converting-Enzym-2 vor allem den Respirationstrakt mit dem klinischen Bild der Pneumonie. Daneben bestehen auch extrapulmonale intestinale, intravasale, nephrologische, kardiale und neurologische Organbeteiligungen. Unter Komplikationen fallen insbesondere das Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) mit schwerer respiratorischer Insuffizienz sowie thromboembolische Ereignisse, bakterielle Ko-/Superinfektionen und Multiorganversagen (MOV) (Gupta et al. 2020). Die klinisch komplexen Manifestationen der COVID-19 Infektion mit ihren potentiell hochkomplikativen Verläufen erfordern bei hospitalisierten Patient:innen fortlaufend die Abklärung der intensivmedizinischen Versorgungsnotwendigkeit.

Indikationen für eine intensivmedizinische Therapie ergeben sich angelehnt an vorbestehende Konzepte in der Therapie der Pneumonie und des ARDS aus der S3-Leitlinie bei Zeichen einer zunehmenden respiratorischen Insuffizienz mit einer Atemfrequenz größer als 25-30 pro Minute und Auftreten einer Hypoxämie mit einer Sauerstoffsättigung im Blut niedriger als 90 % unter 2-4 Liter Sauerstoff pro Minute bei nicht vorbestehender Therapie und Dyspnoe. Das intensivmedizinische Therapiekonzept basiert auf mehreren Säulen:

Allgemeinmaßnahmen inklusive kardiorespiratorischem Monitoring, medikamentöser Therapie sowie Oxygenierungsstrategien und Patient:innen-Lagerung (Kluge et al. 2022).

Aufgrund stetiger Erkenntniszunahme über die Pathophysiologie der Erkrankung COVID-19 sowie über die Wirksamkeit von Therapiemaßnahmen ist das therapeutische Procedere seit Pandemiebeginn stetigen Veränderungen und Anpassungen unterworfen. Alle diesbezüglichen Veränderungen unterliegen einer ständigen Re-Evaluation auf evidenzbasierten Grundlagen, welche in großen randomisierten, (Placebo-) kontrollierten Studien (RCT) während der Pandemie erarbeitet wurden. Die Entstehung neuer Virusvarianten und die Etablierung verschiedener Impfstoffe im Laufe der Pandemie haben ebenso zu einer dynamischen Anpassung der Therapiestrategien beigetragen.

Medikamentös etablierten sich über den Pandemieverlauf je nach Krankheitsschwere folgende Schwerpunkte: prophylaktische/therapeutische Antikoagulation, antivirale Therapie, antibakterielle Therapie und die immunmodulatorische Therapie. Monoklonale Antikörper rückten aufgrund dauerhafter Anpassungsnotwendigkeit an die Virusvarianten in den Hintergrund (Kluge et al. 2022).

Antivirale Therapeutika wurden parallel zur Entwicklung von Impfstoffen zum Gegenstand der Forschung. Mit der Erkenntniszunahme über die Pathomechanismen von SARS-CoV-2 wurden Wirkmechanismen und die klinische Effizienz verschiedener antiviraler Medikamente untersucht (Gudima et al. 2023). In Deutschland handelt es sich in der ersten Wahl um die Arzneimittel Nirmatrelvir/Ritonavir und Remdesivir (Fachgruppe COVRIIN rki 2023). Sie dienen auf Empfehlung des Robert Koch Instituts in der Frühphase der COVID-19 Infektion der Abwendung eines schweren Verlaufes.

Ein begleitender Verdacht auf eine bakterielle Ko-/Superinfektion erfordert die unmittelbare Abnahme von Blutkulturen und anderen nach Infektionsverdacht ausgerichteten mikrobiologischen Asservaten. Das diagnostische Vorgehen sowie die empirische und gezielte antibakterielle Therapie nach Antibiogramm ist Leitlinien-orientiert analog zu jeder anderen bisher bekannten Infektion auf der Intensivstation.

Zu den immunmodulatorischen Therapeutika zählen Kortikosteroide, Januskinase-1 Inhibitoren und Interleukin-6 Antagonisten. Kortikosteroide, vor allem Dexamethason 6 mg intravenös (i.v.) oder per os (p.o) für 10 Tage, kommen im Pandemieverlauf frühzeitig seit Juni 2020 zur Anwendung (Horby et al. 2021).

Neben diesen gezielten antiviralen und anti-inflammatorischen Ansätzen beinhaltet die intensivmedizinische Therapie bei schweren COVID-19 Erkrankten insbesondere Konzepte zur Behandlung der resultierenden respiratorischen Insuffizienz. Zu den diesbezüglichen Oxygenierungsstrategien zählen die Low-Flow- und High-Flow-Sauerstofftherapie, die Nicht-invasive Ventilation (NIV) sowie die invasive Ventilation mit der extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO) als maximale Eskalationsstufe. Die Pneumonie- und ARDS-Beatmungskonzepte spiegelnd ist die Spontanatmung belastungsorientiert möglichst lange aufrecht zu erhalten und die jeweils nächste Eskalationsstufe Lungen-protektiv vorzunehmen. Bei der Lungen-protektiven Ventilation ist insbesondere auf das idealgewichtsadaptierte Atemzugvolumen von 4-6 mL/kg Körpergewicht, eine Druckdifferenz <15 mbar zwischen maximalem Inspirationsdruck und unterem Druckniveau und auf eine möglichst niedrige inspiratorische Sauerstofffraktion (FiO₂) zur Vermeidung von freien Sauerstoffradikalen und Resorptionsatelektasen zu achten. Die periodische Bauchlage dient der Ventilations- und Oxygenierungsoptimierung im Sinne der Druckentlastung der Lunge und Atelektasenmobilisierung.

Für das klinische Bild der akuten respiratorischen Insuffizienz wurde im Sommer 2020 die Indikation der Dexamethason-Therapie 6 mg i.v. oder p.o für 10 Tage (DexaTH) festgelegt (Kluge et al. 2022).

Dexamethason hat in seinem Wirkmechanismus als synthetisches, langwirksames Glucocorticoid einen immunsupprimierenden sowie antiphlogistischen und membranstabilisierenden, antiödematösen Effekt. Es hemmt die Prostaglandin-Freisetzung und mildert damit die körpereigene Entzündungskaskade ab. Daneben greift es in den Kohlenhydrat-, Eiweiß- und Fettstoffwechsel ein. Bei COVID-19 soll mit Dexamethason der Hyper-Inflammation, dem Lungenödem und folglich der Aggravation des Krankheitsverlaufes, vor

allem Sepsis und MOV als finale Komplikation, entgegengewirkt werden. Nachteilige Effekte der systemischen Glucocorticoid-Therapie können unter anderem Infektionshäufungen, Elektrolytverschiebungen, gastrointestinale Blutungen, endokrine und vaskuläre Störungen, sowie Hyperglykämie sein (Leopoldt und Alnouri 2016; Wagner et al. 2021).

Patient:innen mit intensivmedizinischer Behandlungsindikation sind für die oben genannten Risiken besonders gefährdet. Die Gefahr einer nosokomialen bakteriellen oder fungalen Ko-/Superinfektion steigt durch intensivmedizinische invasive Verfahren, wie die invasive Lungenventilation und Anlage verschiedener Fremdmaterial-Katheter (z.B. zentraler Venen-Katheter, arterieller Zugang) (Kodde, Timmen et al. 2023). Insbesondere Patient:innen hohen Lebensalters sind aufgrund der Immunseneszenz, die eine Abnahme der Funktionalität des nativen und adaptiven Immunsystems bedeutet, gegenüber diesen Risiken vulnerabel (Großkopf und Simm 2022).

Daneben sind das individuelle Erregerspektrum und die standortspezifische Resistenzlage auf Intensivstationen zu beachten. Hospital Acquired Pneumonia (HAP) und Ventilator-assoziierte Pneumonien (VAP) sind im Behandlungsverlauf mit einer hohen Morbidität und Mortalität assoziiert. Vorrangig sind in Deutschland (multiresistente-) gram-negative Erreger, wie zum Beispiel *E.coli*, *Klebsiella spp.* und *Pseudomonas aeruginosa* von Bedeutung (Jeck et al. 2022).

1.1.1 Fragestellung

Hieraus ergibt sich die Fragestellung dieser Arbeit, wie sich bakterielle/fungale Erregernachweise von intensivpflichtigen COVID-19 Patient:innen verhalten, insbesondere in der Blutstrombahn und in respiratorischen Sekreten als Ausdruck möglicher Ko-/Superinfektionen. Weiterführend stellt sich die Frage, welchen möglichen Einfluss die systemische Therapie mit dem Immunsuppressivum Dexamethason auf das Erregerspektrum hat, ob es Unterschiede in Bezug auf die angewandte Oxygenierungsform gibt und wie es den allgemeinen Krankheitsverlauf der Patient:innen beeinflusst, insbesondere in Bezug auf die Mortalität.

1.2 Material und Methoden

Es handelt sich um eine retrospektive einarmige, multizentrische Studie. Als Grundlage wurde die Helios-spezifische Daten-Plattform „iNOK“ (intranetbasierte Erfassung von nosokomialen und mitgebrachten multi-/panresistenten und weiteren infektionsrelevanten Erregern) genutzt. Hierbei handelt es sich um eine nach dem Infektionsschutzgesetz angelegte Datenbank zum Monitoring verschiedener Pathogene bei hospitalisierten Patient:innen. Mit dem Auftreten von SARS-CoV-2 wurde ein erregerspezifischer selektiver Registerzweig erstellt, der fortlaufend alle Patient:innen mit (mittels PCR-Abstrich) gesicherter COVID-19 Diagnose erfasst.

Für diese Arbeit wurden alle Patient:innen im Alter ≥ 18 Jahre mit einer gesicherten COVID-19 Infektion eingeschlossen. Der Beobachtungszeitraum ging von Februar 2020 bis einschließlich März 2021. Weiteres Einschlusskriterium war ein verzeichneter intensivstationärer Aufenthalt im Rahmen oder im Verlauf der COVID-19 Infektion. Es wurde ein zeitlicher Bezug des SARS-CoV-2-Laborbefundes vor der Aufnahme auf die Intensivstation oder bis zu 7 Tage nach dem Beginn der intensivstationären Betreuung vorausgesetzt. Involviert wurden Patient:innen aus 20 verschiedenen Standorten der deutschen Helios-Kliniken. Die Standortwahl wurde unter infektionsepidemiologischem Aspekt getroffen. Es wurden Standorte erfasst, die ein hohes COVID-19 Patient:innen- Aufkommen hatten. Es sind Krankenhäuser der Regel-, Schwerpunkt- und Maximalversorgung repräsentiert. Zur Datenerhebung für die Eingabemaske in iNOK wurden Laborergebnisse, Verlaufsdokumentationen und Arztbriefe herangezogen. Dieser in iNOK ausgearbeitete Datensatz wurde mit zugehörigen Abrechnungs- und Leistungskodierungen abgeglichen und für diese Studie in einen anonymisierten Datensatz transferiert. Die wissenschaftliche Datenanalyse sowie -auswertung erfolgte unter der Genehmigung des klinischen Ethik Komitees Herzzentrum Leipzig (490/20-EK).

Bei der Detektion bakterieller Pathogene wurde zwischen Blutstrominfektionen und denen des Respirationstraktes unterschieden. Für Pathogene in der Blutstrombahn (BS) wurden

mikrobiologische Resultate aus Blutkulturen herangezogen. Zu den respiratorischen Pathogen-Nachweisen (RS) zählten mikrobiologische Resultate aus dem Sputum und dem tracheo-broncho-alveolären Respirationstrakt, eingeschlossen Material aus der broncho-alveolären Lavage und tracheobronchiales Aspirat. Exkludiert wurden Nachweise mit Verdacht der Oberflächenkontamination. Nachweise aus dem Gastro-Intestinal-Trakt, sowie aus dem Urin wurden ebenso nicht einbezogen.

Um einen möglichen Einfluss von Dexamethason auf das bakterielle Erregerspektrum in Abhängigkeit zur Beatmungsform festzustellen, wurde innerhalb der Gesamtkohorte zwischen zwei Beatmungsformen unterschieden: Invasive Ventilation (INVECMO) und Nicht-invasive Ventilation (LFHFNIV). Unter INVECMO wurden sowohl die mechanische Ventilation, als auch die ECMO erfasst. LFHFNIV bildete Low-Flow-Sauerstofftherapie, High-Flow-Sauerstofftherapie (Nasenkanüle) und NIV ab. In Abhängigkeit dazu wurde im Weiteren jeweils differenziert zwischen der Therapie mit Dexamethason 6 mg i.v./p.o. für 10 Tage oder ohne.

Um hier eine möglichst spezifische Aussagekraft zu gewährleisten, wurde Dexamethason als einziges Kortikosteroid therapeutisch berücksichtigt. Andere Kortikosteroide, wie zum Beispiel Hydrokortison, wurden nicht berücksichtigt.

