

Aus dem Zentrum für Innere Medizin der Universität zu Köln  
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II der Universität zu Köln  
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. Th. Benzing

**Identifikation von morbiditäts- und  
mortalitätsbeeinflussenden Faktoren bei SARS-CoV-2  
Infektion im Zeitraum vom 01.03.2020 bis 28.02.2021 in  
Deutschland**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde  
der Medizinischen Fakultät  
der Universität zu Köln

vorgelegt von  
Farhad Rostami  
aus Hamburg

promoviert am 31. Oktober 2023

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln  
Druckjahr 2023

Dekan: Universitätsprofessor Dr. G. R. Fink  
1. Gutachter: Professor Dr. med. V. R. Burst  
2. Gutachterin: Professorin Dr. med. C. Lehmann

## Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleitungen von folgenden Personen erhalten:

Professor Dr. med. Volker Burst, Leitender Oberarzt, Klinik II für Innere Medizin an der Universitätsklinik Köln.

Dr. med. Victor Suárez, Oberarzt, Klinik II für Innere Medizin an der Universitätsklinik Köln.

Dr. med. Felix Carlo Köhler, Assistenzarzt, Klinik II für Innere Medizin an der Universitätsklinik Köln.

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Der dieser Arbeit zugrunde liegenden Datensatz stammt aus dem Register „*Registry for COVID-19 in Emergency Rooms*“, in das folgende sechs Zentren in Deutschland Daten eingegeben haben: Universitätsklinik Köln; Universitätsklinikum Essen; Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel; Charité-Universitätsmedizin Berlin, Campus Mitte und Virchow; Universitätsmedizin Göttingen und Universitätsklinikum Münster. Das Register und die zugrundeliegende Studie wurden von Herrn Prof. Dr. med. Volker Burst, Herrn Dr. med. Felix Carlo Köhler und Herrn Dr. med. Victor Suárez in der Uniklinik Köln konzipiert. Indra Hoffmann und ich, Farhad Rostami, haben die Patientendaten der Universitätsklinik Köln in das Register eingegeben und waren an der telefonischen Nachverfolgung beteiligt. Die statistische Analyse wurde mit der SPSS-Software Version 28 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) durchgeführt. Die Literaturrecherche erfolgte mithilfe der elektronischen Datenbank von Pubmed.

## Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 04.07.2023

Unterschrift: F. Rostami.....

## Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich gerne bei den Personen bedanken, die mich während der Erstellung der Doktorarbeit begleitet und unterstützt haben.

Ein besonderer Dank gilt meinem Betreuer **Prof. Dr. med. Volker Burst** für die Vergabe des Themas und sein entgegengebrachtes Vertrauen sowie die wissenschaftliche Unterstützung.

Ein ebenfalls großer Dank gilt **Dr. med. Victor Suárez** und **Dr. med. Felix Carlo Köhler** für die zuverlässige Unterstützung und Beratung.

**Indra Hoffmann** danke ich für die angenehme und freundschaftliche Zusammenarbeit.

Als letztes möchte ich meinen Eltern, **Hawa und Abdul Rostami**, und meinem Bruder **Farshad Rostami** für die Unterstützung während meiner gesamten Schul- und Studienzeit danken.

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>7</b>
<b>2. EINLEITUNG</b>	<b>8</b>
2.1 Virologie	8
2.2 Epidemiologie	9
2.3 Pathophysiologie	10
2.4 Klinische Merkmale	13
2.5 Diagnostik	14
2.6 Therapie	15
2.7 Prävention	16
2.8 Die Rolle der Notaufnahme in der Pandemie	17
2.9 Zielsetzung	17
<b>3. MATERIAL UND METHODEN</b>	<b>18</b>
3.1 Untersuchungskollektiv	18
3.2 Datensammlung	18
3.3 Statistik	20
<b>4. ERGEBNISSE</b>	<b>22</b>
4.1 Demografie, Vorerkrankungen und Vormedikation	22
4.2 Triage und Ankunft in der ZNA	27
4.3 Symptome und Vitalparameter	29
4.4 Laborchemische Ergebnisse	32
4.5 Computertomografie	34
<b>5. DISKUSSION</b>	<b>36</b>
5.1 Biographisches Alter	36
5.2 Männliches Geschlecht	37
5.3 Vorerkrankungen	38
5.4 Vormedikation	42
5.5 Triage und Ankunft	43
5.6 Symptome	43
5.7 Vitalparameter	44
5.8 Laborchemische Ergebnisse	45
5.9 Computertomografie	46

<b>5.10</b>	<b>Stärken und Limitationen</b>	<b>46</b>
<b>5.11</b>	<b>Schlussfolgerung</b>	<b>48</b>
<b>5.12</b>	<b>Ausblick</b>	<b>49</b>
<b>6.</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>50</b>
<b>7.</b>	<b>ANHANG</b>	<b>55</b>
<b>7.1</b>	<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>55</b>
<b>7.2</b>	<b>Tabellenverzeichnis</b>	<b>55</b>

## Abkürzungsverzeichnis

<b>ACE-2</b>	Angiotensin-converting enzyme 2
<b>ACE-Hemmer</b>	Angiotensin-converting enzyme-Hemmer
<b>ALT</b>	Alanin-Aminotransferase
<b>ARDS</b>	Acute respiratory distress syndrome
<b>AST</b>	Aspartat-Aminotransferase
<b>CAPA</b>	COVID-19 assoziierte pulmonale Aspergillose
<b>COPD</b>	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
<b>COVID-19</b>	Coronavirus disease 2019
<b>CRP</b>	C-reaktives Protein
<b>CT</b>	Computertomografie
<b>EW</b>	Eintrittswahrscheinlichkeit
<b>HRG</b>	Hochrisiko-Gruppe
<b>ITS</b>	Intensivstation
<b>KDIGO</b>	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
<b>KI</b>	Konfidenzintervall
<b>LDH</b>	Laktatdehydrogenase
<b>mRNA</b>	Messenger-RNA
<b>MTS</b>	Manchester-Triage-System
<b>NRG</b>	Niedrigrisiko-Gruppe
<b>OR</b>	Odds Ratio
<b>PCT</b>	Procalcitonin
<b>ReCovER</b>	<i>Registry for COVID-19 in the Emergency Room</i>
<b>RNA</b>	Ribonukleinsäuren
<b>qPCR</b>	Quantitative Polymerase-Kettenreaktion
<b>SARS-CoV</b>	Severe acute respiratory syndrome coronavirus
<b>SARS-CoV-2</b>	Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2
<b>VOC</b>	Variants of concern
<b>ZNA</b>	Zentrale Notaufnahme

## 1. Zusammenfassung

Die „severe acute respiratory syndrome coronavirus 2“ (SARS-CoV-2) Pandemie stellte seit Beginn des Jahres 2020 die Gesundheitssysteme vieler Länder vor große Herausforderungen. Die Notaufnahmen nahmen in dieser Pandemie eine zentrale Rolle ein, weil hier die Ersteinschätzung von Patienten stattfand und erste Therapieansätze erfolgten. Zudem wurde hier entschieden, ob die direkte stationäre oder intensivstationäre Aufnahme notwendig war. Um im Falle von Kapazitätsengpässen eine frühe Ersteinschätzung des Patienten in der Notaufnahme zu ermöglichen und Ärzten bei der Entscheidungsfindung zu helfen, ob ein SARS-CoV-2 positiver Patient sicher entlassen werden kann oder eine Hospitalisierung notwendig ist, sind Prognose-beeinflussende Prädiktoren wichtig. Ziel dieser Arbeit ist die Identifikation solcher Faktoren, die mit einem schweren Krankheitsverlauf und der Mortalität bei SARS-CoV-2 Infektion assoziiert sind.

Die Daten für die Auswertung stammen aus dem Notaufnahmeregister „*Registry for COVID-19 in the Emergency Room*“ (*ReCovER*). Insgesamt wurden für diese Auswertung 929 Patienten, die sich zwischen dem 01.03.2020 und 28.02.2021 mit einer SARS-CoV-2 Infektion in einer der an der Studie teilnehmenden Notaufnahmen vorgestellt hatten, verwendet. Dieses Patientenkollektiv wurde anhand von Kriterien (Wiedervorstellung in der Notaufnahme, Aufenthalt auf einer Normalstation  $\geq 3$  Tage, Aufnahme auf die Intensivstation und Tod) in eine Niedrigrisiko-Gruppe (NRG) und Hochrisiko-Gruppe (HRG) aufgeteilt und diskriminierende prognosebeeinflussende Faktoren ermittelt. Die statistische Auswertung erfolgte per deskriptiver Analyse und logistischer Regression mit der SPSS-Software Version 28.

Identifizierte morbiditäts- und mortalitätsbeeinflussende Faktoren waren ein Alter  $\geq 65$  Jahren, vorbestehende kardiovaskuläre Erkrankungen oder chronische Nierenerkrankungen, ein vorbestehender Diabetes mellitus, eine vorbestehende Therapie mit Betablockern, Diuretika, Statinen, Thrombozytenaggregationshemmern und Opioiden, eine Einteilung in die Kategorien 1 und 2 im Manchester Triage System (MTS) und eine Vorstellung per Rettungsdienst/Krankentransport, sowie Dyspnoe, ein erniedrigter diastolischer Blutdruck, erniedrigte Sauerstoffsättigung, ein erhöhter C-reaktiver Proteinwert (CRP), ein erniedrigtes Hämoglobin und ein erniedrigtes Gesamtprotein im untersuchten Patientenkollektiv. Die Stärken dieser Arbeit sind vor allem, dass die Daten aus mehreren Notaufnahmen in Deutschland stammen und zu einem bestimmten Zeitpunkt, nämlich der Vorstellung in der Notaufnahme, erhoben wurden. Es gibt jedoch auch Limitationen, wie fehlende Daten. Darüber hinaus bleibt der Einfluss neuer Virusvarianten und der SARS-CoV-2-Impfung auf die identifizierten Prädiktoren fraglich.

## 2. Einleitung

### 2.1 Virologie

„Coronavirus disease 2019“ (COVID-19) wird durch das neue Coronavirus „severe acute respiratory syndrome coronavirus 2“ (SARS-CoV-2) ausgelöst. SARS-CoV-2 gehört der Familie *Coronaviridae* an, die der Ordnung *Nidovirales* (Unterordnung: *Coronavirineae*) zugeordnet werden und bei Säugetieren und Vögeln weit verbreitet sind. Die Unterfamilie *Orthocoronavirinae* wird in vier Gattungen unterteilt (Alpha-, Beta-, Gamma- und Delta-Coronaviren). SARS-CoV-2 ist ein Virus der Gattung der Beta-Coronaviren, zu der auch das „severe acute respiratory syndrome coronavirus“ (SARS-CoV) und das „Middle East respiratory syndrome coronavirus“ (MERS-CoV) gehören.<sup>1</sup> Das Genom von SARS-CoV-2 ist dem Genom von SARS-CoV, das zur SARS-Pandemie 2002/2003 führte, sehr ähnlich (80%). Die RNA-Sequenz von SARS-CoV-2 ist zu 96% identisch mit dem Fledermaus-Coronavirus RaTG13. Deshalb wird angenommen, dass Fledermäuse der Ursprung von SARS-CoV-2 sind.<sup>2</sup>

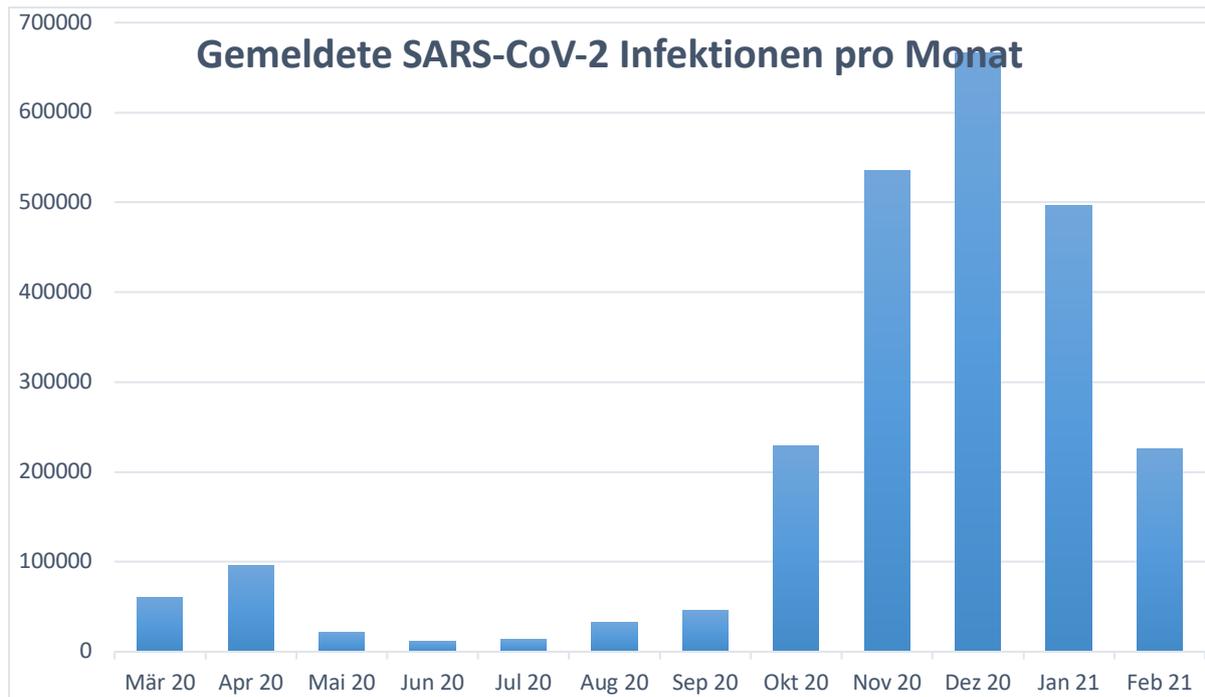
Coronaviren sind membranumhüllte Ribonukleinsäure (RNA)-Viren mit einem einzelsträngigen RNA-Genom positiver Polarität von circa 30 Kilobasen Länge. Das Genom kodiert für Strukturproteine (S, E, M und N) und nichtstrukturelle Proteine. Das Spike-Protein wird für den Eintritt in die Wirtszelle genutzt.<sup>3</sup> SARS-CoV-2 nutzt dazu das transmembrane Enzym Angiotensin-konvertierendes Enzym 2 (ACE-2) als Rezeptor und gelangt mithilfe der transmembranen Serinprotease 2 und anderer Proteasen in die Wirtszelle (Abbildung 2).<sup>4</sup>

