

Aus dem
Akademischen Lehrkrankenhaus der Universität Tübingen
Klinikum Stuttgart - Katharinenhospital
Zentrum für Innere Medizin
Klinik für Allgemeine Innere Medizin,
Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie

**Soziale Determinanten und expositionelle
Risikofaktoren einer SARS-CoV-2-Infektion:
Eine retrospektive Kohortenstudie**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

**vorgelegt von
Steigert, Lisa Josephin**

2023

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. W. G. Zoller
2. Berichterstatter: Professorin Dr. S. Joos

Tag der Disputation: 05.09.2022

Widmung

Ich widme diese Arbeit meiner Familie.

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|------------|
| Tabellenverzeichnis | I |
| Abbildungsverzeichnis | II |
| Abkürzungsverzeichnis | III |
| 1. Einleitung | 1 |
| 1.1 Literaturüberblick..... | 1 |
| 1.1.1 Hintergrund | 1 |
| 1.1.2 Virologie..... | 1 |
| 1.1.3 Symptomatik | 3 |
| 1.1.4 Sterberate | 3 |
| 1.1.5 Nachweismethode | 3 |
| 1.1.6 Therapie..... | 4 |
| 1.1.7 Impfung..... | 4 |
| 1.1.8 Nachverfolgung von Kontaktpersonen | 5 |
| 1.1.9 Meldung | 8 |
| 1.2 Ziel und Fragestellung..... | 9 |
| 2. Material und Methoden | 10 |
| 2.1 Patientenkollektiv und Einschlusskriterien | 10 |
| 2.2 Datenerhebung | 10 |
| 2.3 Erfasste Parameter | 11 |
| 2.4 Analyse der fehlenden Daten | 14 |
| 2.5 Methoden | 15 |
| 2.5.1 SARS-CoV-2-Testung..... | 15 |
| 2.5.2 Testverzug | 15 |
| 2.5.3 Statistische Analyse..... | 16 |
| 2.6 Ethik | 17 |
| 3. Ergebnisse | 18 |
| 3.1 Studienpopulation | 18 |
| 3.2 Demographische Daten | 20 |
| 3.2.1 Geschlecht..... | 20 |
| 3.2.2 Alter | 21 |

| | |
|--|-----------|
| 3.2.3 Vorerkrankungen | 23 |
| 3.2.4 Medikation | 23 |
| 3.3 Fallzahlen der Fieberambulanz | 25 |
| 3.4 Meldung von Verdachtsfällen | 26 |
| 3.5 Soziale Determinanten als Risikofaktoren für COVID-19 | 29 |
| 3.5.1 Mitarbeiter der Kritischen Infrastruktur | 29 |
| 3.5.2 Aufenthalt in einem Risikogebiet..... | 29 |
| 3.5.3 Anzahl der Haushaltsmitglieder | 30 |
| 3.5.4 Anzahl der symptomatischen Haushaltsmitglieder | 31 |
| 3.5.5 Rauchverhalten..... | 32 |
| 3.6 Exposition als Risikofaktor einer SARS-CoV-2-Infektion..... | 35 |
| 3.6.1 Art der Exposition | 35 |
| 3.6.2 Ort der Exposition | 36 |
| 3.7 Übersicht Risikofaktoren und wichtige Personengruppen | 39 |
| 3.7.1 Identifizierte Risikofaktoren..... | 39 |
| 3.7.2 Risikoprofil für private Haushalte | 41 |
| 3.7.3 Risikoprofil für medizinisches Personal..... | 42 |
| 3.8 Erstellung des Risikomodells | 43 |
| 4. Diskussion | 46 |
| 4.1 Diskussion der Ergebnisse..... | 46 |
| 4.1.1 Studienpopulation und Fallzahlen..... | 46 |
| 4.1.2 Alter und Geschlecht..... | 47 |
| 4.1.3 Vorerkrankungen und Medikation | 47 |
| 4.1.4 Aufenthalt in einem Risikogebiet..... | 48 |
| 4.1.5 Rauchverhalten..... | 50 |
| 4.1.6 Art der Exposition | 51 |
| 4.1.7 Risikoprofil für private Haushalte | 51 |
| 4.1.7.1 Anzahl der Haushaltsmitglieder | 52 |
| 4.1.7.2 Anzahl der symptomatischen Haushaltsmitglieder | 53 |
| 4.1.7.3 Infektionsrisiko für bestimmte Personengruppen im Haushalt ... | 53 |
| 4.1.7.4 Ort der Exposition: gleicher Haushalt | 53 |
| 4.1.8 Risikoprofil für medizinisches Personal..... | 54 |
| 4.1.8.1 Mitarbeiter der Kritischen Infrastruktur | 54 |

| | |
|--|-----------|
| 4.1.8.2 Kontakte im Krankenhaus..... | 54 |
| 4.1.8.3 Ort der Exposition: medizinisches Umfeld | 55 |
| 4.1.9 Meldung | 56 |
| 4.1.10 Risikomodell | 56 |
| 4.2 Diskussion der Methodik | 58 |
| 4.3 Perspektive | 59 |
| 5. Zusammenfassung..... | 61 |
| 6. Literaturverzeichnis | 62 |
| 7. Eigenanteilserklärung | 72 |
| 8. Veröffentlichungen..... | 74 |
| 8.1 Poster..... | 74 |
| 8.2 Wissenschaftliche Veröffentlichung..... | 74 |
| Danksagung..... | 75 |

Tabellenverzeichnis

| | |
|---|----|
| Tabelle 1: Analyse der fehlenden Daten | 14 |
| Tabelle 2: Alter und Geschlecht | 22 |
| Tabelle 3: Demographische Daten, Vorerkrankungen und Medikation | 24 |
| Tabelle 4: Meldung an das Gesundheitsamt | 27 |
| Tabelle 5: Soziale Determinanten als Risikofaktoren für COVID-19..... | 34 |
| Tabelle 6: Expositionelles Risiko für eine SARS-CoV-2-Infektion | 38 |
| Tabelle 7: Risikoprofil für private Haushalte | 41 |
| Tabelle 8: Risikoprofil für medizinisches Personal | 42 |
| Tabelle 9: Erstellung des Risikomodells | 44 |
| Tabelle 10: Literaturübersicht - Risikomodelle für COVID-19 | 57 |

Abbildungsverzeichnis

| | |
|--|----|
| Abbildung 1: Kontaktpersonennachverfolgung bei SARS-CoV-2-Infektionen | 7 |
| Abbildung 2: Fragebogen der Fieberambulanz Neckarpark | 13 |
| Abbildung 3: Testverzug..... | 15 |
| Abbildung 4: Flussdiagramm - Studienpopulation | 18 |
| Abbildung 5: Aufteilung des Geschlechts | 20 |
| Abbildung 6: Aufteilung der Altersgruppen | 21 |
| Abbildung 7: Fallzahl-Vergleich Baden Württemberg und Fieberambulanz | 25 |
| Abbildung 8: Verdachtsfallmeldung im Verhältnis zu COVID-19-Fällen | 28 |
| Abbildung 9: Anzahl der Haushaltsmitglieder | 30 |
| Abbildung 10: Anzahl symptomatischer Haushaltsmitglieder | 32 |
| Abbildung 11: Rauchverhalten | 33 |
| Abbildung 12: Art der Exposition | 36 |
| Abbildung 13: Ort der Exposition..... | 37 |
| Abbildung 14: Forest-Plot: Identifizierte Risikofaktoren | 40 |
| Abbildung 15: AUROC-Kurve des Risikomodells Nr. 3 | 45 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|------------|---|
| ACE2 | angiotensin-converting enzyme 2 |
| AT-II | Angiotensin-II |
| AUROC | area under the ROC curve |
| Chron. | Chronisch |
| COPD | chronic obstructive pulmonary disease |
| COVID-19 | coronavirus disease 2019 |
| EMA | European Medicines Agency |
| HCoV | humanpathogene Coronavirus-Spezies |
| HDL | high-density lipoprotein |
| HM | Haushaltsmitglieder |
| IQR | Interquartilsabstand |
| KHK | Koronare Herzkrankheit |
| KI | Konfidenzintervall |
| KRITIS | Kritische Infrastruktur |
| LDL | low-density lipoprotein |
| Mind. | Mindestens |
| MNS | Mund-Nasen-Schutz |
| mRNA | messenger ribonucleic acid |
| OR | Odds Ratio |
| PY | Pack Years |
| RKI | Robert Koch-Institut |
| ROC | receiver operating characteristic |
| RT-PCR | reverse transcriptase-polymerase chain reaction |
| SARS-CoV-2 | severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 |
| STIKO | Ständige Impfkommission |
| WHO | World Health Organization |

1. Einleitung

1.1 Literaturüberblick

1.1.1 Hintergrund

Das „severe acute respiratory syndrome coronavirus 2“ (SARS-CoV-2) führte zu Beginn des Jahres 2020 zu einer Häufung schwerer Pneumonien in China und wurde schließlich als Ursache der Erkrankung COVID-19 (coronavirus disease 2019) identifiziert (Gorbalenya et al., 2020). Schon am 30. Januar 2020 deklarierte die World Health Organization (WHO) die Erkrankung als „gesundheitliche Notlage von internationaler Tragweite“. Am 11. März 2020 wurde die Lage aufgrund der rasanten internationalen Ausbreitung als „Pandemie“ eingestuft (World Health Organization, 2020b).

Der erste bestätigte COVID-19-Fall wurde in Deutschland am 27.01.2020 (Rothe et al., 2020) verzeichnet. Ende Juni 2021, etwa eineinhalb Jahre später, gab es bereits über 3.700.000 bestätigte Fälle und über 90.000 Todesfälle in Deutschland (Johns Hopkins University, 2021). Um die weitere Ausbreitung von SARS-CoV-2 zu verlangsamen, ist es notwendig potenziell Infizierte frühzeitig zu identifizieren und zu isolieren. Diese Isolierung ist nur möglich, wenn entsprechende Parameter eine frühzeitige Erkennung von Erkrankten ermöglichen.

1.1.2 Virologie

Das SARS-CoV-2 ist ein behülltes RNA-Virus, das einen Durchmesser von circa 100nm erreicht. Es besitzt auf seiner Oberfläche große, bis zu 23nm lange Oberflächenproteine, sogenannte Spikes (Laue et al., 2021). Diese ermöglichen dem Virus den Eintritt in die Wirtszelle. Antikörper gegen das Spike-Protein können den Eintritt des Virus in die Wirtszelle verhindern, weshalb das Spike-Protein in der Impfstoffentwicklung intensiv beforscht wird (Liu et al., 2020).

Bei SARS-CoV-2 handelt es sich um ein neu aufgetretenes Virus der Gattung Betacoronavirus (Kirtipal et al., 2020). Die Infektion mit den humanpathogenen

Coronavirus-Spezies (HCoV) SARS-CoV, MERS-CoV und SARS-CoV-2 verläuft schwerer als mit anderen bisher bekannten endemisch auftretenden Coronaviridae. Diese drei Spezies haben gemeinsam, dass sie erst kürzlich ihr Wirtsspektrum gewechselt haben und von zoonotischer Umgebung auf den Menschen übergetreten sind (Cui et al., 2019). Diese Eigenschaft begründet sich in der Fähigkeit aller Coronaviridae zur homologen Rekombination, die dem Virus durch eine Erweiterung des Wirtsspektrums die Infektion neuer Arten ermöglicht (Graham & Baric, 2010).

Es wurden bereits kurz nach dem Auftreten des Wildtyps sogenannte „variants of concern“ (engl. für besorgniserregende Varianten) entdeckt, die in ihrer Infektiosität und dem Symptomenspektrum zum Teil deutlich vom Wildtyp abweichen (Volz et al., 2021) (Sheikh et al., 2021). Zu den bekanntesten Varianten zählen die in Großbritannien entdeckte Virusvariante B.1.1.7 (Alpha-Variante) sowie die Delta Variante aus Indien. Ohne eine Herdenimmunität durch einen länderübergreifenden Impfschutz besteht weiterhin die Gefahr für neue Mutationen.

Der Eintritt des Virus in die Wirtszelle erfolgt über das in der Membran der Wirtszelle liegende Enzym angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) (Hoffmann et al., 2020), das in der Nasen- und Rachenschleimhaut stark exprimiert wird (Sungnak et al., 2020). Die hohe Übertragbarkeit über Tröpfcheninfektion wird unter anderem auf den hohen Anteil an ACE2 im Nasenepithel zurück geführt, genauso wie die hohe Sensitivität der eingesetzten tiefen Nasenabstriche zur Testung (Calame et al., 2021).

Da ACE-Hemmer und Angiotensin-II- (AT-II) Rezeptorantagonisten die Expression von ACE2 beeinflussen, bestand zu Beginn der Pandemie die These, dass diese Medikamente einen Einfluss auf die Infektion haben könnten. Deshalb wurden sie früh bezüglich ihres Einflusses auf eine SARS-CoV-2-Infektion erforscht (Mancia et al., 2020) (Reynolds et al., 2020).

ACE2 wird zudem auch in Zellen anderer Organsysteme vermehrt exprimiert, wie zum Beispiel in Typ II-Pneumozyten, Enterozyten, Nierenepithelzellen, Urothelzellen und Myokardzellen (Zou et al., 2020). Darin begründet sich ein

erster Erklärungsansatz für die teils breite systemische Symptomatik der COVID-19-Erkrankten.

1.1.3 Symptomatik

Die klinische Präsentation der COVID-19-Patienten ist sehr breit. Milde Verläufe gehen meist mit Husten, Schnupfen, Fieber, sowie Geruchs- und Geschmacksverlust einher (Trübner & Steigert et al., 2021) (Luers et al., 2020) (Lechien et al., 2020). Schwere Pneumonien treten nur bei etwa einem Prozent der Infizierten auf (Robert Koch-Institut, 2021c). Neben pulmonalen Manifestationen können aber auch neurologische, gastrointestinale und kardiologische Symptome auftreten (Robert Koch-Institut, 2021c).

1.1.4 Sterberate

Männliches Geschlecht, Vorerkrankungen und ein erhöhtes Alter (> 65 Jahre) sind Hauptrisikofaktoren für die Sterblichkeit im Krankenhaus (Rieg et al., 2020) (Docherty et al., 2020). Die Sterberate bei nachweislich mit SARS-CoV-2-Infizierten liegt bei etwa 2,4 % (Fall-Verstorbenen-Anteil) (Johns Hopkins University, 2021). Mehrere Studien konnten jedoch feststellen, dass es viele asymptomatische und somit nicht getestete Fälle gibt. Multipliziert man die Anzahl der gemeldeten COVID-19-Fälle mit dem in der Studie von Poetke-Müller et al. beobachteten Untererfassungsfaktor von 4 - 6, so liegt der Infizierten-Verstorbenen-Anteil bei circa 0,4 - 0,6 % (Poethko-Müller et al., 2020).

1.1.5 Nachweismethode

Der Nachweis einer SARS-CoV-2-Infektion erfolgt über einen Nasen-Rachen-Abstrich mit anschließender Durchführung einer „reverse transcriptase-polymerase chain reaction“ (RT-PCR). Hierzu stehen verschiedene kommerzielle Testverfahren und Assays zur Verfügung. Aufgrund der hohen Sensitivität und Spezifität stellt der direkte Erregernachweis mittels PCR-basierter Verfahren den Goldstandard der SARS-CoV 2 Labordiagnostik dar. Antigen-Schnelltests werden aufgrund ihrer zeitsparenden und leichten

Anwendung inzwischen vielfach verwendet. Diese weisen allerdings eine schlechtere Sensitivität und Spezifität auf (Krüger et al., 2020).

1.1.6 Therapie

Bei der Mehrheit der Erkrankten kann aufgrund des moderaten Krankheitsverlaufs eine rein symptomatische Therapie erfolgen. Bei der Therapie von Patienten mit schweren Krankheitsverläufen wird zwischen direkt antiviral wirksamen Medikamenten und immunmodulatorisch wirkenden Medikamenten unterschieden. Remdesivir wurde als erstes direkt antiviral wirksames Medikament bei Patienten mit Pneumonie und Sauerstoffbedarf, jedoch nicht bei beatmeten Patienten, von der „European Medicines Agency“ (EMA) bedingt zugelassen. Dabei beruht die Zulassung auf einer statistisch signifikant verringerten Dauer bis zur Genesung des Patienten (Beigel et al., 2020). Als immunmodulatorisch wirkendes Medikament wird aktuell Dexamethason von der EMA empfohlen. Dexamethason kann laut der RECOVERY-Studie bei Patienten mit Sauerstoffbedarf, aber auch bei invasiv beatmeten COVID-19-Patienten verwendet werden und reduziert für diese Patientengruppe signifikant die 28-Tage-Mortalität (P. Horby et al., 2021). Am 16. Juni 2021 wurden vorläufige Ergebnisse der RECOVERY-Studie bezüglich der Wirksamkeit der Kombinationstherapie mit den monoklonalen Antikörpern Casirivimab und Imdevimab veröffentlicht. Diese monoklonalen Antikörper binden an das SARS-CoV-2-spezifische Spike-Protein und verhindern den Eintritt in die Wirtszelle. Auch hier wurde eine reduzierte 28-Tage-Mortalität bei hospitalisierten, schwer erkrankten Patienten beobachtet, die keine Antikörper gebildet hatten (P. W. Horby et al., 2021).

1.1.7 Impfung

Für die Impfung gegen SARS-CoV-2 sind in Deutschland bislang (Stand 17.06.2021) vier verschiedene Impfstoffe zugelassen. Dazu zählen zwei messenger ribonucleic acid (mRNA)-Impfstoffe (Hersteller: BioNTech Manufacturing GmbH und Moderna Biotech Spain), sowie zwei Vektorimpfstoffe

(Hersteller: AstraZeneca AB und Janssen-Cilag International) (Paul-Ehrlich-Institut, 2021).

Die mRNA-Impfstoffe beruhen auf einem innovativen Forschungsansatz bei dem Virus-mRNA in wenige Körperzellen eingeschleust und dort zu spezifischen, nicht viral aktiven, Virusantigenen translatiert wird. Diese werden an der Zelloberfläche den körpereigenen Immunzellen präsentiert, wo sie eine spezifische Immunreaktion auslösen. Diese ruft bei einem späteren Kontakt mit dem Virus eine adäquate Immunantwort hervor.

Der Vektorimpfstoff der Firma AstraZeneca hingegen nutzt attenuierte, nicht-replizierende Schimpansen-Adenoviren als Transportvehikel, um Teile des Virus-Genoms in die Zielzelle zu integrieren. Auch hier kodieren die verwendeten Sequenzen für das Spike-Protein von SARS-CoV-2 (Ewer et al., 2021). Ein solcher Vektorimpfstoff wurde bereits erfolgreich im November 2019 gegen Ebola eingesetzt (Ehrhardt et al., 2019). Aufgrund gehäuft aufgetretener Sinusvenenthrombosen bei jungen Patienten (Tiede et al., 2021) wird der Impfstoff jedoch kontrovers diskutiert. Für Personen, die nur die erste Dosis des Vakzins erhalten hatten, empfiehlt die Ständige Impfkommission (STIKO) eine Kreuzimpfung mit dem Impfstoff von BioNTech (Robert Koch-Institut, 2021b).

1.1.8 Nachverfolgung von Kontaktpersonen

Im Falle eines Kontakts zu einem nachgewiesenen COVID-19-Fall galten besondere Richtlinien. Das Robert Koch-Institut (RKI) führte bereits zu Beginn der Pandemie eine Definition der verschiedenen Kontaktkategorien ein.

Ein Kontakt aus Kategorie I beschrieb den Kontakt zu einer SARS-CoV-2-infizierten Person mit einem Abstand von weniger als 1,5 Metern für mehr als 15 Minuten ohne Mund-Nasen-Schutz (MNS). Patienten aus dieser Kategorie wurden immer namentlich an das Gesundheitsamt gemeldet und mussten sich in eine 14-tägige häusliche Quarantäne begeben. Kontakte der Kategorie II umfassten den Kontakt zur Indexperson mit einem Abstand kleiner gleich 1,5 Meter und/oder für einen kürzeren Zeitraum als 15 Minuten, ebenfalls ohne MNS.

Die letzte Kategorie (Kategorie III) wurde separat für die Mitarbeiter im Gesundheitswesen eingeführt. Sie galt für Kontakte im Krankenhaus, im Altersheim oder anderen medizinischen Einrichtungen ohne vorgesehenen Mindestabstand zu einem COVID-19-Fall, aber mit persönlicher Schutzausrüstung (Schutzkittel, Einweghandschuhe, MNS und Schutzbrille) (Robert Koch-Institut, 2020a). Die Definition der Kontaktpersonen wird seitdem laufend aktualisiert. Die Nachverfolgung konzentrierte sich im August 2021 ausschließlich auf die engen Kontaktpersonen (ehemalig Kontakt Kategorie I) (Robert Koch-Institut, 2021d).

In Abbildung 1 sind die verschiedenen Kontaktkategorien, deren Meldepflicht, Quarantänepflicht, sowie die anzustrebenden Maßnahmen dargestellt.

| Kontaktpersonennachverfolgung bei SARS-CoV-2-Infektionen | | |
|--|--|---|
| Kategorie I <ul style="list-style-type: none"> ◆ Kontakt zu einer SARS-CoV-2-infizierten Person mit $\leq 1,5$ Meter Abstand für mehr als 15 Minuten ohne MNS ◆ Längere Exposition (> 30 Minuten) in Raum mit hoher Konzentration infektiöser Aerosole ◆ Direkter Kontakt zu Sekreten ◆ Medizinisches Personal ohne Schutzausrüstung und Abstand $\leq 1,5$ Meter | Kategorie II <ul style="list-style-type: none"> ◆ Kontakt mit $\leq 1,5$ Meter Abstand, aber weniger als 15 Minuten ohne MNS ◆ Kurzer Aufenthalt (< 30 Minuten) in Raum mit hoher Konzentration infektiöser Aerosole | Kategorie III <ul style="list-style-type: none"> ◆ Kontakt $\leq 1,5$ Meter mit adäquater Schutzausrüstung (Mitarbeiter im Gesundheitswesen) |
| Gesundheitsamt | | |
| Ermittlung der Kontaktpersonen, namentliche Meldung | Kein weiteres Vorgehen | Kein weiteres Vorgehen |
| Konsequenzen | | |
| <ul style="list-style-type: none"> ◆ Häusliche Quarantäne für 14 Tage ◆ Gesundheitsüberwachung | <ul style="list-style-type: none"> ◆ Kontaktreduktion für 14 Tage ohne Quarantäne | <ul style="list-style-type: none"> ◆ Keine Kontaktreduktion ◆ Tägl. Selbstmonitoring für 14 Tage |
| Bei Auftreten von Symptomen <ul style="list-style-type: none"> - Sofortiger Kontakt zu Gesundheitsamt und Testung - Isolierung gemäß Gesundheitsamt - Kontaktpersonen ab 2 Tage vor Symptombeginn notieren | | |

Abbildung 1: Kontaktpersonennachverfolgung bei SARS-CoV-2-Infektionen
Stand bis 21.10.2020, in Anlehnung an Robert Koch-Institut, 2020a

1.1.9 Meldung

Laut Infektionsschutzgesetz muss der Verdacht auf eine Erkrankung mit SARS-CoV-2, die Erkrankung selbst und der Tod durch COVID-19 gemeldet werden. Durch die Meldung der Verdachtsfälle an das Gesundheitsamt wird eine Liste der engen Kontaktpersonen des potenziell Infizierten erstellt. Diese werden benachrichtigt und müssen sich ebenfalls in Quarantäne begeben. Zum Zeitpunkt der Datenerhebung wurden alle Personen als Verdachtsfall gemeldet, die einen engen Kontakt (Kategorie I) mit einem nachgewiesenen COVID-Fall angegeben hatten oder eine für die Erkrankung typische Symptomatik aufwiesen.

1.2 Ziel und Fragestellung

Um die Möglichkeit einer schnellen und effektiven Eindämmung des Virus zu gewährleisten, bedarf es einer möglichst sicheren Identifikation potenziell Infizierter mithilfe klinischer und epidemiologischer Parameter, die ohne invasive Eingriffe und mit geringem Aufwand im ambulanten Bereich erhoben werden können (Z. Li et al., 2020). Die klinische Differenzierung zwischen einem COVID-19-Fall und einem Patienten mit einer anderen respiratorischen Erkrankung mit ähnlicher Symptomkonstellation ist häufig schwierig bis unmöglich.

Demzufolge muss ein besonderes Augenmerk auf die zugrundeliegenden Risikofaktoren, die sozialen Determinanten und das expositionelle Risiko des Patienten gelegt werden. Diese Daten lassen sich leicht und schnell im Anamnesegegespräch mit dem Patienten erfassen. Angaben bezüglich des sozialen Hintergrunds des Patienten und eines möglicherweise stattgefundenen Kontakts zu einer infizierten Person können dabei eine große Hilfestellung bieten.