Bei nicht invasiv beatmeten Patient:innen ist die Materialgewinnung aus dem - vor allem tiefen - Respirationstrakt erschwert. Daher wurde der Fokus für die detaillierte Ergebnisanalyse hinsichtlich der Datenlage und Fragestellung eines potenziellen Pathogen-Shifts unter DEXA primär auf mikrobiologische Nachweise innerhalb der INVECMO-Kohorte gelegt. Ziel war eine bessere Aussagekraft der Nachweise im Respirationstrakt und Gewährleistung einer besseren Vergleichbarkeit mit den Nachweisen in der Blutstrombahn.

Die Mortalitätsanalyse umfasst Todesfälle im Rahmen des stationären COVID-19 Aufenthaltes. Fälle mit Entlassung aufgrund einer Krankenhausverlegung oder Entlassung aus unbekanntem Grund wurden ausgeschlossen.

Die statistische Auswertung erfolgte in Zusammenarbeit mit dem Herzzentrum Leipzig. Zur statistischen Analyse wurde das lme4-Paket (Version 1.1-26) von R (Version 4.0.2, 64-Bit-Build) verwendet. Für die Inferenzstatistik wurden generalisierte lineare gemischte Modelle (GLMM) genutzt. Bei allen Tests wurde ein beidseitiges Signifikanzniveau von 5% angewendet. Zur Beschreibung der Patient:innenmerkmale der Kohorten wurden χ^2 -Tests für binäre Variablen und Varianzanalysen für numerische Variablen verwendet. Die Ergebnisse sind repräsentiert durch Proportionen, Mittelwerte, Mediane, Standardabweichungen, Interquartilsabstände (IQR) bei zeitlichen Variablen und p-Werte. Bei Vergleichen wurden zusätzlich Odds Ratio (OR) und Konfidenzintervall (KI) erfasst. Die Mortalitätsanalyse erfolgte mittels multivariabler Modelle. Hier flossen als unabhängige Variablen Geschlecht, Alter, Elixhauser Comorbidity Index (ECI), Dexamethason und invasive Ventilation mit ein.

1.3 Ergebnisse

Während des Untersuchungszeitraumes von Februar 2020 bis März 2021 wurden 1776 Patient:innen in die Studie einbezogen. Von diesen erhielten 1070 Patient:innen zu einem beliebigen Zeitpunkt während der COVID-19 Behandlung Dexamethason, während 706 Patient:innen kein Dexamethason bekamen. Andere medikamentöse Strategien waren das antiretrovirale Arzneimittel Lopinavir/Ritonavir ($n = 1$) und das Virustatikum Remdesivir ($n = 100$). Der monoklonale Antikörper Tocilizumab kam in der Gesamtkohorte nicht zur Anwendung.

In Tabelle (Tab.) 1 sind die grundlegenden Patient:innen-Charakteristika dargestellt.

Tab. 1: Überblick Patient:innen-Charakteristika der Studienpopulation						
	Dexamethason n=1070		Kein Dexamethason n=706		p- Wert Dexamethason vs. kein Dexamethason	
	LF/HF-O2, NIV n=553	Invasive ventila- tion/ ECMO n=517	LF/HF-O2, NIV n=356	Invasive ventila- tion/ ECMO n=350	LF/HF- O2, NIV	Invasive ventila- tion/ ECMO
Alter						
Arithmetisches Mittel, Standardabweichung	69,3 ±15,2	67,6 ±11,8	71,1 ±14,6	69,5 ±11,9	0,073	0,018
Geschlecht						
weiblich:männlich (%)	202:351 (11,4:19,8)	158:359 (8,9:20,2)	157:199 (8,8:11,2)	112:238 (6,3:13,4)	0,027	0,708
Elixhauser Comorbidity Index (AHRQ Algorithmus, 30 Komorbiditäten)						
Arithmetisches Mittel, Standardabweichung	13,0 ±10,6	17,2 ±11,2	15,3 ±12,6	20,8 ±12,0	0,003	< 0,001
Pathogen-Nachweise						
Total n=870	74	486	46	264		
Betroffene Patient:innen n=510 (%)	60 (11,8)	265 (52,0)	38 (7,5)	147 (28,8)	0,999	0,015
Blutkultur-Nachweise (% Anteil zu Total)	42 (4,8)	182 (20,9)	26 (3,0)	105 (12,1)	0,491	0,231
Respiratorische Nachweise (% Anteil zu Total)	32 (3,7)	304 (34,9)	20 (2,3)	159 (18,3)	0,956	0,109
Aufenthaltsdauer ITS Tage Median (IQR)	6 (3; 9)	16 (10; 26)	4 (2; 9)	14 (7; 24)	< 0,001	< 0,001
Mechanische Ventilationsdauer Stunden Median (IQR)	62 (24; 136)	304 (150; 538)	63 (17; 195)	268 (112; 473)	0,873	< 0,001
Absolute Mortalität n = 1526 Fälle (%)	196 n = 521 (37,6)	299 n = 404 (74,0)	110 n = 322 (34,1)	191 n = 278 (68,7)		

Angepasst aus: Table 1. Baseline characteristics of the study population. "Impact of Dexamethasone on the Pathogen Profile of Critically Ill COVID-19 Patients" Kodde, Timmen et al. 2023

Innerhalb der Dexamethason-Kohorte (n = 1070) waren 517 Patient:innen (48,3 %) der INVECMO-Kohorte zuzuordnen, verglichen mit 350 Patient:innen (49,6 %) in der INVECMO-Kohorte ohne DexaTH. Insgesamt zeigt sich eine männliche Geschlechterdominanz (n = 1147, 64,6 %). Das Durchschnittsalter betrug 69,4 Jahre und war innerhalb der INVECMO-Kohorte mit DexaTH am niedrigsten mit 67,6 Jahren. Die am häufigsten aufgetretenen Begleiterkrankungen waren arterielle Hypertonie (62,8 %), Diabetes mellitus (43,3 %), und Adipositas (22,2 %). Weitere Begleiterkrankungen, die auch in Assoziation zu der COVID-19 Erkrankung stehen können, waren Elektrolytstörungen (64,8 %), kardi-ale Arrhythmien (37,0 %), Niereninsuffizienz (33,0 %) und Herzinsuffizienz (32,5 %). Patient:innen mit DexaTH hatten einen signifikant niedrigeren ECI (LFHFNIV p = 0,003; INVECMO p = <0,001). Darüber hinaus waren sie auch signifikant länger invasiv beatmet im Vergleich zu denen ohne DexaTH (304,0 Stunden vs. 268,0 Stunden; p = <0,001). Unabhängig von der Beatmungsform hatten Patient:innen mit DexaTH eine signifikant längere mittlere Verweildauer auf der Intensivstation (INVECMO: 16,0 vs. 14,0 Tage, p = <0,001); LFHFNIV 6,0 vs. 4,0 Tage, p = <0,001).

Insgesamt wurden 870 mikrobiologische Pathogene bei 510 Patient:innen nachgewiesen, was einem Betroffenenanteil an der Gesamtkohorte von 28,7 % und einem Durchschnitt von 1,71 Befunden pro Person entspricht. Als antibakterielle Therapie kamen am häufigsten Piperazillin/Tazobactam, Azithromycin und Meropenem zur Anwendung. Die Abbildungen (Abb.) 1-3 stellen die gesamten Pathogen-Nachweise aus Blutkulturen und aus dem Respirationstrakt dar sowie die Top Ten antibakteriellen Therapien.

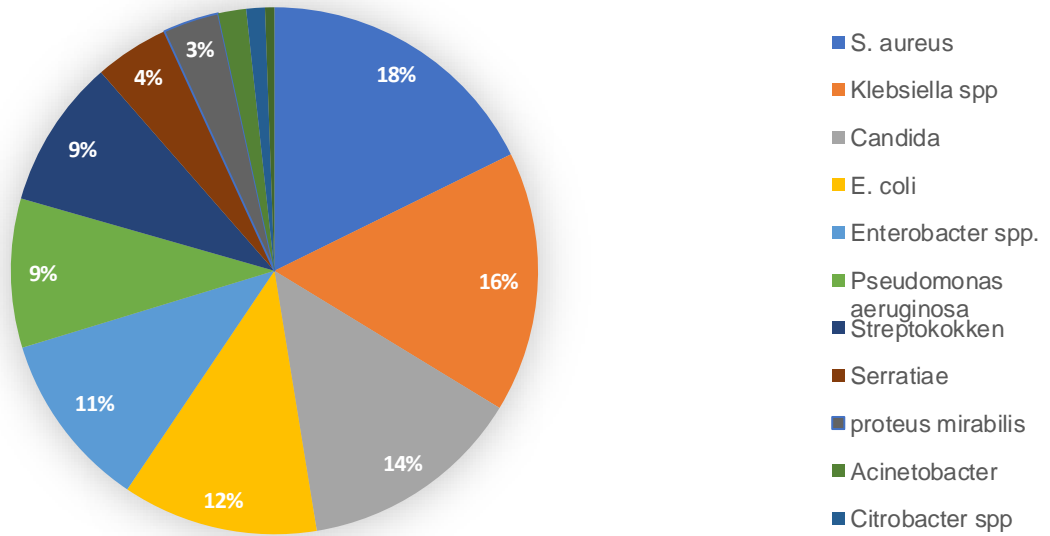


Abb. 1: Pathogen-Nachweise in Blutkulturen

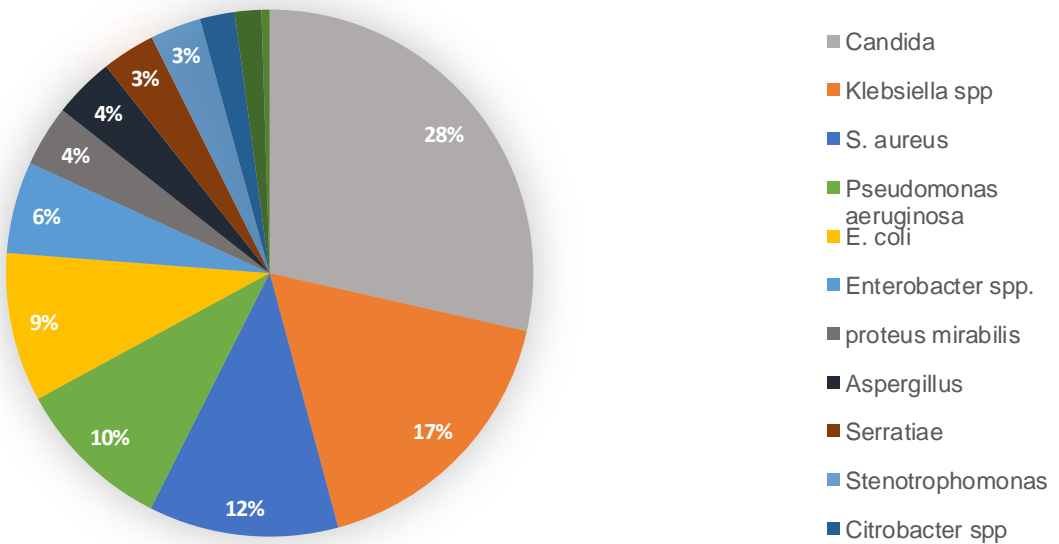


Abb. 2: Pathogen-Nachweise im Respirationstrakt

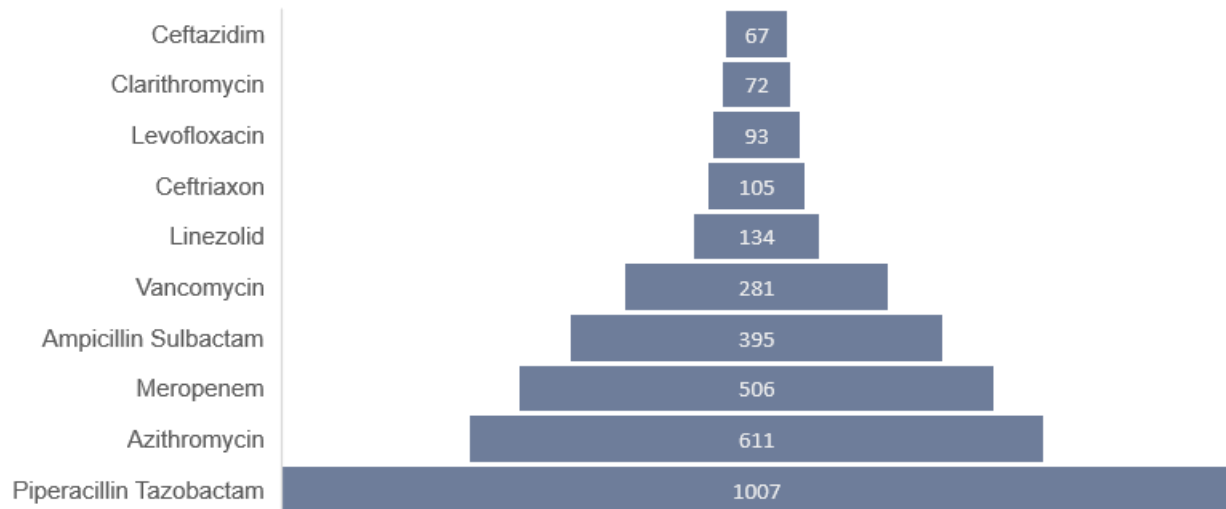


Abb. 3: Top 10 Antibakterielle Therapie (abs. Häufigkeiten)

Von den 1070 Patient:innen mit DexaTH wurde in 325 Fällen (30,4 %) mindestens ein mikrobiologischer Befund detektiert, während es im Vergleich bei den Patient:innen ohne DexaTH 185 (26,2 %) Befunde waren ($p = 0,166$).