Wie andere Viren mutiert das Genom von SARS-CoV-2 im Laufe der Zeit, sodass neue Varianten des Virus entstehen. Die meisten Mutationen haben keinen Einfluss auf die Funktion des Virus. Einige können jedoch Veränderungen in den Eigenschaften des Erregers hervorrufen, wie z.B. eine erhöhte Übertragbarkeit, Virulenz oder Resistenz gegenüber Therapien. Als besorgniserregende Varianten (Variants of Concern, VOC) wurden (Stand 11.12.2022) die Varianten Alpha (B.1.1.7), Beta (B.1.351), Gamma (P.1), Delta (B.1.617.2) und Omikron (B.1.1.529) eingestuft.<sup>5</sup> Die Variante Omikron zeichnet sich durch eine erhöhte Übertragbarkeit und Resistenz gegenüber den COVID-19 Impfstoffen aus. Andererseits ist die Virulenz geringer.<sup>6</sup>

## 2.2 Epidemiologie

SARS-CoV-2 wurde im Dezember 2019 das erstmals in Wuhan, China, entdeckt und hat sich von dort aus innerhalb weniger Wochen weltweit verbreitet, sodass die WHO am 11.03.2020 den Ausbruch von SARS-CoV-2 als eine globale Pandemie eingestuft hat.<sup>7</sup> Es gibt weltweit über 648 Millionen bestätigte SARS-CoV-2 Infektionen und über 6 Millionen Todesfälle, die mit SARS-CoV-2 im Zusammenhang stehen (Stand 11.12.2022). In Deutschland sind es über 36 Millionen bestätigte SARS-CoV-2 Infektionen und über 158 Tausend mit SARS-CoV-2 im Zusammenhang stehende Tode. Es ist aber infolge asymptomatischer Verläufe von einer hohen Dunkelziffer auszugehen.<sup>8</sup> Die Infektiosität von SARS-CoV-2 ist mit einer Basisreproduktionszahl  $R_0$  von 2,8 (Median) hoch und die Inkubationszeit beträgt im Median 5 Tage und maximal 14 Tage.<sup>9,10</sup>

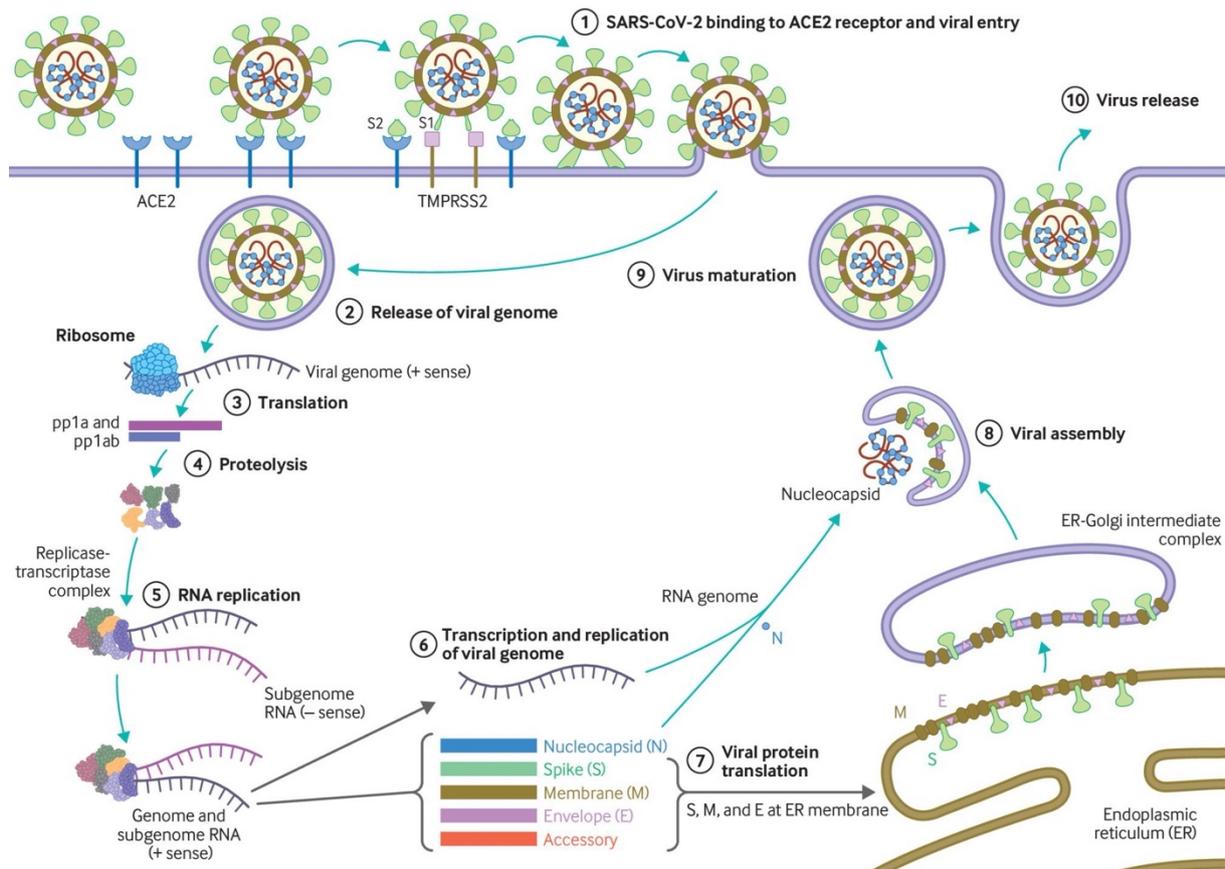
Der erste Fall mit einer SARS-CoV-2-Infektion wurde in Deutschland am 27.01.2020 diagnostiziert. Zu Beginn wurden in Deutschland sporadisch Fälle in einzelnen Stadt- und Landkreisen wie in Heinsberg, Nordrhein-Westfalen, beobachtet. Von der Kalenderwoche 10/2020 bis 20/2020 kam es in Deutschland zur ersten SARS-CoV-2 Welle mit einem bundesweiten Höchstwert der wöchentlichen Inzidenz von 43 pro 100.000 Einwohner. Die Fallzahlen sanken danach auf eine wöchentliche Inzidenz von 2,8 pro 100.000 Einwohner. Über die Sommermonate waren die Fallzahlen konstant niedrig. Von den Kalenderwochen 40/2020 bis 8/2021 fand die zweite SARS-CoV-2 Welle mit einer durchschnittlichen wöchentlichen Inzidenz von 118 pro 100.000 Einwohner statt (Abbildung 1).<sup>11</sup> Seitdem folgten weitere SARS-CoV-2 Wellen mit deutlich höheren Fallzahlen aufgrund neuer Virusvarianten. Am 11.12.2022 betrug die wöchentliche Inzidenz 216 pro 100.000 Einwohner.<sup>12</sup> Die Fallsterblichkeit ist in Deutschland aber deutlich gesunken auf 0,1%, vermutlich aufgrund der geringen Virulenz der neuen Virusvariante Omikron sowie einer hohen Impf- und Genesenenquote in Deutschland.<sup>13</sup>



**Abbildung 1: Gemeldete SARS-CoV-2 Infektionen pro Monat vom 01.03.2020 bis 28.02.2021 in Deutschland (eigene Darstellung).**

### 2.3 Pathophysiologie

SARS-CoV-2 wird primär über die Luft durch Tröpfchen oder Aerosolen von Mensch zu Mensch übertragen. Die Übertragung kann aber auch über direkten oder indirekten Kontakt über kontaminierte Gegenstände erfolgen.<sup>14</sup> Gelangt das Virus in den Wirt durchlebt es folgenden Lebenszyklus aus 5 Schritten: Anbindung, Penetration, Biosynthese, Reifung und Freisetzung (Abbildung 1). Als Wirtszellen dienen Zellen mit ACE-2 Rezeptoren, die vor allem in den Epithelzellen des Respirationstraktes und Endothelzellen exprimiert werden. SARS-CoV-2 bindet mit dem Spike-Protein an den ACE-2-Rezeptor der Wirtszelle. Durch Endozytose penetriert SARS-CoV-2 die Zellwand der Wirtszelle und dringt in sie ein. In der Wirtszelle werden durch virale messenger (m)-RNA die Proteine des Virus synthetisiert. Die einzelnen Bestandteile setzen sich zu neuen SARS-CoV-2 Viren zusammen, reifen und werden aus der Zelle freigesetzt.<sup>15</sup>



**Abbildung 2: Darstellung des Lebenszyklus von SARS-CoV-2 in der Wirtszelle (Cevik et al., 2020).<sup>15</sup>**

Die aktive Replikation und die Freisetzung der Viren finden vor allem in den Zellen des Respirationstraktes statt. Die Zerstörung der Zellen führt zu unspezifischen Symptomen wie Fieber, Myalgie, Kopfschmerzen und respiratorischen Symptomen.<sup>16</sup> Durch Beschädigungen der Zellen der unteren Atemwege und Entzündungsprozessen kann eine Pneumonie entstehen, die in einigen Fällen ein lebensbedrohliches acute respiratory distress syndrome (ARDS) auslösen kann.<sup>17</sup> Durch neurotrophe Eigenschaften kann SARS-CoV-2 Nerven des zentralen und peripheren Nervensystems befallen und beschädigen. Zum Beispiel kann es zur Schädigung von olfaktorischen Zellen kommen, wodurch Geschmacks- und Geruchsveränderungen entstehen können. ACE-2 Rezeptoren finden sich in vielen weiteren Organen und vor allem auf den Endothelzellen der Nieren, der Gefäße, des Herzens und des gastrointestinalen Traktes. SARS-CoV-2 führt deshalb auch extrapulmonal zu Schädigungen weiterer Organe, wodurch gastrointestinale Dysfunktionen, kardiovaskuläre und renale Komplikationen resultieren können (Abbildung 3).<sup>18</sup>

Durch Immunantwort auf das Virus kommt in den meisten Fällen zu einer Eliminierung von SARS-CoV-2 und so zu einem asymptomatischen oder milden Krankheitsverlauf. Bei schweren Verläufen kann es zu einer Hyperinflammation kommen, die zu einer Sepsis bis hin

zu einem Multiorganversagen führen kann.<sup>19</sup> Es wird angenommen, dass die Hyperinflammation durch eine überschüssige Immunantwort mit proinflammatorischen Zytokinen und Chemokinen ausgelöst wird und meist im späteren Krankheitsverlauf beginnt. Bei Patienten mit einem schweren Krankheitsverlauf konnten erhöhte Plasmakonzentrationen von proinflammatorischen Zytokinen wie Tumor-Nekrose-Faktor- $\alpha$ , Interleukin-6 und Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor nachgewiesen werden. Darüber hinaus zeigte sich ein Zusammenhang zwischen einem schweren Krankheitsverlauf und einer Erhöhung von Akut-Phase-Proteinen, unter anderem des C-reaktive Proteins (CRP) und des Serumferritins. Dieser „Zytokinsturm“ beeinflusst das Gerinnungssystem und führt zu einer überschüssigen Aktivierung von Lymphozyten, Granulozyten, Makrophagen und Natürlichen Killerzellen, die durch Gewebsinfiltration von verschiedenen Organen zu einer Funktionseinschränkung bis hin zum Multiorganversagen führen können. Die dadurch entstandenen Schäden und Entzündungen bewirken wiederum die Freisetzung weiterer Zytokine und Chemokine.<sup>20</sup>