Zahlreiche Studien mit ähnlicher Fragestellung wurden bereits durchgeführt. Die meisten davon basierten allerdings auf der klinischen Präsentation der Fälle in Krankenhäusern und mit schweren Krankheitsverläufen (Sun et al., 2020) (Wynants et al., 2020). Die Erkrankung verläuft dagegen bei der Mehrheit der Infizierten mild bis moderat, eine Krankenhauseinweisung ist meist nicht erforderlich (J. J. Y. Zhang et al., 2020). Diese große Anzahl an Patienten, die nur eine geringe Symptomatik zeigen und demzufolge nicht vorstellig werden und sich nicht isolieren, machen einen Hauptteil der Neuinfektionen aus.

In der vorliegenden Arbeit werden die erfassten sozialen und expositionellen Risikofaktoren in Hinblick auf ihren Zusammenhang mit einer SARS-CoV-2-Infektion untersucht und interpretiert. Schlussendlich soll mithilfe des erstellten Risikomodells eine Hilfestellung gegeben werden, potenziell Infizierte schnell zu identifizieren.

2. Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv und Einschlusskriterien

Stuttgart ist mit 635.000 Einwohnern die Hauptstadt und bevölkerungsstärkste Stadt des deutschen Bundeslands Baden-Württemberg. Die in der folgenden Studie betrachtete Corona-Fieberambulanz wurde vom Landesgesundheitsamt etabliert und geleitet. Sie war demzufolge nicht Teil eines Krankenhauses oder an ein Krankenhaus angeschlossen, sondern wurde in Kooperation mit den Hausärzten der Stadt Stuttgart geführt.

In unsere retrospektive, monozentrische Studie wurden alle Patienten eingeschlossen, die 18 Jahre oder älter waren und vom 04.04.2020 bis zum 15.05.2020 von ihrem Hausarzt als COVID-19 Verdachtsfall in die Fieberambulanz überwiesen wurden oder diese eigenständig aufgrund von bestimmten Symptomen oder nachgewiesenem Kontakt aufgesucht haben. Es mussten außerdem ein vollständig ausgefüllter Anamnesebogen und eine vom Arzt gestellte Indikation für einen Abstrich vorliegen. Die Hausärzte der Stadt Stuttgart hatten zu diesem Zeitpunkt die Anweisung, Patienten mit milden bis moderaten respiratorischen Symptomen oder nachgewiesenem Kontakt zu einem SARS-CoV-2 positiven Patienten, in die Fieberambulanz zu überweisen.

2.2 Datenerhebung

Die Datenerhebung erfolgte mithilfe eines im Rahmen dieser Studie entwickelten Fragebogens, der von den Ärzten und Studierenden der Fieberambulanz ausgefüllt wurde. Dieser Frage- bzw. Anamnesebogen wurde in der Fieberambulanz eingesetzt, um den Arbeitsablauf zu erleichtern. Es wurden außerdem neue Erkenntnisse aus aktuellen Studien (Abfrage von ACE-Hemmer-Einnahme, soziale Determinanten, Geruchs-/Geschmacksverlust) unter meiner Mithilfe in den Fragebogen integriert. Bei Patienten, die die Fieberambulanz im Beobachtungszeitraum mehrfach aufsuchten, wurden ausschließlich Daten der ersten Konsultation verwendet.

Medizinstudierende führten die Voruntersuchungen der Patienten durch. Von den Ärzten wurde nach erfolgter Anamnese die Indikation zum Abstrich gestellt.

2.3 Erfasste Parameter

Die erhobenen Basisdaten umfassten demographische Informationen wie Alter, Geschlecht, Vorerkrankungen und Medikation.

Zu den sozialen Risikofaktoren gehörten die Exposition gegenüber einem Infizierten, die Arbeit als Personal der Kritischen Infrastruktur (KRITIS), die Anzahl an Personen im gleichen Haushalt, eine eventuell vorliegende respiratorische Symptomatik der Personen im gleichen Haushalt, ein Aufenthalt in einem Risikogebiet laut RKI, sowie das Rauchverhalten des Patienten.

Im Folgenden soll auf einzelne Parameter genauer eingegangen werden:

Exposition: In Bezug auf die Nachverfolgung der Kontakte wurde der Patient gebeten anzugeben, in welchem Umfeld der Kontakt zu einem SARS-CoV-2-Infizierten stattgefunden hat. Dabei wurde zwischen Kontakten im gleichen Haushalt, am Arbeitsplatz (nicht medizinisch) und im medizinischen Umfeld unterschieden. Angaben, die keiner der genannten Kategorien zugeordnet werden konnten, wurden als „Sonstige“ zusammengefasst. Anhand der weiteren Angaben bezüglich der Dauer des Kontaktes und dem Abstand zu dem bestätigten COVID-19-Fall, wurde die Kontaktkategorie laut RKI dokumentiert.

KRITIS-Personal: Kritische Infrastrukturen umfassen alle Organisationen oder Einrichtungen, deren Fortbestehen essenziell ist für die Versorgung und Sicherheit der Bevölkerung und durch deren Ausfall oder Einschränkung es zu erheblichen Versorgungsengpässen, Störungen der öffentlichen Sicherheit, Minderversorgung im Krankenhaus und weiteren einschneidenden Veränderungen im Alltag der Bevölkerung kommen würde. Zum sogenannten KRITIS-Personal zählen zum Beispiel Mitarbeiter im Gesundheitswesen, im Einzelhandel oder bei der Polizei (Bundesamt für Bevölkerungsschutz und Katastrophenhilfe et al., 2021).

Risikogebiet-Aufenthalt: Die Definition des Risikogebiets laut RKI wird laufend aktualisiert. Für die vorliegende Studie wurden die jeweils tagesaktuellen Listen verwendet. Der Patient wurde gefragt, ob, wann und in welchem Land er sich in den letzten 14 Tage vor der Vorstellung aufgehalten hat. Die Angaben wurden mit den tagesaktuellen Listen für den vom Patienten angegebenen Zeitraum abgeglichen und, falls zutreffend, als Risikogebiet-Aufenthalt dokumentiert.

Rauchverhalten: In der vorliegenden Studie wurde nach ersten Erkenntnissen eine tiefergehende Fragestellung in Bezug auf das Rauchverhalten der Patienten entworfen. Die Dokumentation des Nikotinkonsums des Patienten erfolgte in Pack Years (PY), wenn diese Angabe jedoch fehlte, so wurde mit der Anzahl an gerauchten Zigaretten pro Tag gerechnet. Hierfür wurden zwei Kategorien eingeführt: eine für leichte und moderate Raucher (≤ 5 Zigaretten pro Tag oder ≤ 15 PY) und eine weitere für starke Raucher (> 5 Zigaretten pro Tag oder > 15 PY).

Verdachtsfallmeldung: Alle Patienten, die eine Hochrisiko-Exposition, also einen Kontaktgrad der Kategorie I angaben, wurden an das Gesundheitsamt gemeldet. Zusätzlich konnte der behandelnde Arzt weitere Verdachtsfälle melden, wenn eine mit der Krankheit vereinbare Symptomkonstellation vorlag oder er aufgrund seiner Erfahrung und Expertise den Patienten als Verdachtsfall einordnete.

Es wurden im Rahmen der Studie auch die Symptome, Vitalparameter sowie Größe und Gewicht des Patienten dokumentiert. Für die vorliegenden Arbeit sollen diese Informationen jedoch nicht herangezogen werden.

In Abbildung 2 findet sich ein Abbild des in der Fieberambulanz verwendeten Fragebogens. Alle grau hinterlegten Daten wurden für die vorliegende Arbeit nicht untersucht.

Datum: _____ Name: _____ Alter: _____ Größe: _____ Gewicht: _____ Geschlecht: _____

| Symptome | Bitte Zutreffendes ankreuzen! | Kommentar |
|---|---|--|
| Symptombeginn | Akut (< 7 Tage) <input type="checkbox"/> Subakut (> 7 Tage) <input type="checkbox"/> | Wann: |
| Subjektives Krankheitsgefühl | 1 (gesund) <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 (sehr krank) <input type="checkbox"/> | |
| Husten | Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Trocken <input type="checkbox"/> Feucht <input type="checkbox"/> | |
| Auswurf | Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> gelb <input type="checkbox"/> grün <input type="checkbox"/> weiß <input type="checkbox"/> klar <input type="checkbox"/> blutig <input type="checkbox"/> | |
| Fieber | 37.5-37.9 <input type="checkbox"/> 38.0-38.4 <input type="checkbox"/> 38.5-38.9 <input type="checkbox"/> 39-40 <input type="checkbox"/> >40.0 <input type="checkbox"/> Nachtschweiß <input type="checkbox"/> Schüttelfrost <input type="checkbox"/> | Wert: |
| Dyspnoe | leicht <input type="checkbox"/> mittel <input type="checkbox"/> schwer <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> | Ruhe <input type="checkbox"/> Belastung <input type="checkbox"/> |
| Brustschmerzen | Brennen <input type="checkbox"/> Enge-/Druckgefühl <input type="checkbox"/> Stechen <input type="checkbox"/> | nein <input type="checkbox"/> |
| Halschmerz | Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> | |
| Kopfschmerzen | Frontal <input type="checkbox"/> temporal <input type="checkbox"/> okzipital <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> | |
| Verdauungsbeschwerden | Durchfall <input type="checkbox"/> <3/Tag <input type="checkbox"/> 3-6 <input type="checkbox"/> >6 <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> Übelkeit <input type="checkbox"/> Bauchschmerz <input type="checkbox"/> Skala 1-10: ____ | Konsistenz/Farbe: |
| Gliederschmerzen | Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> | |
| Schwäche/Fatigue | Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> | |
| Anosmie | Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> | Seit wann: |
| Ageusie (Geschmack) | Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> | Seit wann: Appetitlosigkeit: |
| Vorerkrankungen | COPD <input type="checkbox"/> Asthma <input type="checkbox"/> Bluthochdruck <input type="checkbox"/> Diabetes <input type="checkbox"/> Chron. Niereninsuffizienz <input type="checkbox"/> Aktive Krebserkrankung <input type="checkbox"/> KHK <input type="checkbox"/> Leberzirrhose <input type="checkbox"/> Allergie <input type="checkbox"/> Rheuma <input type="checkbox"/> HIV <input type="checkbox"/> Keine <input type="checkbox"/> | |
| Medikamente | ACE- Hemmer <input type="checkbox"/> Sartane <input type="checkbox"/> | Sonstige: |
| Exposition | | |
| Beruf | Systemrelevanter Beruf <input type="checkbox"/> kein systemrelevanter Beruf <input type="checkbox"/> | |
| Kontakt Kategorie | Kategorie I <input type="checkbox"/> Kategorie II <input type="checkbox"/> Kategorie III <input type="checkbox"/> | |
| Ort der Exposition | Gleicher Haushalt <input type="checkbox"/> Arbeitsplatz nicht-medizinisch <input type="checkbox"/> medizinisches Umfeld <input type="checkbox"/> Sonstiges <input type="checkbox"/> | |
| Wie viele Personen im gleichen Haushalt? | Allein <input type="checkbox"/> oder Anzahl: _____ | |
| Wie viele Personen mit ähnlicher Symptomatik? | Keiner <input type="checkbox"/> oder Anzahl: _____ | |
| Risikogebiet-Aufenthalt | Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> | |
| Aktives Rauchen | Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> | Pack Years: |
| Schwangerschaft | Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> | Seit wann: |
| Sonstiges | | |

Untersuchung

Temperatur: 37.5-37.9 38.0-38.4 38.5-38.9 39-40 >40.0 Wert: _____

SpO2: _____ (bei Auffälligkeit) Atemfrequenz: _____

Blutdruck: _____ Herzfrequenz: _____

Abbildung 2: Fragebogen der Fieberambulanz Neckarpark (Trübner & Steigert et al., 2021)

Abkürzungen: COPD; chronic obstructive pulmonary disease, KHK; Koronare Herzkrankheit, ACE; angiotensin converting enzyme, HIV; Human Immunodeficiency Virus

2.4 Analyse der fehlenden Daten

Aufgrund des retrospektiven Ansatzes der Studie fehlen in manchen Kategorien Daten. Eine entsprechende begründete Analyse findet sich in Tabelle 1. Aus diesem Grund variiert das N_{total} in den verschiedenen Kategorien.

Tabelle 1: Analyse der fehlenden Daten

Ursachen:

1. Wiederholte Vorstellung: Bei Patienten, die die Fieberambulanz im Beobachtungszeitraum mehrfach aufsuchten, wurden ausschließlich Daten der ersten Konsultation verwendet.
2. Follow-up: Fehlende Daten in dieser Kategorie ergaben sich daraus, dass ohne die Angabe eines nachgewiesenen Kontakts auch keine Aussage über den Ort des Treffens/Kontakts getroffen werden konnte.
3. Unzureichende Dokumentation war Folge von unleserlichem Schreiben, gänzlich fehlender Dokumentation einzelner Werte oder bei Sprachbarriere der Patienten.

| | SARS-CoV-2- positiv $N_{\text{total}} = 74$ | | SARS-CoV-2- negativ $N_{\text{total}} = 856$ | |
|---------------------------------|---|---------|--|---------|
| | N_{fehlend} | Ursache | N_{fehlend} | Ursache |
| Alter | 0 | - | 1 | 3 |
| Geschlecht | 0 | - | 3 | 3 |
| Medikation | 4 | 1, 3 | 4 | 3 |
| Vorerkrankungen | 1 | 1 | 0 | - |
| Kontaktkategorien | 8 | 1, 3 | 3 | 3 |
| Ort des Kontakts | 33 | 2 | 701 | 2 |
| Anzahl Haushaltsmitglieder (HM) | 6 | 1, 3 | 12 | 3 |
| Symptomatische HM | 8 | 1, 3 | 15 | 3 |
| Raucher ja/nein | 7 | 1, 3 | 7 | 3 |
| Leichter bis starker Raucher | 8 | 1 | 17 | 3 |
| Meldung an das Gesundheitsamt | 14 | 1 | 0 | - |

Daten bereits teilweise veröffentlicht in Trübner & Steigert et al., 2021

2.5 Methoden

2.5.1 SARS-CoV-2-Testung

Der Nasen-Rachenabstrich auf SARS-CoV-2 wurde in einem kommerziellen Labor (Firma Synlab) mithilfe einer RT-PCR ausgewertet. Hierfür wurde das Cobas 6800 System (Cobas, Roche, Basel, Schweiz) verwendet. Dieses weist laut aktueller Studienlage eine Sensitivität von 95,2 % und eine Spezifität von 99,3 % auf (Poljak et al., 2020).

2.5.2 Testverzug

Da die Daten aus der Fieberambulanz retrospektiv erhoben wurden, wurde das Testergebnis für den Tag der Vorstellung des Patienten in der Fieberambulanz dokumentiert. Bis zum Vorliegen des Testergebnisses und der Meldung der Infizierten durch das Gesundheitsamt vergingen jedoch im Mittel 1 - 2 Tage (vgl. Abbildung 3). Dies begründete sich vor allem in dem schnellen Anstieg der Fallzahlen und einer damit verbundenen Überlastung der Labore, Gesundheitsämter und Testzentren. Demzufolge erfolgte die Registrierung der Neuinfektionen im Landesgesundheitsamt Baden-Württemberg verglichen mit dem Infektionsgeschehen zeitversetzt. Dies gilt es bei der Analyse der Fallzahlen der Fieberambulanz zu beachten.

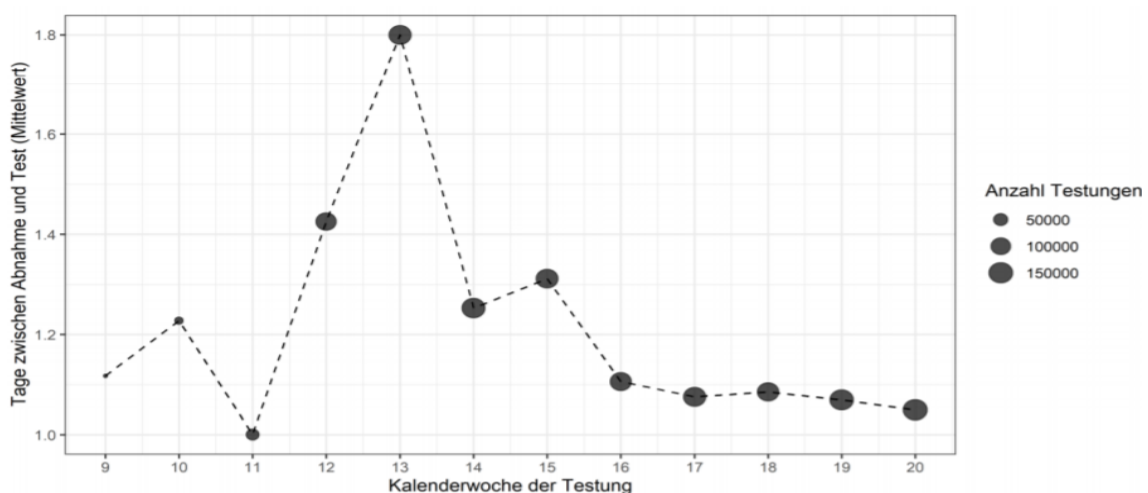


Abbildung 3: Testverzug

Anzahl der Tage zwischen Probenentnahme und SARS-CoV-2-PCR Testergebnis im Zeitverlauf pro Kalenderwoche, Stand 19.05.2020 (Robert Koch-Institut, 2020c).

2.5.3 Statistische Analyse

Alle kategorischen Variablen wurden als absolute und relative Häufigkeiten dokumentiert. Die meisten dokumentierten Merkmale waren nominalskalierte (kategorische) Variablen, wie z.B. Vorerkrankung (ja/nein), Exposition (ja/nein), Raucher (ja/nein). Für die statistischen Unterschiede zwischen den Gruppen wurde der exakte Test nach Fisher oder der Chi-Quadrat Test verwendet. Dabei wurde der exakte Test nach Fisher immer dann angewendet, wenn in einer der Zellen weniger als 10 Beobachtungen dokumentiert wurden.

Kontinuierliche Daten (Patientenalter in Jahren) wurden mithilfe von Mittelwert, Median und dem Interquartilsabstand (IQR von engl. interquartile range) dargestellt. Um festzustellen, inwiefern sich die Mittelwerte/Mediane der zwei Gruppen signifikant voneinander unterscheiden, wurde der t-Test verwendet.

In der logistischen Regressionsanalyse wurde das SARS-CoV-2-Testergebnis als abhängige Variable betrachtet. Es wurden außerdem alle Ergebnisse an Alter und Geschlecht angepasst, nachdem sich diesbezüglich kein signifikanter Zusammenhang mit einer Infektion ergeben hat. Die Ergebnisse der Logistischen Regressionsanalyse wurden als Odds Ratio (OR) mit einem Konfidenzintervall (KI) von 95 % angegeben. Alle errechneten p-Werte waren zweiseitig, wobei ein p-Wert von $\leq 0,05$ als statistisch signifikant angesehen wurde.

Mögliche Risikofaktoren wurden vorerst als einzelne Variablen betrachtet, um deren Zusammenhang mit dem positiven Testergebnis zu beurteilen. Anschließend wurde nach den Berechnungen des bivariaten Modells und erfolgreicher Identifizierung der einzelnen Risikofaktoren eine multivariate Regression durchgeführt.

Um die einzelnen Parameter hinsichtlich ihrer prädiktiven Leistung bezüglich eines positiven SARS-CoV-2-Testergebnisses zu vergleichen, wurde ein Risikomodell mithilfe von receiver operating characteristic (ROC)-Kurven erstellt. Hierbei wurden alle Werte eines Parameters hinsichtlich ihrer Sensitivität und Spezifität untersucht und in einem Diagramm (x-Achse: 1-Spezifität, y-Achse: Sensitivität) visualisiert. Die Fläche unter der ROC-Kurve (AUROC = area under

the ROC curve, Deutsch: Fläche unter der ROC-Kurve) kann dabei Werte zwischen 0,5 und 1 annehmen, wobei Werte zwischen 0,7 und 0,8 eine gute, zwischen 0,8 und 0,9 eine sehr gute und Werte $\geq 0,9$ eine exzellente Diskriminierung zwischen positivem und negativem Testergebnis ermöglichen. (Hosmer et al., 2013).

Zur Datenerfassung wurde Microsoft Excel (Microsoft Corporation. (2018), Microsoft Excel, Washington, USA) verwendet. Die logistische Regressionsanalyse wurde mithilfe des Statistikprogramms STATA Version 13.0 (StataCorp. 2013, College Station, TX: StataCorp LP, Texas, USA) durchgeführt. Die Visualisierung der Daten erfolgte mittels GraphPad Prism (Version 7.0.0, GraphPad Software, San Diego, California USA) und mithilfe von Microsoft Excel. Flussdiagramme wurden mit LibreOffice Draw (Version 6.4.4, The Document Foundation, Berlin, Germany) erstellt.

2.6 Ethik

Seitens der Ethikkommission der Landesärztekammer Baden-Württemberg bestanden keine Bedenken bezüglich der Durchführung dieser Studie. (Projektnummer: F-2020-067)

3. Ergebnisse

3.1 Studienpopulation

Im Beobachtungszeitraum wurden 1.007 Patienten in der Fieberambulanz Neckarpark vorstellig. Abbildung 4 veranschaulicht die Auswahl der final in die Studie eingeschlossenen Patienten.

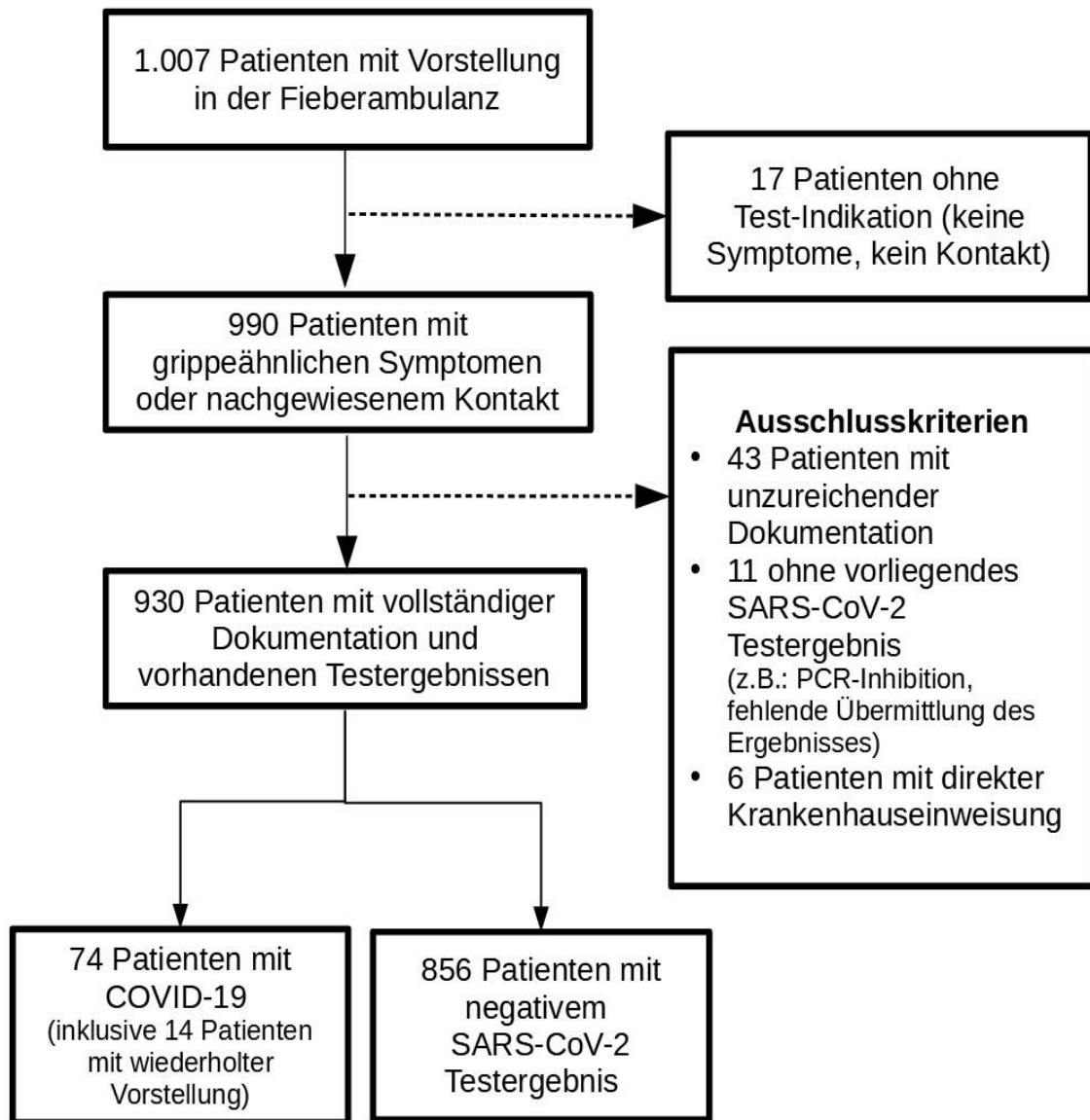


Abbildung 4: Flussdiagramm - Studienpopulation (Trübner & Steigert et al., 2021)

Abkürzungen: PCR; polymerase chain reaction

Bei 17 Patienten wurde von den behandelnden Ärzten keine Indikation zur Testung auf SARS-CoV-2 mittels PCR gestellt. Gründe hierfür waren zum Beispiel das Fehlen von Symptomen und/oder fehlender Kontakt zu einem Indexfall. Darüber hinaus wurde keine Indikation für einen Abstrich gestellt, wenn eine Vorstellung nur aus privaten Gründen erfolgte. Das Konzept der freiwilligen Bürgertestung war damals noch nicht etabliert. Von den 990 Patienten mit SARS-CoV-2-Testindikation wurden weitere 43 von der Studie ausgeschlossen, da ihre Fragebögen unzureichend ausgefüllt und damit nicht verwertbar waren. Das SARS-CoV-2-Testergebnis von 11 Patienten konnte aufgrund von laborinternen Gründen (zum Beispiel PCR-Inhibition), fehlender Übermittlung der Befunde oder Nichteinsenden/Verlorengehen von Abstrichmaterial bis zum Ende der Erhebungsphase nicht ermittelt werden. Sechs Patienten wurden kurz nach der Vorstellung in der Fieberambulanz und ohne erfolgten Nasen-Rachen Abstrich aufgrund eines schlechten Gesundheitszustandes direkt in ein Krankenhaus überwiesen.