In der INVECMO-Kohorte ($n = 867$) gab es insgesamt 750 Pathogen-Befunde (287 BS, 463 RS). Jede(r) zweite Patient:in wies einen Pathogen-Nachweis auf ($n = 412$; 47,5 %) mit durchschnittlich 1,82 Befunden pro Person. Die am häufigsten nachgewiesenen Pathogene aus Blutkulturen innerhalb der INVECMO-Kohorte waren (in absteigender Reihenfolge) *Staphylococcaceae*, *S. aureus*, *Candida spp.*, *Enterobacterales*, *E. coli* und *Pseudomonas aeruginosa*. Im Respirationstrakt waren es (in absteigender Häufigkeit) *Klebsiella spp.*, *S. aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* und *E. coli*. Einen tabellarischen und grafischen Überblick über das Pathogen-Profil mechanisch ventilierter Patient:innen bieten Tab. 2 und Abb. 4.

**Tab. 2: Pathogen-Profile Mechanisch Ventilierter Patient:innen
- blood stream samples (BS) & respiratory tract samples (RS)**

Subgruppen: Enterobacterales (*Enterobacter spp.*, *E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Proteus mirabilis*, *Citrobacter s Serratiae marcescens*), Staphylococcaceae (*Staph. aureus*, coagulase negative *Staph. spp.*)

Am häufigsten detektierte Einzel-Pathogennachweise (*E. coli*, *Enterobacter spp.*, *Klebsiella spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *S. aureus*)

	Nachweisrate [%] (n)	Odds Ratio (95 % KI)	P -Wert
BS Enterobacterales			
Kein Dexamethason	6,3 (22)		
Dexamethason	7,9 (41)	1,28 (0,75-2,20)	0,361
BS E. coli			
Kein Dexamethason	1,4 (5)		
Dexamethason	1,5 (8)	1,08 (0,35-3,34)	0,888
BS Enterobacter spp.			
Kein Dexamethason	2,6 (9)		
Dexamethason	1,7 (9)	0,77 (0,29-2,01)	0,590
BS Klebsiella spp.			
Kein Dexamethason	1,7 (6)		
Dexamethason	3,5 (18)	2,07 (0,81-5,26)	0,127
BS Pseudomonas aeruginosa			
Kein Dexamethason	1,4 (5)		
Dexamethason	1,9 (10)	1,46 (0,48-4,43)	0,507
BS Staphylococcaceae			
Kein Dexamethason	20,9 (73)		
Dexamethason	23,8 (123)	1,26 (0,89-1,79)	0,197
BS S. aureus			
Kein Dexamethason	2,3 (8)		
Dexamethason	2,9 (15)	1,26 (0,52-3,05)	0,612
RS Enterobacterales			
Kein Dexamethason	20,6 (72)		

<i>Dexamethason</i>	28,6 (148)	1,57 (1,12-2,19)	0,008
RS E. coli			
<i>Kein Dexamethason</i>	5,7 (20)		
<i>Dexamethason</i>	8,9 (46)	1,58 (0,91-2,73)	0,102
RS Enterobacter spp.			
<i>Kein Dexamethason</i>	4,0 (14)		
<i>Dexamethason</i>	5,0 (26)	1,26 (0,65-2,46)	0,494
RS Klebsiella spp.			
<i>Kein Dexamethason</i>	10,6 (37)		
<i>Dexamethason</i>	16,2 (84)	1,68 (1,10-2,57)	0,016
RS Pseudomonas aeruginosa			
<i>Kein Dexamethason</i>	8,6 (30)		
<i>Dexamethason</i>	8,3 (43)	1,00 (0,61-1,65)	0,987
RS Staphylococcaceae			
<i>Kein Dexamethason</i>	8,6 (30)		
<i>Dexamethason</i>	11,4 (59)	1,30 (0,82-2,08)	0,268
RS S. aureus			
<i>Kein Dexamethason</i>	7,7 (27)		
<i>Dexamethason</i>	10,6 (55)	1,35 (0,83-2,20)	0,229
Jegliches Pathogen			
<i>Kein Dexamethason</i>	60,0 (210)		
<i>Dexamethason</i>	68,1 (352)	1,41 (1,04-1,91)	0,026

Angepasst aus: Table 2. Pathogen profile of mechanically ventilated patients, blood stream samples (BS), and respiratory tract samples (RS). "Impact of Dexamethasone on the Pathogen Profile of Critically Ill COVID-19 Patients" Kodde, Timmen et al. 2023

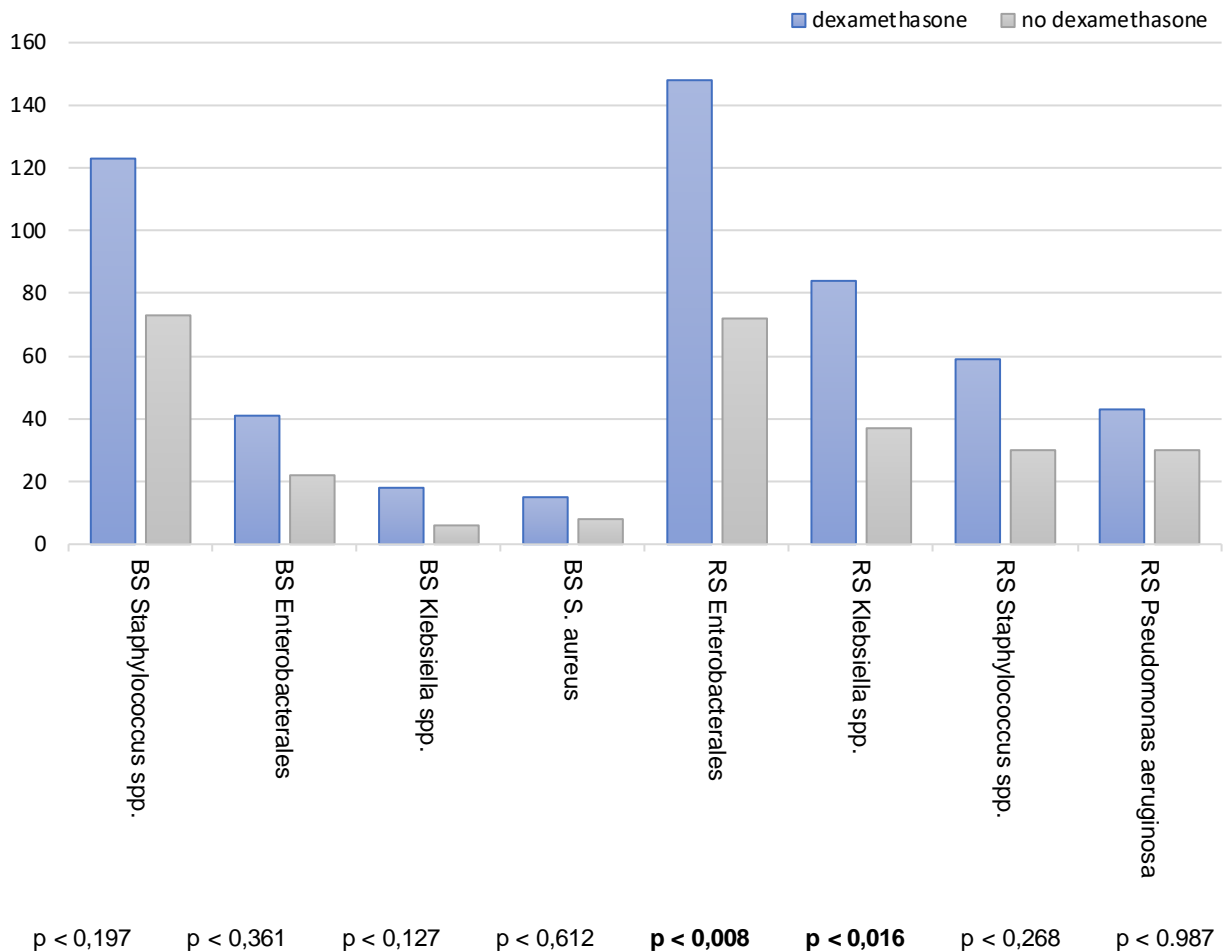


Abb. 4: Pathogen-Nachweise innerhalb der INVECMO-Kohorte
 Angepasst aus: Figure 1. Pathogen detection in the invasive ventilation group. BS, blood samples; RS, respiratory samples; bold indicates statistically significant. "Impact of Dexamethasone on the Pathogen Profile of Critically Ill COVID-19 Patients" Kodde, Timmen et al. 2023

Im Allgemeinen war bei der INVECMO-Kohorte mit DexaTH die Wahrscheinlichkeit signifikant höher, dass ein Pathogen-Befund vorlag, als ohne DexaTH ($p = 0,026$; OR 1,41; 95 % KI 1,04-1,91). INVECMO Patient:innen mit DexaTH hatten eine Prävalenz von 0,35 Erregernachweisen pro Patient:in in Blutproben, verglichen mit 0,30 nachgewiesenen Erregern pro Patient:in ohne DexaTH ($p = 0,231$; OR 0,84; 95 % KI 0,64–1,12). Im Respirationstrakt lag die Prävalenz innerhalb der INVECMO-Kohorte mit DexaTH bei 0,59 Pathogen-Nachweisen pro Patient:in im Vergleich zu 0,45 in der Gruppe ohne DexaTH ($p =$

0,109; OR 0,74; 95 % KI 0,51–1,07). Insbesondere für die Pathogen-Gruppe der *Enterobacterales*, zu der *Enterobacter spp.*, *E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Proteus mirabilis*, *Citrobacter spp.* und *Serratiae marcescens* gehören, wurde eine signifikante Befundzunahme im Respirationstrakt unter DexaTH beobachtet. Von den 517 INVECMO Patient:innen mit DexaTH wiesen 148 Patient:innen (28,6 %) einen Erreger der *Enterobacterales*-Pathogen-Gruppe auf. Im Vergleich hierzu wurden ohne DexaTH bei 72 von 350 INVECMO Patient:innen (20,6 %) *Enterobacterales* Pathogene detektiert ($p = 0,008$; OR = 1,57; 95 % KI 1,12–2,19). Darüber hinaus wurde ein signifikant erhöhtes Risiko für den Nachweis von *Klebsiella spp.* im Respirationstrakt bei den INVECMO Patient:innen mit DexaTH festgestellt ($p = 0,016$; OR = 1,68; 95 % KI 1,10–2,57).

Die Mortalitätsanalyse umfasste 1526 Patient:innen. Die Mortalitätsrate betrug insgesamt 52,2 % (796/1526). Unter ihnen wurden 62,2 % (495/796) mit Dexamethason behandelt. Innerhalb der LFHFNIV-Kohorte verstarben 306 von 844 Patient:innen entsprechend einer Mortalitätsrate von 36,3 %, während 64,0 % (196/306) von ihnen mit Dexamethason behandelt wurden. Innerhalb der INVECMO-Kohorte wurde eine Mortalitätsrate von 71,8 % (490/682) verzeichnet. 61,0 % (299/490) von ihnen wurden mit Dexamethason behandelt.

Die invasive Beatmung wurde mittels einer multivariablen Analyse als unabhängiger Risikofaktor für die Krankenhausmortalität identifiziert. Darüber hinaus zeigten sich in der Gesamtkohorte die Komorbiditäten, gemessen am ECI, sowie das Alter als statistisch signifikante Einflüsse auf die Mortalität.

Tab. 3: multivariable Mortalitätsanalyse der Gesamtkohorte (n = 1526)

Variable	Odds ratio (95 % KI)	P-Wert
Männliches Geschlecht	0,98 (0,76-1,28)	0,91
Alter	1,09 (1,08-1,10)	< 0,01
ECI	1,04 (1,03-1,05)	< 0,01
INVECMO	6,39 (4,71-8,66)	< 0,01
Positiver Pathogenbefund	1,13 (0,85-1,50)	0,40

Bezüglich des Geschlechtes und Pathogen-Nachweises bestand kein statistisch signifikanter Zusammenhang zur Mortalität. Ebenso wurde keine Korrelation zwischen der DexaTH und Krankenhausmortalität bei Personen unter 80 Jahren nachgewiesen. Bei Patient:innen im Alter von 80 Jahren oder älter hingegen wurde eine signifikante OR von 3,3 festgestellt. Dies bedeutet hinsichtlich des Risikofaktors Dexamethason für diese Altersgruppe eine um den Faktor 3,3 höhere Mortalitätschance ($p = <0,01$, 95 % KI 2,02-5,37).