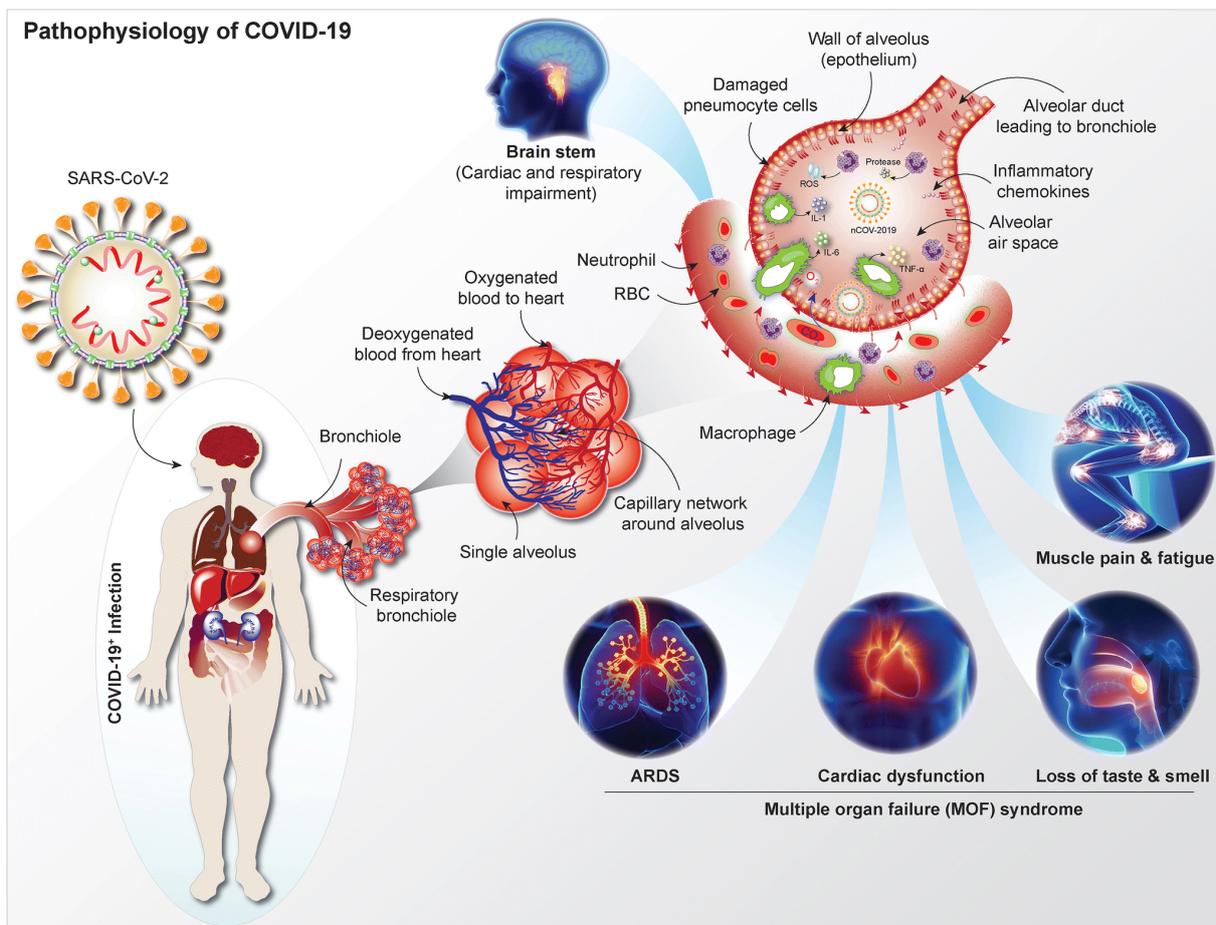


Abbildung 3: Pathophysiologie von SARS-CoV-2 (Machhi et al.).<sup>17</sup>

## 2.4 Klinische Merkmale

Viele SARS-CoV-2 Infektionen laufen asymptomatisch ab.<sup>21</sup> Die Verläufe der symptomatischen Infektionen variieren stark, von milden Verläufen bis hin zu kritischen Verläufen. In einer Studie aus China mit ca. 44.500 bestätigten SARS-CoV-2 Infektionen, hatten 81% der Erkrankten einen milden Verlauf (d.h. keine Pneumonie oder milde Pneumonie), 14% einen schweren Verlauf (d.h. unter anderem Dyspnoe, Atemfrequenz  $\geq 30/\text{min}$ , Sauerstoffsättigung  $\leq 93\%$ ) und 5% einen kritischen Verlauf (d.h. ARDS, septischer Schock, Multiorganversagen). Die Fallsterblichkeit betrug 2,3%.<sup>22</sup> Bekannte Risikofaktoren für einen schweren Krankheitsverlauf sind demografische Faktoren wie ein hohes Alter ( $\geq 60$  Jahre) und das männliche Geschlecht und Vorerkrankungen wie kardiovaskuläre Erkrankungen, chronische Lungen- und Nierenerkrankungen, Diabetes mellitus, Adipositas, arterielle Hypertonie und Immunsuppression, sowie eine bestehende Schwangerschaft.<sup>23,24</sup> Im Vergleich zu Erwachsenen sind die Krankheitsverläufe bei Kindern wesentlich milder, die Prognosen besser und die Mortalität geringer.<sup>25</sup>

Zu den häufigsten Symptomen gehören Fieber, Husten und Dyspnoe. Weitere bekannte Symptome sind Fatigue, Unwohlsein, Myalgie, Kopfschmerzen, Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen, Rhinitis, Halsschmerzen, Atemnot, Brustschmerzen, Geschmacks- und Geruchsveränderungen. In einem Review über 41.409 bestätigte SARS-CoV-2 Infektionen waren die sechs häufigsten Symptome Fieber (59%), Husten (55%), Dyspnoe (31%), Unwohlsein (30%), Fatigue (28%) und Sputum (25%).<sup>26</sup>

Die häufigste schwerwiegendere Manifestation der SARS-CoV-2 Infektion ist eine virale Pneumonie, die meist mit Husten, Fieber und Dyspnoe einher geht. Entwickelt sich ein ARDS, kann es durch Oxygenierungsstörung des Blutes zu einer lebensbedrohlichen Hypoxie kommen, die ggf. eine Intubation mit invasiver maschineller Beatmung bei drohender respiratorischer Erschöpfung notwendig machen kann.<sup>17</sup> Weitere Komplikationen sind kardiovaskuläre Komplikationen wie Arrhythmien und Myokardschäden. Außerdem werden thromboembolische Komplikationen mit SARS-CoV-2 Infektionen in Verbindung gebracht, da vermehrt tiefe Beinvenenthrombosen und Lungenembolien bei hospitalisierten Patienten mit SARS-CoV-2 Infektion beobachtet werden konnten.<sup>18</sup> Eine weitere typische Komplikation ist ein akutes Nierenversagen, das vor allem bei schwer erkrankten Patienten auftritt. Es wird nach den „Kidney Disease: Improving Global Outcomes“ (KDIGO) Kriterien definiert und in drei Stadien eingeteilt.<sup>27</sup> In einer Studie aus New York, USA, mit 5.449 hospitalisierten Patienten mit SARS-CoV-2 Infektion zu Beginn der Pandemie erlitten 37% der Patienten ein akutes Nierenversagen, davon 47% KDIGO Stadium 1, 22% Stadium 2 und 31% Stadium 3.<sup>28</sup> Ko- oder Superinfektion mit Viren (z.B. Influenzaviren), Bakterien (z.B. *Streptococcus*

*pneumoniae*) oder Pilzen (z.B. *Aspergillus*) sind weitere Komplikationen einer kritischen SARS-CoV-2 Infektion.<sup>29</sup> Eine sekundäre Infektion der Lungen mit *Aspergillus* wird als COVID-19 assoziierte pulmonale Aspergillose (CAPA) bezeichnet und tritt vor allem bei invasiv beatmeten Patienten auf.<sup>30</sup> Zuletzt kann die oben beschriebene Hyperinflammation eine Sepsis auslösen, aus der ein septischer Schock resultieren kann.<sup>20</sup>

Erkrankte mit einem milden Krankheitsverlauf erholen sich meist schnell von der Erkrankung. Erkrankte mit erhöhtem Alter und vorbestehenden Komorbiditäten, die häufiger einen schweren Krankheitsverlauf erleiden, benötigen mehr Zeit um sich zu erholen und beklagen häufig persistierende Symptome.<sup>31</sup> Einige Patienten, auch jüngere mit mildem Krankheitsverlauf, berichten von persistierenden Symptomen wie Fatigue, Dyspnoe, Kopfschmerzen, kognitiven und mentalen Störungen, Geruchs- und Geschmacksveränderungen. Dieses Syndrom wird als „Long COVID“ oder „post-COVID-19 syndrome“ bezeichnet und kann über einen längeren Zeitraum anhalten.<sup>32</sup>

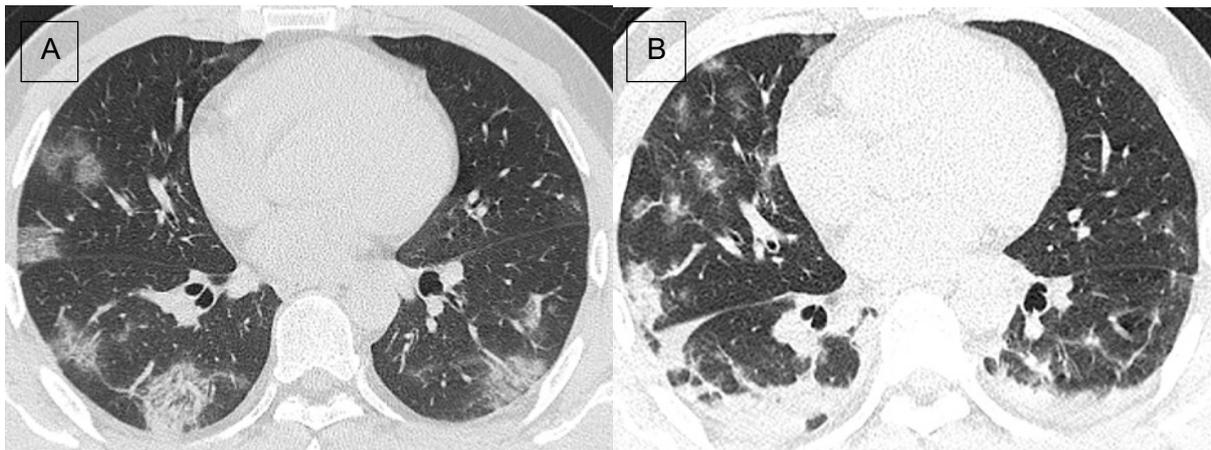
Aus dem deutschen Meldesystem bis Februar 2021 geht hervor, dass 10% der übermittelten SARS-CoV-2 Fälle in Deutschland hospitalisiert wurden. Von diesen mussten 33% auf einer Intensivstation (ITS) behandelt werden. 20% der hospitalisierten Patienten waren beatmungspflichtig. Insgesamt sind 26% der hospitalisierten Patienten verstorben.<sup>11</sup>

## **2.5 Diagnostik**

Goldstandard zur Detektion von SARS-CoV-2 ist der RNA-Nachweis mittels quantitativer Polymerase-Kettenreaktion (qPCR) aus respiratorischem Sekret, das durch einen naso- oder oropharyngealen Abstrich gewonnen wird. Als Alternative zum qPCR-Test gibt es den Antigen-Nachweis, der ebenfalls zur Akutdiagnostik geeignet ist und eine hohe Spezifität aufweist. Die Sensitivität ist aber im Vergleich zum qPCR limitiert. Serologische Tests zur Identifikation von SARS-CoV-2 Antikörpern können Aufschluss über eine durchgemachte SARS-CoV-2 Infektion oder COVID-19 Impfung geben, haben aber in der Akutdiagnostik einen geringen Nutzen.<sup>33</sup>

Laborchemisch konnten bei Patienten mit SARS-CoV-2 Infektion im Krankheitsverlauf häufig ein erhöhtes CRP, ein erniedrigter Albuminwert, eine verlängerte Blutsenkungsgeschwindigkeit, eine Leukozytose, Lymphopenie, erhöhte Kreatinin- und Bilirubin-Werte und erhöhte Laktatdehydrogenase (LDH)-Werte beobachtet werden.<sup>34</sup> Weitere relevante Laborwerte sind eine Thrombozytopenie, erhöhte D-Dimere, erhöhte Aminotransferasen, erhöhtes Procalcitonin (PCT) und erhöhte Troponinwerte.<sup>35</sup>

In der Bildgebung ist die thorakale Computertomografie (CT) der Goldstandard. Charakteristische Befunde im Krankheitsverlauf von COVID-19 sind Milchglasinfiltrate, Konsolidierungen, Pleuraverdickungen, interlobuläre Septenverdickungen und ein positives Bronchopneumogramm (Abbildung 4). Zudem können auch das „crazy paving“ Muster, Pleuraergüsse, Lymphadenopathie, Perikardergüsse und Bronchiektasen auftreten. Die Läsionen befinden sich häufig bilateral in beiden Lungen und weisen ein peripheres Verteilungsmuster auf.<sup>36</sup> Die Spezifität der thorakalen Computertomografie ist jedoch limitiert, da ähnliche radiologische Befunde bei viralen Pneumonien, wie z.B. Influenza, imponieren.<sup>37</sup>



**Abbildung 4: Die thorakale CT-Aufnahme eines 35-jährigen Mannes mit COVID-19 bei Einweisung (Song et al., 2020) zeigt mehrere vor allem peripher gelegene Milchglasinfiltrate mit retikulärem Muster. Die Läsionen befinden sich vor allem im dorsalen Bereich der Lungen (A). 5 Tage nach Einweisung zeigen sich eine deutliche Progression und Verdichtung der Läsionen mit Konsolidierungen (B).<sup>38</sup>**

## 2.6 Therapie

Die meisten Patienten mit einer SARS-CoV-2 Infektion haben einen milden Krankheitsverlauf und können ambulant versorgt werden. In den meisten Fällen ist keine medikamentöse Therapie nötig. Bei hohem Leidensdruck kann symptomatisch z.B. mit Antitussiva oder Antipyretika therapiert werden. Bei Patienten mit einem schweren Krankheitsverlauf mit stationärer oder intensivstationärer Behandlung stehen optimale unterstützende Maßnahmen wie die Sauerstoffgabe, die Bauchlagerung und der Ausgleich des Flüssigkeitshaushaltes im Vordergrund. Die Art der Sauerstoffgabe reicht von nichtinvasiven Methoden mittels Nasensonde oder High-Flow-Sauerstofftherapie bis hin zu invasiven Methoden wie die Intubation mit maschineller Beatmung. Bei schwerem ARDS kann eine extrakorporale Membranoxygenierung nötig sein. Zur Thromboembolieprophylaxe kann niedermolekulares Heparin oder Fondaparinux verwendet werden.<sup>39</sup> Im Falle eines akuten Nierenversagens kann

es neben supportiven Maßnahmen zum Einsatz von Nierenersatzverfahren kommen.<sup>40</sup> Beim Verdacht einer Sepsis oder bakterieller Ko- oder Superinfektion sollte eine empirische Antibiotikatherapie eingeleitet werden, die dann nach dem Beweis dem mikrobiologischen Befund angepasst wird. Neben der Antibiotikatherapie erfolgen bei einer Sepsis die Basismaßnahmen wie eine Flüssigkeitszufuhr und eine hämodynamische Stabilisierung.