Insgesamt wurden 74 von 930 Patienten (8,0 %) positiv auf SARS-CoV-2 getestet. Davon waren 14 Patienten zum wiederholten Mal in der Fieberambulanz vorstellig.

3.2 Demographische Daten

3.2.1 Geschlecht

Die demographischen Angaben sind in Tabelle 2 und 3 zusammengefasst. Von den 929 Patienten waren 549 (59,1 %) Frauen und 380 (40,9 %) Männer. Die Studienpopulation mit positivem SARS-CoV-2-Testergebnis setzte sich aus 44 (59,5 %) Frauen und 30 (40,5 %) Männern zusammen. Der Anteil von Frauen und Männern zeigte sich auch in der negativ getesteten Gruppe ähnlich (59,0 % zu 40,9 %). Anhand dieser Berechnungen ließ sich kein statistisch signifikanter Unterschied für das Geschlecht zwischen den beiden Gruppen erkennen ($p = 0,95$).

Abbildung 5 zeigt die grafische Darstellung der Aufteilung des Geschlechts.

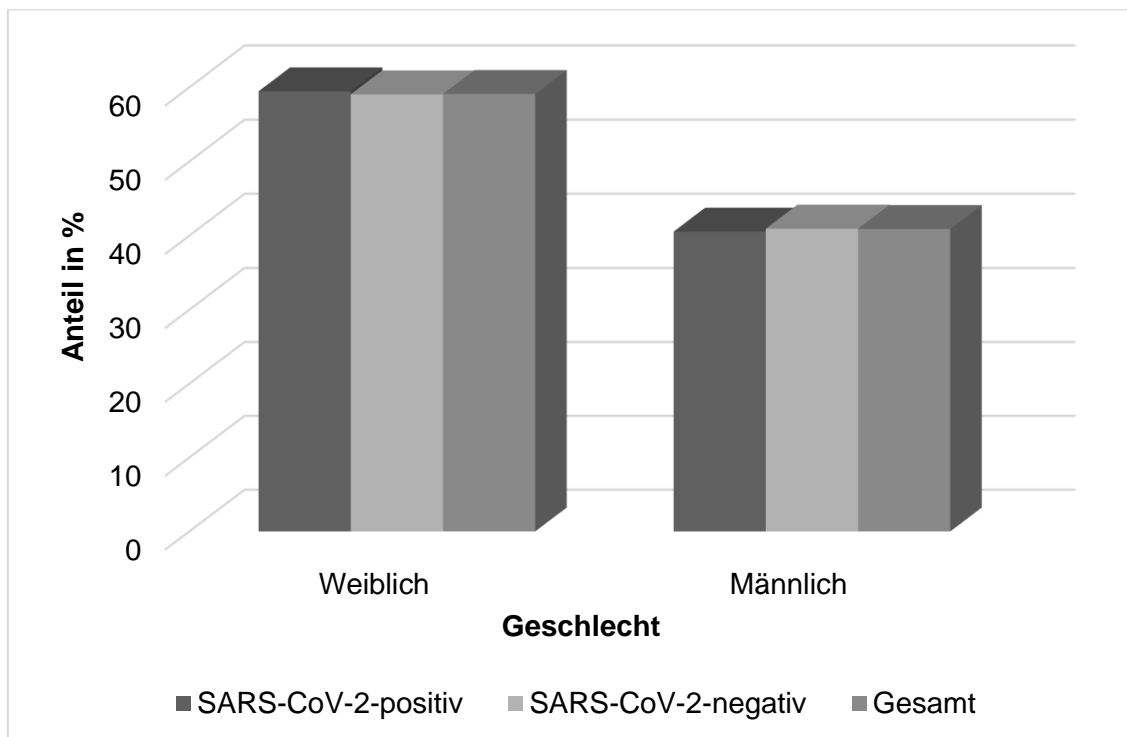


Abbildung 5: Aufteilung des Geschlechts in [%] in der SARS-CoV-2-positiven-, SARS-CoV-2-negativen- und Gesamtkohorte.

3.2.2 Alter

Das Medianalter betrug in der positiv getesteten Gruppe zum Zeitpunkt der Vorstellung in der Fieberambulanz 44 mit einem IQR von 34 bis 55 Jahren, die Patienten mit negativem Testergebnis waren durchschnittlich etwas jünger mit einem Median von 41 und IQR von 30 bis 54. Die Aufteilung der Studienpopulation nach Alter ist in Abbildung 6 dargestellt. Der größte Anteil an Patienten, die positiv auf SARS-CoV-2 getestet wurden, war zwischen 40 und 49 Jahren alt (21 von 74; 28,4 %). Es konnte jedoch kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Alter und dem Auftreten einer Infektion gefunden werden ($p = 0,20$).

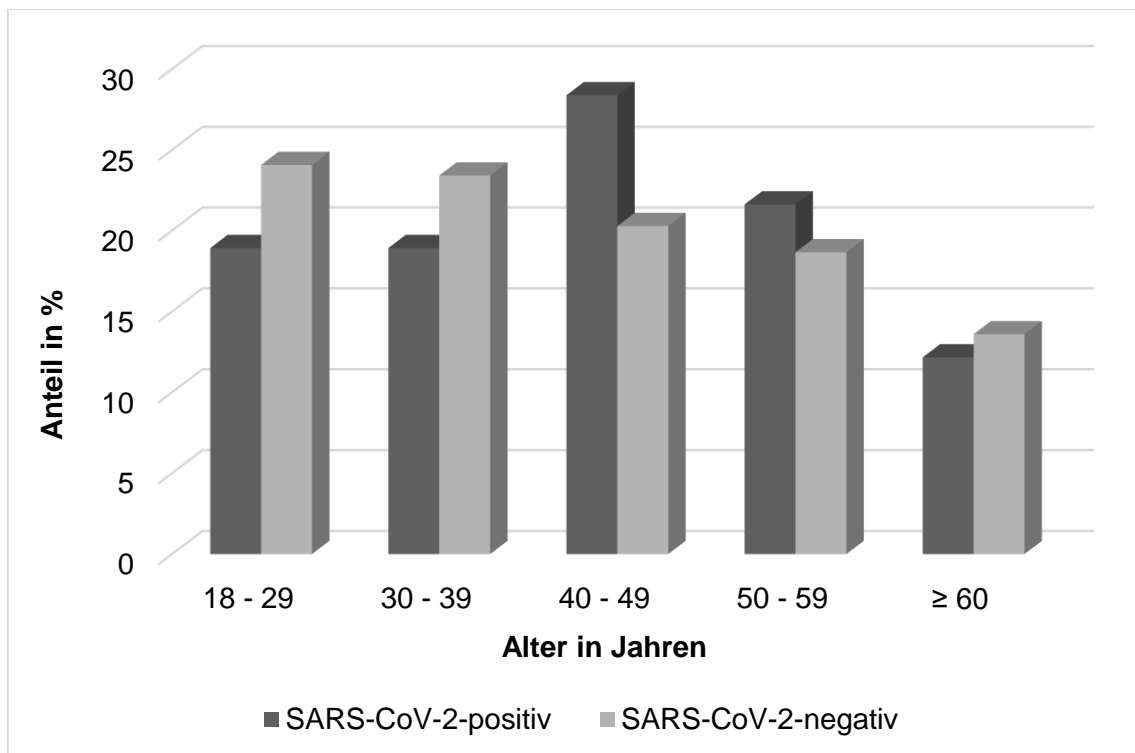


Abbildung 6: Aufteilung der Altersgruppen in [%] in der SARS-CoV-2-positiven- und -negativen Kohorte

Tabelle 2: Alter und Geschlecht

Verteilung von Alter und Geschlecht in der Gesamtpopulation sowie in den Vergleichsgruppen.

| | Gesamt | | SARS-CoV-2-positiv | | SARS-CoV-2-negativ | |
|----------------------|--------------------------|----------|---------------------------|----------|---------------------------|----------|
| | N_{total} | % | N_{total} | % | N_{total} | % |
| Geschlecht | 929 | | 74 | | 855 | |
| Weiblich | 549 | 59,1 | 44 | 59,5 | 505 | 59,0 |
| Männlich | 380 | 40,9 | 30 | 40,5 | 350 | 40,9 |
| Alter (Jahre) | 927 | | 74 | | 853 | |
| 18 - 29 | 223 | 24,1 | 14 | 18,9 | 209 | 24,5 |
| 30 - 39 | 217 | 23,4 | 14 | 18,9 | 203 | 23,8 |
| 40 - 49 | 188 | 20,3 | 21 | 28,4 | 167 | 19,6 |
| 50 - 59 | 173 | 18,7 | 16 | 21,6 | 157 | 18,4 |
| ≥ 60 | 126 | 13,6 | 9 | 12,2 | 117 | 13,7 |

3.2.3 Vorerkrankungen

Erfasst wurden folgende, zum Zeitpunkt der Untersuchung bestehende, Vorerkrankungen: Asthma bronchiale, COPD, Bluthochdruck, Diabetes Mellitus Typ 2, chronische Nierenerkrankung, aktive Krebserkrankung, Koronare Herzkrankheit (KHK), Leberzirrhose, HIV und rheumatologische Erkrankungen. Außerdem wurde analysiert, wie viele Patienten in den jeweiligen Gruppen mindestens eine Vorerkrankung aufwiesen. Es zeigte sich, dass mindestens ein Fünftel (16 von 73 bzw. 21,9 %) aller COVID-19-Patienten eine oder mehrere Vorerkrankungen hatten. Dabei war die arterielle Hypertonie bei 10 von 73 Patienten (13,7 %) die häufigste Vorerkrankung. Asthma bronchiale trat bei 5 von 73 Patienten (6,9 %), ein Diabetes mellitus Typ 2 lediglich bei 4 von 73 Patienten auf (5,5 %). Ein Patient aus der positiven Gruppe hatte HIV. In der Gruppe ohne COVID-19 wies ein Drittel (32,5 %) aller Patienten mindestens eine Vorerkrankung auf. Auch hier waren die arterielle Hypertonie mit 16,1 % und das Asthma bronchiale mit 11,7 % die häufigsten Vorerkrankungen. Dieser Unterschied war jedoch mit einem $p = 0,07$ nicht statistisch signifikant.

3.2.4 Medikation

Von den insgesamt 70 COVID-19-Patienten, die Angaben zu ihrer Medikation gemacht haben, gaben vier Patienten (5,7 %) eine regelmäßige Einnahme von ACE-Inhibitoren bzw. AT-2 Rezeptorantagonisten (3 von 70 bzw. 4,3 %) an. Auch hier fand sich kein Unterschied zwischen den Gruppen ($p = 0,72$ für ACE-Inhibitoren und $p = 0,68$ für AT-2 Rezeptorantagonisten).

Tabelle 3: Demographische Daten, Vorerkrankungen und Medikation

Die Signifikanztests wurden mit dem t-test für das Patientenalter, sowie mit dem Chi-Quadrat Test (mind. 1 Vorerkrankung und arterielle Hypertension) und dem exakten Test nach Fisher für alle anderen kategorischen Variablen durchgeführt.

| | SARS-CoV-2- positiv N = 74 N / N_{total} (%) | SARS-CoV-2- negativ N = 856 N / N_{total} (%) | p-Wert |
|-------------------------------|---|--|---------------|
| Demographische Angaben | | | |
| Alter; Median (IQR), Jahre | 44 (34 - 55) | 41 (30 - 54) | 0,20 |
| Männliches Geschlecht | 30 / 74 (40,5) | 350 / 855 (40,9) | 0,95 |
| Vorerkrankungen | | | |
| Mind. 1 Vorerkrankung | 16 / 73 (21,9) | 278 / 856 (32,5) | 0,06 |
| Asthma bronchiale | 5 / 73 (6,9) | 100 / 856 (11,7) | 0,25 |
| COPD | 0 / 73 (0) | 17 / 856 (2) | 0,39 |
| Arterielle Hypertension | 10 / 73 (13,7) | 138 / 856 (16,1) | 0,59 |
| Diabetes mellitus Typ 2 | 4 / 73 (5,5) | 50 / 856 (5,8) | 1 |
| Chron. Nierenerkrankung | 0 / 73 (0) | 7 / 856 (0,8) | 1 |
| Aktive Krebserkrankung | 0 / 73 (0) | 10 / 856 (1,2) | 1 |
| KHK | 0 / 73 (0) | 16 / 856 (1,9) | 0,63 |
| Leberzirrhose | 0 / 73 (0) | 4 / 856 (0,5) | 1 |
| HIV | 1 / 73 (1,4) | 5 / 856 (0,6) | 0,39 |
| Rheumatoide Erkrankung | 0 / 73 (0) | 10 / 856 (1,2) | 1 |
| Medikation | | | |
| ACE-Inhibitoren | 4 / 70 (5,7) | 40 / 852 (4,7) | 0,72 |
| AT-2-Rezeptorblocker | 3 / 70 (4,3) | 47 / 852 (5,5) | 0,68 |

Abkürzungen: IQR; Interquartilsabstand, engl. interquartile range, COPD; Chronisch obstruktive Lungenerkrankung, engl. chronic obstructive pulmonary disease, KHK; Koronare Herzkrankheit, HIV; Humanes Immundefizienz-Virus, ACE; Angiotensin Converting Enzyme, AT-II; Angiotensin II

Daten bereits veröffentlicht in Trübner & Steigert et al., 2021

3.3 Fallzahlen der Fieberambulanz

Abbildung 7 zeigt einen grafischen Vergleich der Fallzahlen in der Fieberambulanz Neckarpark mit der Anzahl gemeldeter Neuinfektionen in Baden-Württemberg (Landesgesundheitsamt Stuttgart, 2021). Das Zeitintervall zwischen Testung und Registrierung der Neuinfektionen im Gesundheitsamt betrug, wie in der Methodik beschrieben (vgl. Abbildung 3), ungefähr zwei Tage und wurde in der Grafik berücksichtigt.

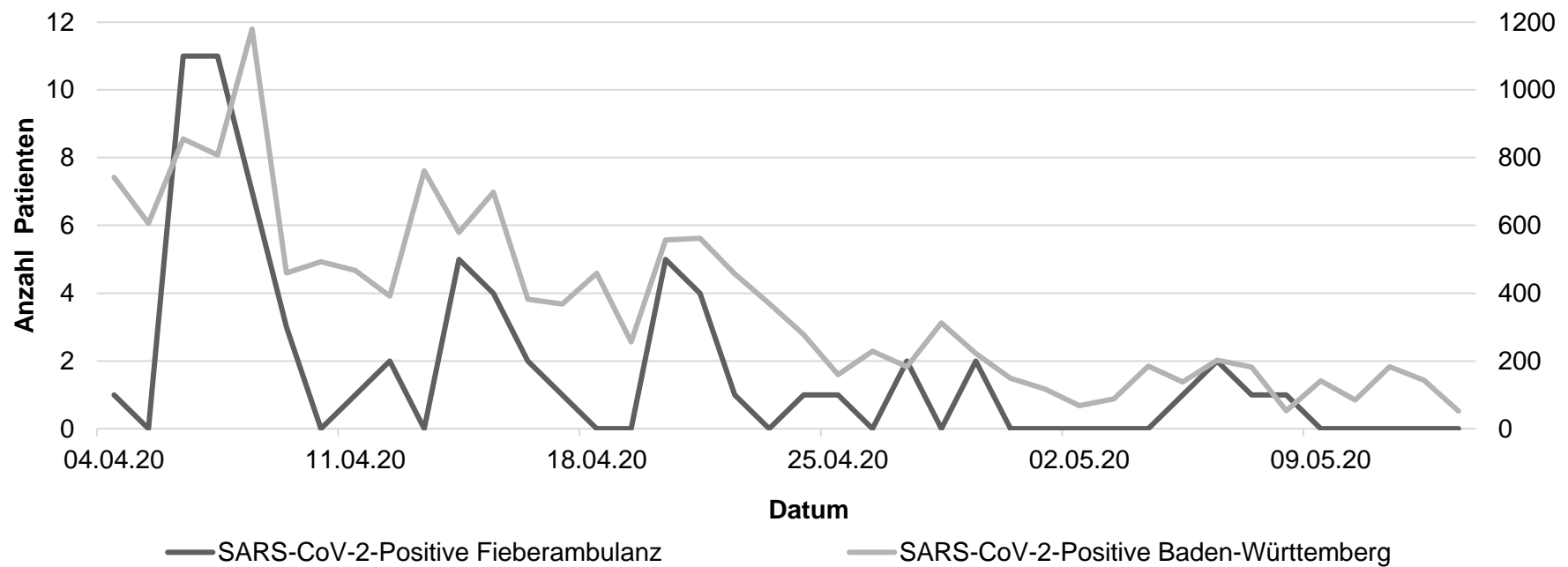


Abbildung 7: Fallzahl-Vergleich Baden Württemberg und Fieberambulanz
Die Test-Meldeverzögerung (2 Tage) wurde mit einberechnet.

3.4 Meldung von Verdachtsfällen

In Tabelle 4 wurde die Meldung eines Patienten als Verdachtsfall an das Gesundheitsamt analysiert. Etwas weniger als die Hälfte der Infizierten (45,0 %) wurde vom behandelnden Arzt bereits vor Vorliegen des Testergebnisses als Verdachtsfall an das Gesundheitsamt gemeldet. Die Verdachtsfallmeldungen unter den schlussendlich negativ getesteten Patienten waren mit 13,7 % deutlich geringer. Dabei war die erfolgte Meldung mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer SARS-CoV-2-Infektion assoziiert ($p = < 0,001$, OR = 6,33; KI: 3,65 - 10,97). Es wurde anschließend analysiert inwiefern die prädiktive Leistung der Meldung sich verringerte, sobald eine alters- und geschlechtsunabhängige und in weiteren Schritten symptom- und expositionsunabhängige Analyse durchgeführt wurde. Es stellte sich heraus, dass eine Verdachtsfallmeldung, die unabhängig von allen genannten Parametern erfolgte, immer noch mit einer signifikant erhöhten Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Infektion in Verbindung stand ($p = < 0,001$, OR = 3,88; KI: 1,88 - 9,01).

In Abbildung 8 wurden die täglichen Fallzahlen der Fieberambulanz aufgetragen und mit der Anzahl an gemeldeten Verdachtsfällen verglichen. Dabei fällt auf, dass die Kurven in großen Teilen kongruent verlaufen. Lediglich in der Woche vom 25.04.2020 bis zum 02.05.2020 ergaben sich größere Diskrepanzen zwischen gemeldeten Verdachtsfällen und tatsächlich Infizierten. Insgesamt war die Anzahl an Verdachtsfallmeldungen im Durchschnitt höher als die Anzahl laborbestätigter COVID-19-Fälle.

Tabelle 4: Meldung an das Gesundheitsamt

Die Meldung von Verdachtsfällen erfolgte durch den Arzt. Kontakte 1. Kategorie (< 1,5 Meter Abstand und > 15 Minuten) wurden stets an das Gesundheitsamt gemeldet, zusätzlich konnte der Arzt aufgrund seiner Expertise und der vorliegenden Symptomatik weitere Verdachtsfälle melden.

| | SARS-CoV-2- positiv N = 74 | SARS-CoV-2- negativ N = 856 | | | |
|----------------|---|--|-----------|----------------|---------------|
| | N/N_{total} (%) | N/N_{total} (%) | OR | 95 % KI | p-Wert |
| Meldung | 27 / 60 45,0 | 125 / 856 13,65 | 6,33 | 3,65 - 10,97 | < 0,001 |

Meldung unabhängig von

| | | | |
|--|------|--------------|---------|
| + Alter, Geschlecht | 6,92 | 3,94 - 12,16 | < 0,001 |
| + Alter, Geschlecht, Exposition | 5,22 | 2,81 - 9,72 | < 0,001 |
| + Alter, Geschlecht, Symptomatik | 5,93 | 3,06 - 11,50 | < 0,001 |
| + Alter, Geschlecht, Exposition, Symptomatik | 3,88 | 1,88 - 8,01 | < 0,001 |

Abkürzungen: OR; Odds Ratio, KI; Konfidenzintervall

Die Ergebnisse sind an Alter und Geschlecht angepasst.

Daten bereits veröffentlicht in Trübner & Steigert et al., 2021

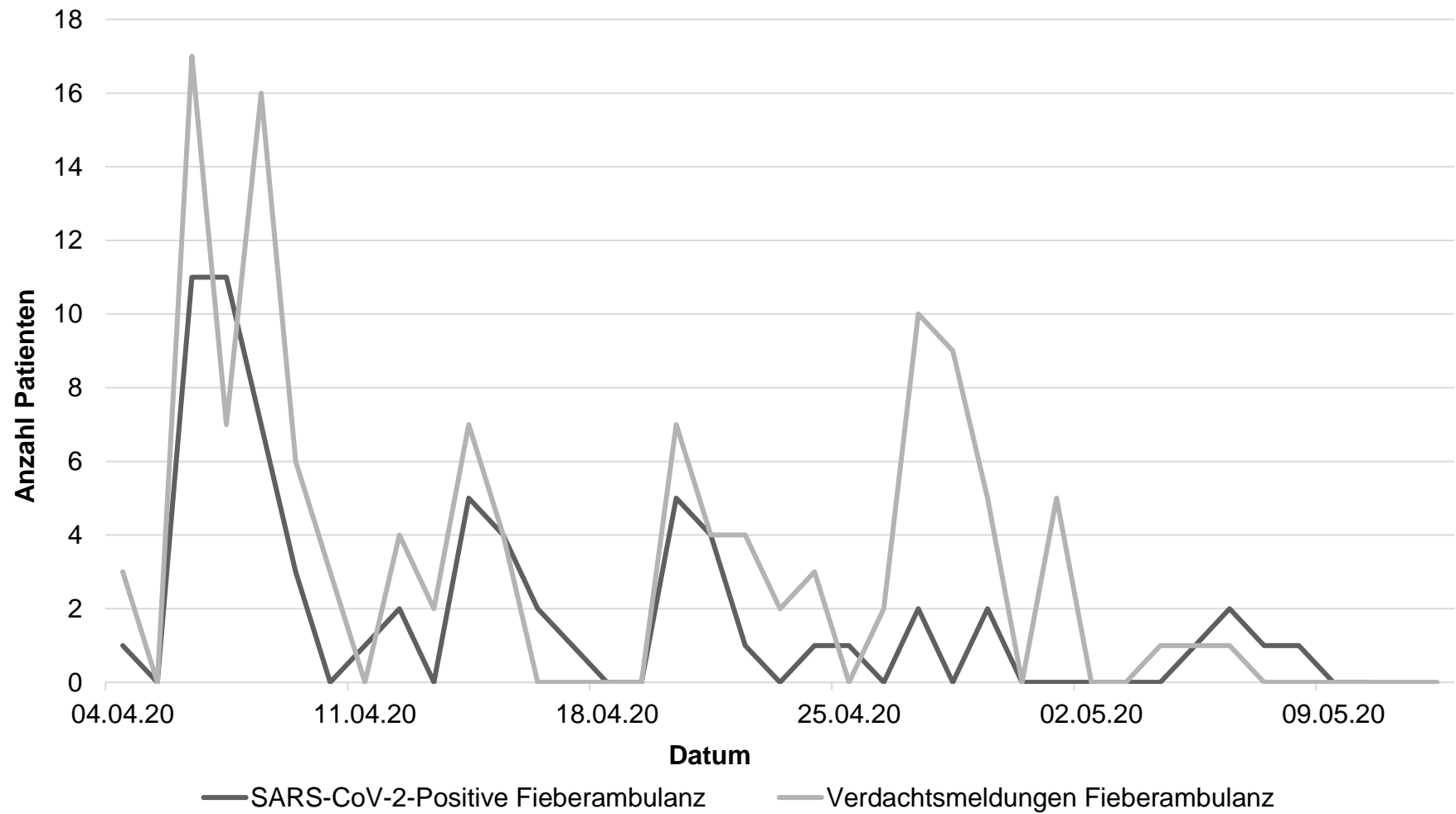


Abbildung 8: Verdachtsfallmeldung im Verhältnis zu COVID-19-Fällen

3.5 Soziale Determinanten als Risikofaktoren für COVID-19

Tabelle 5 veranschaulicht die logistische Regressionsanalyse der sozialen Determinanten. Es wurden folgende Parameter bezüglich ihres Zusammenhangs mit einer SARS-CoV-2-Infektion untersucht:

- Mitarbeiter der KRITIS
- Aufenthalt in einem Risikogebiet
- Anzahl der Haushaltsmitglieder
- Anzahl der symptomatischen Haushaltsmitglieder
- Rauchverhalten

3.5.1 Mitarbeiter der Kritischen Infrastruktur

Mehr als die Hälfte der Patienten (35 von 67 bzw. 52,2 %) aus der positiv getesteten Gruppe gaben an, Teil des Personals der KRITIS zu sein. Im Vergleich dazu arbeiteten nur 33,4 % (279 von 835) der negativ getesteten Gruppe in der KRITIS. Die Arbeit in Kritischen Infrastrukturen ging mit einem signifikant erhöhten Risiko für eine SARS-CoV-2-Infektion einher (OR = 2,36 und $p = 0,001$).