Tab. 4: multivariable Mortalitätsanalyse hinsichtlich des Risikofaktors Dexamethason nach Altersabstufungen

Variable	Odds ratio (95 % KI)	P-Wert
≤ 59 Jahre	1,60 (0,77-3,30)	0,21
60 – 69 Jahre	1,13 (0,65-1,98)	0,66
70 – 79 Jahre	1,10 (0,69-1,75)	0,68
≥ 80 Jahre	3,29 (2,02-5,37)	< 0,01

1.4 Diskussion

Dexamethason wurde ab Sommer 2020 zum integralen Bestandteil der Standardtherapie für schwer oder kritisch erkrankte COVID-19 Patient:innen. Es gilt durch seinen immunmodulatorischen und antiinflammatorischen Effekt als entscheidende Komponente in der Therapie der schweren COVID-19 Virus pneumoniae mit respiratorischer Insuffizienz. Es zeigt klinische Wirksamkeit in der Senkung der 28-Tage-Mortalität sowie die zeitliche Verkürzung der invasiven Beatmungsnötigkeit. Metastudien bestätigen eine absolute Risikoreduktion der Mortalität um 2,7 % bis zum 30.Tag (95 % KI 4.4-0.8) und eine Effektstärkenzunahme äquivalent zur Krankheitsschwere. Es resultiert dementsprechend ein besseres klinisches Outcome für die Patient:innen mit schwerem Verlauf (Horby et al. 2021; Kluge et al. 2022; Wagner et al. 2021).

Neben diesen positiven Effekten sind allerdings auch die potentiellen Risiken der DexaTH sorgfältig zu berücksichtigen. Erschwerende Komplikationen, wie zum Beispiel Stoffwechsel- und Elektrolytentgleisungen sowie Infektionen, sollten in der Anwendung bewusst sein und klinisch überprüft und ausgeschlossen werden. Insbesondere Patient:innen mit intensivmedizinischer Behandlungsnotwendigkeit sind aufgrund ihres reduzierten Allgemeinzustandes, des Einsatzes invasiver medizinischer Geräte und der Exposition gegenüber nosokomialen Pathogenen ein vulnerables Patient:innen-Kollektiv (Kodde, Timmen et al., 2023). Sie sind einem höheren Infektionsrisiko ausgesetzt. Bei Letzterem geht es vor allem um VAP und sekundäre Bakteriämien, insbesondere durch (multiresistente) gram-negative Bakterien (Scaravilli et al. 2022). Unsere Ergebnisse unterstützen diese Annahmen. Mit mechanisch invasiver Beatmung stieg das Risiko für mikrobielle Pathogen-Befunde. Innerhalb der INVECMO-Kohorte wurden 86,20 % der gesamten Pathogen-Befunde auf 47,52 % der Patient:innen detektiert, während es innerhalb der LFHFNIV-Kohorte 13,80 % der Pathogen-Befunde auf 10,78 % der Patient:innen waren ($p < 0,001$).

Bei COVID-19 Erkrankten mit schwerem Verlauf wird das Risiko von Ko-/Superinfektionen unter der Anwendung von Dexamethason von mehreren wissenschaftlichen Arbeitsgruppen beschrieben (McMillan et al., 2021; Noreen et al., 2021; Rothe et al., 2021; Søvik et al., 2022). Rothe et al. verzeichnen in ihrer Münchner Studie signifikant erhöhte Fallzahlen von polymikrobiellen respiratorischen Pathogen-Nachweisen bei Patient:innen mit DexaTH. Auch Søvik et al. beschreiben in einer multizentrischen observativen Studie mit 155 invasiv beatmeten Patient:innen eine signifikante Assoziation von Dexamethason mit dem Auftreten von Ko-/Superinfektionen, insbesondere bakteriellen Pneumonien.

Unsere Ergebnisse zeigen sich dazu kongruent. Innerhalb der INVECMO-Kohorte lag unter DexaTH die Häufigkeit eines positiven Pathogen-Befundes bei 68,1 % (verglichen zu 60,0 % bei INVECMO ohne DexaTH, $p = 0,026$). Des Weiteren stellten wir in der detaillierten Analyse des Einflusses von DexaTH in der INVECMO-Kohorte ein signifikant erhöhtes Risiko für den respiratorischen Nachweis von *Klebsiella spp.*, sowie der Gruppe der *Enterobacterales* (*Enterobacter spp.*, *E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Proteus mirabilis*, *Citro-*

bacter spp., *Serratiae marcescens*) fest. Ähnliche Veränderungen hinsichtlich des Erregerspektrums unter DexaTH wurden auch in früheren Studien berichtet: Dort wurde eine erhöhte Nachweisrate von *S. aureus*, *E. faecalis* und ebenso *Enterobacterales* beschrieben (Rothe et al. 2021).

Allgemein sollten mikrobielle Sentinelbefunde kritisch bewertet werden. Die korrekte Abnahme des Probenmaterials ist im klinischen Alltag oft nicht standardisiert und durch Rahmenbedingungen erschwert: Mikrobiologische Pathogen-Befunde können korrelierend zu klinischen Infektionen unterrepräsentiert sein durch zum Beispiel die Abnahme von Blutkulturen erst nach Beginn einer empirischen antibakteriellen Therapie oder durch ungenügende Materialgewinnung bei respiratorischen Sekreten. Auf der anderen Seite ist die Einhaltung des sterilen Vorgehens während der Probenentnahme von entscheidender Bedeutung, um Kontaminationen vorzubeugen, die zu fehlerhaft erhöhten Nachweisraten führen können. Aufgrund unseres retrospektiven observativen Studiendesigns ist keine Unterscheidung zwischen dem Pathogen-Nachweis und einer klinisch relevanten Infektion, insbesondere einer hierdurch assoziierten bakteriellen/fungalen Pneumonie oder anderer Organinfektion, möglich. Hier wäre zur Steigerung der Validität vor allem die Korrelation des Pathogen-Nachweises zu der klinisch bestätigten Ko-/Superinfektion genau zu prüfen - zum Beispiel durch Inflammationsparameter, ein Äquivalent in der Bildgebung und durch Sepsis Kriterien nach dem Sepsis-related Organ Failure Assessment Score (SOFA-Score).

Hinsichtlich der Mortalität zeigen aktuelle Studien eine rückläufige Entwicklung schwerer und auch letaler Infektionsverläufe. Gründe dafür sind die Stabilisierung von Ressourcen, die Entwicklung der Virusvarianten mit wahrscheinlich divergenter pulmonaler Pathogenität und die dynamische Entwicklung der Impfstoffe und Therapiestrategien (Roso-Llorach et al. 2022). Die absoluten Zahlen der COVID-19 Fälle auf den Intensivstationen verhalten sich regredient und das Ausbreitungsmuster geht von dem pandemischen in ein endemisch-wellenförmiges Geschehen über. Allerdings bleibt das Mortalitätsrisiko für Patient:innen mit intensivmedizinischem Bedarf und mechanisch invasiver Ventilation weiterhin hoch (Karagiannidis et al. 2021).

Im Beobachtungszeitraum unserer Studie von Januar 2020 bis März 2021 wurde eine Gesamtmortalitätsrate von 52,2 % beobachtet. Innerhalb der INVECMO-Kohorte verzeichneten wir eine Mortalitätsrate von 71,8 %. Serafim et al. (2021) berichten in einer Metaanalyse mehrerer Studien zur Sterblichkeit von einer Mortalitätsrate von 32,3 % auf Intensivstationen und 59 % bei invasiv ventilierten Patient:innen. Die erhöhte Mortalitätsrate in unserer Studie könnte mit dem höheren Durchschnittsalter der Patient:innen im Vergleich zu anderen Studien sowie der Heterogenität des Patient:innen-Kollektivs in den verschiedenen Abteilungen und Kliniken in Verbindung stehen. Während Serafim et al. (2021) aus 26 Studien ein Durchschnittsalter von 56 Jahren verzeichneten, lag es in unserem Kollektiv bei 69 Jahren. Das durchschnittlich erhöhte Lebensalter kann mit einer erhöhten Prävalenz von Komorbiditäten und schwerwiegenden Grunderkrankungen verknüpft sein und dadurch ebenso eine längere invasive Beatmungsdauer und auch Verweildauer auf der Intensivstation unserer Patient:innen bedingt haben.

Mittels einer multivariablen Analyse stellten wir in unserer Studie fest, dass die invasive Beatmung einen eigenständigen Risikofaktor für die innerhospitalen Mortalität darstellt. Zudem wurde eine signifikante Korrelation zwischen Komorbiditäten (gemessen anhand des ECI) und Alter in Bezug zur Mortalität erfasst. Bezüglich der Patient:innen unter 80 Jahren konnte kein Zusammenhang zwischen der DexaTH und der Krankenhausmortalität festgestellt werden. Jedoch war hinsichtlich des Risikofaktors Dexamethason für Patient:innen im Alter von 80 Jahren oder älter eine um den Faktor 3,3 höhere Mortalitätschance zu verzeichnen. Diese Ergebnisse sind vereinbar mit der RECOVERY Studie, die einen eindeutigen Vorteil für Dexamethason ausschließlich bei mit Sauerstoff versorgten und invasiv beatmeten Patient:innen unter 70 Jahren zeigte (Horby et al. 2021). Gemäß der Studie von Crothers et al. (2022) wirkte sich Dexamethason bei Patient:innen ohne Sauerstoffbedarf nachteilig in Bezug auf die 90-Tage-Mortalität aus. Eine valide Erklärung für diese Beobachtung ist noch unklar. Mögliche Annahmen wären die Gefahr von Sekundärinfektionen durch die Immunsuppression, symptomarm verlaufende Magen-/ Darmulzera aufgrund der kortikosteroidalen Wirkung, Natriumretention mit Ödembildung und Kaliumverlust mit der Gefahr von Rhythmusstörungen (Leopoldt und Alnouri 2016). Auch die

Folgen einer Hyperglykämie unter DexaTH sind bei intensivpflichtigen COVID-19 Patient:innen zu bedenken (Rhou et al. 2022). Alle Faktoren könnten zu einer Aggravation der klinischen Prognose bei COVID-19 Patient:innen führen.

Die Dichotomie bezüglich Nutzen und Risiko erfordert den differenzierten Gebrauch von Dexamethason bei COVID-19 Erkrankten mit schwerem Verlauf und eine individuelle Nutzen-Risiko Abwägung.

Weitere (insbesondere prospektive) Studien zum Auftreten von Ko-/Superinfektionen im Rahmen der DexaTH bei schwer erkrankten COVID-19 Patient:innen sollten initiiert werden, um das Risiko schwerer bakterieller Ko-/Superinfektionen weiter zu evaluieren. Die bisher vorliegenden Studienergebnisse, einschließlich unsriger Ergebnisse, basieren mehrheitlich auf retrospektiven observativen Studien aus dem Zeitraum 2020 bis 2021. In diesem herrschte ein hohes Patient:innen-Aufkommen in den Krankenhäusern und Intensivstationen weltweit sowie eine hohe Dynamik bei den therapeutischen Möglichkeiten, inklusive Pharmaka. Daraus resultierte eine sehr hohe Dynamik von neuen und sich häufig verändernden Therapieempfehlungen.

Zahlreiche Einflüsse, die Fülle an Informationen und Veränderungen im Krankheitsverlauf und der Therapie, sowie die komplexen Zusammenhänge bei der systemischen Erkrankung COVID-19 können Verzerrungen verursachen und die Repräsentativität der Ergebnisse einschränken. In dieser Studie betrug das Verhältnis der DexaTH zu keine DexaTH drei zu zwei. Dieses Verhältnis zugunsten von Dexamethason lässt sich durch die frühe Leitlinienempfehlung für intensivpflichtige COVID-19 Patient:innen in Deutschland erklären. Selektionsbiases im Sinne der Auswahl, welche(r) Patient(in) mit Dexamethason therapiert wurde und Confoundingbiases, welche Störfaktoren zusätzlich einen Einfluss auf Sekundärinfektionen oder die Mortalität gehabt haben könnten, sind hier zu betonen. Es besteht die Wahrscheinlichkeit, dass schwerer erkrankte Patient:innen eher Dexamethason erhalten haben. Damit wäre unser Ergebnis mit Dexamethason als altersabhängig prognostisch negativer Risikofaktor hinsichtlich der Mortalität zu relativieren. Große Strategieänderungen im Laufe des Pandemiefortschreitens bei dem Beatmungsmanagement

stellen zusätzlich einen Störfaktor dar. Während zu Beginn der Pandemie eine frühe invasive Beatmung empfohlen wurde und man sich gegen eine High-Flow-Sauerstofftherapie aussprach, gewann im Verlauf die NIV und die High-Flow-Sauerstofftherapie stark an Bedeutung, ebenso wie andere Lungen-protective Maßnahmen wie z.B. die Bauchlage. Aufgrund der Confoundingbiases wäre es erstrebenswert, den Kausalzusammenhang von Dexamethason im Rahmen multivariater Mortalitätsanalysen in Form von RCT-Studien zu prüfen. Von ergänzendem Interesse wäre außerdem, zu welchem Zeitpunkt jeweils die DexaTH begonnen wurde. Beispielsweise im zeitlichen Rahmen der Inflamationsphase der COVID-19 Erkrankung oder zum Zeitpunkt der Ko-/Superinfektion. Dies hätte relevante Auswirkungen auf die Wirkung beziehungsweise Nebenwirkungen von Dexamethason. Eine Analyse hierzu konnte jedoch aufgrund unseres retrospektiven Studiendesigns nicht realisiert werden.