Die Empfehlungen der medikamentösen Therapie sind stetig im Wandel. Im ersten Pandemiejahr gab es keine effektive medikamentöse Therapie gegen SARS-CoV-2. Nun gibt es Medikamente zur kausalen Therapie, die zugelassen sind, wie Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid) und Molnuparivir (Lagevrio) (Stand 11.12.2022).<sup>41</sup> Paxlovid ist in der Frühphase für Patienten mit Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf zugelassen und wirkt als Proteaseinhibitor von SARS-CoV-2.<sup>42</sup> Viele Medikamente wurden und werden weiterhin getestet. Zu diesen Medikamenten gehören unter anderem Virostatika (z.B. Remdesivir), Immunmodulatoren (z.B. Tocilizumab) und Kortikosteroide (z.B. Dexamethason).<sup>41,43</sup>

## 2.7 Prävention

Weil es im ersten Pandemiejahr noch keine effektive kausale Therapie gegen SARS-CoV-2 gab, war die Prävention sehr wichtig. Dies wurde in erster Linie durch Hygiene, „social distancing“ und Quarantäne erreicht. Zur Hygiene gehört das regelmäßige Desinfizieren der Hände und das Tragen eines Mund-Nasen-Schutzes. Zudem empfiehlt es sich reichlich Abstand zu anderen Personen zu halten. Das regelmäßige Testen vor allem von Personen mit höherem Expositionsrisiko, ist hilfreich, um SARS-CoV-2 Infektionen schneller zu detektieren und durch Quarantäne Maßnahmen die Ausbreitung einzudämmen.<sup>44</sup> Seit Ende 2020 stehen Impfstoffe gegen SARS-CoV-2 zur Verfügung. Die am häufigsten verwendeten Impfstoffe sind die neuen mRNA-Impfstoffe, *BNT162b2* von *Pfizer-BioNTech* (New York, NY, USA/Mainz, Germany) und *mRNA-1273* von *Moderna* (Cambridge, USA). Weitere Impfstoffe sind der proteinbasierte Impfstoff *NVX-CoV2373* von *Novavax* (Gaithersburg, USA) und die Vektorimpfstoffe *AZD1222* von *AstraZeneca* (Cambridge, Vereinigtes Königreich) und *Ad26.COV2.S* von *Johnson & Johnson* (New Brunswick, USA).<sup>45,46</sup> Die Impfstoffe schützten nicht vor einer Infektion, aber verringern das Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf.<sup>47</sup> Durch das Entstehen neuer Virusvarianten ist derzeit eine Immunität gegenüber SARS-CoV-2 auch durch die Impfung nicht gewährleistet und so kommt es zu Reinfektionen.<sup>48</sup>

## **2.8 Die Rolle der Notaufnahme in der Pandemie**

Seit Beginn der Pandemie stellte SARS-CoV-2 die Gesundheitssysteme und Gesellschaften weltweit vor große Herausforderungen. Im Ursprungsort von SARS-CoV-2 in Wuhan, China, mussten im Januar 2020 aufgrund von mangelnder Krankenhauskapazitäten und rasant steigenden Fallzahlen zwei neue Krankenhäuser in kürzester Zeit gebaut werden.<sup>22</sup> In der Lombardei, Italien, stiegen im März 2020 die Fallzahlen explosionsartig und übten einen immensen Druck auf das Gesundheitssystem Italiens aus. Trotz einer über dem europäischen Durchschnitt liegenden Zahl von Intensivbetten pro Einwohner und drastischen Maßnahmen wie einem landesweiten Lockdown kam es zu einer Überschreitung der Krankenhauskapazitäten, sodass viele Patienten nicht adäquat behandelt werden konnten.<sup>49</sup> In solchen Situationen spielt die zentrale Notaufnahme (ZNA) eine wichtige Rolle, da hier die Ersteinschätzung des Patienten stattfindet und erste Therapien erfolgen. Zudem wird entschieden, ob der Patient sicher in die ambulante Weiterbetreuung entlassen werden kann oder eine stationäre oder intensivstationäre Aufnahme erfolgen muss. Die ZNA war zu Beginn der Pandemie oft die erste Anlaufstelle für Patienten mit SARS-CoV-2 typischen Beschwerden, was regional die Notaufnahmen und Intensivstationen stark belastete.

## **2.9 Zielsetzung**

Da die Krankheitsverläufe bei SARS-CoV-2 Infektion von asymptomatischen und milden Verläufen bis hin zu schweren und kritischen Verläufen variieren können, sind Prädiktoren wichtig. Prädiktoren sind Parameter, die dem Arzt helfen, die Prognose eines Patienten einzuschätzen. Im Hinblick auf die Pandemie sind Prädiktoren umso wichtiger, um im Falle von Kapazitätsengpässen eine frühe Ersteinschätzung des Patienten in der ZNA zu ermöglichen und Ärzten bei der Entscheidungsfindung zu helfen, ob ein SARS-CoV-2 positiver Patient sicher entlassen werden kann oder die Hospitalisierung notwendig ist. Ziel dieser Arbeit ist die Identifikation von morbiditäts- und mortalitätsbeeinflussenden Faktoren, die bereits bei der initialen Vorstellung in der ZNA im Rahmen einer SARS-CoV-2 Infektion einen schweren Krankheitsverlauf prädictieren.

### **3. Material und Methoden**

#### **3.1 Untersuchungskollektiv**

Die Daten stammen aus den Zentralen Notaufnahmen von sechs Universitätskliniken in Deutschland: Universitätsklinik Köln; Universitätsklinikum Essen; Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel; Charité-Universitätsmedizin Berlin, Campus Mitte und Virchow; Universitätsmedizin Göttingen und Universitätsklinikum Münster. Der Zeitraum, in dem sich die Patienten in den Notaufnahmen vorstellten, war vom 01.03.2020 bis 28.02.2021.

Einschlusskriterium zur Aufnahme ins Untersuchungskollektiv war die Vorstellung in einer Notaufnahme bei Verdacht auf SARS-CoV-2 Infektion mit positivem Nachweis im naso- oder oropharyngealen Abstrich durch qPCR. Der Verdacht bestand bei SARS-CoV-2-verdächtigen Symptomen entsprechend der Handreichungen des Robert Koch Instituts: Husten, Dyspnoe, Fieber, Geruchs- oder Geschmacksverlust, Myalgien, Fatigue, Diarrhöen, Übelkeit, Erbrechen.<sup>50</sup> Patienten, die einen negativen oder keinen PCR-Nachweis hatten oder sich nicht mit SARS-CoV-2-verdächtigen Symptomen vorgestellt hatten, wurden nicht in das Untersuchungskollektiv aufgenommen.

Das Kollektiv wurde retrospektiv in eine Niedrigrisiko-Gruppe (NRG) und Hochrisiko-Gruppe (HRG) aufgeteilt. Patienten, die direkt aus der Notaufnahme entlassen wurden oder bis zu zwei Tage auf einer Normalstation behandelt wurden, wurden der NRG zugeordnet. Patienten, die sich nach initialer Vorstellung erneut in der Notaufnahme vorstellen mussten, drei oder mehr Tage auf einer Normalstation behandelt wurden, intensivmedizinisch behandelt werden mussten oder verstarben, wurden der HRG zugeordnet. Zusätzlich wurden die klinischen Endpunkte „Aufnahme auf die Intensivstation (ITS)“ und „Tod“ zur weiteren Sensitivitätsprüfung der ermittelten Prädiktoren genutzt.

#### **3.2 Datensammlung**

Die Datensammlung erfolgte durch das „Registry for COVID-19 in the Emergency Room“ (*ReCovER*). *ReCovER* ist ein online Register und ist auf der Website [www.clinicalsurveys.net](http://www.clinicalsurveys.net) erreichbar. Es besteht aus einer electronic Case Report Form (eCRF), das durch die online Software EFS Leadship 7.0 Version 1.2 (Questback GmbH, Köln, Deutschland) programmiert wurde. *ReCovER* umfasst mehr als 800 Items und ist modular aufgebaut.<sup>51</sup> Nach erfolgreicher Registrierung konnten alle teilnehmenden Zentren ihre SARS-CoV-2 Verdachtsfälle aus den Krankheitssystemen in das Register einpflegen. Die Eingabe der Patientendaten erfolgte frühestens 14 Tage nach Entlassung des Patienten aus dem Krankenhaus, um einen Beobachtungszeitraum nach Entlassung zu gewährleisten. Krankheitsdauer und -verlauf und

weitere ambulante und stationäre Vorstellungen des Patienten wurden durch telefonische Kontakte nachverfolgt. Die Daten wurden auf Vollständigkeit, Konsistenz und Konklusivität überprüft. In Abbildung 4 ist das Studiendesign von *ReCovER* dargestellt.

Unter anderem folgende wichtige Variablen wurden in *ReCovER* erfasst:

- Demografische Daten (Geschlecht, Alter, Größe und Gewicht)
- Epidemiologische Daten (Zeitpunkt der Infektion, Nachweismethode)
- Komorbiditäten und Vormedikation
- Triage und Klinik (Triagesystem und Score, Vitalparameter, Symptome)
- Diagnostik (Laborwerte, Computertomografie)
- Therapie
- Klinischer Verlauf und Outcome

Als Triagesystem wurde in den meisten Notaufnahmen das *Manchester-Triage-System* (MTS) benutzt, welches die Patienten in fünf Gruppen aufteilt, um Behandlungsprioritäten festzulegen (1 = sofort, 2 = sehr dringend, 3 = dringend, 4 = normal und 5 = nicht dringend). Ein Zentrum hat den *Emergency Severity Index* verwendet, das aber in ähnlicher Weise wie das MTS die Patienten in 5 Kategorien einteilt.

Die Patientendaten wurden retrospektiv und anonymisiert in das Register eingegeben, sodass eine Aufklärung und schriftliche Einverständniserklärung der Patienten nicht nötig waren. Die lokalen Ethikkommissionen aller teilnehmenden Standorte stimmten der Studie zu (führend 20-1198, Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln, Deutschland) und sie wurde in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki und den GCP-Richtlinien der International Conference on Harmonization durchgeführt. Die Studie ist bei [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) unter der Kennung: NCT04351854 registriert.<sup>51</sup>

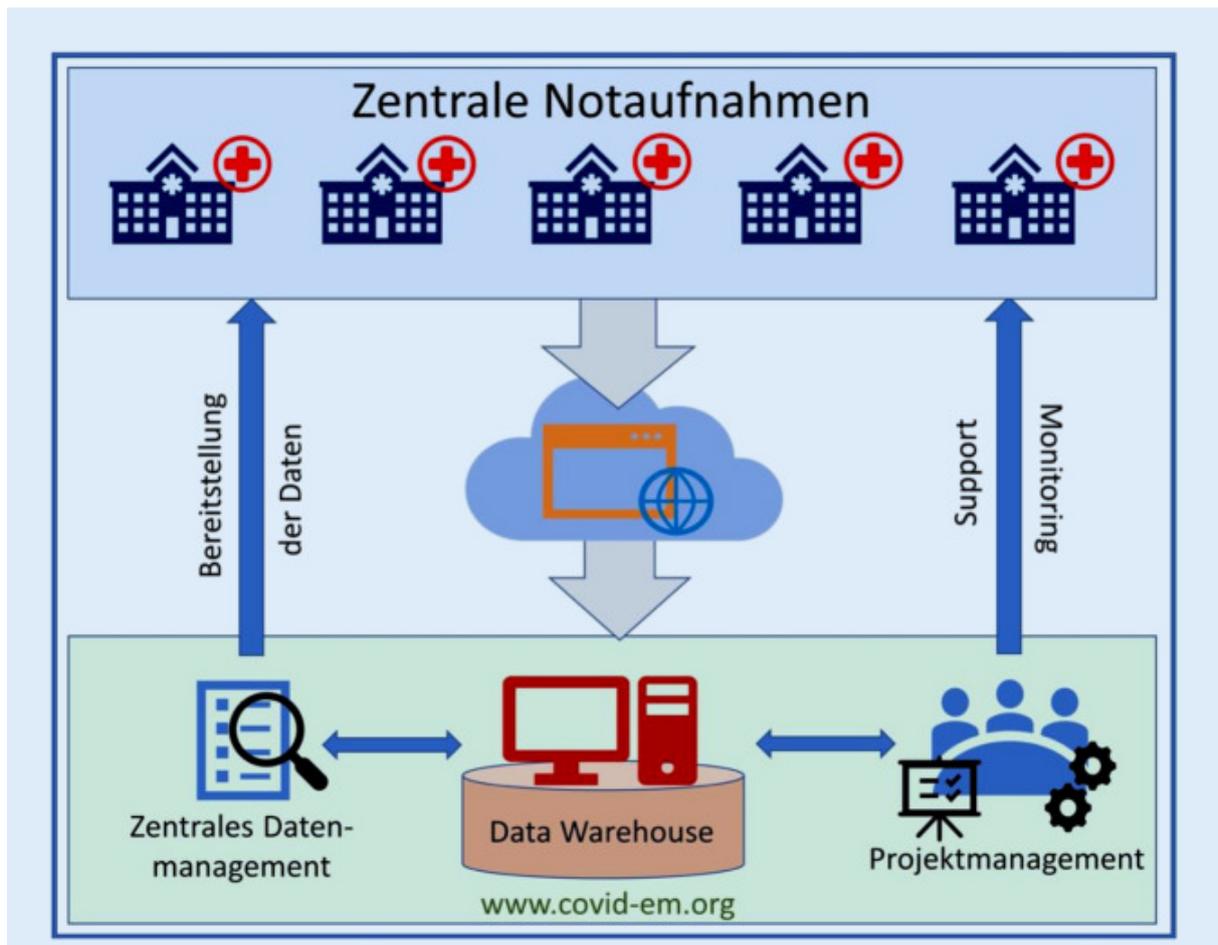


Abbildung 5: ReCOVER Studiendesign (Suárez et al., 2022).<sup>51</sup>

### 3.3 Statistik

Die statistische Analyse wurde mit der SPSS-Software Version 28 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) durchgeführt. Kategorische Variablen wurden mit Häufigkeiten zusammengefasst und mit dem Chi-Quadrat-Test oder dem exakten Test nach Fisher verglichen. Kontinuierliche Variablen wurden unter Verwendung von Median und Interquartilsabstand (IQR) zusammengefasst und mit dem Mann-Whitney-U-Test verglichen. Als statistisch signifikant werden p-Werte unter 0,05 gewertet. Nachdem die Daten validiert wurden, erfolgte zunächst eine Gegenüberstellung der NRG und HRG durch eine deskriptive statistische Analyse, um die signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit einem milden und einem schweren Krankheitsverlauf zu identifizieren.