3.5.2 Aufenthalt in einem Risikogebiet

Ebenso verhielt es sich mit dem Aufenthalt in einem Risikogebiet, der bei 9,2 % der Positiven (6 von 65 Patienten) und nur 0,1 % der Negativen in der Anamnese dokumentiert wurde (OR = 86,24; KI: 10,21 - 728,12). Bei zwei der Patienten aus der positiven Kohorte wurde zusätzlich dokumentiert, dass sie sich in den letzten 14 Tagen vor der Vorstellung in der Fieberambulanz auf einem Kreuzfahrtschiff aufgehalten hatten, auf dem es zu einem Massenausbruch gekommen war. Ein weiterer positiver Fall hatte sich zuvor in Ischgl aufgehalten, einem der ersten Corona-Hotspots Europas.

3.5.3 Anzahl der Haushaltsmitglieder

Mit wachsender Anzahl an Personen im gleichen Haushalt ergab sich ein erhöhtes Risiko für die Infektion mit SARS-CoV-2. Hierbei wurde der Einpersonenhaushalt als Referenzgruppe angesehen. In der Gruppe mit positivem Testergebnis gaben lediglich 5 Patienten (7,4 %) an, allein zu leben. Demgegenüber lebten 22,2 % (187 von 844) der Patienten mit negativem Testergebnis allein. Der Anteil an positiv getesteten Patienten, die in einem Zwei-Personen-Haushalt lebten, lag mit 24 Personen bei 35,3 %. 57,4 % der Positiven gaben sogar an in einem Haushalt mit mehr als zwei Personen zu leben. In der negativen Gruppe lebten jeweils circa 40 % in einem Haushalt zu zweit oder mit mehr als zwei Personen. Die Chance als Patient eines Zwei-Personen-Haushalts zu erkranken war höher als die einer alleinlebenden Person (OR = 2,82; KI: 1,06 - 7,53, p = 0,04). Bei einem Haushalt von mehr als zwei Personen war dieser Unterschied noch ausgeprägter (OR = 4,72; KI: 1,82 - 12,26, p = 0,001). Eine grafische Veranschaulichung findet sich in Abbildung 9.

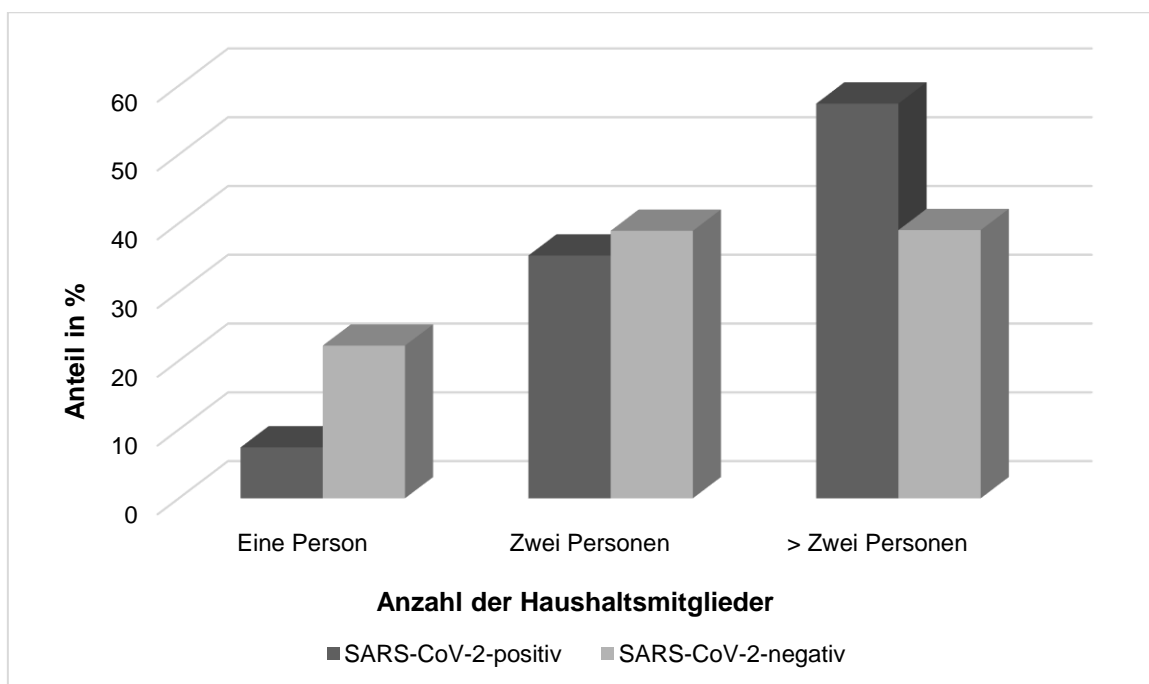


Abbildung 9: Anzahl der Haushaltsmitglieder, Anteile in [%] in der SARS-CoV-2-positiven- und -negativen Kohorte

3.5.4 Anzahl der symptomatischen Haushaltsmitglieder

Der im vorangegangenen Abschnitt veranschaulichte Zusammenhang zeigte sich in der Analyse der symptomatischen Haushaltsmitglieder noch deutlicher. Vor allem im Vergleich zwischen den Gruppen wird der Unterschied sichtbar. So war in der negativen Gruppe in 74 % der Fälle der Patient asymptomatisch oder zeigte als einziges Haushaltsmitglied Symptome (vgl. Abbildung 10). Unter den COVID-19-Patienten betrug dieser Anteil nur 40,9 %. Lediglich 22,5 % der negativ getesteten Patienten gaben an, mit einer weiteren symptomatischen Person im gleichen Haushalt zu leben. Demgegenüber zeigte bei 42,4 % der positiv getesteten Patienten ein weiteres Haushaltsmitglied grippeähnliche Symptome. Besonders ausgeprägt war der Unterschied für Haushalte mit mehr als zwei Personen mit grippeähnlichen Symptomen. Lediglich 3,5 % der befragten Patienten mit negativem Testergebnis gaben an, mit mehr als einer weiteren symptomatischen Person im Haushalt zu leben. Fast fünfmal so viele positiv Getestete (11/66 bzw. 16,7 %) gaben an, mit zwei oder mehr Personen zusammenzuleben, die ebenfalls grippeähnliche Symptome zeigten. Das Risiko einer Infektion stieg signifikant an, je mehr weitere Haushaltsmitglieder neben dem Patienten grippeähnliche Symptome aufzeigten ($p = < 0,001$; OR = 3,48 bei einer weiteren symptomatischen Person im Haushalt; $p = < 0,001$; OR = 8,65 bei zwei oder mehr weiteren Personen mit grippeähnlichen Symptomen).

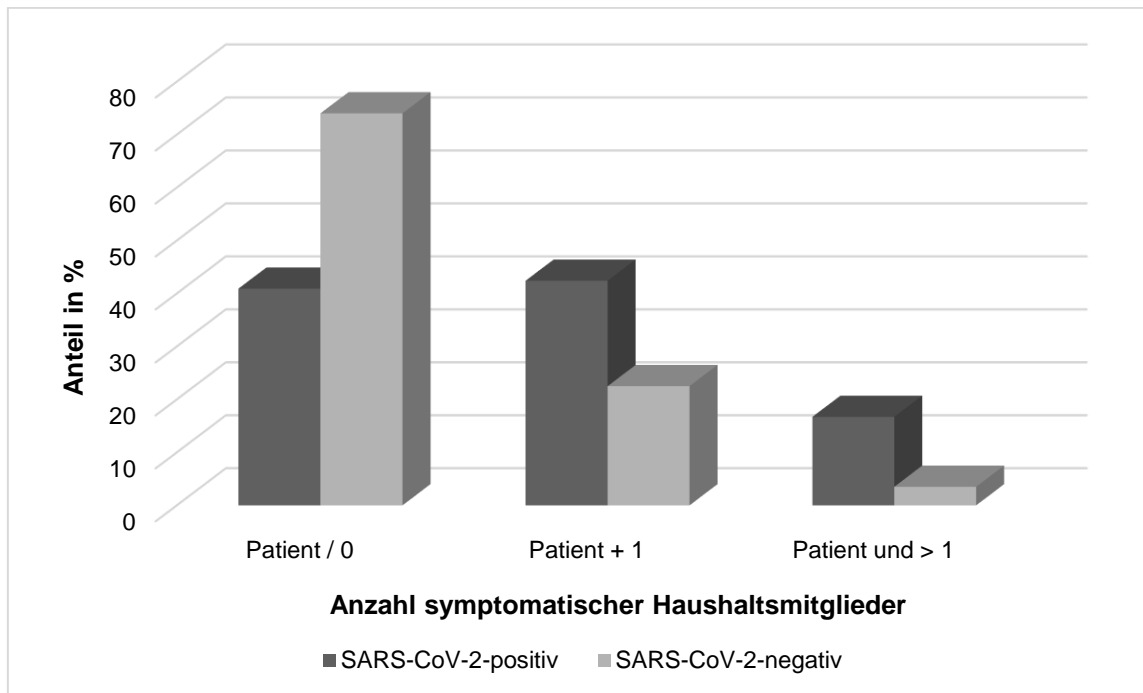


Abbildung 10: Anzahl symptomatischer Haushaltsmitglieder, Anteile in [%] in der SARS-CoV-2-positiven- und -negativen Kohorte

| | |
|---------------|---|
| Patient / 0 | Nur der Patient hat Symptome / Patient ist asymptomatisch |
| Patient + 1 | Patient und eine weitere Person sind symptomatisch |
| Patient + > 1 | Patient und > 1 weitere Person sind symptomatisch |

3.5.5 Rauchverhalten

Unter den COVID-19-Fällen gaben 91 % (61 von 67) an, Nichtraucher zu sein (vgl. Abbildung 11). In der negativen Gruppe war der Anteil mit 65,8 % wesentlich geringer. Lediglich sechs von 67 Patienten (9,0 %) aus der Gruppe der COVID-19-Patienten waren aktive Raucher. Im Gegensatz hierzu rauchten 34,2 % in der negativ getesteten Gruppe. Die Anzahl an aktiven Rauchern unter den Infizierten war signifikant geringer als in der Kontrollgruppe (OR = 0,19; KI = 0,08 - 0,44; $p = < 0,001$).

Aus der Angabe der Pack Years, beziehungsweise bei fehlender Angabe der Pack Years auch anhand der gerauchten Zigaretten pro Tag, ließ sich ein Trend hinsichtlich einer Dosisabhängigkeit bezüglich des reduzierten Infektionsrisikos ableiten. So gab nur eine einzige Person der COVID-19-Patienten an, starker Raucher zu sein (1,5 %). Auch in die Gruppe der leichten Raucher fielen lediglich

vier Personen (6,1 %). Anders sah es in der negativen Gruppe aus: hier gaben 12,4 % der Patienten an, bereits mehr als 15 Pack Years zu haben oder mehr als 5 Zigaretten am Tag zu rauchen (starker Raucher). 20,9 % der Negativen wurden der Gruppe der leichten Raucher mit weniger als 15 Pack Years oder weniger als 5 Zigaretten pro Tag zugeordnet. Dieser Unterschied ist mit einem $p = 0,015$ für starke Raucher und einem $p = 0,003$ für leichte Raucher statistisch signifikant.

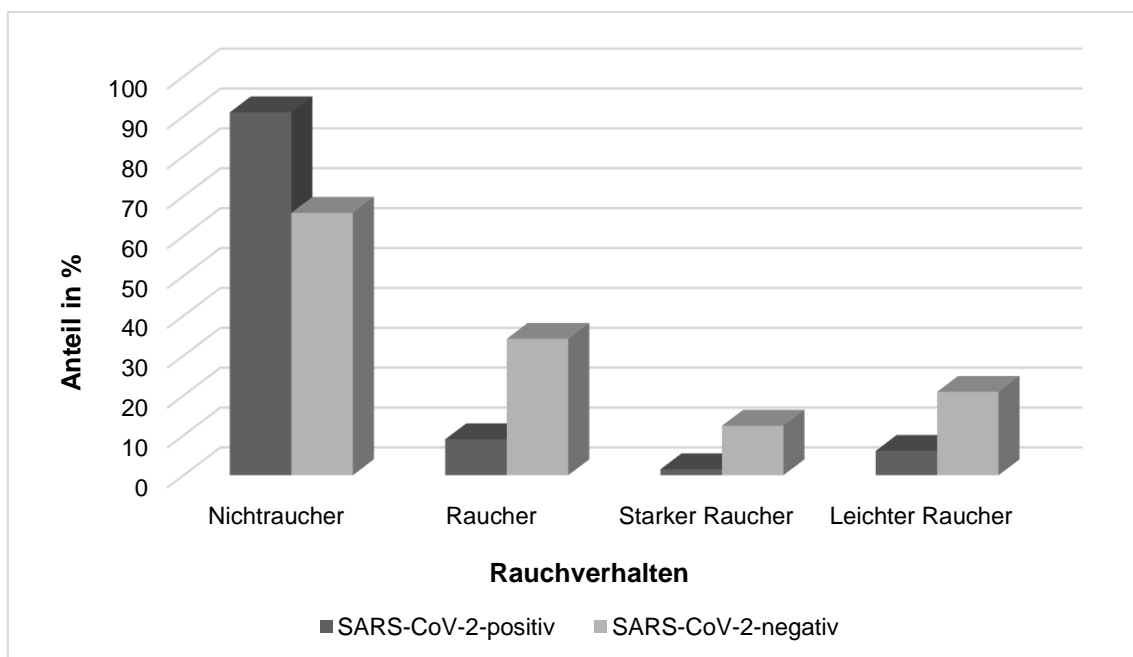


Abbildung 11: Rauchverhalten, Anteile in [%] in der SARS-CoV-2-positiven- und -negativen Kohorte

Abkürzung: PY; pack years

Starker Raucher: > 5 Zigaretten/Tag oder > 15 PY

Leichter Raucher: ≤ 5 Zigaretten/Tag oder ≤ 15 PY

Tabelle 5: Soziale Determinanten als Risikofaktoren für COVID-19

Die Tabelle zeigt die Ergebnisse der logistischen Regressionsanalyse nach Anpassung für Alter und Geschlecht. Kritische Infrastrukturen (KRITIS) umfassen alle Organisationen oder Einrichtungen, deren Fortbestehen essenziell ist für die Versorgung und Sicherheit der Bevölkerung. Zum sogenannten KRITIS-Personal zählen zum Beispiel Mitarbeiter im Gesundheitswesen, im Einzelhandel oder bei der Polizei. Leichte und moderate Raucher (≤ 5 Zigaretten/Tag oder ≤ 15 PY, engl. *pack years*), sowie starke Raucher (> 5 Zigaretten/Tag oder > 15 PY) wurden in der Gruppe der aktiven Raucher mit Nichtrauchern bezüglich ihres Risikos einer SARS-CoV-2-Infektion verglichen. Wenn keine Referenzgruppe angegeben ist, kann davon ausgegangen werden, dass die Referenzgruppe dem betrachteten Risikofaktor nicht ausgesetzt war.

| | SARS-CoV-2- positiv N = 74 | | SARS-CoV-2- negativ N = 856 | | OR | 95 % KI | p-Wert |
|---|----------------------------------|------|-----------------------------------|------|----------------|--------------|-------------------|
| | N/N _{total} | (%) | N/N _{total} | (%) | | | |
| Mitarbeiter der KRITIS | 35 / 67 | 52,2 | 279 / 835 | 33,4 | 2,36 | 1,40 - 3,96 | 0,001 |
| Risikogebiet Aufenthalt | 6 / 65 | 9,2 | 1 / 849 | 0,12 | 86,24 | 10,21-728,12 | < 0,001 |
| Anzahl Haushaltsmitglieder | | | | | | | |
| Eine Person | 5 / 68 | 7,4 | 187 / 844 | 22,2 | Referenzgruppe | | |
| 2 Personen | 24 / 68 | 35,3 | 328 / 844 | 38,9 | 2,82 | 1,06 - 7,53 | 0,04 |
| > 2 Personen | 39 / 68 | 57,4 | 329 / 844 | 39 | 4,72 | 1,82 - 12,26 | 0,001 |
| Symptomatische Haushaltsmitglieder | | | | | | | |
| Patient / 0 | 27 / 66 | 40,9 | 623 / 841 | 74 | Referenzgruppe | | |
| Patient + 1 | 28 / 66 | 42,4 | 189 / 841 | 22,5 | 3,48 | 2,00 - 6,07 | < 0,001 |
| Patient + > 1 | 11 / 66 | 16,7 | 29 / 841 | 3,5 | 8,65 | 3,90 - 19,17 | < 0,001 |
| Rauchverhalten | | | | | | | |
| Nichtraucher | 61 / 67 | 91,0 | 559 / 849 | 65,8 | Referenzgruppe | | |
| Raucher | 6 / 67 | 9,0 | 290 / 849 | 34,2 | 0,19 | 0,08 - 0,44 | < 0,001 |
| - Starker Raucher | 1 / 66 | 1,5 | 104 / 839 | 12,4 | 0,08 | 0,01 - 0,62 | 0,015 |
| - Leichter Raucher | 4 / 66 | 6,1 | 175 / 839 | 20,9 | 0,21 | 0,08 - 0,60 | 0,003 |

Abkürzungen: KI; Konfidenzintervall, KRITIS; Kritische Infrastruktur, OR; Odds Ratio
 Daten bereits teilweise veröffentlicht in Trübner & Steigert et al., 2021

3.6 Exposition als Risikofaktor einer SARS-CoV-2-Infektion

Tabelle 6 veranschaulicht die logistische Regressionsanalyse. Das Risiko einer Infektion nach Exposition gegenüber einem nachgewiesenen COVID-19-Fall wird im Folgenden analysiert und interpretiert.

3.6.1 Art der Exposition

Patienten, die positiv auf SARS-CoV-2 getestet wurden, gaben zu 60,6 % einen engen (< 1,5 Meter) und länger andauernden (> 15 Minuten) Kontakt zu einem Quellfall an (Kategorie I laut RKI) (vgl. Abbildung 12). Nur 4,6 % berichteten von einer Exposition laut Kategorie II und lediglich ein Infizierter (1,5 %) berichtete von einem Kontakt mit adäquater Schutzausrüstung als medizinisches Personal (Kategorie III). Ein Drittel der Positiven (22 von 66) konnte allerdings von keiner stattgefundenen Exposition gegenüber einem SARS-CoV-2-Infizierten berichten. Im Gegensatz dazu stellten wir fest, dass in der negativen Gruppe bei 78,7 % der Befragten kein wesentlicher Kontakt zu einem Infizierten stattgefunden hatte. Bei 123 Patienten wurde ein Kontakt laut Kategorie I dokumentiert, der zu keiner Infektion geführt hatte (14,4 %). Kontakte laut Kategorie II und III waren auch in der negativen Gruppe seltener mit 4,7 % für Kategorie II-Kontakte und 2,2 % für Kontakte aus Kategorie III.

Ein Kontakt, der den Kriterien aus Kategorie I entsprach, war nach Berechnung der logistischen Regressionsanalyse, die auf der rechten Hälfte der Tabelle 6 zu finden sind, mit einem signifikant erhöhten Risiko assoziiert ($p = < 0,001$; OR = 12,20; KI: 6,79 - 21,90). Patienten mit Kontakt der Kategorie I wiesen eine über 12-fach erhöhte Chance auf, an COVID-19 zu erkranken. Expositionen der Kategorie II ($p = 0,16$) und III ($p = 0,55$) standen in keinem statistisch signifikanten Zusammenhang mit einer Infektion.

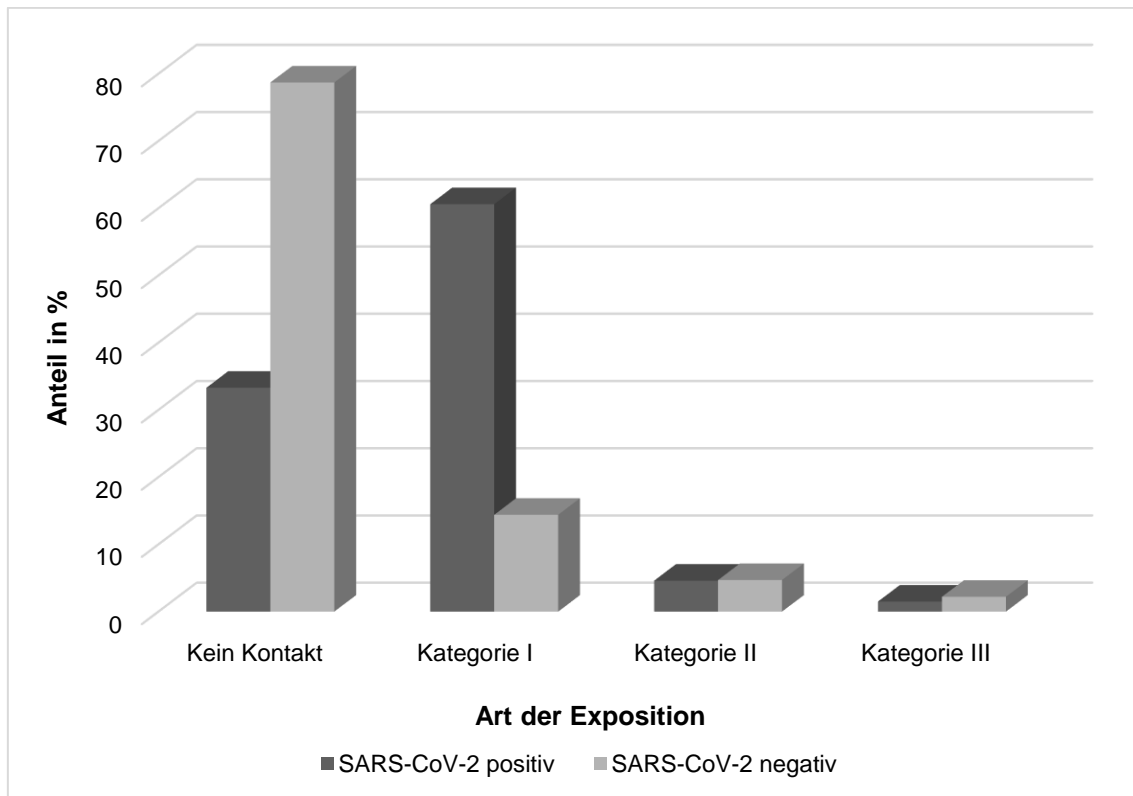


Abbildung 12: Art der Exposition, Anteile in [%] in der SARS-CoV-2-positiven- und -negativen Kohorte

3.6.2 Ort der Exposition

Das Risiko einer Infektion wurde bezüglich des Ortes der Exposition analysiert. Dabei wurde ein nicht-medizinischer Arbeitsplatz als Referenzgruppe angesehen. Die Mehrheit der Infizierten (53,7 %), bei denen ein nachgewiesener Kontakt stattgefunden hat, berichtete von einem Kontakt im gleichen Haushalt (vgl. Abbildung 13). Eine Exposition im medizinischen Umfeld war mit 26,8 % am zweithäufigsten. Bei nur vier Infizierten wurde ein wissenschaftlicher Kontakt am nicht-medizinischen Arbeitsplatz dokumentiert (9,8 %). In der negativen Gruppe waren die Angaben bezüglich des Ortes der Exposition breiter verteilt. So gaben 22,6 % eine Exposition am nicht-medizinischen Arbeitsplatz an, 25,8 % im medizinischen Umfeld und 28,4 % im gleichen Haushalt. Bei 23,2 % konnte der Ort des Kontaktes keiner der genannten Kategorien zugeordnet werden.