In Bezug auf die statistische Analyse kann die Trennschärfe der Signifikanztests aufgrund von Subanalysen innerhalb des großen Gesamtdatensatzes als limitierender Faktor gewertet werden. Die Signifikanztests könnten in ihrer Güte durch ebendiese Subanalysen reduziert sein. Dagegen wirken allerdings die hohe Fallzahl, wodurch der Standardfehler kleiner, sowie das beidseitige Signifikanzniveau von 5 % genauer wird. Ein deutlicher Vorzug unserer Studie besteht in einer guten externen Validität mit extrapolativer Repräsentativität, da die Studiendurchführung multizentrisch war. Sie erfolgte an verschiedenen Krankenhäusern, von spezialisierten Kliniken und Häusern der Regelversorgung bis hin zu hochrangigen Maximalversorgungszentren. Seit Beginn der Pandemie standen im Rahmen des Klinikverbundes interne Expert:innen und Richtlinien zur Verfügung, die den Umgang mit intensivpflichtigen COVID-19 Erkrankten, sowie mit vermuteten und gesicherten bakteriellen Sekundärinfektionen basierend auf dem aktuellen Wissensstand vorgeben und begleiteten. So konnte trotz multizentrischen Studiendesigns je nach klinischer Präsentation der Patient:innen ein therapeutisch ähnlicher Rahmen geschaffen und somit die externe Validität gestärkt werden.

1.5 Zusammenfassung

Insgesamt unterstreichen unsere Ergebnisse die potentiellen Verlaufskomplikationen der DexaTH und verdeutlichen die Notwendigkeit der Nutzen-Risiko Abwägung des Kortikosteroids bei schweren COVID-19 Infektionen.

Mit der studienbasierten nachgewiesenen Reduktion der invasiven Beatmungsnotwendigkeit und Senkung der 28-Tage Mortalität hat sich Dexamethason zum Standardtherapeutikum bei Intensivpflichtigen COVID-19 Patient:innen entwickelt. Unsere Studie hebt jedoch eine erhöhte Pathogen-Prävalenz, insbesondere bei invasiv beatmeten Patient:innen hervor. Darüber hinaus war für Patient:innen älter als 80 Jahre die DexaTH mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für die Krankenhausmortalität verbunden. Weitere Studien in diesem Feld, vor allem im prospektiven Design in Form von RCT-Studien sollten das Nutzen-Risiko Profil von Dexamethason bei intensivpflichtigen COVID-19 Erkrankten differenzierter validieren. Eine stetige Re-Evaluation der Leitlinien ist erstrebenswert. Gegebenenfalls wäre eine Anpassung der Indikationsstellung zur DexaTH im Sinne einer individualisierten altersabhängigen Abwägung in Betracht zu ziehen.

1.6 Literaturverzeichnis

Crothers K, DeFaccio R, Tate J, Alba PR, Goetz MB, Jones B, King JT, Marconi V, Ohl ME, Rentsch CT, Rodriguez-Barradas MC, Shahrir S, Justice AC, Akgün KM. Dexamethasone in hospitalised COVID-19 patients not on intensive respiratory support. *Eur J Respir Med* 2022; 60

Fachgruppe COVRIIN rki, 2023: Antivirale Therapie in der Frühphase einer SARS-CoV-2-Infektion.

<https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKE-wiTrKWqzd->

EAxW6hv0HHQeaAJAQFnoECBsQAQ&url=https%3A%2F%2Fwww.rki.de%2FDE%2FContent%2FInfAZ%2FN%2FNeuartiges_Coronavirus%2FCOVRIIN_Dok%2FAntivirale_Therapie_Fruehphase.pdf%3F__blob%3Dpublication-

File&usg=AOvVaw0qs34EX13VxHOSIXGbFca7&opi=89978449

(Zugriffsdatum: 06.03.2024)

Großkopf A, Simm A. Alterung des Immunsystems. *Z Gerontol Geriatr* 2022; 55: 553–557

Gudima G, Kofiadi I, Shilovskiy I, Kudlay D, Khaitov M. Antiviral Therapy of COVID-19. *Int J Mol Sci* 2023; 24: 8867

Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehrawat TS, Bikdeli B, Ahluwalia N, Ausiello JC, Wan EY, Freedberg DE, Kirtane AJ, Parikh SA, Maurer MS, Nordvig AS, Accili D, Bathon JM, Mohan S, Bauer KA, Leon MB, Krumholz HM, Uriel N, Mehra MR, Elkind MSV, Stone GW, Schwartz A, Ho DD, Bilezikian JP, Landry DW. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med* 2020; 26: 1017–1032

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. *NEJM* 2021; 384: 693–704

Jeck J, Wingen-Heimann SM, Jakobs F, Franz J, Baltin CT, Kron A, Böll B, Kochanek M, Cornely OA, Kron F. Last Resort Antibiotics Costs and Reimbursement Analysis of Real-Life ICU Patients with Pneumonia Caused by Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacteria in Germany. *Healthcare (Basel, Switzerland)* 2022; 10

Karagiannidis C, Windisch W, McAuley DF, Welte T, Busse R. Major differences in ICU admissions during the first and second COVID-19 wave in Germany. *Lancet Respir Med* 2021; 9: e47-e48

Kluge S., 2024: S3 Empfehlungen-zur-stationaeren-Therapie-von-Patienten-mit-COVID-19. <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/113-001LG> (Zugriffsdatum: 27.02.2024)

Kodde C, Timmen F, Hohenstein S, Bollmann A, Bonsignore M, Kuhlen R, Nachtigall I, Tasci S. Impact of Dexamethasone on the Pathogen Profile of Critically Ill COVID-19 Patients. *Viruses* 2023; 15: 1076

Leopoldt D und Alnouri N., 2016: Dexamethason - Anwendung, Wirkung, Nebenwirkungen| gelbe Liste. https://www.gelbe-liste.de/wirkstoffe/Dexamethason_7 (Zugriffsdatum: 03.08.2023)

McMillan T, Jones C, O'Connor CJ, Nolan D, Chan XHS, Ellis J, Thakker C, Kranzer K, Stone NR, Singer M, Wilson APR, Arulkumaran N. Risk factors associated with bloodstream infections among critically ill patients with COVID-19. *J Infect* 2021; 83: e1-e3

Noreen S, Maqbool I, Madni A. Dexamethasone: Therapeutic potential, risks, and future projection during COVID-19 pandemic. *Eur J Pharmacol* 2021; 894: 173854

Rhou YJJ, Hor A, Wang M, Wu Y-F, Jose S, Chipps DR, Cheung NW. Dexamethasone-induced hyperglycaemia in COVID-19: Glycaemic profile in patients without diabetes and factors associated with hyperglycaemia. *Diabetes Res Clin Pract* 2022; 194: 110151

Roso-Llorach A, Serra-Picamal X, Cos FX, Pallejà-Millán M, Mateu L, Rosell A, Almirante B, Ferrer J, Gasa M, Gudiol C, Moreno AM, Morales-Rull JL, Rexach M, Sabater G, Auguet T, Vidal F, Lerida A, Rebull J, Khunti K, Argimon JM, Paredes R. Evolving mortality and clinical outcomes of hospitalized subjects during successive COVID-19 waves in Catalonia, Spain. *Glob Epidemiol* 2022; 4: 100071

Rothe K, Lahmer T, Rasch S, Schneider J, Spinner CD, Wallnöfer F, Wurst M, Schmid RM, Waschulzik B, Fuest K, Kriescher S, Schneider G, Busch DH, Feihl S, Heim M. Dexamethasone therapy and rates of secondary pulmonary and bloodstream infections in critically ill COVID-19 patients. *Multidiscip Respir Med* 2021; 16: 793

Scaravilli V, Guzzardella A, Madotto F, Beltrama V, Muscatello A, Bellani G, Monti G, Greco M, Pesenti A, Bandera A, Grasselli G. Impact of dexamethasone on the incidence of ventilator-associated pneumonia in mechanically ventilated COVID-19 patients: a propensity-matched cohort study. *Crit Care* 2022; 26: 176

Serafim RB, Póvoa P, Souza-Dantas V, Kalil AC, Salluh JIF. Clinical course and outcomes of critically ill patients with COVID-19 infection: a systematic review. *Clin Microbiol Infect* 2021; 27: 47–54

Søvik S, Barrat-Due A, Kåsine T, Olasveengen T, Strand MW, Tveita AA, Berdal JE, Lehre MA, Lorentsen T, Heggelund L, Stenstad T, Ringstad J, Müller F, Aukrust P, Holter JC, Nordøy I. Corticosteroids and superinfections in COVID-19 patients on invasive mechanical ventilation. *J Infect* 2022; 85: 57–63

Statista. Coronavirus 2023: Todesfälle weltweit bis 2023 | Statista. <https://de.statista.com/statistik/daten/studie/1103240/umfrage/entwicklung-der-weltweiten-todesfaelle-aufgrund-des-coronavirus/> (Zugriffsdatum: 03.08.2023)

Wagner C, Griesel M, Mikolajewska A, Mueller A, Nothacker M, Kley K, Metzendorf M-I, Fischer A-L, Kopp M, Stegemann M, Skoetz N, Fichtner F. Systemic corticosteroids for the treatment of COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev* 2021; 8: CD014963

2. Veröffentlichung



Article

Impact of Dexamethasone on the Pathogen Profile of Critically Ill COVID-19 Patients

Cathrin Kodde ^{1,2,*}, Finja Timmen ^{3,†}, Sven Hohenstein ⁴, Andreas Bollmann ⁴, Marzia Bonsignore ^{5,6}, Ralf Kuhlen ⁷, Irit Nachtigall ^{8,9} and Selcuk Tasci ¹⁰

- ¹ Germany Department of Respiratory Diseases, Lungenklinik Heckeshorn, Helios Hospital Emil-von-Behring, 14165 Berlin, Germany
 - ² Department of Infectious Diseases and Respiratory Medicine, Charité—Universitaetsmedizin Berlin, 13353 Berlin, Germany
 - ³ Medical Faculty, University of Bonn, 53113 Bonn, Germany
 - ⁴ Department of Cardiology, Heart Center Leipzig at University of Leipzig, 04289 Leipzig, Germany
 - ⁵ Division of Infectious Diseases and Prevention, Helios Hospitals, 47166 Duisburg, Germany
 - ⁶ Center for Clinical and Translational Research, Helios Universitätsklinikum Wuppertal, University of Witten/Herdecke, 42283 Wuppertal, Germany
 - ⁷ Helios Health, 10117 Berlin, Germany
 - ⁸ Division of Infectious Diseases and Infection Prevention, Helios Hospital Emil-von-Behring, 14165 Berlin, Germany
 - ⁹ Institute of Hygiene and Environmental Medicine, Charité—Universitaetsmedizin Berlin, 12203 Berlin, Germany
 - ¹⁰ Department of Respiratory Diseases, Helios Hospital Bonn/Siegburg, 53721 Siegburg, Germany
- * Correspondence: cathrin.kodde@helios-gesundheit.de
 † These authors contributed equally to this work.

Abstract: Background: Even though several therapeutic options are available, COVID-19 is still lacking a specific treatment regimen. One potential option is dexamethasone, which has been established since the early beginnings of the pandemic. The aim of this study was to determine its effects on the microbiological findings in critically ill COVID-19 patients. Methods: A multi-center, retrospective study was conducted, in which all the adult patients who had a laboratory-confirmed (PCR) SARS-CoV-2 infection and were treated on intensive care units in one of twenty hospitals of the German Helios network between February 2020–March 2021 were included. Two cohorts were formed: patients who received dexamethasone and those who did not, followed by two subgroups according to the application of oxygen: invasive vs. non-invasive. Results: The study population consisted of 1.776 patients, 1070 of whom received dexamethasone, and 517 (48.3%) patients with dexamethasone were mechanically ventilated, compared to 350 (49.6%) without dexamethasone. Ventilated patients with dexamethasone were more likely to have any pathogen detection than those without ($p < 0.026$; OR = 1.41; 95% CI 1.04–1.91). A significantly higher risk for the respiratory detection of *Klebsiella spp.* ($p = 0.016$; OR = 1.68 95% CI 1.10–2.57) and for *Enterobacteriales* ($p = 0.008$; OR = 1.57; 95% CI 1.12–2.19) was found for the dexamethasone cohort. Invasive ventilation was an independent risk factor for in-hospital mortality ($p < 0.01$; OR = 6.39; 95% CI 4.71–8.66). This risk increased significantly in patients aged 80 years or older by 3.3-fold ($p < 0.01$; OR = 3.3; 95% CI 2.02–5.37) when receiving dexamethasone. Conclusion: Our results show that the decision to treat COVID-19 patients with dexamethasone should be a matter of careful consideration as it involves risks and bacterial shifts.