Um die möglichen Prädiktoren noch weiter zu untersuchen, wurde die binäre logistische Regression angewandt. Dazu wurden die signifikanten Parameter aus der deskriptiven Analyse als unabhängige Variablen definiert und einzeln untersucht. Die abhängigen Variablen waren die Ereignisse: „ITS-Aufnahme“ und „Tod“. Der Nicht-Eintritt des Ereignisses wurde als

„0“ und der Eintritt als „1“ definiert. Die binäre logistische Regression dient dazu die Eintrittswahrscheinlichkeit (EW) des Ereignisses in Abhängigkeit der unabhängigen Variable zu schätzen. Ermittelt wurde die Odds Ratio (OR), die einen Aufschluss über die Wirkstärke der unabhängigen Variablen und die EW des untersuchten Ereignisses gibt. Eine  $OR > 1$  weist auf einen positiven Einfluss der unabhängigen Variabel hin, wenn die Grenzen des 95% Konfidenzintervalls (KI) über Eins liegen. Andersrum gilt für eine OR zwischen 0 und 1 ein negativer Einfluss auf die EW, wenn die Grenzen des 95% KI unter Eins liegen. Als Prüfgröße für die Signifikanz der OR wurde der *Wald-Test* durchgeführt.

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Demografie, Vorerkrankungen und Vormedikation

In das untersuchte Patientenkollektiv wurden insgesamt 929 Patienten aufgenommen. Anhand der oben genannten Kriterien wurden 397 Patienten der NRG und 532 Patienten der HRG zugeordnet. 59% der Patienten waren männlich und 41% waren weiblich. Die meisten Patienten waren zwischen 50 und 64 Jahren (27%) und 30 und 49 Jahren (27%) alt. 25% der Patienten hatten keine Vorerkrankungen. Zu den häufigsten Vorerkrankungen gehörten kardiovaskuläre Erkrankungen (44%), Diabetes mellitus (19%), Übergewicht/Untergewicht (14%), chronische Lungenerkrankungen (13%), chronische Nierenerkrankungen (13%) und hämato-onkologische Erkrankungen (11%). Unter den kardiovaskulären Erkrankungen wurden Hypertension (39%), Koronare Herzerkrankung (11%), Herzrhythmusstörungen (10%), Herzklappenerkrankungen (5%) und chronische Herzinsuffizienz (4%) am häufigsten berichtet. Bei den chronischen Lungenerkrankungen waren es Asthma bronchiale (5%) und COPD (5%). Zu der häufigsten Vormedikation bei der Initialvorstellung in der ZNA gehörten Betablocker (22%), Statine (18%), Diuretika (18%), Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer (ACE-Hemmer) (16%), Thrombozytenaggregationshemmer (15%), Sartane (13%) und Calcium-Antagonisten (13%).

Im Vergleich der NRG mit der HRG (Tabelle 1) waren die Patienten der HRG signifikant häufiger männlich (55,7% vs. 62,2%,  $p = 0,044$ ). In der Altersverteilung zeigten sich deutliche Unterschiede. Die jüngeren Altersgruppen (18 – 29 Jahre: 18,1% vs. 5,6%,  $p = <0,001$  u. 30 – 49 Jahre: 37,0% vs. 18,8%,  $p = <0,001$ ) waren häufiger in der NRG und die älteren Altersgruppen (65 – 74 Jahre: 7,3% vs. 17,5%,  $p = <0,001$  u. 75 – 89 Jahre: 8,6% vs. 26,7%,  $p = <0,001$ ) häufiger in der HRG vertreten. Bei den Altersgruppen 50 – 64 (25,2% vs. 28,8%,  $p = 0,227$ ) und  $\geq 90$  (1,3% vs. 2,6%,  $p = 0,144$ ) gab es keinen signifikanten Unterschied.

In der logistischen Regression der demografischen Daten (Tabelle 2) zeigte sich ebenfalls ein Zusammenhang zwischen dem Alter des Patienten und dem Krankheitsverlauf. Mit einer OR von 0,32 für die Altersgruppe 18 – 29 Jahre und 0,57 für die Altersgruppe 30 – 49 Jahre bestand ein negativer Einfluss auf die EW der Variable „ITS-Aufnahme“. Im Gegensatz dazu ist bei den Patienten der Altersgruppen 65 – 74 Jahre (OR = 1,96) und 75 – 89 Jahre (OR = 1,62) ein deutlicher positiver Einfluss erkennbar. Dies bestätigte sich auch bei dem Ereignis „Tod“. Patienten der Altersgruppe 30 – 49 Jahre (OR = 0,31) hatten ein geringeres Risiko zu versterben. Bei den Patienten der Altersgruppen 65 – 74 Jahre (OR = 2,04) und 75 – 89 Jahre (OR = 4,04) war das Risiko zu sterben deutlich erhöht. Die Regressionsanalyse zeigte keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem männlichen Geschlecht und beiden Ereignissen.

Im Vergleich der Vorerkrankungen (Tabelle 3) litten die Patienten der HRG häufiger an hämato-onkologischen Erkrankungen (4,5% vs. 15,4%,  $p < 0,001$ ), solider Organtransplantation (1,3% vs. 3,9%,  $p = 0,014$ ), chronischen kardiovaskulären Erkrankungen (29,7% vs. 53,9%,  $p < 0,001$ ), chronischen Nierenerkrankungen (7,8% vs. 16,7%,  $p = < 0,001$ ), chronischen Lungenerkrankungen (8,6 % vs. 17,1%,  $p = < 0,001$ ), rheumatischen Erkrankungen (3,8% vs. 7,5%,  $p = 0,017$ ) und Diabetes mellitus (11,6 % vs. 25,2%,  $p = < 0,001$ ). Unter den chronischen Lungenerkrankungen litten Patienten der HRG häufiger an COPD (1,3% vs. 7,9%,  $p = < 0,001$ ) und bei den chronischen kardiovaskulären Erkrankungen waren Hypertension (27,0% vs. 47,9%,  $p = < 0,001$ ), chronische Herzinsuffizienz (2,5% vs. 5,6%,  $p = 0,022$ ), Koronare Herzerkrankung (7,1% vs. 13,5%,  $p = 0,002$ ) und Herzrhythmusstörungen (5,2% vs. 13,0%,  $p = < 0,001$ ) bei Patienten der HRG häufiger anzutreffen. Patienten aus der NRG hatten häufiger keine Vorerkrankungen (39,0% vs. 14,7%,  $p = < 0,001$ ).

In Übereinstimmung mit der höheren Rate an Patienten mit chronischen kardiovaskulären Erkrankungen in der HRG gab es signifikant mehr Patienten in der HRG, die ACE-Hemmer (8,1% vs. 22,7%,  $p = < 0,001$ ), Sartane (9,1% vs. 16,4%,  $p = 0,001$ ), Calcium-Antagonisten (7,8% vs. 16,7%,  $p = < 0,001$ ), Betablocker (12,6% vs. 29,3%,  $p = < 0,001$ ), Diuretika (10,3% vs. 23,3%,  $p = < 0,001$ ), Statine (9,6% vs. 24,1%,  $p = < 0,001$ ) und Thrombozytenaggregationshemmer (9,6% vs. 19,7%,  $p = < 0,001$ ) als Vormedikation hatten. Ebenfalls waren Bronchospasmolytika (6,0 vs. 10,0%,  $p = 0,032$ ), Kortikosteroide (4,5% vs. 9,8%,  $p = 0,003$ ), Immunsuppressiva (2,3% vs. 7,3%,  $p = < 0,001$ ) und Opioide (2,3% vs. 8,1%,  $p = < 0,001$ ) häufiger in der Vormedikation der Patienten der HRG vertreten. Bei den Variablen HIV/AIDS (0,8% vs. 1,1%,  $p = 0,740$ ), chronischen Lebererkrankungen (2,5% vs. 3,9%,  $p = 0,230$ ), Übergewicht/Untergewicht (11,1% vs. 15,4%,  $p = 0,057$ ), Virostatika (1,3% vs. 2,4%,  $p = 0,195$ ), Antibiotika (4,5% vs. 6,6%,  $p = 0,184$ ) und nichtsteroidale Antirheumatika (7,8% vs. 10,7%,  $p = 0,135$ ) gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen NRG und HRG.

Im Regressionsmodell der Vorerkrankungen und Vormedikation (Tabelle 4) zeigte sich ein positiver Einfluss der hämato-onkologischen Erkrankungen (OR = 1,65), kardiovaskulären Erkrankungen (OR = 2,32), chronischen Nierenerkrankungen (OR = 1,72), rheumatischen Erkrankungen (OR = 2,36) und Diabetes mellitus (OR = 2,06) auf die EW der Variable „ITS-Aufnahme“. Kardiovaskuläre Erkrankungen (OR = 3,74), chronische Nierenerkrankungen (OR = 2,19) und Diabetes mellitus (OR = 2,08) hatten ebenfalls einen positiven Einfluss auf die EW der Variable „Tod“. Patienten ohne Vorerkrankungen hatten ein deutlich geringeres Risiko, auf eine ITS aufgenommen zu werden (OR = 0,26) oder zu versterben (OR = 0,27). Die Werte für

chronische Lungenerkrankungen und solider Organtransplantation waren für beide Ereignisse nicht signifikant.

Patienten, die ACE-Hemmer (OR = 1,65), Sartane (OR = 2,01), Calcium-Antagonisten (OR = 2,20), Betablocker (OR = 2,16), Diuretika (OR = 1,91), Statine (OR = 1,75), Thrombozytenaggregationshemmer (OR = 2,33) und Opioide (OR = 1,95) als Vormedikation bei der Vorstellung in der ZNA hatten, wiesen ein höheres Risiko für die Aufnahme auf eine ITS auf. Außerdem hatten Patienten, die Betablocker (OR = 2,80), Diuretika (OR = 1,86), Statine (OR = 2,70), Thrombozytenaggregationshemmer (OR = 2,45) und Opioide (OR = 2,85) als Vormedikation hatten, ein höheres Risiko zu sterben. Die Werte für Bronchospasmolytika, Kortikosteroide und Immunsuppressiva waren nicht signifikant.

**Tabelle 1: Unterschiede in Demografie bei Initialvorstellung in der ZNA zwischen NRG und HRG**

Variablen	NRG = 397	HRG = 532	p-Wert
<b>Alter, n (%)</b>			
18 - 29 Jahre	72 (18,1)	30 (5,6)	<b>&lt;0,001</b>
30 - 49 Jahre	147 (37,0)	100 (18,8)	<b>&lt;0,001</b>
50 - 64 Jahre	100 (25,2)	153 (28,8)	0,227
65 - 74 Jahre	29 (7,3)	93 (17,5)	<b>&lt;0,001</b>
75 - 89 Jahre	34 (8,6)	142 (26,7)	<b>&lt;0,001</b>
≥ 90 Jahre	5 (1,3)	14 (2,6)	0,144
<b>Geschlecht, n (%)</b>			
Männlich	221 (55,7)	331 (62,2)	<b>0,044</b>

p-Wert errechnet mit  $\chi^2$ -test

**Tabelle 2: Binäre logistische Regression der demografischen Daten**

Variablen	ITS-Aufnahme OR und 95% KI	Wald-Test Signifikanz	Tod OR und 95% KI	Wald-Test Signifikanz
<b>Alter</b>				
18 - 29 Jahre	0,32 (0,16 – 0,62)	<b>&lt;0,001</b>	0,00 (0,00 -0,00)	0,996
30 - 49 Jahre	0,57 (0,37 – 0,83)	<b>0,004</b>	0,31 (0,15 – 0,66)	<b>0,002</b>
65 - 74 Jahre	1,96 (1,30 – 2,96)	<b>0,001</b>	2,04 (1,14 – 3,64)	<b>0,016</b>
75 - 89 Jahre	1,62 (1,07 – 2,45)	<b>0,022</b>	4,04 (2,40 – 6,81)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Geschlecht</b>				
Männlich	0,94 (0,67 – 1,30)	0,689	1,22 (0,73 – 2,03)	0,445