Es konnte schließlich ein signifikanter Zusammenhang zwischen einem Kontakt im gleichen Haushalt und einer Infektion mit SARS-CoV-2 festgestellt werden

($p = < 0,001$). Das Risiko war dabei im Vergleich zum Kontakt am nicht-medizinischen Arbeitsplatz erhöht (OR = 4,14; KI: 1,28 - 13,33). Ein Kontakt im medizinischen Umfeld wies jedoch kein erhöhtes Risiko für eine Infektion auf ($p = 0,30$), dasselbe galt für Kontakte, die keiner der genannten Kategorien zugeordnet werden konnten ($p = 0,60$).

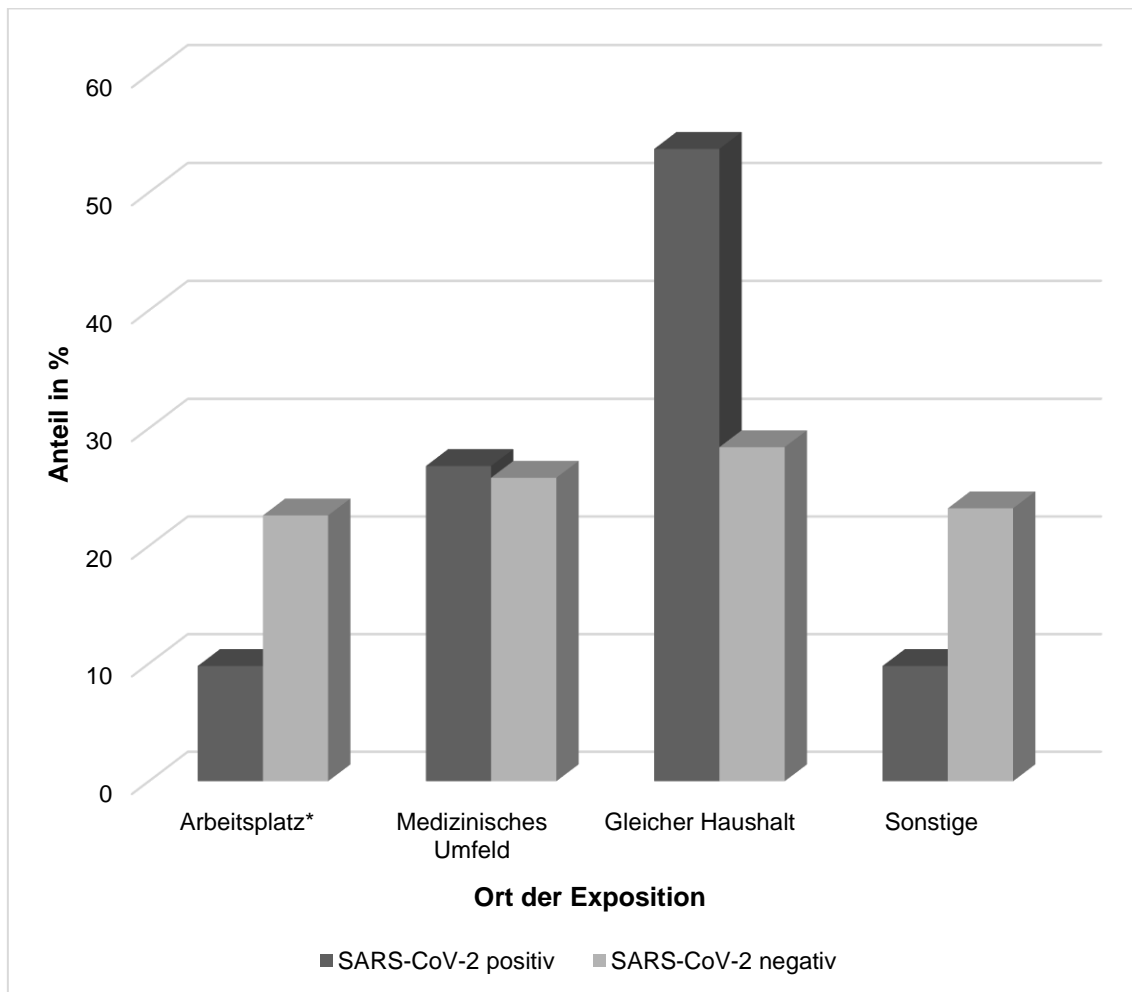


Abbildung 13: Ort der Exposition, Anteile in [%] in der SARS-CoV-2-positiven- und -negativen Kohorte

*nicht-medizinisch

Tabelle 6: Expositionelles Risiko für eine SARS-CoV-2-Infektion

Die Tabelle zeigt die Ergebnisse der logistischen Regressionsanalyse nach Anpassung für Alter und Geschlecht in Bezug auf den Kontakt des Patienten zum nachgewiesenen COVID-19-Fall. Dabei wurden folgende Kategorien laut RKI eingeführt.

Kategorie I: Kontakt zu einer SARS-CoV-2-infizierten Person mit einem Abstand $\leq 1,5$ Meter für mehr als 15 Minuten ohne Mund-Nasen-Schutz.

Kategorie II: Kurzer Aufenthalt (< 30 min) in Raum mit hoher Konzentration infektiöser Aerosole oder Kontakt $\leq 1,5$ Meter aber < 15 Minuten ohne Mund-Nasen-Schutz.

Kategorie III: Ausschließlich für Mitarbeiter im Gesundheitswesen: ohne vorgesehenen Mindestabstand zu einem COVID-19-Fall, jedoch mit persönlicher Schutzausrüstung.

Die Berechnungen bezüglich des Orts der Exposition vergleichen das Risiko des Kontakts am (nicht-medizinischen) Arbeitsplatz mit dem Risiko einer Infektion nach Kontakt im gleichen Haushalt, im medizinischen Umfeld oder weiteren, nicht kategorisierten Orten (z.B. Schulklasse, Nachbar im Flur, etc.), hier unter der Kategorie „Sonstige“ zusammengefasst.

| | SARS-CoV-2- positiv N = 74 | | SARS-CoV-2- negativ N = 856 | | OR | 95 % KI | p-Wert |
|-------------------------|----------------------------------|------|-----------------------------------|------|----------------|--------------|--------------|
| | N/N _{total} | (%) | N/N _{total} | (%) | | | |
| Kontakt | | | | | | | |
| Kein Kontakt | 22 / 66 | 33,3 | 671 / 853 | 78,7 | Referenzgruppe | | |
| Kategorie I | 40 / 66 | 60,6 | 123 / 853 | 14,4 | 12,20 | 6,79 - 21,90 | 0,001 |
| Kategorie II | 3 / 66 | 4,6 | 40 / 853 | 4,7 | 2,48 | 0,71 - 8,73 | 0,16 |
| Kategorie III | 1 / 66 | 1,5 | 19 / 853 | 2,2 | 1,88 | 0,24 - 14,80 | 0,55 |
| Ort des Kontakts | | | | | | | |
| Arbeitsplatz | 4 / 41 | 9,8 | 35 / 155 | 22,6 | Referenzgruppe | | |
| Medizinisches Umfeld | 11 / 41 | 26,8 | 40 / 155 | 25,8 | 1,95 | 0,55 - 6,90 | 0,30 |
| Gleicher Haushalt | 22 / 41 | 53,7 | 44 / 155 | 28,4 | 4,14 | 1,28 - 13,33 | 0,02 |
| Sonstige | 4 / 41 | 9,8 | 36 / 155 | 23,2 | 0,67 | 0,15 - 3,04 | 0,60 |

Abkürzungen: COVID-19; coronavirus disease 2019, RKI; Robert-Koch-Institut KI; Konfidenzintervall, OR; Odds Ratio

Daten bereits veröffentlicht in Trübner & Steigert et al., 2021

3.7 Übersicht Risikofaktoren und wichtige Personengruppen

3.7.1 Identifizierte Risikofaktoren

Im folgenden Abschnitt soll eine kurze Übersicht über die identifizierten Risikofaktoren gegeben werden. Abbildung 14 zeigt den entsprechenden Forest-Plot. Alle rot hinterlegten Risikofaktoren waren in der SARS-CoV-2-positiven Gruppe signifikant häufiger vertreten.

Zu diesen gehörten:

- Exposition gemäß Kategorie I ($\leq 1,5$ Meter für mehr als 15 Minuten ohne MNS)
- Exposition im gleichen Haushalt
- Mitarbeiter der kritischen Infrastruktur (KRITIS)
- Zwei oder mehr als zwei Haushaltsmitglieder
- Ein oder mehr als ein weiteres symptomatisches Haushaltsmitglied

Ein Parameter war unter den COVID-19-Fällen signifikant seltener:

- Aktives Rauchen (sowohl als starker als auch als leichter Raucher)

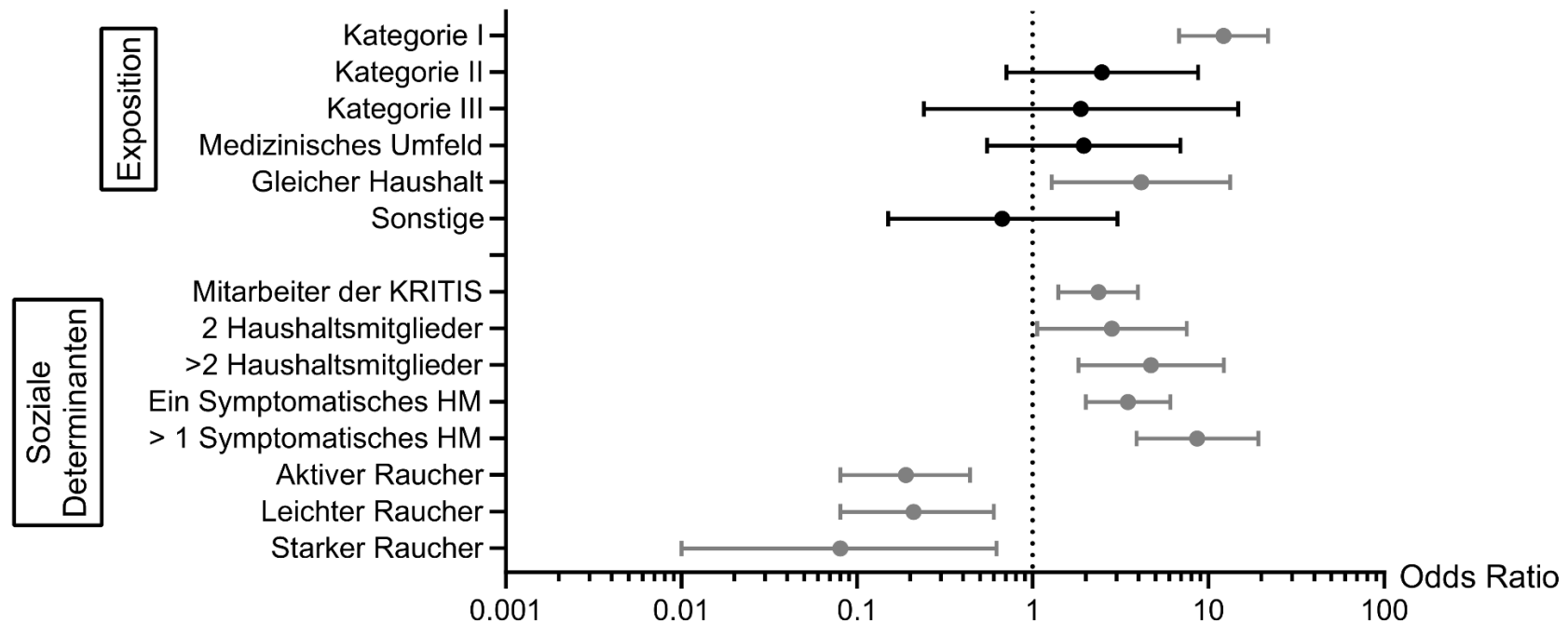


Abbildung 14: Forest-Plot: Identifizierte Risikofaktoren

Die X-Achse zeigt den Anstieg des Risikos für eine SARS-CoV-2-Infektion. Die Y-Achse zeigt die verschiedenen Risikofaktoren. Kategorie I: Kontakt zu einer SARS-CoV-2-infizierten Person mit einem Abstand $\leq 1,5$ Metern für mehr als 15 Minuten ohne MNS. Kategorie II: Aufenthalt (< 30 min) in Raum mit hoher Konzentration infektiöser Aerosole oder Kontakt $\leq 1,5$ Meter aber < 15 min ohne MNS. Kategorie III: Kontakt $\leq 1,5$ m mit adäquater Schutzausrüstung (Mitarbeiter im Gesundheitswesen). Risiko des Kontakts am (nicht-medizinischen) Arbeitsplatz im Vergleich mit dem Risiko einer Infektion nach Kontakt im gleichen Haushalt, im medizinischen Umfeld oder Sonstigen Orten. Soziale Determinanten: Risiko als Mitarbeiter der KRITIS (Gesundheitspersonal, Polizeiangehörige oder Mitarbeiter im Einzelhandel) im Vergleich zu anderen Arbeitsplätzen. Risiko mit steigender Anzahl der Haushaltsmitglieder im Vergleich zum Einpersonenhaushalt, sowie mit steigender Anzahl der symptomatischen Haushaltsmitglieder (Referenzgruppe: kein symptomatisches HM). Risikofaktor Rauchen im Vergleich zum Nichtraucher. Odds Ratios mit 95 %-KI dargestellt, p-Werte $\leq 0,05$ sind grau hinterlegt. Abkürzungen: HM; Haushaltsmitglied, MNS; Mund-Nasen Schutz, KRITIS; Kritische Infrastruktur, COVID-19; coronavirus disease 2019

3.7.2 Risikoprofil für private Haushalte

Durch das Zusammenleben im gleichen Haushalt erhöht sich das Risiko einer Infektion. Dabei wirken verschiedene Parameter, die in dieser Studie untersucht wurden, auf das Risiko ein. Tabelle 7 veranschaulicht eine Zusammenstellung der Risikofaktoren.

Tabelle 7: Risikoprofil für private Haushalte

Zusammenstellung der Risikofaktoren, die sich in Bezug auf das Zusammenleben im privaten Haushalt ergeben: Exposition im eigenen Haushalt (Ort der Exposition), Exposition der Kategorie I und seltener II (Art der Exposition), sowie Anzahl der (symptomatischen) Haushaltsmitglieder.

| Risikofaktor | Referenzgruppe | Definition/Begründung | Risiko |
|--------------------------------|---|--|--------|
| Exposition im eigenen Haushalt | Exposition am nichtmedizinischen Arbeitsplatz | Enge Kontakte, geschlossene Räume → Konzentration infektiöser Aerosole ↑ | ↑ |
| Kontakt gem. Kategorie I | Keine Exposition | Face-to-face Kontakt <u>≥ 15 min</u> ; <u>lange</u> Exposition in Raum mit hoher Konzentration infektiöser Aerosole | ↑ |
| Kontakt gem. Kategorie II | Keine Exposition | Face-to-face Kontakt <u>< 15 min</u> ; <u>kurze</u> Exposition in Raum mit hoher Konzentration infektiöser Aerosole | ↔ |
| > 1 Haushaltsmitglied | Einpersonenhaushalt | Anzahl Personen im Haushalt ↑ → Kontaktpersonen ↑ | ↑ |
| > 1 symptom. Haushaltsmitglied | Kein symptom. Haushaltsmitglied | Grippeähnliche Symptomatik impliziert Infektionsgeschehen → erhöhte Infektionsgefahr | ↑ |

Abkürzungen: gem; gemäß, symptom; symptomatisch

3.7.3 Risikoprofil für medizinisches Personal

Mehrere in dieser Studie untersuchte Risikofaktoren gelten für das medizinische Personal. Diese wichtige Personengruppe soll deshalb separat betrachtet werden. Tabelle 8 dient hierbei als Zusammenschau der für diese Kohorte relevanten Risikofaktoren.

Tabelle 8: Risikoprofil für medizinisches Personal

Zusammenstellung der Risikofaktoren, die sich mit der Arbeit als medizinisches Personal ergeben: Mitarbeiter der Kritischen Infrastruktur (KRITIS), Exposition der Kategorie I und III (Art der Exposition) sowie Exposition im medizinischen Umfeld (Ort der Exposition).

| Risikofaktor | Referenzgruppe | Definition/Begründung | Risiko |
|--|--|---|--------|
| KRITIS-Personal | Kein KRITIS-Personal | Grundrisiko durch regelmäßige Arbeit und Patientenkontakt | ↑ |
| Kontakt gem. Kategorie I | Keine Exposition | Geringer ($\leq 1,5\text{m}$) Abstand zum Quellfall <u>ohne</u> MNS | ↑ |
| Kontakt gem. Kategorie III | Keine Exposition | Geringer ($\leq 1,5\text{m}$) Abstand zum Quellfall <u>mit</u> MNS | ↔ |
| Exposition am medizinischen Arbeitsplatz | Exposition am nicht-medizinischen Arbeitsplatz | Vergleich des Risikos bezüglich des Orts der Exposition | ↔ |

Abkürzungen: KRITIS; Kritische Infrastruktur, MNS; Mund-Nasen-Schutz, gem.; gemäß

3.8 Erstellung des Risikomodells

Ziel war es, auf Basis von Variablen aus der Anamnese ein Risikomodell mit möglichst guter prädiktiver Leistung bezüglich der Vorhersage eines positiven SARS-CoV-2-Testergebnisses zu erstellen, welches nicht von technischen oder invasiven Untersuchungen (z.B. Labordiagnostik oder Bildgebung) abhängig ist. Tabelle 9 analysiert die prädiktiven Leistungen der einzelnen Risikofaktoren. Darüber hinaus zeigt sie die Entstehung des Risikomodells. Die Performance zur Differenzierung zwischen SARS-CoV-2-positiv und -negativ getesteten Patienten nur einzelner Risikofaktoren war suboptimal (AUROC-Werte: Anzahl symptomatischer Haushaltsmitglieder 0,68; Rauchverhalten 0,63). Einzelne Variablen (z.B. Exposition) zeigten jedoch eine gute prädiktive Leistung (AUROC: 0,74). Der Ort der Exposition wurde aufgrund der geringen Gesamtanzahl ausgeschlossen. Die Daten wurden außerdem an das Alter und Geschlecht angepasst, um einen potenziellen Einfluss der Parameter auf das Modell zu verhindern. In das finale Modell wurden folgende Risikofaktoren aufgrund ihrer Performance und ihres geringen „Modell-Misfits“ (fehlende Übereinstimmung zwischen Modell und Daten) eingeschlossen:

- Anzahl symptomatischer Haushaltsmitglieder
- Mitarbeiter der KRITIS
- Rauchverhalten des Patienten
- Alter und Geschlecht

Anhand der AUROC-Kurve wurde die Performance des multivariablen Modells aus Tabelle 9 grafisch dargestellt. Dieses Modell zeigte eine gute Performance mit einer AUROC von 0,78 (vgl. Abbildung 15).

Tabelle 9: Erstellung des Risikomodells

Ein positives SARS-CoV-2-Testergebnis ist die abhängige Variable. Der jeweilige Prädiktor umfasst alle Subgruppen (falls vorhanden). Anhand der verschiedenen Modelle soll herausgefunden werden, welches Modell die Unterscheidung zwischen Patienten mit SARS-CoV-2-positivem und -negativem Testergebnis am besten ermöglicht.

| Prädiktor | N_{total} Modell | AUROC Wert |
|------------------------------------|-------------------------------------|-------------------|
| Art der Exposition | 919 | 0,7434 |
| Anzahl der Haushaltsmitglieder | 912 | 0,6167 |
| Symptomatische Haushaltsmitglieder | 907 | 0,6773 |
| Rauchverhalten | 905 | 0,6306 |
| Mitarbeiter der KRITIS | 902 | 0,5941 |

Modelle

| | | |
|--|------------|---------------|
| 1: Anzahl Haushaltsmitglieder + Symptomatische Haushaltsmitglieder | 907 | 0,7105 |
| 2: Art der Exposition + Symptomatische Haushaltsmitglieder | 904 | 0,771 |
| 3: Symptomatische Haushaltsmitglieder + KRITIS- Personal + Rauchverhalten + Alter, Geschlecht | 871 | 0,7775 |

Abkürzungen: AUROC; area under the receiver operating characteristic
Daten bereits teilweise veröffentlicht in Trübner & Steigert et al., 2021

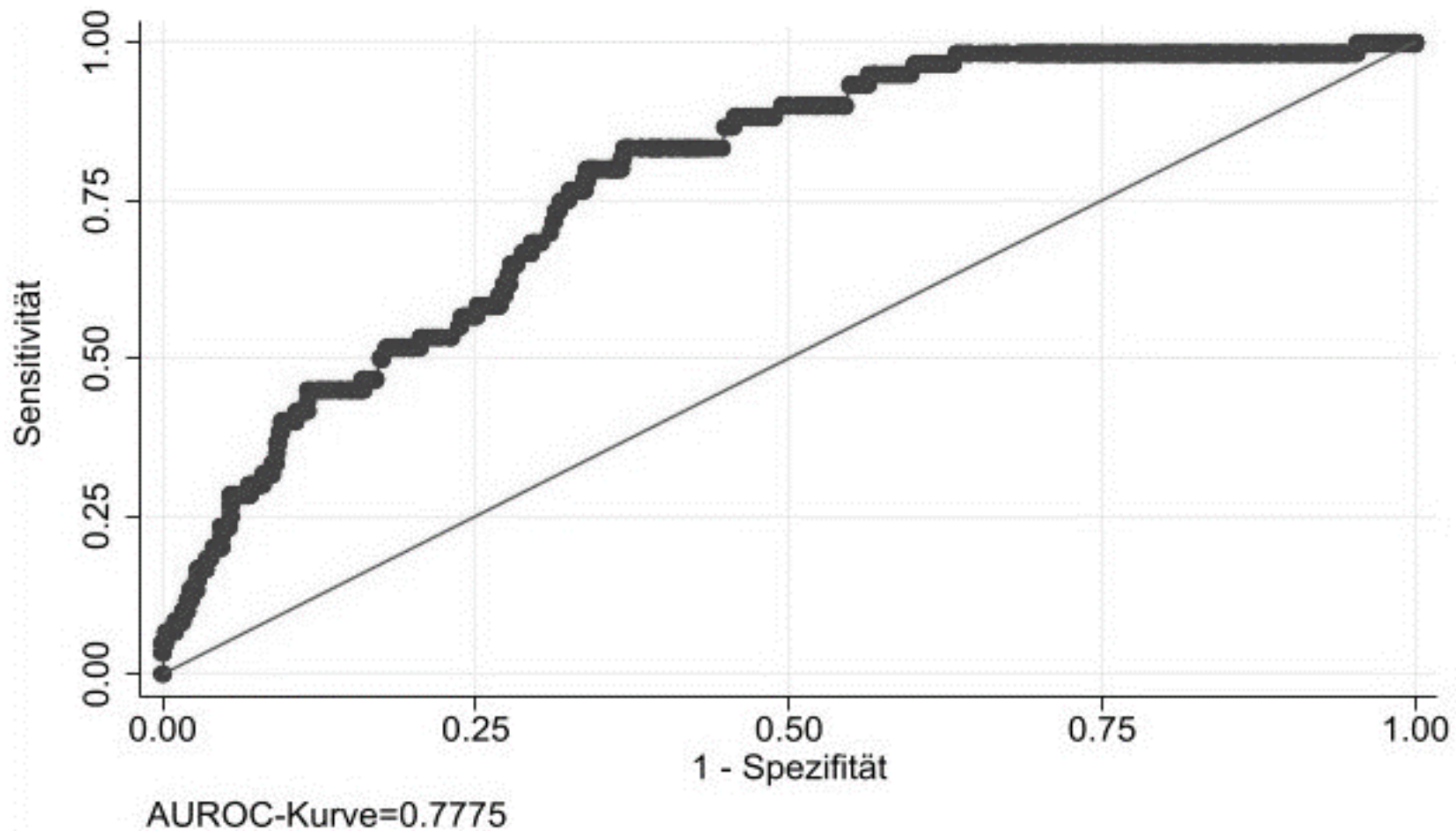


Abbildung 15: AUROC-Kurve des Risikomodells Nr. 3

Folgende Variablen wurden in das finale Modell eingeschlossen: Alter, Geschlecht, Anzahl der symptomatischen Haushaltsmitglieder, Angabe über die Arbeit als KRITIS-Personal, sowie das Rauchverhalten des Patienten. Abkürzungen: COVID-19; coronavirus disease 2019, AUROC; area under the receiver operating characteristic curve

4. Diskussion

4.1 Diskussion der Ergebnisse

Weiterhin kommt es weltweit täglich zu weiteren SARS-CoV-2-Neuinfektionen. Durch die hohe Mutationsrate des Virus und die höhere Infektiosität der Virusvarianten lässt sich trotz des schnellen Ausbaus der Testkapazitäten und der Impfungen noch keine vollständige Eindämmung des Virus erreichen. Demzufolge scheint es umso wichtiger, anhand schnell verfügbarer Parameter das Infektionsrisiko eines Patienten einschätzen zu können. So kann auch im ambulanten Setting eine Quarantäne und Kontaktpersonennachverfolgung in die Wege geleitet werden, noch bevor das Testergebnis verfügbar ist. Alle hierfür benötigten Angaben ließen sich in der ambulanten Versorgung schnell und ohne invasive oder zeitaufwändige Eingriffe ermitteln. Beim Vergleich mit anderen Studien muss darauf geachtet werden, dass diese größtenteils aus der tertiären Versorgung, also aus Krankenhäusern, stammen (Sun et al., 2020) (Saegerman et al., 2021). Die Methoden, wie beispielsweise das Miteinbeziehen von Laborergebnissen und Röntgen-Thorax-Befunden, unterscheiden sich demzufolge von unserer Studie.