Keywords: SARS-CoV-2; critical care; bacteria; COVID-19 pandemic



Citation: Kodde, C.; Timmen, F.; Hohenstein, S.; Bollmann, A.; Bonsignore, M.; Kuhlen, R.; Nachtigall, I.; Tasci, S. Impact of Dexamethasone on the Pathogen Profile of Critically Ill COVID-19 Patients. *Viruses* **2023**, *15*, 1076. <https://doi.org/10.3390/v15051076>

Academic Editors: Luciana Jesus Costa and Amilcar Tanuri

Received: 3 April 2023
 Revised: 21 April 2023
 Accepted: 25 April 2023
 Published: 28 April 2023



Copyright: © 2023 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

When the first COVID-19 cases appeared in early 2020, treatment options were limited. The novel acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) was associated

with flu-like symptoms, but also with various complications including viral pneumonia, acute respiratory distress syndrome (ARDS), thromboembolic events, and bacterial co- and superinfections. Up to this date, there is no specific treatment for COVID-19 [1]. Several therapeutic options exist in mild-to-moderate cases of COVID-19 for patients who have a high risk of a severe outcome. These include antiviral drugs [2], anti-SARS-CoV-2 monoclonal antibodies, and immunomodulatory therapeutics that help the immune system recognize and fight SARS-CoV-2 [3,4]. With the occurrence of new variants, certain therapeutic options have already become less effective [5].

In the early beginnings of the pandemic, the international guidelines recommended the prophylactic use of antibiotics to prevent and treat bacterial pneumonia in hospital-treated COVID-19 patients. However, studies have shown that the extensive use of antibiotics led to more pathogen detection, especially those with antimicrobial resistance [6–8]. Not only did antibiotics play a role during the COVID-19 pandemic; alternative therapeutic options, including Traditional Chinese Medicine (TCM), also played a key role. Studies showed that certain herbs used in TCM helped to relieve COVID-19 symptoms, such as a cough and a fever [1].

From July 2020, corticosteroids became the state-of-art in the treatment of severe COVID-19 because a decrease in the 28 days mortality of critically ill COVID-19 patients was reported [9]. The time of administration is crucial, as corticosteroids are known for their anti-inflammatory and immunomodulatory effects. A known life-threatening complication of an infection with SARS-CoV-2 is the cytokine storm, which induces the excessive production and circulation of pro-inflammatory markers in the human body similar to those observed in septic patients [10]. Corticosteroids can reduce this excessive host inflammatory response and suppress progression. As a side effect, corticosteroids impair the innate-immune-system-mediated pathogen clearance. This is one of the reasons why corticosteroids may have an adverse outcome in the beginning of an infection, as they compromise the patient's innate immune system, leading to a more severe clinical course [11,12].

During the second COVID wave, studies emerged that showed a decrease in in-hospital mortality for critically ill patients receiving dexamethasone, which resulted in better clinical outcomes [9,13]. However, as the COVID-19 pandemic progressed, studies showed an increase in bacterial and fungal co- and superinfections [7,8]. The reason for this is still subject to investigation, but a correlation with the application of corticosteroids and the extensive use of antibiotics has been assumed [6,14–16]. In particular, patients in intensive care units (ICUs) are at a higher risk of nosocomial infections and fungal/bacterial co- and superinfections, as they require multiple invasive procedures, such as the insertion of central venous catheters or arterial lines and invasive mechanical ventilation.

The aim of the study was to determine the effect of dexamethasone on microbiological findings in critically ill COVID-19 patients, with a focus on invasive mechanical ventilation.

2. Material and Methods

2.1. Study Design

In this multi-center, observational, and retrospective study, all patients above 18 years of age were included who had a laboratory-confirmed (PCR) SARS-CoV-2 infection and were treated for or with COVID-19 in the ICU. The SARS-CoV-2 infection must have been detected before or within 7 days after admission to the ICU and the duration had to be 24 h or more.

Data were collected from 20 hospitals which had the highest number of COVID-19 patients on ICU within the German Helios network between February 2020 and March 2021 and then aligned with corresponding claims data through an anonymized data transfer.

The data of the microbiological findings came from iNOK, the surveillance program of the Helios hospitals. iNOK is a surveillance database that captures community- and hospital-acquired pathogens and other infectious diseases within the hospitals.

Microbiological data records include bacterial/fungal organism genus and localization of detection. The samples were collected when a co- or superinfection was suspected through blood cultures (BS), or through sputum and lower respiratory tract samples (RS), including bronchoalveolar lavage fluid and tracheobronchial aspirate.

Positive microbiological results of superficial screening swabs and urine samples were excluded as they did not allow an interpretation of their clinical relevance and were not considered clinically relevant as COVID-19-related infections. To determine possible risk factors for a bacterial shift, a cohort of patients was formed who received dexamethasone at any point of their treatment. Dexamethasone treatment was applied as according to the national guidelines. Patients receiving hydrocortisone were excluded to ensure comparability. Generated by the claims data, two groups were formed according to their application of oxygen: invasive ventilation (mechanical ventilation, extracorporeal membrane oxygenation; ECMO) and non-invasive ventilation (none, nasal cannula = low-flow oxygen, high-flow oxygen, or non-invasive ventilation: NIV). Those who at first had *other* types of ventilation but then required invasive ventilation were categorized into the group with invasive ventilation. Due to the difficulties in collecting the respiratory specimens (RS) in non-intubated patients, a significantly higher number of these samples were obtained in invasively ventilated patients. Therefore, further investigations into the pathogen profile of RS were only conducted in invasively ventilated patients.

Cases with discharge due to hospital transfer or an unspecified reason were excluded for the analysis of in-hospital mortality.

2.2. Ethical Consent

The study was approved by the Ethics Committee of the Medical Faculty University Leipzig (490/20-EK) and registered in the German Clinical Trials Register (DRKS 00027266). The study was supported by the Helios research grant HCRI ID 2021-0339.

2.3. Statistical Analysis

Inferential statistics were based on generalized linear mixed models (GLMMs) specifying hospitals as a random factor. We employed the logistic GLMMs function for dichotomous data and LMMs for continuous data. Count data were analyzed with Poisson GLMMs. Effects were estimated with the lme4 package (version 1.1-26) in the R environment for statistical computing (version 4.0.2, 64-bit build). For all tests, a two-tailed 5% error criterion was applied for significance.

For the description of the patient characteristics of all the cohorts, a χ^2 -test was employed for binary variables and an analysis of variance for numeric variables. Proportions, means, standard deviations, and *p*-values are shown.

For the comparison of proportions of symptoms as well as selected treatments and outcomes in the different cohorts, a logistic GLMM was used with the logit link function. Proportions and odds ratios are reported together with confidence intervals and *p*-values.

Means, standard deviations, medians, interquartile ranges, and *p*-values are shown. The computation of *p*-values for the continuous dependent variables is based on the Satterthwaite approximation for degrees of freedom. Mortality data were analyzed using multivariable models. Independent variables were male sex, age, Elixhauser Comorbidity Index (ECI), dexamethasone, and invasive ventilation.

Statistics are reported for ECI as well as its items. For the weighted ECI, the AHRQ algorithm was applied.

3. Results

During the study period, a total number of 1,776 patients were included. From this group, 1,070 patients received dexamethasone at any point of their treatment, and 706 patients did not receive dexamethasone. Baseline characteristics are shown in Table 1. In the dexamethasone group, 517 (48.3%) patients were mechanically ventilated, compared to 350 (49.6%) in the group without dexamethasone. Sixty-one patients were treated

with hydrocortisone but were excluded to ensure comparability. One patient received lopinavir/ritonavir. Remdesivir was administered in 100 patients. There is a male predominance in both groups (dexamethasone $n = 710/66.4\%$; no dexamethasone $n = 437/62\%$). The most common comorbidities were hypertension (62.8%), diabetes (43.3%), and obesity (22.2%), but also COVID-19 disease-related comorbidities, including electrolyte disorders (64.75%), cardiac arrhythmias (37.05%), renal failure (33%), and congestive heart failure (32.5%). Patients with dexamethasone had a lower Elixhauser Comorbidity Index (ECI).

Table 1. Baseline characteristics of the study population.

	Dexamethasone $n = 1070$		No Dexamethasone $n = 706$		<i>p</i> -Value Dexamethasone vs. No Dexamethasone	
	LF/HF-O ₂ , NIV $n = 553$	Invasive Ventilation/ ECMO $n = 517$	LF/HF-O ₂ , NIV $n = 356$	Invasive Ventilation/ ECMO $n = 350$	LF/HF-O ₂ , NIV	Invasive Ventilation/ ECMO
Age						
Mean (SD)	69.3 ± 15.2	67.6 ± 11.8	71.1 ± 14.6	69.5 ± 11.9	0.073	0.018
Sex						
Female–Male	202:351 (11.4%:19.8%)	158:359 (8.9%:20.2%)	157:199 (8.8%:11.2%)	112:238 (6.3%:13.4%)	0.027	0.708
Elixhauser Comorbidity Index (AHRQ algorithm, 30 comorbidities)						
Mean (SD)	13.0 ± 10.6	17.2 ± 11.2	15.3 ± 12.6	20.8 ± 12.0	0.003	<0.001
Pathogen Samples						
Total $n = 870$	74	486	46	264		
Affected patients $n = 510$ (28.7%)	60 (11.8%)	265 (52.0%)	38 (7.5%)	147 (28.8%)	0.999	0.015
Blood stream detections (40.8%)	42 (4.8%)	182 (20.9%)	26 (3.0%)	105 (12.1%)	0.491	0.231
Respiratory tract detections (59.8%)	32 (3.7%)	304 (34.9%)	20 (2.3%)	159 (18.3%)	0.956	0.109
Length of stay in ICU Median (ICR)	6 (3, 9)	16 (10, 26)	4 (2, 9)	14 (7, 24)	<0.001	<0.001
Duration of mechanical ventilation Median (ICR)	62 (24, 136)	304 (150, 538)	63 (17, 195)	268 (112, 473)	0.873	<0.001

Dexamethasone-treated patients had a significantly longer median length of stay in the ICU, irrespective of whether they were ventilated (16.0 vs. 14.0; $p < 0.001$) or not (6.0 vs. 4.0 days; $p < 0.001$). In addition, they were significantly mechanically ventilated for longer than those without dexamethasone (304.0 versus 268.0 h; $p < 0.001$).

A total of 870 microbiological pathogens were detected in 510 patients with an average of 1.71 findings per person. Of the 1070 patients who underwent dexamethasone therapy, 325 patients (30.4%) were recorded as having at least one microbiological finding, compared to 185 (26.2%) patients in the non-dexamethasone group ($p = 0.116$).

In the invasively ventilated patients ($n = 867$), a total of 750 samples positive for pathogens were detected (287 BS; 463 RS). Every second patient had a detection of a pathogen ($n = 412$; 47.5%) with an average of 1.82 findings per person. The most frequently

detected pathogens in blood cultures in the ventilated cohort were as follows (in descending order): *Staphylococcaceae*, *S. aureus*, *Candida spp.*, *Enterobacterales*, *E. coli*, and *Pseudomonas aeruginosa*. Detected pathogens in the respiratory tract were as follows (in descending order): *Klebsiella spp.*, *S. aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *E. coli* (see Table 2, “Pathogen detection of ventilated patients”).

Table 2. Pathogen profile of mechanically ventilated patients, blood stream samples (BS), and respiratory tract samples (RS).