**Tabelle 3: Unterschiede in Vorerkrankungen und Vormedikation bei Initialvorstellung in der ZNA zwischen NRG und HRG**

<b>Variablen</b>	<b>NRG = 397</b>	<b>HRG = 532</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Vorerkrankungen, n (%)*</b>			
Hämatologisch/Onkologisch	18 (4,5)	82 (15,4)	<b>&lt;0,001<sup>a</sup></b>
HIV/AIDS	3 (0,8)	6 (1,1)	0,740 <sup>b</sup>
Organtransplantation	5 (1,3)	21 (3,9)	<b>0,014<sup>a</sup></b>
Kardiovaskuläre Erkrankung	118 (29,7)	287 (53,9)	<b>&lt;0,001<sup>a</sup></b>
• Hypertension	107 (27,0)	255 (47,9)	<b>&lt;0,001<sup>a</sup></b>
• Chronische Herzinsuffizienz	10 (2,5)	30 (5,6)	<b>0,022<sup>a</sup></b>
• Koronare Herzerkrankung	28 (7,1)	72 (13,5)	<b>0,002<sup>a</sup></b>
• Herzrhythmusstörung	21 (5,2)	69 (13,0)	<b>&lt;0,001<sup>a</sup></b>
• Herzklappenerkrankungen	20 (5,0)	30 (5,6)	0,769 <sup>a</sup>
Chronische Lebererkrankung	10 (2,5)	21 (3,9)	0,230 <sup>a</sup>
Chronische Lungenerkrankung	34 (8,6)	91 (17,1)	<b>&lt;0,001<sup>a</sup></b>
• Asthma bronchiale	21 (5,3)	28 (5,3)	1,000 <sup>a</sup>
• COPD	7 (1,8)	42 (7,9)	<b>&lt;0,001<sup>a</sup></b>
Chronische Lebererkrankung	10 (2,5)	21 (3,9)	0,230 <sup>a</sup>
Chronische Nierenerkrankung	31 (7,8)	89 (16,7)	<b>&lt;0,001<sup>a</sup></b>
Rheumatisch Erkrankungen	15 (3,8)	40 (7,5)	<b>0,017<sup>a</sup></b>
Diabetes mellitus	46 (11,6)	134 (25,2)	<b>&lt;0,001<sup>a</sup></b>
Übergewicht oder Untergewicht <sup>†</sup>	44 (11,1)	82 (15,4)	0,057 <sup>a</sup>
Keine Vorerkrankungen	155 (39,0)	78 (14,7)	<b>&lt;0,001<sup>a</sup></b>
<b>Vormedikation, n (%)</b>			
ACE-Hemmer	32 (8,1)	119 (22,4)	<b>&lt;0,001<sup>a</sup></b>
Sartane	36 (9,1)	87 (16,4)	<b>0,001<sup>a</sup></b>
Calcium-Antagonisten	31 (7,8)	89 (16,7)	<b>&lt;0,001<sup>a</sup></b>
Betablocker	50 (12,6)	156 (29,3)	<b>&lt;0,001<sup>a</sup></b>
Bronchospasmolytika	24 (6,0)	53 (10,0)	<b>0,032<sup>a</sup></b>
Diuretika	41 (10,3)	124 (23,3)	<b>&lt;0,001<sup>a</sup></b>
Statine	38 (9,6)	128 (24,1)	<b>&lt;0,001<sup>a</sup></b>
Kortikosteroide	18 (4,5)	52 (9,8)	<b>0,003<sup>a</sup></b>
Thrombozytenaggregationshemmer	38 (9,6)	105 (19,7)	<b>&lt;0,001<sup>a</sup></b>
Virostatika	5 (1,3)	13 (2,4)	0,195 <sup>a</sup>
Antibiotika	18 (4,5)	35 (6,6)	0,184 <sup>a</sup>
Immunsuppressiva	9 (2,3)	39 (7,3)	<b>&lt;0,001<sup>a</sup></b>
Nicht steroidale Antirheumatika	31 (7,8)	57 (10,7)	0,135 <sup>a</sup>

Variablen	NRG = 397	HRG = 532	p-Wert
Opioide	9 (2,3)	43 (8,1)	<0,001 <sup>a</sup>

\*>1 Antwort möglich pro Patienten

† Übergewicht = BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>, Untergewicht = BMI < 18.5 kg/m<sup>2</sup>

HIV/AIDS = Humanes Immundefizienz-Virus/Akquiriertes Immun-Defizienz-Syndrom

<sup>a</sup> p Wert errechnet mit  $\chi^2$ -test, <sup>b</sup> p Wert errechnet mit dem exakten Test nach Fisher

**Tabelle 4: Binäre logistische Regression der Vorerkrankungen und Vormedikation**

Variablen	ITS-Aufnahme OR und 95% KI	Wald-Test Sign,	Tod OR und 95% KI	Wald- Test Sign,
<b>Vorerkrankungen</b>				
Hämatologisch/ Onkologisch	1,65 (1,02 – 2,65)	<b>0,040</b>	1,64 (0,83 -3,25)	0,153
Kardiovaskulär	2,32 (1,66 – 3,24)	<b>&lt;0,001</b>	3,74 (2,17 – 6,46)	<b>&lt;0,001</b>
Organtransplantation	1,00 (0,37 – 2,68)	0,996	1,65 (0,48 – 5,65)	0,422
Chronische Lungenerkrankung	1,53 (0,99 – 2,39)	0,055	1,10 (0,55 – 2,21)	0,793
Chronische Nierenerkrankung	1,72 (1,11 – 2,67)	<b>0,015</b>	2,19 (1,21 – 3,98)	<b>0,010</b>
Rheumatische Erkrankungen	2,36 (1,32 – 4,21)	<b>0,004</b>	0,71 (0,22 – 2,32)	0,567
Diabetes mellitus	2,06 (1,42 – 3,00)	<b>&lt;0,001</b>	2,08 (1,22 – 3,55)	<b>0,007</b>
Keine Vorerkrankungen	0,26 (0,15 – 0,44)	<b>&lt;0,001</b>	0,27 (0,11 – 0,62)	<b>0,002</b>
<b>Vormedikation</b>				
ACE-Hemmer	1,65 (1,11 – 2,49)	<b>0,015</b>	1,48 (0,81 – 2,70)	0,202
Sartane	2,01 (1,31 – 3,08)	<b>0,001</b>	1,58 (0,84 – 2,99)	0,157
Calcium-Antagonisten	2,20 (1,44 – 3,36)	<b>&lt;0,001</b>	1,31 (0,67 – 2,57)	0,437
Bronchospasmolytika	1,53 (0,89 – 2,62)	0,112	1,50 (0,69 – 3,27)	0,304
Betablocker	2,16 (1,51 – 3,07)	<b>&lt;0,001</b>	2,80 (1,69 – 4,64)	<b>&lt;0,001</b>
Diuretika	1,91 (1,30 – 2,81)	<b>0,001</b>	1,86 (1,06 – 3,25)	<b>0,029</b>
Statine	1,75 (1,18 – 2,58)	<b>0,005</b>	2,70 (1,59 – 4,57)	<b>&lt;0,001</b>
Kortikosteroide	1,63 (0,94 – 2,83)	0,085	0,96 (0,37 – 2,46)	0,925
Thrombozytenag- gregationshemmer	2,33 (1,57 – 3,46)	<b>&lt;0,001</b>	2,45 (1,41 – 4,26)	<b>0,002</b>
Immunsuppressiva	1,43 (0,73 – 2,80)	0,303	0,81 (0,40 – 3,28)	0,806
Opioide	1,95 (1,06 – 3,60)	<b>0,033</b>	2,85 (1,33 – 6,12)	<b>0,007</b>

## 4.2 Triage und Ankunft in der ZNA

Bezüglich der Ankunft in der ZNA zeigte sich, dass 51% der Patienten per Rettungsdienst oder Krankentransport in die Notaufnahme gebracht wurden. 39% der Patienten stellten sich fußläufig in der Notaufnahme vor. Bei 6% erfolgte eine Einweisung durch den Hausarzt und 3% der Patienten wurden aus einem anderen Krankenhaus verlegt. Bei der Triage wurden 4% der Kategorie 5, 39% der Kategorie 4, 38% der Kategorie 3, 14% der Kategorie 2 und 3% der Kategorie 1 zugeordnet.

Es zeigten sich deutliche Unterschiede zwischen NRG und HRG in der Triage (Tabelle 5). Patienten der HRG wurden vermehrt in die Kategorie 1 (1,3% vs. 4,5%,  $p = 0,005$ ) und Kategorie 2 (6,0% vs. 19,2,  $p = <0,001$ ) eingeteilt, wohingegen die Patienten der NRG signifikant häufiger der Kategorie 4 (46,3% vs. 33,5%,  $p = <0,001$ ) und Kategorie 5 (8,6% vs. 1,2%,  $p = <0,001$ ) zugeordnet wurden. Zudem stellte sich die NRG häufiger fußläufig in der ZNA vor (52,6% vs. 28,9%,  $p = <0,001$ ). Die HRG wiederum stellte sich häufiger per Rettungsdienst/Krankentransport (39,0% vs. 59,4%,  $p = <0,001$ ) und Verlegung aus einem anderen Krankenhaus (1,3% vs. 3,6%,  $p = 0,028$ ) in der ZNA vor. Die Variablen „Triage Kategorie 3“ (36,0% vs. 39,1%,  $p = 0,339$ ) und „Einweisung durch den Hausarzt“ (5,0% vs. 7,1%,  $p = 0,190$ ) waren nicht signifikant.

Die logistische Regressionsanalyse (Tabelle 6) zeigte, dass die Zuordnung in die Triage Kategorien 1 (OR = 3,59 u. 3,47) und 2 (OR = 3,44 u. 2,67) das Risiko für die Aufnahme auf die ITS und zu versterben erhöhte. Im Gegensatz dazu hatten Patienten, die der Kategorie 4 zugeordnet wurden, ein geringeres Risiko intensivstationär behandelt zu werden (OR = 0,34) und zu versterben (OR = 0,53). Das Ergebnis für die Zuordnung in die Triage Kategorie 5 war nicht signifikant. Patienten, die sich fußläufig in der ZNA vorstellten, hatten ein geringeres Risiko (OR = 0,56 u. 0,41) und Patienten, die sich per Rettungsdienst oder Krankentransport vorstellten, ein erhöhtes Risiko (OR = 1,41 u. 1,79) für beide Ereignisse. Das Ergebnis für die Variable „Verlegung aus einem anderen Krankenhaus“ war nicht signifikant.

**Tabelle 5: Unterschiede in Triage und Ankunft bei Initialvorstellung in der ZNA zwischen der NRG und HRG**

Variablen	NRG n = 397	HRG n = 532	p-Wert
<b>Triage, n (%)</b>			
Kategorie 1	5 (1,3)	24 (4,5)	<b>0,005</b>
Kategorie 2	24 (6,0)	102 (19,2)	<b>&lt;0,001</b>
Kategorie 3	143 (36,0)	208 (39,1)	0,339
Kategorie 4	184 (46,3)	178 (33,5)	<b>&lt;0,001</b>
Kategorie 5	34 (8,6)	6 (1,2)	<b>&lt;0,001</b>
Unbekannt	6 (1,5)	9 (1,7)	0,829
<b>Ankunft in der ZNA, n (%)*</b>			
Fußläufig	209 (52,6)	154 (28,9)	<b>&lt;0,001</b>
Per Rettungsdienst/Krankentransport	155 (39,0)	316 (59,4)	<b>&lt;0,001</b>
Einweisung durch den Hausarzt	20 (5,0)	38 (7,1)	0,190
Verlegung aus anderem Krankenhaus	5 (1,3)	19 (3,6)	<b>0,028</b>
Unbekannt	22 (5,5)	37 (7,0)	0,382

\*>1 Antwort möglich pro Patienten

p Wert errechnet mit  $\chi^2$ -test

**Tabelle 6: Binäre logistische Regression der Triage und Ankunft in der ZNA**

Variablen	ITS-Aufnahme OR und 95% KI	Wald-Test Signifikanz	Tod OR und 95% KI	Wald-Test Signifikanz
<b>Triage</b>				
Kategorie 1	3,59 (1,70 – 7,61)	<b>&lt;0,001</b>	3,47 (1,36 – 8,82)	<b>0,009</b>
Kategorie 2	3,44 (2,30 – 5,15)	<b>&lt;0,001</b>	2,67 (1,52 – 4,71)	<b>&lt;0,001</b>
Kategorie 4	0,34 (0,23 – 0,50)	<b>&lt;0,001</b>	0,53 (0,30 – 0,92)	<b>0,025</b>
Kategorie 5	0,00 (0,00 – 0,00)	0,998	0,00 (0,00 – 0,00)	0,998
<b>Ankunft</b>				
Fußläufig	0,56(0,39 – 0,80)	<b>0,001</b>	0,41 (0,28 – 0,74)	<b>0,003</b>
Rettungsdienst/ Krankentransport	1,41 (1,01 – 1,96)	<b>0,042</b>	1,79 (1,07 – 2,97)	<b>0,026</b>
Verlegung	2,15 (0,90 – 5,10)	0,084	1,82 (0,53 – 6,25)	0,344

### 4.3 Symptome und Vitalparameter

Die häufigsten Symptome (Tabelle 7) waren Husten (57%), Dyspnoe (40%), Fatigue (39%), Fieber (37%), Tachykardie (26%), Kopfschmerzen (23%) und Myalgie (21%). Weitere Symptome waren Brustschmerz (12%), Hypogeusie (15%), Hyposmie (10%) und Schüttelfrost (8%).

Fieber (29,7% vs. 42,3%,  $p < 0,001$ ) und Dyspnoe (28,2% vs. 49,2%,  $p < 0,001$ ) wurden häufiger in der HRG beobachtet, während Brustschmerzen (14,6% vs. 10,0%,  $p = < 0,001$ ), Hypogeusie (18,1% vs. 13,3%,  $p = 0,045$ ), Kopfschmerzen (31,2% vs. 17,7 %,  $p = < 0,001$ ) und Schwindel (6,0% vs. 2,3%,  $p = 0,021$ ) signifikant häufiger in der NRG auftraten. Bei den Symptomen Schüttelfrost (9,1% vs. 6,8%,  $p = 0,194$ ), Husten (58,7% vs. 56,2%,  $p = 0,448$ ), Hämoptysen (1,3% vs. 1,7%,  $p = 0,593$ ), Tachykardie (26,2% vs. 25,8%,  $p = 0,878$ ), Hypotension (1,5% vs. 2,4%,  $p = 0,321$ ), Hyposmie (11,3% vs. 8,6%,  $p = 0,173$ ) und Fatigue (38,8% vs. 39,3%,  $p = 0,878$ ) waren die Unterschiede zwischen NRG und HRG nicht signifikant.

In der logistischen Regression der Symptome (Tabelle 8) zeigte sich ein positiver Einfluss der Symptome Fieber (OR = 1,77) und Dyspnoe (OR = 1,66) auf die EW der Variable „ITS-Aufnahme“. Zudem hatte Dyspnoe mit einer OR von 2,32 einen positiven Einfluss auf die EW der Variable „Tod“. Cephalgie (OR = 0,35) wies für die EW der Variable „Tod“ einen negativen Einfluss auf. Die Werte für die Symptome Brustschmerz, Hypogeusie, Myalgie und Schwindel waren nicht signifikant.