Die vorliegende Arbeit untersucht den Zusammenhang zwischen bestimmten sozialen Risikofaktoren und dem Auftreten einer SARS-CoV-2-Infektion. Wir waren in der Lage, mehrere schnell erfassbare Risikofaktoren zu identifizieren, diese zu kombinieren und ein finales Modell zu erstellen, das eine gute prädiktive Leistung bezüglich einer SARS-CoV-2-Infektion aufwies (Trübner & Steigert et al., 2021).

4.1.1 Studienpopulation und Fallzahlen

Die Analyse der Fallzahlen zeigte einen zeitlichen Verlauf in der Fieberambulanz, der mit den Meldungen des Gesundheitsamts Baden-Württemberg weitestgehend übereinstimmte (vgl. Abbildung 7) und damit die Repräsentativität unserer Studie unterstreicht. Die im Auftrag der Landeshauptstadt Stuttgart und der Kassenärztlichen Vereinigung aufgebaute Fieberambulanz Neckarpark war

außerdem die erste Fieberambulanz im Großraum Stuttgart. Dadurch wurden alle potenziell Infizierten im Großraum Stuttgart in diese Fieberambulanz überwiesen (Nagel, 2020). Das Patientengut kann somit als repräsentative Kohorte angesehen werden.

4.1.2 Alter und Geschlecht

Bezüglich der Verteilung von Alter und Geschlecht konnten in der vorliegenden Studie keine Unterschiede zwischen beiden Gruppen festgestellt werden. Der höhere Anteil an Frauen (knapp 60 %) zeigte sich in beiden Gruppen. Takahashi et al. stellten ebenfalls fest, dass eine Infektion bei Männern und Frauen etwa gleich häufig auftrat, der Krankheitsverlauf und die Prognose bei Männern allerdings schlechter ausfiel (Takahashi et al., 2020). Diese Erkenntnis wird auch in weiteren publizierten Studien bestätigt (Ortolan et al., 2020).

Der in dieser Studie vorliegende Altersmedian betrug 41 Jahre. Demzufolge weist unsere Studie eine mit der Literatur vergleichbare Patientenpopulation bei ähnlichem Studiendesign auf (Sun et al., 2020) (Saegerman et al., 2021).

4.1.3 Vorerkrankungen und Medikation

In Bezug auf die Vorerkrankungen konnte in der vorliegenden Arbeit kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen aufgezeigt werden. Die Mehrheit der Patienten, die in der Fieberambulanz vorstellig wurden, zeigten einen milden bis moderaten Krankheitsverlauf. Yang et al. konnten zeigen, dass Patienten mit mehreren Vorerkrankungen meist unter einem schwereren Krankheitsverlauf leiden (Yang et al., 2020). Daher liegt die Vermutung nahe, dass diese nicht im ambulanten Setting, sondern meist direkt im Krankenhaus versorgt und getestet wurden. Dies könnte begründen, warum unsere positive Gruppe sogar weniger Komorbiditäten (nicht signifikant) aufweist als die negativ getesteten Patienten.

ACE-Inhibitoren und AT-2 Rezeptorblocker wurden bezüglich ihres potenziell protektiven Effekts in Bezug auf eine SARS-CoV-2-Infektion zu Beginn der

Pandemie stark erforscht. Dieser Effekt hat sich jedoch weder in unserer noch in anderen Studien gezeigt (Reynolds et al., 2020) (Mancia et al., 2020).

4.1.4 Aufenthalt in einem Risikogebiet

Der Aufenthalt in einem Risikogebiet ist laut unseren Ergebnissen mit einem signifikant erhöhten Risiko für eine Infektion verbunden. Die Definition der Risikogebiete wird vom Robert-Koch-Institut (RKI) laufend aktualisiert. Vom 10.04.2020 bis zum 15.06.2020 setzte das RKI die Ausweisung von Risikogebieten jedoch aus (Robert Koch-Institut, 2020b) (Robert Koch-Institut, 2020d). Dabei argumentierte das RKI, dass COVID-19 inzwischen weltweit verbreitet sei und es in einer erheblichen Anzahl von Staaten Ausbrüche mit zum Teil großen Fallzahlen gäbe. Ein Übertragungsrisiko bestehe daher sowohl in Deutschland als auch in einer unübersehbaren Anzahl von Regionen weltweit. Daher sei es aus epidemiologischer Sicht sinnvoll, die Ausweisung von Risikogebieten auszusetzen (Robert Koch-Institut, 2020b).

Viele Angaben zum Aufenthalt in einem Risikogebiet mussten im Nachhinein revidiert werden, da Patienten häufig jeglichen Aufenthalt im Ausland als Risikogebiet-Aufenthalt deklarierten. Nach Studieren der tagesaktuellen Listen des RKIs wurden die fehlerhaften Angaben jedoch korrigiert. Vermutlich war die Anzahl der Personen, die sich zwei Wochen vor dem Zeitpunkt der Vorstellung in einem Risikogebiet aufgehalten hatten, deshalb so niedrig. Die geringe Anzahl an Personen in den einzelnen Gruppen erklärt auch das große Konfidenzintervall. Dies zeigt, dass hier eher auf die deskriptive Beschreibung geachtet werden sollte.

Der Aufenthalt in einem Risikogebiet war dabei nicht nur für die Berechnung des Infektionsrisikos von Bedeutung. So konnten anhand der Angabe des Risikogebiet-Aufenthalts Infektionsketten aufgedeckt werden und wichtige Erkenntnisse bezüglich des Infektionsgeschehens gewonnen werden. Bei zwei positiven Patienten war auf dem Untersuchungsbogen zusätzlich vermerkt, dass der Risikogebiet-Aufenthalt auf einem Kreuzfahrtschiff stattgefunden habe. Das Kreuzfahrtschiff als Risiko-„Aufenthaltsort“ ist vor allem deshalb so interessant, da es sich bei den Passagieren um eine geschlossene Population handelt, die

keinen Austausch erfährt und vollständig und regelmäßig getestet werden kann. Tabata et al. untersuchten in ihrer Studie die Symptome und den Krankheitsverlauf von infizierten Patienten nach einem Massenausbruch auf der Diamond Princess, einem britischen Kreuzfahrtschiff in japanischen Gewässern (Tabata et al., 2020). Diese Ausbrüche gaben erste Hinweise auf die Infektiosität und Ausbreitungsgeschwindigkeit des Virus. Mizumoto et al. stellten fest, dass 18 % der Infizierten asymptomatisch waren (Mizumoto et al., 2020). Russell et al. errechneten auf Grundlage dieses Ausbruchs eine Letalitätsrate bei COVID-19-Patienten von nur 1,1 % (Russell et al., 2020), einem weitaus kleineren Anteil als die WHO (World Health Organization) bis dahin angenommen hatte (3,8 %) (World Health Organization, 2020a). Die WHO begründete ihre Annahme auf der Anzahl an Toten bezogen auf die Anzahl positiv Getesteter. Asymptomatisch infizierte, nicht getestete Patienten konnten in den Berechnungen der WHO nicht berücksichtigt werden. Eine Quarantäne der Infizierten war laut Mizumoto et al. die effektivste Maßnahme zur Eindämmung des Virus (Mizumoto et al., 2020). Da das Durchschnittsalter auf einem Kreuzfahrtschiff jedoch recht hoch ist, können die Erkenntnisse nicht vollständig auf die allgemeine Bevölkerung übertragen werden.

Ein weiterer Patient gab einen Risikogebiet-Aufenthalt in Ischgl (Österreich) an. Hier kam es im März 2020 zum ersten großen Ausbruch im deutschsprachigen Raum, der zur Schließung der Skigebiete und zur Einführung von Quarantänemaßnahmen für die Skiurlaubler führte (Al-Serori, 2020). Aufgrund dieses Ausbruchs wurde erstmals mit einer intensivierten Nachverfolgung von Kontaktpersonen in Deutschland begonnen. Kreidl et al. kamen zu dem Schluss, dass die Ausbrüche in Österreich jedoch nicht allein auf ein vermutetes „Superspreader-Event“ in einer Après-Aki Bar der Skiregion Ischgl zurückzuführen waren, sondern dass es bereits mehrere asymptomatische Fälle vor dem ersten laborbestätigten COVID-19-Fall gab (Kreidl et al., 2020). Dies zeigt, dass allein der Aufenthalt in einem Gebiet mit einer hohen Anzahl an Neuinfektionen ein erhöhtes Infektionsrisiko birgt.

4.1.5 Rauchverhalten

Interessanterweise waren in der Gruppe der COVID-19-Fälle signifikant weniger aktive Raucher. Der Trend hinsichtlich der beobachteten Dosisabhängigkeit muss aber aufgrund der kleinen Anzahl an Rauchern unter den Positiven, und den damit verbundenen kleinen Subgruppen, mit Vorsicht betrachtet werden. Der geringe Anteil an Rauchern unter den SARS-CoV-2 Infizierten wurde bereits von anderen Studiengruppen beschrieben und diskutiert (Simons et al., 2020). Die pathophysiologische Ursache hierfür ist weiterhin nicht bekannt. Es ist bekannt, dass der ACE2-Rezeptor, der als Eintrittspforte in die Zielzelle fungiert, bei Rauchern stärker exprimiert wird (Brake et al., 2020). Jedoch ist nicht abschließend geklärt, inwiefern die Dichte an ACE2-Rezeptoren auf Schleimhautzellen einen Einfluss auf die Infektionswahrscheinlichkeit hat (Zyl-Smit et al., 2020). Der Wirkmechanismus an den ACE2-Rezeptoren liefert zum Teil kontroverse Erkenntnisse. Wie bereits im vorangehenden Abschnitt beschrieben, hat die Einnahme von ACE-Hemmern und AT-2-Rezeptorantagonisten, die auch am ACE2-Rezeptor wirken, keinen Einfluss auf die Infektion. Die Befunde der vorliegenden Studie müssen anhand weiterer prospektiver und vor allem experimenteller Studien weiter untersucht werden. Dabei wären vor allem die molekularen Ursachen für den protektiven Effekt des Rauchens von besonderem Interesse. Es stellt sich allerdings auch die Frage, ob gewisse soziale Angewohnheiten von Rauchern ebenfalls zu einem niedrigeren Infektionsrisiko führen könnten, wie beispielsweise das regelmäßige Verlassen von geschlossenen Räumen zum Rauchen. Unsere Erkenntnis bezüglich des Rauchens muss sehr kritisch betrachtet werden. Wie bereits mehrere Studiengruppen feststellen konnten, ist der Krankheitsverlauf bei infizierten Rauchern sehr schwer und mit einer erhöhten Sterblichkeit im Krankenhaus assoziiert (Dorjee et al., 2020) (Bellan et al., 2020) (Mesas et al., 2020) (Simons et al., 2020). Es wird daher auf keinen Fall empfohlen, aufgrund des möglicherweise protektiven Effekts in Bezug auf die Infektion mit dem Rauchen zu beginnen.

4.1.6 Art der Exposition

Die Empfehlungen des Robert-Koch-Instituts bezüglich der Kontaktpersonen sind eine große Hilfestellung bei der Nachverfolgung von Infektionsketten. Auch unsere Daten zeigen, dass längere Expositionen ohne Mund-Nasen-Schutz mit geringem Abstand zum Quellfall ein signifikant erhöhtes Infektionsrisiko bergen. Dieser bereits vermutete Zusammenhang wurde auch in weiteren Studien bestätigt (Ng et al., 2021) und bildet den Grundbaustein der Kontaktbeschränkungen und der Maskenpflicht in geschlossenen Räumen, sowie an häufig frequentierten öffentlichen Orten. Die Einteilung der Art der Exposition wird stetig dem Infektionsgeschehen und der aktuellen Studienlage angepasst. Kutter et al. fanden in einem Tierversuch mit Frettchen heraus, dass eine Übertragung von SARS-CoV-2 über die Luft auch bei einem Abstand von mehr als einem Meter erfolgte (Kutter et al., 2021). In der aktuellen Version des RKI wird lediglich die ehemalige Kategorie I (heute: „enge Kontaktperson“) beschrieben, für andere Kategorien werden keine separaten Empfehlungen mehr ausgesprochen (Robert Koch-Institut, 2021d). Außerdem wurden leichte Änderungen bezüglich der Definition der engen Kontaktperson vorgenommen. Der enge Kontakt ($\leq 1,5$ Meter) ohne adäquaten Schutz gilt nunmehr schon ab mehr als 10 Minuten als Hochrisiko-Exposition. Auch der Aufenthalt im gleichen, geschlossenen Raum für mehr als 10 Minuten fällt unter die Hochrisiko-Exposition (Robert Koch-Institut, 2021d). Diese Anpassungen werden auch von unserer Studie gestützt, da sich für Kontakte aus Kategorie II und III kein erhöhtes Risiko ergeben hat. Personen mit weiteren symptomatischen Personen im gleichen Haushalt (geschlossener Raum) waren jedoch einem erhöhten Risiko ausgesetzt.

4.1.7 Risikoprofil für private Haushalte

Eine besonders wichtige Erkenntnis dieser Studie war, dass das Zusammenleben im selben Haushalt, vor allem nach Einführung der Lockdown-Maßnahmen, einen großen Einfluss auf das Infektionsgeschehen hatte (siehe Tabelle 7). Durch die Einschränkung des öffentlichen Lebens, die

Schulschließungen, sowie der Empfehlung im Homeoffice zu arbeiten, wurde das Infektionsgeschehen hauptsächlich in das private Umfeld verlagert.

4.1.7.1 Anzahl der Haushaltsmitglieder

Die Anzahl der Haushaltsmitglieder hatte laut unserer Studie eine große Bedeutung für das Auftreten einer Infektion. Dabei war das Risiko umso größer, je mehr Personen zusammenwohnten. Zu Beginn der Pandemie durften sich lediglich zwei Personen in der Öffentlichkeit treffen. Ausgenommen von dieser Regelung waren Familien und Personen des gleichen Haushalts (Robert Koch-Institut, 2020b). Mit einer steigenden Anzahl an Haushaltsmitgliedern stieg somit auch die Anzahl potenzieller Kontaktpersonen an. Außerdem erhöht sich die Konzentration infektiöser Aerosole in einem geschlossenen Raum mit mehreren Personen, wie zum Beispiel beim Abendessen einer mehrköpfigen Familie, sodass sich selbst mit eingehaltenen Abstandsregeln nach längerer Expositionszeit ein erhöhtes Infektionsrisiko ergibt (Gesellschaft für Aerosolforschung e. V., 2020).

Dies galt vor allem für größere Familien oder Personengruppen, die auf begrenztem Wohnraum lebten, wie zum Beispiel in sozial- und einkommensschwachen Gebieten oder in Flüchtlingsheimen. Aus diesem Grund kann auch die Entscheidung des RKIs, Geflüchtete priorisiert zu impfen, gut nachvollzogen werden (Robert Koch-Institut, 2021a). Martin et al. untersuchten den Zusammenhang von Haushaltgröße und der Zugehörigkeit zu einer ethnischen Minderheit mit dem Auftreten einer SARS-CoV-2-Infektion vor und während des Lockdowns. Dabei stellten sie fest, dass die Größe des Haushalts ein ausschlaggebender Faktor war (Martin et al., 2020). Die Zugehörigkeit zu ethnischen Minderheiten, wie auch das Zusammenleben in größeren Haushalten waren häufiger mit einem positiven Testergebnis assoziiert. Interessanterweise war der Anteil positiv Getesteter vor allem nach Einführung der Lockdown-Maßnahmen in größeren Haushalten und ethnischen Minderheiten erhöht im Vergleich zu der Kontrollgruppe. Die Haushaltgröße wurde in der Studie von Martin et al. allerdings anhand der Bevölkerungsdichte einkommens- und sozialschwacher Stadtgebiete geschätzt und nicht im Anamnesegespräch, wie in

unserer Studie, miterfasst. Eine ähnliche Studie aus Ontario, Kanada berechnete ebenfalls anhand geschätzter Familien- und Haushaltsgrößen eine erhöhte Transmissionsrate in Nachbarschaften mit durchschnittlich größerer Familiengröße und höherem Anteil an Haushalten mit mehreren Personen pro Raum (Paul et al., 2021).

4.1.7.2 Anzahl der symptomatischen Haushaltsmitglieder

Patienten, die mit weiteren Personen mit grippeähnlicher Symptomatik zusammenlebten, waren laut unseren Ergebnissen einem signifikant erhöhten Risiko ausgesetzt. Diese Beobachtungen wurden auch in der Literatur bereits mehrfach beschrieben. So fanden Madewell et al. heraus, dass das Risiko einer Infektion bei symptomatischen Haushaltsmitgliedern erhöht war (Madewell et al., 2020). Laut Li et al. sei die Transmissionsrate bei symptomatischen Quellfällen im Haushalt weitaus höher als bei asymptomatischen Quellfällen (F. Li et al., 2021).

4.1.7.3 Infektionsrisiko für bestimmte Personengruppen im Haushalt

Li et al. beschreiben außerdem ein höheres Infektionsrisiko für über 60-jährige Personen. Bei Kindern und Jugendlichen stellten sie eine höhere Transmissionsrate, jedoch eine geringere Infektionsrate fest (F. Li et al., 2021). Das Ergebnis passt zu der Hypothese, dass Kinder und Jugendliche durch häufigere Kontakte im Haushalt zu einem erhöhten Infektionsgeschehen beitragen. Diese Erkenntnis wird auch von Zhang et al. in einer Studie zu Kontaktmustern verschiedener Altersgruppen in China gestützt (J. Zhang et al., 2020). Allerdings wird gerade die Rolle von Kindern im Infektionsgeschehen kontrovers diskutiert. So stellte die bekannte Studie der Uniklinika Freiburg, Heidelberg, Tübingen und Ulm fest, dass es insgesamt nur sehr wenige unerkannte Infektionen bei Kindern gab und diese somit lediglich ein geringes Risiko bei der Verbreitung von COVID-19 darstellten (Tönshoff et al., 2021).

4.1.7.4 Ort der Exposition: gleicher Haushalt

Wie bereits in unserer eigenen Studie, aber auch in anderen Studien beschrieben, war das Risiko einer Infektion nach Exposition im gleichen Haushalt

als Ort der Exposition höher als nach einem Kontakt im medizinischen Umfeld (Cheng et al., 2020). Unsere eigenen Ergebnisse stimmen daher sehr gut mit der Literatur überein.

4.1.8 Risikoprofil für medizinisches Personal

Im Folgenden soll das Risiko für medizinisches Personal als besonders exponierte Personengruppe genauer betrachtet und diskutiert werden (siehe Tabelle 8 in Kapitel 3.7.3).

4.1.8.1 Mitarbeiter der Kritischen Infrastruktur

Die Arbeit im Gesundheitswesen, also als Teil der KRITIS, war mit einem erhöhten Risiko für eine Infektion verbunden im Vergleich zu Mitarbeitern anderer Bereiche, die zu Beginn der Pandemie größtenteils von zuhause arbeiteten oder am Arbeitsplatz wenig Kontakt zu anderen Personen hatten. Iversen et al. und Rudberg et al. fanden heraus, dass die Seroprävalenz von IgM- und IgG-Antikörpern gegen SARS-CoV-2 bei medizinischem Personal signifikant erhöht war im Vergleich zu Blutspendern (Iversen et al., 2020) und zur restlichen Bevölkerung (Rudberg et al., 2020). Zum Zeitpunkt der Datenerhebung unserer Studie war die Maskenpflicht in Deutschland noch nicht flächendeckend eingeführt. Kontakte ohne adäquate Schutzausrüstung fanden deshalb auch bei besonders exponierten Gruppen statt: zwischen medizinischem Personal und Patienten, sowie unter Kollegen im Krankenhaus.

4.1.8.2 Kontakte im Krankenhaus

Das Risiko als medizinisches Personal zu erkranken, ergab sich vor allem durch Kontakte der Kategorie I, die sich insbesondere zu Beginn der Pandemie unter Kollegen, aber auch im Kontakt zu Infizierten ohne MNS ergaben. Kontakte mit adäquater Schutzausrüstung (Kategorie III) waren nicht mit einem erhöhten Auftreten von COVID-19 verbunden.

4.1.8.3 Ort der Exposition: medizinisches Umfeld

Der Kontakt am medizinischen Arbeitsplatz als Ort der Exposition war laut unserer Studie im Vergleich zum Kontakt am nicht-medizinischen Arbeitsplatz nicht mit einem höheren Infektionsrisiko verbunden. Unsere Daten zeigten jedoch in der deskriptiven Analyse, dass mehr als ein Viertel der Infizierten (26,8 %), die eine Angabe über den Ort der Exposition gemacht haben, von einem Kontakt im medizinischen Umfeld berichtete. Die Resultate dieser Untersuchung legen die Frage nahe, wieso die Arbeit als KRITIS-Personal ein erhöhtes Risiko birgt, der Kontakt am medizinischen Arbeitsplatz jedoch nicht. Diese Feststellung könnte sich darin begründen, dass bei den KRITIS und dem Ort der Exposition unterschiedlich große Gruppen miteinander verglichen werden. Durch die Subgruppenanalyse bezüglich des Ortes der Exposition ergeben sich sehr kleine Gesamtzahlen an Patienten pro Subgruppe. Dadurch schmälert sich die Wahrscheinlichkeit für statistisch signifikante Ergebnisse. Zusätzlich wurden automatisch alle Angaben zu Kontakten aus Kategorie III (medizinisches Personal mit Schutzausrüstung → kein erhöhtes Infektionsrisiko) dem Ort der Exposition „medizinisches Umfeld“ zugeordnet, wodurch sich ebenfalls die Wahrscheinlichkeit für ein signifikantes Ergebnis verringerte. Nichtsdestotrotz besteht ein erhöhtes berufliches Risiko für eine SARS-CoV-2-Infektion für das Personal im Gesundheitswesen. Dies wird auch in der Literatur mehrfach beschrieben (Rudberg et al., 2020) (Iversen et al., 2020).

Es kann daher vermutet werden, dass vor allem der Abstand und die Dauer des Kontakts, sowie das Tragen einer adäquaten Schutzausrüstung von besonderer Bedeutung waren. Enge Kontakte (Kategorie I) ohne MNS zu Infizierten und das Grundrisiko durch die regelmäßige, interaktive Arbeit mit COVID-19-Fällen sind Hauptrisikofaktoren für das Auftreten einer Infektion. Das Personal der Kritischen Infrastruktur (v.a. medizinischer Bereich), wurde deshalb vom RKI in der Matrix zur Impfpriorisierung der Bevölkerungsgruppen in der ersten Stufe berücksichtigt (Robert Koch-Institut, 2021a).