	Proportion (n)	Odds Ratio (95% CI)	p-Value
<i>BS Enterobacterales</i>			
No dexamethasone	6.3% (22)		
Dexamethasone	7.9% (41)	1.28 (0.75–2.20)	0.361
<i>BS E. coli</i>			
No dexamethasone	1.4% (5)		
Dexamethasone	1.5% (8)	1.08 (0.35–3.34)	0.888
<i>BS Enterobacter spp.</i>			
No dexamethasone	2.6% (9)		
Dexamethasone	1.7% (9)	0.77 (0.29–2.01)	0.590
<i>BS Klebsiella spp.</i>			
No dexamethasone	1.7% (6)		
Dexamethasone	3.5% (18)	2.07 (0.81–5.26)	0.127
<i>BS Pseudomonas aeruginosa</i>			
No dexamethasone	1.4% (5)		
Dexamethasone	1.9% (10)	1.46 (0.48–4.43)	0.507
<i>BS Staphylococcaceae</i>			
No dexamethasone	20.9% (73)		
Dexamethasone	23.8% (123)	1.26 (0.89–1.79)	0.197
<i>BS S. aureus</i>			
No dexamethasone	2.3% (8)		
Dexamethasone	2.9% (15)	1.26 (0.52–3.05)	0.612
<i>RS Enterobacterales</i>			
No dexamethasone	20.6% (72)		
Dexamethasone	28.6% (148)	1.57 (1.12–2.19)	0.008
<i>RS E. coli</i>			
No dexamethasone	5.7% (20)		
Dexamethasone	8.9% (46)	1.58 (0.91–2.73)	0.102
<i>RS Enterobacter spp.</i>			
No dexamethasone	4.0% (14)		
Dexamethasone	5.0% (26)	1.26 (0.65–2.46)	0.494
<i>RS Klebsiella spp.</i>			
No dexamethasone	10.6% (37)		
Dexamethasone	16.2% (84)	1.68 (1.10–2.57)	0.016

Table 2. Cont.

	Proportion (n)	Odds Ratio (95% CI)	p-Value
RS <i>Pseudomonas aeruginosa</i>			
No dexamethasone	8.6% (30)		
Dexamethasone	8.3% (43)	1.00 (0.61–1.65)	0.987
RS <i>Staphylococcaceae</i>			
No dexamethasone	8.6% (30)		
Dexamethasone	11.4% (59)	1.30 (0.82–2.08)	0.268
RS <i>S. aureus</i>			
No dexamethasone	7.7% (27)		
Dexamethasone	10.6% (55)	1.35 (0.83–2.20)	0.229
Any Pathogen			
No dexamethasone	60.0% (210)		
Dexamethasone	68.1% (352)	1.41 (1.04–1.91)	0.026

Subgroups: *Enterobacteriales* (*Enterobacter spp.*, *E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Proteus mirabilis*, *Citrobacter spp.*, *Serratia marcescens*), *Staphylococcaceae* (*Staph. Aureus*, coagulase negative *Staph. spp.*) Most detected single pathogens: *E. coli*, *Enterobacter spp.*, *Klebsiella spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *S. aureus*.

In general, ventilated patients with dexamethasone were more likely to have a pathogen detected than those without dexamethasone ($p < 0.026$; odds ratio (OR) 1.41; 95% CI 1.04–1.91). Patients who were mechanically ventilated and received dexamethasone had an average bloodstream detection rate of 0.35 pathogens per patient, compared to 0.30 pathogens per patient without dexamethasone ($p < 0.231$; OR = 0.84; 95% CI 0.64–1.12). Patients with dexamethasone had an average respiratory tract pathogen detection of 0.59, in comparison to 0.45 without dexamethasone ($p < 0.109$; OR = 0.74; 95% CI 0.51–1.07).

For the entire group of *Enterobacteriales*, including *Enterobacter spp.*, *E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Proteus mirabilis*, *Citrobacter spp.*, and *Serratia marcescens*, there was a significant increase in respiratory tract pathogen yield when dexamethasone was administered. One hundred and forty-eight of the five hundred and seventeen invasively ventilated patients with dexamethasone therapy (28.6%) had a pathogen of this group recorded, compared to 20.6% of ventilated patients without dexamethasone ($p = 0.008$; OR = 1.57; 95% CI 1.12–2.19).

A significantly higher risk for respiratory detection of *Klebsiella spp.* was found for dexamethasone-treated patients ($p = 0.016$; OR = 1.68; 95% 1.10–2.57) (see Figure 1).

Mortality analysis was based on 1526 patients due to the exclusion of cases with discharge due to hospital transfer or for an unspecified reason. The overall mortality rate was 52.2% (796/1526), and 62.2% (495/796) died in the dexamethasone group. From 844 patients without invasive ventilation, 306 (36.3%) died, while 196 (64%) of them were treated with dexamethasone. In the invasively ventilated group ($n = 682$), we observed a mortality rate of 71.8% (490/682), and 299 patients (61%) out of this group were treated with dexamethasone.

Using a multivariable analysis, we identified invasive ventilation as an independent risk factor for in-hospital mortality. In addition, comorbidities, measured by the ECI, and age had a significant influence on the mortality in the general cohort (see Table 3). We did not detect any correlation between the dexamethasone therapy and in-hospital mortality for those younger than 80 years of age. However, the odds for in-hospital mortality in patients aged 80 years or older were 3.3-fold higher ($p < 0.01$; OR = 3.3; 95% CI 2.02–5.37) when receiving dexamethasone treatment.

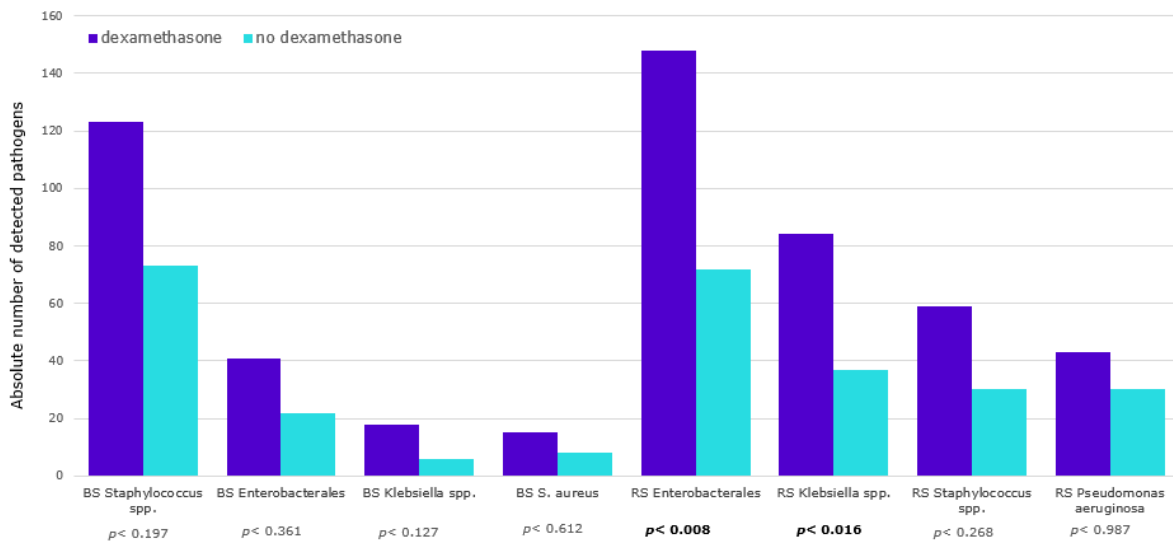


Figure 1. Pathogen detection in the invasive ventilation group. BS, blood samples; RS, respiratory samples; bold indicates statistically significant.

Table 3. Results of multivariable analyses of in-hospital mortality.

Variable	Odds Ratio (95% CI)		p-Value	
	Total Cohort	Patients \geq 80 Years	Total Cohort	Patients \geq 80 Years
Male sex	0.98 (0.76–1.28)	1.29 (0.81–2.06)	0.91	0.28
Age	1.09 (1.08–1.10)	1.14 (1.06–1.23)	<0.01	<0.01
Elixhauser Comorbidity Index	1.04 (1.03–1.05)	1.01 (0.99–1.03)	<0.01	0.28
Dexamethasone	1.65 (1.27–2.14)	3.29 (2.02–5.37)	<0.01	<0.01
Invasive ventilation	6.39 (4.71–8.66)	4.42 (2.46–7.93)	<0.01	<0.01
Any pathogen	1.13 (0.85–1.50)	Not available	0.40	Not available

4. Discussion

Dexamethasone is part of the standard therapy for severely or critically ill COVID-19 patients since the middle of 2020. Dexamethasone is seen as a cornerstone in the treatment of severe COVID-19 cases, and its appropriate use has led to a lowered 28-day mortality, as well as shortening the duration of ventilation, leading to favorable clinical outcomes for patients [9,17].

Even though early studies have stated that dexamethasone has a positive effect on mortality and clinical outcomes, other publications now suggest a more careful use as co-infections are on the rise [9,11,17]. In this retrospective cohort study that compared the incidences of bacterial and fungal pathogen detection in ICU patients, one of the key findings was that dexamethasone therapy in mechanically ventilated patients is a significant risk factor for pathogen detection.

These results show that the decision to treat COVID-19 patients with dexamethasone should always be a matter of careful consideration as it also involves risks. This dichotomy is confirmed by other studies that showed an association between corticoid therapy and an increased incidence of bacteremia [15,18–20]. Rothe et al. described a significant increase in polymicrobial detection, an association with respiratory infection complications, and a higher mortality rate in the group of invasively ventilated patients treated with dexamethasone (49.6% of invasively ventilated patients without dexamethasone vs. 55.9% of invasively ventilated patients with dexamethasone) [18]. When the therapy is appropriately applied, namely in patients at an imminent risk of cytokine storm, the anti-inflammatory and immunomodulatory effects of dexamethasone work in favor

of the severely ill COVID-19 patients, reducing both the need of mechanical respiratory assistance as well as the mortality rate.

Nevertheless, the administration of corticosteroids generally increases the risk of serious infection, as well as colonization by fungal and bacterial pathogens [12,18]. In particular, ICU patients are at a significantly higher risk due to their compromised initial condition, the use of invasive devices, and exposition to, for instance, nosocomial pathogens. Our results point in the same direction. We showed a significant association of dexamethasone with both the general incidence of pathogens as well as individual pathogens.

In the present study, pathogens were detected in nearly 30% of all patients, either in respiratory samples or in bloodstream samples. Within the invasively ventilated patients, almost 50% were sample-positive for any pathogen, which is a slightly higher incidence compared to other studies [18,19]. This discrepancy may result from the difficulties in correctly detecting bacterial infections. Pathogens are often not detected in cultures because an empiric antibacterial therapy would have already taken place before, and contamination can also occur. A more precise analysis could be possible with a prospective study design that considers proven clinical infections.

Furthermore, we saw that invasively ventilated patients were at a higher risk for the detection of bacteria compared to non-ventilated patients. This is in accordance with the observation of higher rates of ventilator-associated pneumonia (VAP) and co-infections, especially bloodstream infections, often caused by multidrug-resistant bacteria, in this patient group [21,22].

Within the invasively ventilated group in this study, dexamethasone increased the risk for the respiratory detection of *Klebsiella spp.* and *Enterobacterales*. Prior studies also found a bacterial shift due to dexamethasone. However, a higher detection rate of *S. aureus*, *E. faecalis*, and *Enterobacterales* was found there [18].

The latest studies show that the number of deaths and severe clinical courses decreased thanks to the stabilization of resources, dynamics of the viral variations, and further development of therapies and vaccines [23,24]. However, we observed an overall mortality rate of 52.2% during our study period from January 2020 to March 2021. Furthermore, a high mortality rate of 71.8% among the invasively ventilated patients was seen. The ICU mortality rate ranges from 38% to 75%, with the highest rate being for those who were mechanically ventilated [14,25,26]. The high mortality found in this study could be due to the fact that the patient population is older compared to other studies with a different average age of the patients included. A meta-analysis examining 7 studies observed a median age of 60 years with an overall mortality rate of 32% [19]. A study by Rothe et al. saw a mortality rate of 55.9% in invasively ventilated patients treated with dexamethasone and a median age of 68 years [18,25].

Using a multivariable analysis, invasive ventilation was identified as an independent risk factor for in-hospital mortality. In addition, comorbidities measured by the ECI, and age, had significant influences on the mortality in the general cohort. We did not detect any association between dexamethasone therapy and in-hospital mortality for individuals younger than 80 years of age. However, the odds of in-hospital mortality were 3.3-fold in patients aged 80 years or older when receiving dexamethasone treatment. This, is in accordance with the recovery trial, which showed an advantage for dexamethasone only in oxygenated and ventilated patients younger than 70 years [9].

Crothers et al. reported a disadvantage of dexamethasone in patients not requiring oxygen in terms of 90-day mortality [27]. However, the exact reason for this association remains unclear. One assumption is that dexamethasone may suppress the immune system in patients who do not require oxygen, thus leading to secondary infections. Additionally, dexamethasone may also lead to fluid retention and an elevated blood sugar level, which may result in a worsened clinical outcome for some COVID-19 patients [27]. Regarding the increased mortality risk in the oldest age group with dexamethasone, further research should be conducted, and an adjustment for the guidelines should be considered.

Strengths and Limitations

Due to the retrospective observational study design, there is no differentiation between the detection of pathogens and clinically relevant infections, especially secondary pneumonia. Furthermore, not every patient had a microbiological specimen taken. This limitation must be kept in mind when interpreting the pathogen evidence. Furthermore, clinical characteristics of the study population, such as vaccination status or the severity of disease (e.g., laboratory parameters and radiological findings), have not been examined.