Entsprechend der signifikant höheren Rate an Fieber und Dyspnoe hatten die Patienten in der HRG eine höhere Körpertemperatur (37,1°C vs. 37,3°C,  $p = 0,001$ ), eine höhere Atemfrequenz (16/min vs. 19/min,  $p = < 0,001$ ) und eine niedrigere periphere kapillare Sauerstoffsättigung (98% vs. 95%,  $p = < 0,001$ ) (Tabelle 9). Die Patienten der HRG hatten einen niedrigeren diastolischen Blutdruck (IQA 74 – 89 mmHg vs. 70 – 87 mmHg,  $p = 0,012$ ). Bezüglich der Herzfrequenz (89/min vs. 90/min,  $p = 0,161$ ) und des systolischen Blutdruckes (130 mmHg vs. 133 mmHg,  $p = 0,096$ ) unterschieden sich NRG und HRG nicht signifikant.

In der logistischen Regression der Vitalwerte (Abbildung 7) zeigte sich, dass ein Abfall des diastolischen Druckes (OR = 0,98 u. 0,96) und der Sauerstoffsättigung (OR = 0,91 u. 0,92) das Risiko, auf die ITS aufgenommen zu werden oder zu versterben, erhöhte. Ein Anstieg der Temperatur (OR = 1,20) und der Atemfrequenz (OR = 1,06) erhöhte ebenfalls das Risiko auf eine ITS aufgenommen zu werden.

**Tabelle 7: Unterschiede in Symptomen bei Initialvorstellung in der ZNA zwischen NRG und HRG**

Variablen	NRG n = 397	HRG n = 532	p-Wert
<b>Symptome bei Vorstellung in der ZNA, n (%)*</b>			
Fieber	118 (29,7)	225 (42,3)	<b>&lt;0,001</b>
Schüttelfrost	36 (9,1)	36 (6,8)	0,194
Dyspnoe	112 (28,2)	262 (49,2)	<b>&lt;0,001</b>
Husten	233 (58,7)	299 (56,2)	0,448
Hämoptysen	5 (1,3)	9 (1,7)	0,593
Tachykardie	104 (26,2)	137 (25,8)	0,878
Hypotension	6 (1,5)	13 (2,4)	0,321
Brustschmerz	58 (14,6)	53 (10,0)	<b>0,031</b>
Hypogeusie	72 (18,1)	71 (13,3)	<b>0,045</b>
Hyposmie	45 (11,3)	46 (8,6)	0,173
Myalgie	99 (24,9)	99 (18,6)	<b>0,020</b>
Fatigue	154 (38,8)	209 (39,3)	0,878
Cephalgie	124 (31,2)	94 (17,7)	<b>&lt;0,001</b>
Schwindel	24 (6,0)	12 (2,3)	<b>0,021</b>

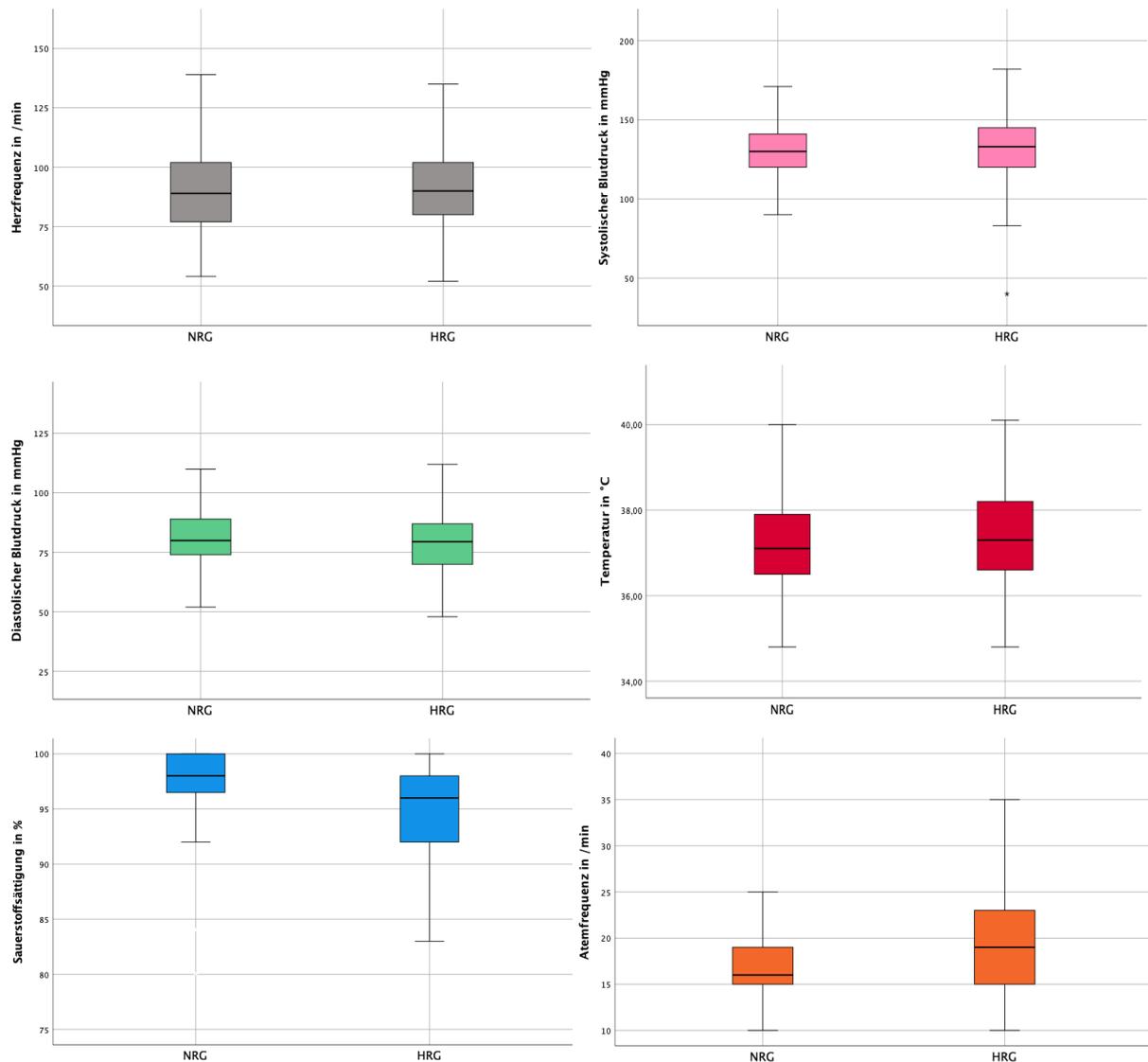
Hypotension = MAP < 70 mmHg, IQA = Interquartilsabstand

\*>1 Antwort möglich pro Patienten

p Wert errechnet mit  $\chi^2$ -test

**Tabelle 8: Binäre logistische Regression der Symptome**

Variablen	ITS-Aufnahme OR und 95% KI	Wald-Test Signifikanz	Tod OR und 95% KI	Wald-Test Signifikanz
<b>Symptome</b>				
Fieber	1,77 (1,28 – 2,47)	<b>&lt;0,001</b>	1,63 (0,99 – 2,66)	0,053
Dyspnoe	1,66 (1,20 – 2,30)	<b>0,002</b>	2,32 (1,41 – 3,82)	<b>&lt;0,001</b>
Brustschmerz	0,98 (0,59 – 1,62)	0,921	0,56 (0,22 – 1,41)	0,217
Hypogeusie	0,92 (0,58 – 1,46)	0,720	0,60 (0,27 – 1,34)	0,214
Myalgie	0,88 (0,58 – 1,32)	0,522	0,94 (0,51 – 1,72)	0,829
Cephalgie	0,66 (0,44 – 1,00)	0,051	0,35 (0,16 – 0,77)	<b>0,009</b>
Schwindel	0,37 (0,11 – 1,22)	0,102	0,00 (0,00 – 0,00)	0,998



**Abbildung 6: Unterschiede in Vitalzeichen bei Initialvorstellung in der ZNA zwischen NRG und HRG (eigene Darstellung).** Herzfrequenz (n/min, nmiss = 99) 89 (77 – 102) vs. 90 (80 – 102),  $p = 0,161$ ; Systolischer Blutdruck (mmHg, nmiss = 62) 130 (120 – 142) vs. 133 (120 – 145),  $p = 0,096$ ; Diastolischer Blutdruck (mmHg, nmiss = 63) 80 (74 – 89) vs. 80 (70 – 87),  $p = \mathbf{0,012}$ ; Temperatur ( $^{\circ}\text{C}$ , nmiss = 55) 37,1 (36,5 – 37,9) vs. 37,3 (36,6–38,2),  $p = \mathbf{0,001}$ ; Sauerstoffsättigung (% , nmiss = 47) 98 (96 – 100) vs. 95 (92 – 98),  $p = \mathbf{<0,001}$ ; Atemfrequenz (/min, nmiss = 294) 16 (15 – 20) vs. 19 (15 – 24),  $p = \mathbf{<0,001}$ ; p Wert errechnet mit Mann-Whitney U Test.

**Tabelle 9: Binäre logistische Regression der Vitalwerte**

Variablen	ITS-Aufnahme OR und 95% KI	Wald-Test Signifikanz	Tod OR und 95% KI	Wald-Test Signifikanz
<b>Vitalwerte</b>				
Diastolischer Blutdruck	0,98 (0,97 – 1,00)	<b>0,020</b>	0,96 (0,94 – 0,98)	<b>&lt;0,001</b>
Temperatur	1,20 (1,03 – 1,41)	<b>0,023</b>	1,02 (0,96 – 1,07)	0,609
Atemfrequenz	1,06 (1,03 – 1,08)	<b>&lt;0,001</b>	1,02 (0,98 – 1,05)	0,386
Sauerstoffsättigung	0,91 (0,88 – 0,94)	<b>&lt;0,001</b>	0,92 (0,89 – 0,95)	<b>&lt;0,001</b>

#### 4.4 Laborchemische Ergebnisse

Die Patienten in der HRG wiesen im Vergleich zur NRG eine höhere Leukozytenzahl (5,7 vs. 6,4 x10<sup>9</sup>/ml, p = 0,003) und niedrigere Hämoglobinwerte (13,6 vs. 13,2 g/dl, p = <0,001) auf. Die Lymphozytenzahl war aber in der HRG signifikant niedriger als in der NRG (1,0 vs. 0,8 x10<sup>9</sup>/ml, p = 0,005). Darüber hinaus wiesen die Patienten in der HRG signifikant höhere Werte des CRP (1,2 vs. 5,7 mg/dL, p = <0,001), des Prokalzitonins (PCT, 0,095 vs. 0,1 µg/L, p = <0,001), der LDH (247 vs. 326 U/l, p = <0,001) und des Akutphasenproteins Ferritin (155 vs. 465 µg/L, p = <0,001) auf. Weitere erhöhte Laborparameter in der HRG waren D-Dimer (0,16 vs. 0,58 mg/l, p = <0,001) und erhöhte Leberwerte wie die Alanin-Aminotransferase (ALT, 23 vs. 27 U/l, p = 0,014), die Aspartat-Aminotransferase (AST, 34,5 vs. 48 U/l, p = <0,001) und das Gesamtbilirubin (0,4 vs. 0,5 mg/dL, p = <0,001). Die Werte für das Gesamtprotein (74 vs. 69 mg/dL, p = <0,001) und das Serumnatrium (139 vs. 137 mmol/L, p = <0,001) waren in der HRG niedriger, während das Serumkreatinin in der HRG höher war als in der NRG (0,9 vs. 1,0 mg/dl, p = <0,001). Die Thrombozytenzahl (198 vs. 191 x10<sup>9</sup>/mL, p = 0,181) und das Serumkalium (3,9 vs. 4,0 mmol/L, p = 0,250) der beiden Gruppen unterschieden sich nicht signifikant.

In der Regressionsanalyse (Tabelle 12) zeigte sich bezüglich der abhängigen Variable „ITS-Aufnahme“ ein positiver Einfluss auf die EW durch den Anstieg des CRP (OR = 1,021), der LDH (OR = 1,002), des Ferritins (OR = 1,0002) und der AST (OR = 1,005). Bezogen auf die abhängige Variable „Tod“ zeigte sich ein positiver Einfluss auf die EW durch den Anstieg des CRP (OR = 1,014) und den Abfall des Hämoglobins (OR = 0,847) und des Gesamtproteins (OR = 0,885). Die Ergebnisse der weiteren Variablen waren nicht signifikant.