4.1.9 Meldung

Fast die Hälfte aller Infizierten wurde laut den Ergebnissen unserer Studie durch den behandelnden Arzt korrekterweise als Verdachtsfall gemeldet. Erstaunlicherweise war der statistisch signifikante Zusammenhang von erfolgter Meldung und einem positiven Testergebnis immer noch vorhanden, nachdem wir eine symptom- und risikofaktorenunabhängige Analyse durchgeführt haben. Es erscheint daher sehr wahrscheinlich, dass die Expertise und Erfahrung der behandelnden Ärzte in der Entscheidungsfindung bezüglich einer Verdachtsfallmeldung wichtig waren. Wie man in Abbildung 8 feststellen kann, war die Anzahl an Verdachtsfallmeldungen pro Tag höher als die Anzahl laborbestätigter COVID-19-Fälle. Vor allem in einer Woche war eine deutlich höhere Melderate zu verzeichnen. Dies lässt vermuten, dass zu diesem Zeitpunkt eventuell jüngere Ärzte oder Ärztinnen in der Fieberambulanz arbeiteten, die dazu tendierten, Patienten mit sehr mild ausgeprägten Symptomen vorschnell als Verdachtsfall zu melden. Da die Verdachtsfallmeldung einen sehr individuellen Risikofaktor darstellt, konnten keine passenden Vergleichsstudien ausfindig gemacht werden. Es soll aber an diesem Punkt festgehalten werden, dass sehr gut ausgebildetes ärztliches Personal eine ausschlaggebende Rolle bei Infektionsgeschehen spielt und keineswegs darauf verzichtet werden sollte.

4.1.10 Risikomodell

Das auf Grundlage der vorliegenden Arbeit erstellte Risikomodell zeigte bereits eine gute Vorhersageleistung für COVID-19. Wir konnten im Rahmen unserer Hauptstudie zusätzlich ein finales Risikomodell erstellen, das neben den soeben besprochenen sozialen Risikofaktoren auch die Symptomatik des Patienten berücksichtigt. Dieses Modell zeigte eine sehr gute prädiktive Leistung mit einer AUROC von 0,84 und umfasste die Variablen Anosmie, Ageusie, das Rauchverhalten, sowie die Anzahl symptomatischer Haushaltsmitglieder (Trübner & Steigert et al., 2021). Sun et al. publizierten eine Reihe von Risikomodellen auf Grundlage von Daten aus einem Krankenhaus in Singapur. Dabei war die Performance des Modells, das sich neben Symptomen und Kontakthistorie auf Labor-, CT- und Röntgenbefunde stützte, exzellent

(AUROC = 0,91). Ein anderes Risikomodell, das wiederum ausschließlich auf nicht-invasiv gewonnenen Informationen basierte, zeigte eine weitaus schlechtere Performance mit einer AUROC von 0,65 (Sun et al., 2020). Saegermann et al. und Menni et al. erstellten ein Modell, welches nur die Symptomatik der Patienten miteinbezog und dabei mit AUROC-Werten von 0,71 und 0,76 etwas besser abschnitten als die vorige Studiengruppe (Saegerman et al., 2021) (Menni et al., 2020). Das symptom-basierte Risikomodell von Mao et al. zeigte eine Performance von 0,89 im ambulanten Patientensetting (Mao et al., 2021). Eine weitere Veröffentlichung von Wang et al. analysierte die Vorhersageleistung von Laborparametern bezüglich einer COVID-19 Pneumonie im Vergleich zu anderen Pneumonien und erstellte ein Modell mit einer AUROC von 0,90 auf Basis von Daten aus einem Krankenhaus in Taizhou in China (Wang et al., 2021).

Tabelle 10 vergleicht aktuelle Studien bezüglich der Risikomodelle für eine SARS-CoV-2-Infektion.

Tabelle 10: Literaturübersicht - Risikomodelle für COVID-19

| Studie | Betrachtete Risikofaktoren | AUROC | Ambulant/ Krankenhaus | Invasive Prozeduren |
|---------------------------|---|--------------|----------------------------------|--------------------------------|
| Trübner & Steigert et al. | Symptome, soziale Determinanten | 0,84 | Ambulant | Nein |
| Mao et al. | Symptome (ohne Anosmie) | 0,89 | Ambulant | Nein |
| Menni et al. | Symptome | 0,76 | Ambulant (App-basiert) | Nein |
| Saegerman et al. | Symptome | 0,71 | Krankenhaus | Nein |
| Sun et al. | Modell 1: Vitalparameter, Halsschmerzen | 0,65 | Krankenhaus | Nein |

| | | | | |
|-------------|--|------|-------------|----|
| Sun et al. | Modell 2: Symptome, Kontakthistorie, Vitalparameter, CT, Röntgen, Laborbefunde | 0,91 | Krankenhaus | Ja |
| Wang et al. | Laborparameter (Eosinophile, Gesamtprotein, Präalbumin, Kalium, HDL, LDL) | 0,90 | Krankenhaus | Ja |

Abkürzungen: COVID-19; coronavirus disease 2019, AUROC; area under the receiver operating characteristic, HDL; high-density lipoprotein, LDL; low-density lipoprotein

Nach abgeschlossener Analyse der publizierten Studien konnten wir feststellen, dass unser Risikomodell mit den Ergebnissen von Studien aus der ambulanten Versorgung weitestgehend übereinstimmt und eine ähnliche Vorhersageleistung erreicht. Studien, die ihre Risikomodelle auf Grundlage invasiv gewonnener Daten erstellen, zeigen eine bessere prädiktive Leistung. Jedoch muss hier die Verzögerung bis zum Erhalt der Befunde beachtet werden. In der ambulanten Versorgung ist jedoch die schnelle Identifizierung von COVID-(Verdachts-)fällen und deren Isolierung essenziell. Die sozialen Determinanten, sowie die Kontakthistorie wurden nur in der Studie von Sun et al. in das Risikomodell integriert und führten auch dort zu einer deutlichen Verbesserung der prädiktiven Leistung. Die Erkenntnisse unserer Studie sollen dazu anregen, neben den Symptomen auch immer die Kontakthistorie und die sozialen Determinanten des Patienten in der Anamnese zu erfassen. Daten zu Beruf und Haushalt des Patienten können wichtige Hinweise für das Vorliegen einer Infektion liefern.

4.2 Diskussion der Methodik

Die Stärke unserer Studie ergibt sich durch die große Studienpopulation und die Übereinstimmung unserer Daten mit weiteren publizierten Studien mit ähnlichem Design und vergleichbarer Fragestellung. Dies unterstreicht die Reliabilität unserer Studie trotz des retrospektiven Ansatzes. Die Fallzahlen der Fieberambulanz Stuttgart waren anteilmäßig im zeitlichen Verlauf nahezu deckungsgleich mit jenen aus Baden-Württemberg. Dadurch, dass die

Fieberambulanz die erste und zu Beginn der Pandemie einzige Anlaufstelle im Großraum Stuttgart war, kann unsere Kohorte daher auch trotz des monozentrischen Ansatzes als repräsentative Population betrachtet werden. Die analysierten Risikofaktoren konnten im Anamnesegespräch schnell erfasst werden. Wir mussten hierfür keine invasiven Eingriffe durchführen oder zeitaufwändigen Prozeduren abwarten (Blutabnahme, Befundung von Röntgen-Thorax oder Laborergebnissen) wie in mehreren Studien aus der tertiären Versorgung. Dadurch war eine schnelle Identifikation von positiven Fällen möglich.

Der retrospektive Ansatz stellt eine Limitation unserer Studie dar. Um die Reliabilität und Vollständigkeit der Daten zu gewährleisten, bedarf es einer sehr genauen Dokumentation der erfassten Parameter. Das Personal der Fieberambulanz war jedoch gerade zu Beginn der Pandemie einem sehr hohen Stresslevel ausgesetzt. Außerdem war die Angst der Bevölkerung vor dem neuen Virus sehr groß und vorliegende Risikofaktoren könnten zum Teil weitaus schlimmer dargestellt worden sein, um einen RT-PCR-Test zu erhalten (Reporting Bias). Ebenso kann es vor allem in Bezug auf die Kontaktpersonennachverfolgung bei Art und Dauer der Exposition zu einer Erinnerungsverzerrung (Recall Bias) gekommen sein.

Es gilt außerdem zu beachten, dass aufgrund einer kleinen Anzahl an Patienten in bestimmten erstellten Subgruppen (zum Beispiel Rauchverhalten, Ort der Exposition) und mehrerer Subgruppenanalysen die Wahrscheinlichkeit für Ergebnisse mit geringer statistischer Aussagekraft ansteigen kann.

4.3 Perspektive

Auf Grundlage der Ergebnisse dieser Studie konnten die Kontakthistorie, das Rauchverhalten und die Anzahl der (v.a. symptomatischen) Haushaltsmitglieder des Patienten als starke Prädiktoren einer SARS-CoV-2-Infektion identifiziert werden. Insbesondere die Ursache der starken negativen Korrelation des Rauchverhaltens eines Patienten mit dem Auftreten von COVID-19 ist bis zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht geklärt und stellt den Gegenstand aktueller Studien

dar. Dabei sind vor allem Studien von besonderem Interesse, die den pathophysiologischen und molekularen Einfluss des Rauchens untersuchen und dabei helfen könnten, präventive Mechanismen bezüglich einer Infektion ausfindig zu machen.

In Zeiten, in denen die Impfungen gegen SARS-CoV-2 noch nicht für eine Herdenimmunität ausreichen und wir weiterhin mit vollen Notaufnahmen und überlasteten Testzentren rechnen müssen, können die identifizierten Risikofaktoren dabei helfen, Infizierte schnell zu isolieren und eine Kontaktpersonennachverfolgung in die Wege zu leiten.

5. Zusammenfassung

Ziel: Ziel dieser Studie war es, schnell verfügbare Risikofaktoren für eine SARS-CoV-2-Infektion im ambulanten Patientensetting zu identifizieren. In der vorliegenden Arbeit wurde der Fokus auf die vorbestehenden Risikofaktoren aus sozialem Hintergrund und Lebensweise sowie auf das Risiko nach einer Exposition gegenüber einem COVID-19-Fall gelegt.

Material und Methoden: In diese retrospektive, monozentrische Kohortenstudie wurden alle Patienten eingeschlossen, die 18 Jahre oder älter waren und zwischen dem 04.04.2020 und 15.05.2020 in der Fieberambulanz Neckarpark in Stuttgart vorstellig wurden. Auf dem Untersuchungsbogen wurden neben demographischen Daten, Vorerkrankungen und Symptomen auch die Exposition gegenüber einem Infizierten, die Arbeit als Personal der Kritischen Infrastruktur, die Anzahl an (symptomatischen) Personen im gleichen Haushalt, ein Aufenthalt in einem Risikogebiet laut RKI, sowie das Rauchverhalten des Patienten dokumentiert.

Ergebnisse: Von insgesamt 930 Patienten wurden 74 (8,0 %) positiv auf SARS-CoV-2 getestet. Eine Exposition gemäß Kategorie I (OR 12,20; KI 6,80 - 21,90), vor allem im gleichen Haushalt (OR 4,14; KI 1,28 - 13,33) und mit steigender Anzahl an (symptomatischen) Haushaltsmitgliedern, war mit einem erhöhten Risiko für COVID-19 verbunden. Patienten, die im Gesundheitswesen oder der kritischen Infrastruktur arbeiteten, waren ebenfalls einem erhöhten Risiko ausgesetzt (OR 2,35; KI 1,40 - 3,96). In der SARS-CoV-2-positiven Gruppe waren weniger aktive Raucher ($p = < 0,001$; OR 0,19; KI 0,08 - 0,44). Das auf Grundlage dieser Ergebnisse erstellte multivariate Modell zeigte eine gute Detektionsrate (AUROC = 0,77).

Schlussfolgerungen: Zusammenfassend konnten wir unter den sozialen Determinanten die Kontakthistorie, das Rauchverhalten und die Anzahl an (symptomatischen) Haushaltsmitgliedern als starke Prädiktoren einer SARS-CoV-2-Infektion identifizieren. Besonders die Erkenntnisse in Bezug auf das Rauchen stellen für die Zukunft interessante Forschungsgegenstände dar.

6. Literaturverzeichnis

Al-Serori, L. (2020, März 20). *Coronavirus in Ischgl—Chronologie des Versagens*. Süddeutsche.de. <https://www.sueddeutsche.de/politik/corona-ischgl-tirol-chronologie-1.4848484>, aufgerufen am 26.07.2021

Beigel, J. H., Tomashek, K. M., Dodd, L. E., Mehta, A. K., Zingman, B. S., Kalil, A. C., Hohmann, E., Chu, H. Y., Luetkemeyer, A., Kline, S., Lopez de Castilla, D., Finberg, R. W., Dierberg, K., Tapson, V., Hsieh, L., Patterson, T. F., Paredes, R., Sweeney, D. A., Short, W. R. et al., Lane, H. C. (2020). Remdesivir for the Treatment of Covid-19—Final Report. *The New England Journal of Medicine*. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2007764>

Bellan, M., Patti, G., Hayden, E., Azzolina, D., Pirisi, M., Acquaviva, A., Aimaretti, G., Aluffi Valletti, P., Angilletta, R., Arioli, R., Avanzi, G. C., Avino, G., Balbo, P. E., Baldon, G., Baorda, F., Barbero, E., Baricich, A., Barini, M., Barone-Adesi, F. et al., Sainaghi, P. P. (2020). Fatality rate and predictors of mortality in an Italian cohort of hospitalized COVID-19 patients. *Scientific Reports*, *10*(1), 20731. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-77698-4>

Brake, S. J., Barnsley, K., Lu, W., McAlinden, K. D., Eapen, M. S., & Sohal, S. S. (2020). Smoking Upregulates Angiotensin-Converting Enzyme-2 Receptor: A Potential Adhesion Site for Novel Coronavirus SARS-CoV-2 (Covid-19). *Journal of Clinical Medicine*, *9*(3), 841. <https://doi.org/10.3390/jcm9030841>, aufgerufen am 19.04.2021

Bundesamt für Bevölkerungsschutz und Katastrophenhilfe, Bundesamt für Sicherheit in der Informationstechnik, & Dr. John-Koch, M. (2021, April 23). *Schutz Kritischer Infrastrukturen*. Sektoren Und Branchen Kritischer Infrastrukturen. https://www.kritis.bund.de/SubSites/Kritis/DE/Einfuehrung/Sektoren/sektoren_node.html, aufgerufen am 23.04.2021

Calame, A., Mazza, L., Renzoni, A., Kaiser, L., & Schibler, M. (2021). Sensitivity of nasopharyngeal, oropharyngeal, and nasal wash specimens for SARS-CoV-2 detection in the setting of sampling device shortage. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases: Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology*, *40*(2), 441–445. <https://doi.org/10.1007/s10096-020-04039-8>

Cheng, H.-Y., Jian, S.-W., Liu, D.-P., Ng, T.-C., Huang, W.-T., Lin, H.-H., & Taiwan COVID-19 Outbreak Investigation Team. (2020). Contact Tracing Assessment of COVID-19 Transmission Dynamics in Taiwan and Risk at Different Exposure Periods Before and After Symptom Onset. *JAMA Internal Medicine*, *180*(9), 1156–1163. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.2020>

Cui, J., Li, F., & Shi, Z.-L. (2019). Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nature Reviews. Microbiology*, 17(3), 181–192. <https://doi.org/10.1038/s41579-018-0118-9>

Docherty, A. B., Harrison, E. M., Green, C. A., Hardwick, H. E., Pius, R., Norman, L., Holden, K. A., Read, J. M., Dondelinger, F., Carson, G., Merson, L., Lee, J., Plotkin, D., Sigfrid, L., Halpin, S., Jackson, C., Gamble, C., Horby, P. W., Nguyen-Van-Tam, J. S. et al., Semple, M. G. (2020). Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: Prospective observational cohort study. *BMJ*, 369, m1985. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1985>

Dorjee, K., Kim, H., Bonomo, E., & Dolma, R. (2020). Prevalence and predictors of death and severe disease in patients hospitalized due to COVID-19: A comprehensive systematic review and meta-analysis of 77 studies and 38,000 patients. *PLOS ONE*, 15(12), e0243191. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0243191>

Ehrhardt, S. A., Zehner, M., Krähling, V., Cohen-Dvashi, H., Kreer, C., Elad, N., Gruell, H., Ercanoglu, M. S., Schommers, P., Gieselmann, L., Eggeling, R., Dahlke, C., Wolf, T., Pfeifer, N., Addo, M. M., Diskin, R., Becker, S., & Klein, F. (2019). Polyclonal and convergent antibody response to Ebola virus vaccine rVSV-ZEBOV. *Nature Medicine*, 25(10), 1589–1600. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0602-4>

Ewer, K. J., Barrett, J. R., Belij-Rammerstorfer, S., Sharpe, H., Makinson, R., Morter, R., Flaxman, A., Wright, D., Bellamy, D., Bittaye, M., Dold, C., Provine, N. M., Aboagye, J., Fowler, J., Silk, S. E., Alderson, J., Aley, P. K., Angus, B., Berrie, E. et al., Oxford COVID Vaccine Trial Group. (2021). T cell and antibody responses induced by a single dose of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine in a phase 1/2 clinical trial. *Nature Medicine*, 27(2), 270–278. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-01194-5>

Gesellschaft für Aerosolforschung e. V. (2020). *Positionspapier der Gesellschaft für Aerosolforschung zum Verständnis der Rolle von Aerosolpartikeln beim SARS-CoV-2 Infektionsgeschehen*. 26. <https://www.info.gaef.de/positionspapier>, aufgerufen am 27.07.2021

Gorbalenya, A. E., Baker, S. C., Baric, R. S., de Groot, R. J., Drosten, C., Gulyaeva, A. A., Haagmans, B. L., Lauber, C., Leontovich, A. M., Neuman, B. W., Penzar, D., Perlman, S., Poon, L. L. M., Samborskiy, D. V., Sidorov, I. A., Sola, I., Ziebuhr, J., & Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. (2020). The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: Classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nature Microbiology*, 5(4), 536–544. <https://doi.org/10.1038/s41564-020-0695-z>

Graham, R. L., & Baric, R. S. (2010). Recombination, Reservoirs, and the Modular Spike: Mechanisms of Coronavirus Cross-Species Transmission. *Journal of Virology*, *84*(7), 3134–3146. <https://doi.org/10.1128/JVI.01394-09>

Hoffmann, M., Kleine-Weber, H., Schroeder, S., Krüger, N., Herrler, T., Erichsen, S., Schiergens, T. S., Herrler, G., Wu, N.-H., Nitsche, A., Müller, M. A., Drosten, C., & Pöhlmann, S. (2020). SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*, *181*(2), 271-280.e8. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>

Horby, P., Lim, W. S., Emberson, J. R., Mafham, M., Bell, J. L., Linsell, L., Staplin, N., Brightling, C., Ustianowski, A., Elmahi, E., Prudon, B., Green, C., Felton, T., Chadwick, D., Rege, K., Fegan, C., Chappell, L. C., Faust, S. N., Jaki, T. et al., Landray, M. J. (2021). Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *The New England Journal of Medicine*, *384*(8), 693–704. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021436>

Hosmer, D. W., Lemeshow, S., & Sturdivant, R. X. (2013). Applied logistic regression (Third edition), S. 173-177.

Horby, P. W., Mafham, M., Peto, L., Campbell, M., Pessoa-Amorim, G., Spata, E., Staplin, N., Emberson, J. R., Prudon, B., Hine, P., Brown, T., Green, C. A., Sarkar, R., Desai, P., Yates, B., Bewick, T., Tiberi, S., Felton, T., Baillie, J. K. et al., Landray, M. J. (2021). Casirivimab and imdevimab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): A randomised, controlled, open-label, platform trial. *MedRxiv*, 2021.06.15.21258542. <https://doi.org/10.1101/2021.06.15.21258542>

Iversen, K., Bundgaard, H., Hasselbalch, R. B., Kristensen, J. H., Nielsen, P. B., Pries-Heje, M., Knudsen, A. D., Christensen, C. E., Fogh, K., Norsk, J. B., Andersen, O., Fischer, T. K., Jensen, C. A. J., Larsen, M., Torp-Pedersen, C., Rungby, J., Ditlev, S. B., Hageman, I., Møgelvang, R. et al., Ullum, H. (2020). Risk of COVID-19 in health-care workers in Denmark: An observational cohort study. *The Lancet Infectious Diseases*, *20*(12), 1401–1408. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30589-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30589-2)

Johns Hopkins University. (2021, April 27). *Germany—COVID-19 Overview—Johns Hopkins*. Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. <https://coronavirus.jhu.edu/region/germany>, aufgerufen am 27.04.2021

Kirtipal, N., Bharadwaj, S., & Kang, S. G. (2020). From SARS to SARS-CoV-2, insights on structure, pathogenicity and immunity aspects of pandemic human coronaviruses. *Infection, Genetics and Evolution*, *85*, 104502. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2020.104502>

Kreidl, P., Schmid, D., Maritschnik, S., Richter, L., Borena, W., Genger, J.-W., Popa, A., Penz, T., Bock, C., Bergthaler, A., & Allerberger, F. (2020). Emergence

of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Austria. *Wiener Klinische Wochenschrift*, 132(21), 645–652. <https://doi.org/10.1007/s00508-020-01723-9>

Krüger, L. J., Gaeddert, M., Köppel, L., Brümmer, L. E., Gottschalk, C., Miranda, I. B., Schnitzler, P., Kräusslich, H. G., Lindner, A. K., Nikolai, O., Mockenhaupt, F. P., Seybold, J., Corman, V. M., Drosten, C., Pollock, N. R., Cubas-Atienzar, A. I., Kontogianni, K., Collins, A., Wright, A. H. et al., Team, F. the S. (2020). *Evaluation of the accuracy, ease of use and limit of detection of novel, rapid, antigen-detecting point-of-care diagnostics for SARS-CoV-2* (p. 2020.10.01.20203836). <https://doi.org/10.1101/2020.10.01.20203836>

Kutter, J. S., de Meulder, D., Bestebroer, T. M., Lexmond, P., Mulders, A., Richard, M., Fouchier, R. A. M., & Herfst, S. (2021). SARS-CoV and SARS-CoV-2 are transmitted through the air between ferrets over more than one meter distance. *Nature Communications*, 12(1), 1653. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-21918-6>

Landesgesundheitsamt Stuttgart. (2021, Juni 8). *Lagebericht COVID-19 Archiv—Landesgesundheitsamt Stuttgart*. <https://www.gesundheitsamt-bw.de/lga/de/fachinformationen/infodienste-newsletter/infektnews/seiten/lagebericht-covid-19-archiv/>, aufgerufen am 08.06.2021

Laue, M., Kauter, A., Hoffmann, T., Möller, L., Michel, J., & Nitsche, A. (2021). Morphometry of SARS-CoV and SARS-CoV-2 particles in ultrathin plastic sections of infected Vero cell cultures. *Scientific Reports*, 11(1), 3515. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-82852-7>

Lechien, J. R., Chiesa-Estomba, C. M., De Siati, D. R., Horoi, M., Le Bon, S. D., Rodriguez, A., Dequanter, D., Blecic, S., El Afia, F., Distinguin, L., Chekkoury-Idrissi, Y., Hans, S., Delgado, I. L., Calvo-Henriquez, C., Lavigne, P., Falanga, C., Barillari, M. R., Cammaroto, G., Khalife, M. et al., Saussez, S. (2020). Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): A multicenter European study. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 1–11. <https://doi.org/10.1007/s00405-020-05965-1>

Li, F., Li, Y.-Y., Liu, M.-J., Fang, L.-Q., Dean, N. E., Wong, G. W. K., Yang, X.-B., Longini, I., Halloran, M. E., Wang, H.-J., Liu, P.-L., Pang, Y.-H., Yan, Y.-Q., Liu, S., Xia, W., Lu, X.-X., Liu, Q., Yang, Y., & Xu, S.-Q. (2021). Household transmission of SARS-CoV-2 and risk factors for susceptibility and infectivity in Wuhan: A retrospective observational study. *The Lancet Infectious Diseases*, 21(5), 617–628. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30981-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30981-6)

Li, Z., Chen, Q., Feng, L., Rodewald, L., Xia, Y., Yu, H., Zhang, R., An, Z., Yin, W., Chen, W., Qin, Y., Peng, Z., Zhang, T., Ni, D., Cui, J., Wang, Q., Yang, X., Zhang, M., Ren, X. et al., Li, S. (2020). Active case finding with case

management: The key to tackling the COVID-19 pandemic. *The Lancet*, 396(10243), 63–70. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31278-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31278-2)

Liu, L., Wang, P., Nair, M. S., Yu, J., Rapp, M., Wang, Q., Luo, Y., Chan, J. F.-W., Sahi, V., Figueroa, A., Guo, X. V., Cerutti, G., Bimela, J., Gorman, J., Zhou, T., Chen, Z., Yuen, K.-Y., Kwong, P. D., Sodroski, J. G. et al., Ho, D. D. (2020). Potent neutralizing antibodies against multiple epitopes on SARS-CoV-2 spike. *Nature*, 584(7821), 450–456. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2571-7>