The ratio of treatment with dexamethasone to no treatment with dexamethasone is 3:2. Dexamethasone treatment for critically ill COVID-19 patients in the ICU was established in Germany during the second wave and resulted in an overall higher number of patients treated with dexamethasone. Since it is not a prospective study design, there may be a bias towards the possible delayed implementation of guidelines (published spring 2020), and the recommended use of dexamethasone when oxygen supply is mandatory means that severely ill patients were more likely to receive dexamethasone. Another limiting factor is that other therapeutic strategies such as oxygenation and antiviral treatment have also changed significantly in addition to the establishment of dexamethasone. Earlier in the pandemic, rapid invasive mechanical ventilation was recommended. However, as the pandemic progressed, non-invasive ventilation and other lung-protective measures became important. These additional influential factors may have contributed to a bias in the study.

Regarding the statistical analysis, the discriminatory power of the significance tests is considered to be a statistically limiting factor due to the large amount of data and the associated sub-analysis, which possibly reduced the discriminatory power.

A clear benefit of the study is that the findings can be extrapolated as our study took place in different hospitals, ranging from small specialized hospitals to tertiary care centers. From the beginning of the pandemic, internal advisors and guidelines were available regarding the handling of severely ill COVID-19 patients in the ICU as well as the handling of suspected bacterial findings, based on the respective state of knowledge, and were continually adjusted.

Another strength of our study is its focus on ICU-treated patients. Thus, we analyzed the effects of dexamethasone in COVID patients only, with an indication for the use of dexamethasone in either ventilated or non-ventilated patients.

5. Conclusions

In summary, the use of dexamethasone for critically ill COVID-19 patients was established and widespread during the pandemic. Nevertheless, it is important to note that its extensive use may also involve risks, which are demonstrated by a higher incidence of pathogen detection, especially in mechanically ventilated patients. Additionally, the use of dexamethasone was associated with a higher in-hospital mortality in patients who were older than 80 years of age. Further research needs to be conducted and guidelines should be adjusted regularly.

Author Contributions: Conceptualization, S.T., I.N. and F.T.; methodology, F.T., C.K., S.H., S.T. and I.N.; validation, S.H. and A.B.; formal analysis, S.H.; resources, F.T., S.T., S.H., A.B. and R.K.; writing—original draft preparation, C.K. and F.T., writing—review and editing, C.K., F.T., S.T., I.N., M.B., S.H., A.B. and R.K.; visualization, C.K., F.T. and S.H.; supervision, S.T. and I.N.; project administration, F.T., I.N. and S.T.; funding acquisition, C.K. and I.N. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: The study was supported by the Helios research grant by Helios Center for Research and Innovation (HCRI) with the following funding number: HCRI ID 2021-0339.

Institutional Review Board Statement: The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki, and approved by the Ethics Committee of the Medical Faculty at University of Leipzig (protocol code 490/20-ek and date of approval: 28 January 2021).

Informed Consent Statement: Patient consent was waived due to the retrospective nature of the study and analysis of pseudonymized and anonymized data.

Data Availability Statement: Not applicable.

Conflicts of Interest: The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work.

References

- Wang, Z.; Wang, N.; Yang, L.; Song, X.Q. Bioactive natural products in COVID-19 therapy. *Front. Pharmacol.* **2022**, *13*, 926507. [CrossRef] [PubMed]
- Yang, L.; Wang, Z. Natural products, alone or in combination with FDA-approved drugs, to treat COVID-19 and lung cancer. *Biomedicines* **2021**, *9*, 689. [CrossRef] [PubMed]
- Pribanić Matešić, M.; Kučan Brlić, P.; Lenac Roviš, T.; Mačak Šafranko, Ž.; Chaouat, A.E.; Miklič, K.; Malić, S.; Ivanković, N.; Schubert, M.; Bertoglio, F. Collection of Monoclonal Antibodies Targeting SARS-CoV-2 Proteins. *Viruses* **2022**, *14*, 443. [CrossRef] [PubMed]
- Arduini, A.; Laprise, F.; Liang, C. SARS-CoV-2 ORF8: A Rapidly Evolving Immune and Viral Modulator in COVID-19. *Viruses* **2023**, *15*, 871. [CrossRef]
- Cascella, M.; Rajnik, M.; Aleem, A.; Dulebohn, S.C.; Di Napoli, R. Features, evaluation, and treatment of coronavirus (COVID-19). *Statpearls* **2022**. Available online: <https://www.statpearls.com/ArticleLibrary/viewarticle/52171> (accessed on 20 April 2023).
- Langford, B.J.; So, M.; Raybardhan, S.; Leung, V.; Westwood, D.; MacFadden, D.R.; Soucy, J.-P.R.; Daneman, N. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: A living rapid review and meta-analysis. *Clin. Microbiol. Infect.* **2020**, *26*, 1622–1629. [CrossRef]
- Lai, C.-C.; Chen, S.-Y.; Ko, W.-C.; Hsueh, P.-R. Increased antimicrobial resistance during the COVID-19 pandemic. *Int. J. Antimicrob. Agents* **2021**, *57*, 106324. [CrossRef]
- Hughes, S.; Troise, O.; Donaldson, H.; Mughal, N.; Moore, L. Bacterial and fungal coinfection among hospitalized patients with COVID-19: A retrospective cohort study in a UK secondary-care setting. *Clin. Microbiol. Infect.* **2020**, *26*, 1395–1399. [CrossRef]
- Horby, P.; Lim, W.S.; Emberson, J.R.; Mafham, M.; Bell, J.L.; Linsell, L.; Staplin, N.; Brightling, C.; Ustianowski, A.; Elmahi, E.; et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with COVID-19. *N. Engl. J. Med.* **2021**, *384*, 693–704. [CrossRef]
- Zafer, M.M.; El-Mahallawy, H.A.; Ashour, H.M. Severe COVID-19 and sepsis: Immune pathogenesis and laboratory markers. *Microorganisms* **2021**, *9*, 159. [CrossRef]
- Noreen, S.; Maqbool, I.; Madni, A. Dexamethasone: Therapeutic potential, risks, and future projection during COVID-19 pandemic. *Eur. J. Pharmacol.* **2021**, *894*, 173854. [CrossRef] [PubMed]
- Leistner, R.; Schroeter, L.; Adam, T.; Poddubnyy, D.; Stegemann, M.; Siegmund, B.; Maechler, F.; Geffers, C.; Schwab, F.; Gastmeier, P. Corticosteroids as risk factor for COVID-19-associated pulmonary aspergillosis in intensive care patients. *Crit. Care* **2022**, *26*, 30. [CrossRef] [PubMed]
- Ledford, H. Coronavirus breakthrough: Dexamethasone is first drug shown to save lives. *Nature* **2020**, *582*, 469–470. [CrossRef]
- Gragueb-Chatti, I.; Lopez, A.; Hamidi, D.; Guervilly, C.; Loundou, A.; Daviet, F.; Cassir, N.; Papazian, L.; Forel, J.-M.; Leone, M. Impact of dexamethasone on the incidence of ventilator-associated pneumonia and blood stream infections in COVID-19 patients requiring invasive mechanical ventilation: A multicenter retrospective study. *Ann. Intensive Care* **2021**, *11*, 87. [CrossRef] [PubMed]
- Søvik, S.; Barrat-Due, A.; Kåsine, T.; Olasveengen, T.; Strand, M.W.; Tveita, A.A.; Berdal, J.E.; Lehre, M.A.; Lorentsen, T.; Heggelund, L.; et al. Corticosteroids and superinfections in COVID-19 patients on invasive mechanical ventilation. *J. Infect.* **2022**, *85*, 57–63. [CrossRef] [PubMed]
- van Paassen, J.; Vos, J.S.; Hoekstra, E.M.; Neumann, K.M.I.; Boot, P.C.; Arbous, S.M. Corticosteroid use in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis on clinical outcomes. *Crit. Care* **2020**, *24*, 696. [CrossRef]
- World Health Organization. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Available online: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/> (accessed on 29 August 2022).
- Rothe, K.; Lahmer, T.; Rasch, S.; Schneider, J.; Spinner, C.D.; Wallnöfer, F.; Wurst, M.; Schmid, R.M.; Waschulzik, B.; Fuest, K. Dexamethasone therapy and rates of secondary pulmonary and bloodstream infections in critically ill COVID-19 patients. *Multidiscip. Respir. Med.* **2021**, *16*, 793. [CrossRef]
- McMillan, T.; Jones, C.; O'Connor, C.J.; Nolan, D.; Chan, X.H.S.; Ellis, J.; Thakker, C.; Kranzer, K.; Stone, N.R.; Singer, M. Risk factors associated with bloodstream infections among critically ill patients with COVID-19. *J. Infect.* **2021**, *83*, e1–e3. [CrossRef]
- Maes, M.; Higginson, E.; Pereira-Dias, J.; Curran, M.D.; Parmar, S.; Khokhar, F.; Cuchet-Lourenço, D.; Lux, J.; Sharma-Hajela, S.; Ravenhill, B. Ventilator-associated pneumonia in critically ill patients with COVID-19. *Crit. Care* **2021**, *25*, 25. [CrossRef]
- Scaravilli, V.; Guzzardella, A.; Madotto, F.; Beltrama, V.; Muscatello, A.; Bellani, G.; Monti, G.; Greco, M.; Pesenti, A.; Bandera, A.; et al. Impact of dexamethasone on the incidence of ventilator-associated pneumonia in mechanically ventilated COVID-19 patients: A propensity-matched cohort study. *Crit. Care* **2022**, *26*, 176. [CrossRef]
- Roso-Llorach, A.; Serra-Picamal, X.; Cos, F.X.; Pallejà-Millán, M.; Mateu, L.; Rosell, A.; Almirante, B.; Ferrer, J.; Gasa, M.; Gudiol, C. Evolving mortality and clinical outcomes of hospitalized subjects during successive COVID-19 waves in Catalonia, Spain. *Glob. Epidemiol.* **2022**, *4*, 100071. [CrossRef] [PubMed]

23. Karagiannidis, C.; Windisch, W.; McAuley, D.F.; Welte, T.; Busse, R. Major differences in ICU admissions during the first and second COVID-19 wave in Germany. *Lancet Respir. Med.* **2021**, *9*, e47–e48. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
24. Sterne, J.A.C.; Murthy, S.; Diaz, J.V.; Slutsky, A.S.; Villar, J.; Angus, D.C.; Annane, D.; Azevedo, L.C.P.; Berwanger, O.; Cavalcanti, A.B.; et al. Association between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality among Critically Ill Patients with COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA* **2020**, *324*, 1330–1341. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. Contou, D.; Fraissé, M.; Pajot, O.; Tirolien, J.-A.; Mentec, H.; Plantefève, G. Comparison between first and second wave among critically ill COVID-19 patients admitted to a French ICU: No prognostic improvement during the second wave? *Crit. Care* **2021**, *25*, 3. [[CrossRef](#)]
26. Crothers, K.; DeFaccio, R.; Tate, J.; Alba, P.R.; Goetz, M.B.; Jones, B.; King, J.T.; Marconi, V.; Ohl, M.E.; Rentsch, C.T.; et al. Dexamethasone in hospitalised COVID-19 patients not on intensive respiratory support. *Eur. Respir. J.* **2022**, *60*, 2102532. [[CrossRef](#)]
27. Rhou, Y.J.J.; Hor, A.; Wang, M.; Wu, Y.-F.; Jose, S.; Chipps, D.R.; Cheung, N.W. Dexamethasone-induced hyperglycaemia in COVID-19: Glycaemic profile in patients without diabetes and factors associated with hyperglycaemia. *Diabetes Res. Clin. Pract.* **2022**, *194*, 110151. [[CrossRef](#)]

Disclaimer/Publisher’s Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

3. Danksagung

Ich möchte mich bei all jenen bedanken, die mich auf meinem Weg dieser Promotion unterstützt haben.

Ein herausragender Dank gilt meinem Doktorvater Selçuk Tasci, der mir dieses Projekt ermöglicht und mit Hingabe intensiv betreut hat. Seine Anleitung und inspirierende Führung haben meine Arbeit stets vorangetrieben. Sein Vertrauen und seine Ermutigung haben mich befähigt, über meine Grenzen hinaus zu wachsen.

Großer Dank gilt meiner Arbeitsgruppe, vor allem Prof. Dr. Irit Nachtigall, durch deren Engagement sich dieses Projekt entfaltet hat. Übergeordnet bedanke ich mich bei Helios Deutschland für die Ressourcen-Bereitstellung und Unterstützung.

Meiner Familie möchte ich Dank für den stetigen liebevollen Rückhalt aussprechen.

Meinen engsten Freunden und Freundinnen danke ich für die wertvolle Unterstützung, für aufmunternde Worte, ablenkende Momente und das Feiern von Zwischenerfolgen. Meinem Freund Leopold möchte ich danken für die geduldige und wertschätzende Begleitung jedes kleinsten Schrittes, aller Höhen und Tiefen.