Luers, J. C., Rokohl, A. C., Loreck, N., Wawer Matos, P. A., Augustin, M., Dewald, F., Klein, F., Lehmann, C., & Heindl, L. M. (2020). Olfactory and Gustatory Dysfunction in Coronavirus Disease 19 (COVID-19). *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa525>

Madewell, Z. J., Yang, Y., Longini, I. M., Halloran, M. E., & Dean, N. E. (2020). Household Transmission of SARS-CoV-2. *JAMA Network Open*, 3(12). <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.31756>

Mancia, G., Rea, F., Ludergnani, M., Apolone, G., & Corrao, G. (2020). Renin–Angiotensin–Aldosterone System Blockers and the Risk of Covid-19. *New England Journal of Medicine*. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2006923>

Mao, Y., Tan, Y.-R., Thein, T. L., Chai, Y. A. L., Cook, A. R., Dickens, B. L., Lew, Y. J., Lim, F. S., Lim, J. T., Sun, Y., Sundaram, M., Soh, A., Tan, G. S. E., Wong, F. P. G., Young, B., Zeng, K., Chen, M., & Ong, D. L. S. (2021). Identifying COVID-19 cases in outpatient settings. *Epidemiology and Infection*, 149. <https://doi.org/10.1017/S0950268821000704>

Martin, C. A., Jenkins, D. R., Minhas, J. S., Gray, L. J., Tang, J., Williams, C., Sze, S., Pan, D., Jones, W., Verma, R., Knapp, S., Major, R., Davies, M., Brunskill, N., Wiselka, M., Brightling, C., Khunti, K., Haldar, P., & Pareek, M. (2020). Socio-demographic heterogeneity in the prevalence of COVID-19 during lockdown is associated with ethnicity and household size: Results from an observational cohort study. *EClinicalMedicine*, 25. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100466>

Menni, C., Valdes, A. M., Freidin, M. B., Sudre, C. H., Nguyen, L. H., Drew, D. A., Ganesh, S., Varsavsky, T., Cardoso, M. J., El-Sayed Moustafa, J. S., Visconti, A., Hysi, P., Bowyer, R. C. E., Mangino, M., Falchi, M., Wolf, J., Ourselin, S., Chan, A. T., Steves, C. J., & Spector, T. D. (2020). Real-time tracking of self-reported symptoms to predict potential COVID-19. *Nature Medicine*, 26(7), 1037–1040. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0916-2>

Mesas, A. E., Cavero-Redondo, I., Álvarez-Bueno, C., Cabrera, M. A. S., Andrade, S. M. de, Sequí-Dominguez, I., & Martínez-Vizcaíno, V. (2020). Predictors of in-hospital COVID-19 mortality: A comprehensive systematic review

and meta-analysis exploring differences by age, sex and health conditions. *PLOS ONE*, 15(11), e0241742. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0241742>

Mizumoto, K., Kagaya, K., Zarebski, A., & Chowell, G. (2020). Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020. *Eurosurveillance*, 25(10), 2000180. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.10.2000180>

Nagel, U. (2020, März 30). *Jugendherberge wird Fieber-Ambulanz*. <https://www.cannstatter-zeitung.de/inhalt.stuttgart-bad-cannstatt-jugendherberge-wird-fieber-ambulanz.9c52d17a-e69a-4064-b6cc-03d9f3030578.html>, aufgerufen am 30.06.2021

Ng, O. T., Marimuthu, K., Koh, V., Pang, J., Linn, K. Z., Sun, J., De Wang, L., Chia, W. N., Tiu, C., Chan, M., Ling, L. M., Vasoo, S., Abdad, M. Y., Chia, P. Y., Lee, T. H., Lin, R. J., Sadarangani, S. P., Chen, M. I.-C., Said, Z. et al., Lee, V. J. (2021). SARS-CoV-2 seroprevalence and transmission risk factors among high-risk close contacts: A retrospective cohort study. *The Lancet. Infectious Diseases*, 21(3), 333–343. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30833-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30833-1)

Ortolan, A., Lorenzin, M., Felicetti, M., Doria, A., & Ramonda, R. (2020). Does gender influence clinical expression and disease outcomes in COVID-19? A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Infectious Diseases*, 99, 496–504. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.07.076>

Paul, L. A., Daneman, N., Brown, K. A., Johnson, J., van Ingen, T., Joh, E., Wilson, S. E., & Buchan, S. A. (2021). Characteristics Associated With Household Transmission of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in Ontario, Canada: A Cohort Study. *Clinical Infectious Diseases*, ciab186. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab186>

Paul-Ehrlich-Institut. (2021, Juni 9). *COVID-19-Impfstoffe*. <https://www.pei.de/DE/arzneimittel/impfstoffe/covid-19/covid-19-node.html;jsessionid=20F07765588CFA36E27845AEEFD3DFC8.intranet242>, aufgerufen am 09.06.2021

Poethko-Müller, C., Prütz, F., Buttman-Schweiger, N., Fiebig, J., Sarganas, G., Seeling, S., Thamm, R., Baumann, J., Hamouda, O., Offergeld, R., Schaade, L., Lampert, T., & Neuhauser, H. (2020). German and international studies on SARS-CoV-2 seroprevalence. *Journal of Health Monitoring*. <https://doi.org/10.25646/7024>

Poljak, M., Korva, M., Gašper, N. K., Komloš, K. F., Sagadin, M., Uršič, T., Županc, T. A., & Petrovec, M. (2020). Clinical Evaluation of the cobas SARS-CoV-2 Test and a Diagnostic Platform Switch during 48 Hours in the Midst of the COVID-19 Pandemic. *Journal of Clinical Microbiology*, 58(6). <https://doi.org/10.1128/JCM.00599-20>

Reynolds, H. R., Adhikari, S., Pulgarin, C., Troxel, A. B., Iturrate, E., Johnson, S. B., Hausvater, A., Newman, J. D., Berger, J. S., Bangalore, S., Katz, S. D., Fishman, G. I., Kunichoff, D., Chen, Y., Ogedegbe, G., & Hochman, J. S. (2020). Renin–Angiotensin–Aldosterone System Inhibitors and Risk of Covid-19. *New England Journal of Medicine*. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2008975>

Rieg, S., Cube, M. von, Kalbhenn, J., Utzolino, S., Pernice, K., Bechet, L., Baur, J., Lang, C. N., Wagner, D., Wolkewitz, M., Kern, W. V., Biever, P., & Group, on behalf of the C. U. S. (2020). COVID-19 in-hospital mortality and mode of death in a dynamic and non-restricted tertiary care model in Germany. *MedRxiv*, 2020.07.22.20160127. <https://doi.org/10.1101/2020.07.22.20160127>

Robert Koch-Institut. (2020a). *Kontaktpersonennachverfolgung bei SARS-CoV-2-Infektionen, Stand 27.03.2020*. <https://doi.org/10.25646/6600.3>

Robert Koch-Institut. (2020b, April 10). *Täglicher Lagebericht 10.04.2020*. https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Situationsberichte/2020-04-10-de.pdf?__blob=publicationFile, aufgerufen am 03.06.2021

Robert Koch-Institut. (2020c, Mai 19). *Laborbasierte Surveillance von SARS-CoV-2* 19.05.2020. https://ars.rki.de/Docs/SARS_CoV2/Archiv/Wochenberichte/20200519_Wochenbericht.pdf, aufgerufen am 08.06.2021

Robert Koch-Institut. (2020d, Juni 15). *Täglicher Lagebericht 15.06.2020*. https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Situationsberichte/2020-06-15-de.pdf?__blob=publicationFile, aufgerufen am 03.06.2021

Robert Koch-Institut. (2021a). *Epidemiologisches Bulletin 2/2021*. 54., aufgerufen am 26.07.2021

Robert Koch-Institut. (2021b, April 14). *RKI - Empfehlungen der STIKO - Stellungnahme der Ständigen Impfkommission zum Zeitpunkt der Gabe eines mRNA-Impfstoffs nach Erstimpfung mit AstraZeneca Vaccine (Vaxzevria) bei <60-Jährigen*.

<https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/STIKO/Empfehlungen/Stellungnahme-Impfabstand.html>, aufgerufen am 09.06.2021

Robert Koch-Institut. (2021c, April 19). *Epidemiologischer Steckbrief zu SARS-CoV-2 und COVID-19: Demografische Faktoren, Symptome und Krankheitsverlauf*.

https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Steckbrief.html;jsessionid=D259CB77E7E8BA221AEDA40A18EB0422.internet121?nn=13490888#doc13776792bodyText8, aufgerufen am 09.06.2021

Robert Koch-Institut. (2021d). *Kontaktpersonennachverfolgung bei SARS-CoV-2-Infektionen, Stand 04.06.2021*. <https://doi.org/10.25646/6600.9>, aufgerufen am 01.07.2021

Rothe, C., Schunk, M., Sothmann, P., Bretzel, G., Froeschl, G., Wallrauch, C., Zimmer, T., Thiel, V., Janke, C., Guggemos, W., Seilmaier, M., Drosten, C., Vollmar, P., Zwirgmaier, K., Zange, S., Wölfel, R., & Hoelscher, M. (2020). Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany. *New England Journal of Medicine*, 382(10), 970–971. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2001468>

Rudberg, A.-S., Havervall, S., Månberg, A., Jernbom Falk, A., Aguilera, K., Ng, H., Gabriëlsson, L., Salomonsson, A.-C., Hanke, L., Murrell, B., McInerney, G., Olofsson, J., Andersson, E., Hellström, C., Bayati, S., Bergström, S., Pin, E., Sjöberg, R., Tegel, H. et al., Thålin, C. (2020). SARS-CoV-2 exposure, symptoms and seroprevalence in healthcare workers in Sweden. *Nature Communications*, 11(1), 5064. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-18848-0>

Russell, T. W., Hellewell, J., Jarvis, C. I., van Zandvoort, K., Abbott, S., Ratnayake, R., Flasche, S., Eggo, R. M., Edmunds, W. J., & Kucharski, A. J. (2020). Estimating the infection and case fatality ratio for coronavirus disease (COVID-19) using age-adjusted data from the outbreak on the Diamond Princess cruise ship, February 2020. *Eurosurveillance*, 25(12). <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.12.2000256>

Saegerman, C., Gilbert, A., Donneau, A.-F., Gangolf, M., Diep, A. N., Meex, C., Bontems, S., Hayette, M.-P., D’Orio, V., & Ghuysen, A. (2021). Clinical decision support tool for diagnosis of COVID-19 in hospitals. *PLoS ONE*, 16(3). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0247773>

Sheikh, A., McMenamin, J., Taylor, B., & Robertson, C. (2021). SARS-CoV-2 Delta VOC in Scotland: Demographics, risk of hospital admission, and vaccine effectiveness. *Lancet (London, England)*, 397(10293), 2461–2462. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01358-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01358-1)

Simons, D., Shahab, L., Brown, J., & Perski, O. (2020). The association of smoking status with SARS-CoV-2 infection, hospitalization and mortality from COVID-19: A living rapid evidence review with Bayesian meta-analyses (version 7). *Addiction*, n/a(n/a). <https://doi.org/10.1111/add.15276>

Steigert, L., Trübner, F., Echterdiek, F., Jung, N., Schmidt-Hellerau, K., Zoller, W. G., Frick, J.-S., Feng, Y.-S., & Paul, G. (2021). Risk Factors for SARS-CoV-2 Infection In An Outpatient Setting: A Retrospective Cohort Study. 15. *Kongress Für Infektionskrankheiten Und Tropenmedizin, KIT Abstract Band 2021*, 245–246. https://www.kit-kongresse.de/assets/kit_2021_abstracts.pdf, aufgerufen am 24.07.2021

Sun, Y., Koh, V., Marimuthu, K., Ng, O. T., Young, B., Vasoo, S., Chan, M., Lee, V. J. M., De, P. P., Barkham, T., Lin, R. T. P., Cook, A. R., Leo, Y. S., & National Centre for Infectious Diseases COVID-19 Outbreak Research Team. (2020). Epidemiological and Clinical Predictors of COVID-19. *Clinical Infectious Diseases*, 71(15), 786–792. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa322>

Sungnak, W., Huang, N., Bécavin, C., Berg, M., Queen, R., Litvinukova, M., Talavera-López, C., Maatz, H., Reichart, D., Sampaziotis, F., Worlock, K. B., Yoshida, M., & Barnes, J. L. (2020). SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. *Nature Medicine*, *26*(5), 681–687. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0868-6>

Tabata, S., Imai, K., Kawano, S., Ikeda, M., Kodama, T., Miyoshi, K., Obinata, H., Mimura, S., Kodera, T., Kitagaki, M., Sato, M., Suzuki, S., Ito, T., Uwabe, Y., & Tamura, K. (2020). Clinical characteristics of COVID-19 in 104 people with SARS-CoV-2 infection on the Diamond Princess cruise ship: A retrospective analysis. *The Lancet. Infectious Diseases*, *20*(9), 1043–1050. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30482-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30482-5)

Takahashi, T., Ellingson, M. K., Wong, P., Israelow, B., Lucas, C., Klein, J., Silva, J., Mao, T., Oh, J. E., Tokuyama, M., Lu, P., Venkataraman, A., Park, A., Liu, F., Meir, A., Sun, J., Wang, E. Y., Casanovas-Massana, A., Wyllie, A. L. et al., Iwasaki, A. (2020). Sex differences in immune responses that underlie COVID-19 disease outcomes. *Nature*, *588*(7837), 315–320. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2700-3>

Tiede, A., Sachs, U. J., Czwalińska, A., Werwitzke, S., Bikker, R., Krauss, J. K., Donnerstag, F. G., Weißenborn, K., Höglinger, G. U., Maasoumy, B., Wedemeyer, H., & Ganser, A. (2021). Prothrombotic immune thrombocytopenia after COVID-19 vaccine. *Blood*. <https://doi.org/10.1182/blood.2021011958>

Tönshoff, B., Müller, B., Elling, R., Renk, H., Meissner, P., Hengel, H., Garbade, S. F., Kieser, M., Jeltsch, K., Grulich-Henn, J., Euler, J., Stich, M., Chobanyan-Jürgens, K., Zernickel, M., Janda, A., Wölfle, L., Stamminger, T., Iftner, T., Ganzenmueller, T. et al., Kräusslich, H.-G. (2021). Prevalence of SARS-CoV-2 Infection in Children and Their Parents in Southwest Germany. *JAMA Pediatrics*, *175*(6), 586–593. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2021.0001>

Trübner, F., Steigert, L., Echterdiek, F., Jung, N., Schmidt-Hellerau, K., Zoller, W. G., Frick, J.-S., Feng, Y.-S., & Paul, G. (2021). Predictors of COVID-19 in an outpatient fever clinic. *PLOS ONE*, *16*(7). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0254990>

Volz, E., Mishra, S., Chand, M., Barrett, J. C., Johnson, R., Geidelberg, L., Hinsley, W. R., Laydon, D. J., Dabrera, G., O’Toole, Á., Amato, R., Ragonnet-Cronin, M., Harrison, I., Jackson, B., Ariani, C. V., Boyd, O., Loman, N., McCrone, J. T., Gonçalves, S. et al., Ferguson, N. M. (2021). *Transmission of SARS-CoV-2 Lineage B.1.1.7 in England: Insights from linking epidemiological and genetic data*. <https://medrxiv.org/cgi/content/short/2020.12.30.20249034>

Wang, J., Zheng, Y., Chen, Y., Hu, X., Peng, M., Fang, Y., Shen, B., & Lu, G. (2021). Laboratory indicators in COVID-19 and other pneumonias: Analysis for differential diagnosis and comparison of dynamic changes during 400-day follow-

up. *Computational and Structural Biotechnology Journal*, 19, 2497–2507. <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2021.04.063>

World Health Organization. (2020a, Februar 28). *Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019*. <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>, aufgerufen am 10.06.2021

World Health Organization. (2020b, März 15). Pandemie der Coronavirus-Krankheit (COVID-19). <https://www.euro.who.int/de/health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid-19/novel-coronavirus-2019-ncov>, aufgerufen am 10.08.2021

Wynants, L., Calster, B. V., Collins, G. S., Riley, R. D., Heinze, G., Schuit, E., Bonten, M. M. J., Dahly, D. L., Damen, J. A., Debray, T. P. A., Jong, V. M. T. de, Vos, M. D., Dhiman, P., Haller, M. C., Harhay, M. O., Henckaerts, L., Heus, P., Kammer, M., Kreuzberger, N. et al., Smeden, M. van. (2020). Prediction models for diagnosis and prognosis of covid-19: Systematic review and critical appraisal. *BMJ*, 369, m1328. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1328>

Yang, J., Zheng, Y., Gou, X., Pu, K., Chen, Z., Guo, Q., Ji, R., Wang, H., Wang, Y., & Zhou, Y. (2020). Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Infectious Diseases*, 94, 91–95. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.017>

Zhang, J. J. Y., Lee, K. S., Ang, L. W., Leo, Y. S., & Young, B. E. (2020). Risk Factors for Severe Disease and Efficacy of Treatment in Patients Infected With COVID-19: A Systematic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression Analysis. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 71(16), 2199–2206. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa576>

Zhang, J., Litvinova, M., Liang, Y., Wang, Y., Wang, W., Zhao, S., Wu, Q., Merler, S., Viboud, C., Vespignani, A., Ajelli, M., & Yu, H. (2020). Changes in contact patterns shape the dynamics of the COVID-19 outbreak in China. *Science (New York, N. Y.)*, 368(6498), 1481–1486. <https://doi.org/10.1126/science.abb8001>

Zou, X., Chen, K., Zou, J., Han, P., Hao, J., & Han, Z. (2020). Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Frontiers of Medicine*, 14(2), 185–192. <https://doi.org/10.1007/s11684-020-0754-0>

Zyl-Smit, R. N. van, Richards, G., & Leone, F. T. (2020). Tobacco smoking and COVID-19 infection. *The Lancet Respiratory Medicine*, 8(7), 664–665. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30239-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30239-3)

7. Eigenanteilserklärung

Hiermit versichere ich, Lisa Josephin Steigert, dass ich die vorliegende Arbeit mit dem Titel " Soziale Determinanten und expositionelle Risikofaktoren einer SARS-CoV-2-Infektion: Eine retrospektive Kohortenstudie" selbständig verfasst habe, dass ich keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel und Quellen benutzt habe, dass ich alle wörtlich oder sinngemäß aus anderen Werken übernommenen Aussagen als solche gekennzeichnet habe, dass die Arbeit weder vollständig noch in wesentlichen Teilen Gegenstand eines anderen Prüfungsverfahrens gewesen ist und dass das in Dateiform eingereichte Exemplar mit dem eingereichten gebundenen Exemplar übereinstimmt.

Die Arbeit wurde unter der Aufsicht von Professor Dr. Dr. h.c. Zoller, Ärztlicher Direktor der Klinik für Allgemeine Innere Medizin, Gastroenterologie, Hepatologie, Infektiologie und Pneumologie des Klinikum Stuttgart und Frau Prof. Dr. Frick aus dem Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene des Universitätsklinikum Tübingen erstellt. Die Betreuung erfolgte durch Herrn Dr. Paul aus der Abteilung für Infektiologie des Katharinenhospital Stuttgart.

Teile der Dissertationsschrift wurden bereits in Form eines Papers, sowie anhand eines Posters veröffentlicht. Ich teile mit Herrn Frank Trübner in beiden Fällen die Erstautorenschaft. Wir waren gemeinsam für die Konzeption und Methodik der Studie verantwortlich. Bei der Datenerhebung konzentrierten wir uns auf verschiedene Themen. So betrachtete ich die sozialen Determinanten, die Verdachtsfallmeldung und die Exposition, wohingegen Herr Trübner die Symptomatik der Patienten, sowie den Risikofaktor BMI analysierte. Diesbezüglich wurden auch die statistische Auswertung und die Niederschrift der entsprechenden Anteile im Paper von dem jeweils Verantwortlichen übernommen. Themen, die die Studie im Allgemeinen betrafen wie Fallzahlen und Informationen zu Alter, Geschlecht, Vorerkrankungen und Medikation wurden von Frank Trübner und mir im Paper gemeinsam bearbeitet und anschließend unabhängig voneinander in die Dissertationsschrift aufgenommen.

Die deskriptive Statistik für Parameter dieser Arbeit wurde selbstständig von mir durchgeführt. Auch die Fehlerauswertung, Tabellengestaltung und alle Graphen bis auf Abbildung 15 (unter Mithilfe von You-Shan Feng) wurden selbstständig von mir erstellt. Bei der logistischen Regressionsanalyse, sowie der Modellierung und dem Design des Risikomodells (Abbildung 15) habe ich Unterstützung von Frau Feng aus dem Institut für Biometrie in Tübingen erhalten. Das im Paper gezeigte und in dieser Arbeit zitierte Risikomodell wurde auf Grundlage aller betrachteten Risikofaktoren, sowohl von Herrn Trübner als auch von mir, erstellt.

Mir ist bewusst, dass ein Verstoß gegen die Grundregeln wissenschaftlichen Arbeitens als Täuschungs- bzw. Betrugsversuch gilt und entsprechende Konsequenzen nach sich zieht.

8. Veröffentlichungen

Teile der Dissertationsschrift wurden am 21.07.2021 bei PLOS One (Band 16 Ausgabe 7) bereits veröffentlicht und auf dem 15. Kongress für Infektionskrankheiten (KIT) auf einem Poster dargestellt.

8.1 Poster

Die Postervorstellung erfolgte am 16. Juni 2021 durch Herrn Trübner und mich als Erstautoren (PS01 Poster Session I, P-123):

Steigert, L., Trübner, F., Echterdiek, F., Jung, N., Schmidt-Hellerau, K., Zoller, W. G., Frick, J.-S., Feng, Y.-S., & Paul, G. (2021). Risk Factors for SARS-CoV-2 Infection In An Outpatient Setting: A Retrospective Cohort Study. 15. Kongress Für Infektionskrankheiten und Tropenmedizin, KIT Abstract Band 2021, 245–246. https://www.kit-kongresse.de/assets/kit_2021_abstracts.pdf

8.2 Wissenschaftliche Veröffentlichung

Bei dem bei PLOS One veröffentlichten Paper teile ich die Erstautorenschaft mit Herrn Trübner:

Trübner, F[§], Steigert, L.[§], Echterdiek, F., Jung, N., Schmidt-Hellerau, K., Zoller, W. G., Frick, J.-S., Feng, Y.-S., & Paul, G. (2021).

Predictors of COVID-19 in an outpatient fever clinic. PLOS ONE, 16(7), <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0254990>

§ geteilte Erstautorenschaft

Danksagung

Herrn Professor Dr. Dr. h.c. Wolfram G. Zoller danke ich für die Annahme als Doktorandin und die Unterstützung bei der Auswahl der Thematik sowie der Ermöglichung dieser Dissertation.

Frau Professor Dr. Julia-Stefanie Frick danke ich ebenfalls herzlich für die Annahme als Doktorandin und die anregende Kritik sowie die hilfreiche Unterstützung.

Besonders möchte ich mich bei Dr. Gregor Paul für seine außerordentlich gute Betreuung bedanken, durch die diese Dissertation eine bereichernde und sehr gute Erfahrung für mich war.

Ich möchte mich bei Herrn Frank Trübner für die erfolgreiche und immer motivierende Zusammenarbeit bedanken, die diese Arbeit zu einer schönen Zeit gemacht hat, sowie für alle guten Ideen und gemeinsamen Erfolge.

Ich bedanke mich hiermit auch herzlich bei Dr. You-Shan Feng die uns bei der statistischen Auswertung unserer Studie ausgiebig beraten hat und uns bei vielen Berechnungen zur Seite stand.

Mein Dank gilt außerdem allen Mitarbeitern der Fieberambulanz Neckarpark, ganz besonders Dr. Hans-Jörg Wertenuer, der die Fieberambulanz leitete, Veronika Schmidmeister, die für die Planung und den reibungslosen Ablauf verantwortlich war, wie auch Dr. Boris Hartmann, der uns mehrere Inspirationen für die Durchführung der Studie mit auf den Weg gegeben hat.

In Bezug auf die Veröffentlichung unserer Studie möchte ich mich bei den weiteren Koautoren Dr. Fabian Echterdiek, Prof. Dr. Norma Jung und Kirsten Schmidt-Hellerau, MMSc für ihre hilfreiche und engagierte Zusammenarbeit bedanken.

Zu guter Letzt gilt mein Dank meiner wundervollen Familie, die mir in meinen Entscheidungen und Vorhaben immer zur Seite steht und mich dabei motiviert, meine Ziele zu verfolgen.