**Tabelle 10: Unterschiede in laborchemischen Ergebnissen bei Initialvorstellung in der ZNA zwischen NRG und HRG**

<b>Variablen</b>	<b>NRG n = 397</b>	<b>HRG n = 532</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Laborchemische Ergebnisse bei Vorstellung in der ZNA, Median (IQA)</b>			
Leukozytenzahl ( $\times 10^9/\text{mL}$ , nmiss = 128)	5,7 (4,5 – 7,7)	6,4 (4,7 - 8,8)	<b>0,003</b>
Lymphozytenzahl ( $\times 10^9/\text{mL}$ , nmiss = 328)	1,0 (0,4 – 1,5)	0,8 (0,5 - 1,2)	<b>0,005</b>
Thrombozytenzahl ( $\times 10^9/\text{mL}$ , nmiss = 142)	198 (154 – 258)	191 (144-248)	0,181
Hämoglobin (g/dL, nmiss = 169)	13,6 (13 – 15)	13,2 (12 - 14)	<b>&lt;0,001</b>
C-reaktives Protein (mg/dL, nmiss = 114)	1,2 (0,5 – 4,5)	5,7(2,5 – 12,4)	<b>&lt;0,001</b>
Prokalzitonin ( $\mu\text{g/L}$ , nmiss = 262)	0,095 (0,03-0,12)	0,1 (0,06 – 0,25)	<b>&lt;0,001</b>
Laktatdehydrogenase (U/L, nmiss = 195)	247 (196 – 312)	326 (246 -428)	<b>&lt;0,001</b>
D-Dimer (mg/L, nmiss = 386)	0,16 (0,0 – 0,5)	0,58 (0,0 -1,5)	<b>&lt;0,001</b>
Ferritin ( $\mu\text{g/L}$ , nmiss = 399)	155 (26 – 514)	465 (94-1118)	<b>&lt;0,001</b>
Alanin-Aminotransferase (U/L, nmiss = 212)	23 (13,5 – 38)	27 (16 – 45)	<b>0,014</b>
Aspartat-Aminotransferase (U/L, nmiss = 514)	34,5 (24 – 48)	48 (33 – 69)	<b>&lt;0,001</b>
Gesamtbilirubin (mg/dL, nmiss = 267)	0,4 (0,2 – 0,6)	0,5 (0,3 – 0,7)	<b>&lt;0,001</b>
Gesamtprotein (mg/dL, nmiss = 621)	74 (69 – 78)	69 (65 – 74)	<b>&lt;0,001</b>
Kreatinin (mg/dL, nmiss = 128)	0,9 (0,7 – 1,1)	1,0 (0,8 – 1,4)	<b>&lt;0,001</b>
Serumnatrium (mmol/L, nmiss = 175)	139 (136 – 141)	137 (134-140)	<b>&lt;0,001</b>
Serumkalium (mmol/L, nmiss =175)	3,9 (3,7 - 4,2)	4,0 (3,7 - 4,4)	0,250

IQA = Interquartilsabstand

p Wert errechnet mit Mann-Whitney U Test

**Tabelle 11: Binäre logistische Regression der laborchemischen Ergebnisse**

Variablen	ITS-Aufnahme OR und 95% KI	Wald- Test Sign,	Tod OR und 95% KI	Wald- Test Sign,
<b>Symptome</b>				
Leukozyten	1,02 (0,99 – 1,05)	0,231	1,01 (0,98 – 1,05)	0,449
Lymphozyten	0,90 (0,74 – 1,09)	0,281	0,97 (0,77 – 1,2)	0,763
Hämoglobin	0,93 (0,87 – 1,00)	0,051	0,847 (0,773 – 0,927)	<b>&lt;0,001</b>
CRP	1,021 (1,005 – 1,037)	<b>0,011</b>	1,014 (1,000 – 1,029)	<b>0,043</b>
PCT	1,05 (0,99 – 1,12)	0,102	1,05 (0,99 – 1,10)	0,098
LDH	1,002 (1,001 – 1,002)	<b>&lt;0,001</b>	1,00 (1,00 – 1,00)	0,152
D-Dimere	1,01 (0,99 – 1,03)	0,927	1,01 (0,99 – 1,03)	0,323
Ferritin	1,0002 (1,0001 – 1,0004)	<b>0,006</b>	1,00 (1,00 – 1,00)	0,976
ALT	1,00 (1,00 – 1,00)	0,166	1,00 (0,99 – 1,00)	0,234
AST	1,005 (1,001 – 1,009)	<b>0,011</b>	1,00 (1,00 – 1,00)	0,996
Gesamtbilirubin	1,00 (0,94 – 1,05)	0,991	0,84 (0,46 – 1,57)	0,583
Gesamtprotein	0,98 (0,94 – 1,01)	0,200	0,885 (0,834 – 0,939)	<b>&lt;0,001</b>
Kreatinin	1,03 (0,99 – 1,07)	0,138	1,01 (0,96 – 1,06)	0,726
Serumnatrium	1,00 (0,99 – 1,01)	0,573	1,00 (0,99 – 1,02)	0,667

#### 4.5 Computertomografie

Bei 37% der Patienten wurde initial ein Thorax-CT durchgeführt. Die häufigsten Befunde waren Milchglasinfiltrate (30%), Konsolidierungen (21%), das „crazy paving“ Muster (10%), multiple (17%) und periphere Läsionen (18%).

In der Thorax-CT, die in der HRG wesentlich häufiger als in der NRG durchgeführt wurde (16,6% vs. 52,3%,  $p = <0,001$ ), zeigten sich in der HRG signifikant häufiger Milchglasinfiltrate (51,5% vs. 86,7%,  $p = <0,001$ ), Konsolidierungen (36,4% vs. 61,9%,  $p = 0,018$ ) und das „crazy paving“-Muster (13,6% vs. 31,7%,  $p = 0,024$ ). Bezüglich folgender Befunde gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen NRG und HRG: singuläre Infiltrate (3,0% vs. 3,2%,  $p = 0,877$ ), multiple Infiltrate (37,9% vs. 48,2%,  $p = 0,730$ ), periphere Infiltrate (36,4% vs. 50,7%,  $p = 0,362$ ), zentrale Infiltrate (6,1% vs. 5,4%,  $p = 0,585$ ), retikuläres Muster (1,5% vs. 4,7%,  $p = 0,337$ ), positives Bronchopneumogramm (10,6% vs. 8,3%,  $p = 0,291$ ) und Pleuraerguss (6,1% vs. 10,8%,  $p = 0,436$ ) (Tabelle 13).

In der logistischen Regression der CT-Befunde (Tabelle 14) zeigte sich, dass das Vorhandensein von Milchglasinfiltraten (OR = 2,15), Konsolidierungen (OR = 2,98) und „crazy paving“ Mustern (OR = 2,50) einen positiven Einfluss auf das Ereignis „ITS-Aufnahme“ hatten. Die Ergebnisse bezüglich der abhängigen Variable „Tod“ waren nicht signifikant.

**Tabelle 12: Unterschiede im Thorax-CT bei Initialvorstellung in der ZNA zwischen NRG und HRG**

Variablen	NRG n = 397	HRG n = 532	p-Wert
<b>Thorax-CT, n (%)*</b>	66 (16,6)	278 (52,3)	<b>&lt;0,001</b>
Singuläres Infiltrat	2 (3,0)	9 (3,2)	0,877
Multiple Infiltrate	25 (37,9)	134 (48,2)	0,730
Periphere Infiltrate	24 (36,4)	141 (50,7)	0,362
Zentrales Infiltrat	4 (6,1)	15 (5,4)	0,585
Milchglasinfiltrate	34 (51,5)	241 (86,7)	<b>&lt;0,001</b>
Konsolidierungen	24 (36,4)	172 (61,9)	<b>0,018</b>
Crazy paving	9 (13,6)	88 (31,7)	<b>0,024</b>
Retikuläres Muster	1 (1,5)	13 (4,7)	0,337
Positives Bronchopneumogramm	7 (10,6)	23 (8,3)	0,291
Pleuraerguss	4 (6,1)	30 (10,8)	0,436

\*>1 Antwort möglich pro Patienten

p Wert errechnet mit  $\chi^2$ -test

**Tabelle 13: Binäre logistische Regression der CT-Befunde**

Variablen	ITS-Aufnahme OR und 95% KI	Wald-Test Signifikanz	Tod OR und 95% KI	Wald-Test Signifikanz
<b>Thorax-CT</b>				
Milchglasinfiltrate	2,15 (1,20 – 3,87)	<b>0,011</b>	1,40 (0,65 – 3,02)	0,392
Konsolidierungen	2,98 (1,85 – 4,82)	<b>&lt;0,001</b>	1,50 (0,81 – 2,80)	0,199
Crazy paving	2,50 (1,54 – 4,05)	<b>&lt;0,001</b>	0,75 (0,37 – 1,53)	0,425

## 5. Diskussion

Im Folgenden werden die Ergebnisse unter Bezugnahme der Literatur und theoretischen Überlegungen diskutiert. Ziel dieser Arbeit ist die Identifikation von Prädiktoren für einen schweren Krankheitsverlauf und die Mortalität bei SARS-CoV-2 Infektion. Es werden alle Variablen berücksichtigt, die im Vergleich zwischen der NRG und HRG signifikante Unterschiede aufwiesen. Die zugrunde liegenden Daten für diese Arbeit stammen aus dem Zeitraum von 01.03.2020 bis 28.02.2021. Während dieses Zeitraums waren die vorherrschenden Virusvarianten die nach der WHO als VOC eingestuft Varianten Alpha (B.1.1.7), Beta (B.1.351) und Gamma (P.1). Seit Ende 2021 ist die vorherrschende Virusvariante die Omikron-Variante (B.1.1.529).

### 5.1 Biographisches Alter

In der Literatur wird häufig ein deutlicher Zusammenhang zwischen hohem Alter und schwerem Krankheitsverlauf bei einer SARS-CoV-2 Infektion beschrieben. Marin et al. berichten in ihrem Review, dass ein hohes Alter ein wichtiger Prädiktor für einen schweren Krankheitsverlauf bei SARS-CoV-2 Infektion ist. Als Beispiel führen sie an, dass am 16.03.2020 in den USA 62% der hospitalisierten Patienten über 55 Jahre alt waren. Zusätzlich erwähnen sie eine retrospektive Kohortenstudie mit 1591 Patienten aus Italien, bei der das Medianalter der Patienten 63 Jahre betrug.<sup>23</sup> Gao et al. berichten ebenfalls in ihrem Review, dass ein hohes Alter ein Risikofaktor für schwere Krankheitsverläufe ist. Das Medianalter der Patienten, die auf die ITS aufgenommen wurden, war deutlich höher als das Medianalter der Patienten, die keine intensivstationäre Behandlung benötigten (66 Jahre vs. 51 Jahre).<sup>52</sup> Cueto-Mazano et al. führten eine Kohortenstudie mit 1010 Patienten durch, die sich in der Notaufnahme mit SARS-CoV-2 Infektion vorgestellt hatten. Die Patienten wurden in Überlebende und Nicht-Überlebende unterteilt. Nicht-Überlebende waren signifikant älter als die Überlebenden (65,0 vs. 54,5,  $p = <0,0001$ ).<sup>53</sup> Mögliche Erklärungsansätze sind, dass ein höheres Alter mit mehr Komorbiditäten, einer schwächeren Immunabwehr und einer höheren Wahrscheinlichkeit für eine dysregulierte Immunantwort mit Hyperinflammation einhergeht.<sup>52,54</sup>

Die Ergebnisse dieser Arbeit bestätigen, dass ein Alter  $\geq 65$  Jahren ein Prädiktor für einen schweren Krankheitsverlauf bei SARS-CoV-2 Infektion ist. Einerseits waren die Patienten mit einem Alter  $\geq 65$  Jahren häufiger in der HRG vertreten. Andererseits erhöhte ein Alter  $\geq 65$  Jahren signifikant das Risiko, auf die ITS aufgenommen zu werden und zu versterben. Ein Alter  $\leq 49$  Jahre war wiederum häufiger in der NRG vertreten und verringerte das Risiko einer Aufnahme auf die ITS und zu versterben. Das nicht signifikante Ergebnis bei der Altersgruppe  $\geq 90$  Jahren könnte auf die geringe Gesamtzahl ( $n = 19$ ) der Patienten  $\geq 90$  Jahren

zurückzuführen sein. Zusammenfassend kann daher angenommen werden, dass ein Alter  $\geq$  65 Jahren ein unabhängiger Risikofaktor für eine kritische SARS-CoV-2 Infektion darstellt.

## 5.2 Männliches Geschlecht

Nach dem aktuellen Forschungsstand kann das männliche Geschlecht als ein Prädiktor für schwere Krankheitsverläufe bei SARS-CoV-2 Infektionen betrachtet werden. Eine Analyse von Patientendaten aus Italien, Spanien, der Schweiz, Belgien und Norwegen zeigt, dass die Mortalität der männlichen Patienten höher war als bei weiblichen Patienten.<sup>55</sup> Marin et al. und Gao et al. kommen ebenfalls zu dem Ergebnis, dass männliche Patienten häufiger einen schweren Krankheitsverlauf erleiden als weibliche Patienten.<sup>23,52</sup> Cueto-Manzano et al. berichten jedoch, dass es bezüglich des Geschlechtes keinen signifikanten Unterschied zwischen Überlebenden und Nicht-Überlebenden gab.<sup>53</sup> Das biologische Geschlecht beeinflusst die angeborene und adaptive Immunreaktion auf Antigene und führt so zu Unterschieden bei der Reaktion auf Infektionen. Das ist zum Teil auf unterschiedliche Konzentrationen an Sexualsteroiden wie Östrogenen, Gestagenen und Androgenen zurückzuführen. Zum Beispiel wird ACE-2, das als Eintrittsrezeptor für SARS-CoV-2 dient, durch Östrogene herunterreguliert. Da Männer einen geringeren Östrogenspiegel haben als Frauen, resultiert eine höhere Expression von ACE-2, was die höhere Rate an schweren Krankheitsverläufen bei Männern erklären könnte.<sup>55</sup>

Passend zu den oben beschriebenen europäischen Daten deuten diese aus Deutschland stammenden Ergebnisse ebenfalls darauf hin, dass das männliche Geschlecht ein Prädiktor für einen schweren Krankheitsverlauf ist, da männliche Patienten häufiger in der HRG vertreten waren. In der Regressionsanalyse ergaben sich jedoch keine signifikanten Ergebnisse in Bezug auf die Ereignisse „ITS-Aufnahme“ und „Tod“. Dieser Unterschied lässt sich darauf zurückzuführen, dass die Kriterien für die Zuweisung zur HRG nicht nur die Aufnahme auf die ITS und den Tod umfassten, sondern auch andere Kriterien wie die Wiedervorstellung nach Entlassung aus der ZNA und die Aufnahme auf eine Normalstation  $\geq$  3 Tage. Somit konnte das männliche Geschlecht zwar als Prädiktor für einen schweren Krankheitsverlauf identifiziert werden, aber im Gegensatz zu dem Prädiktor „Alter“ konnte kein Zusammenhang zwischen dem männlichen Geschlecht und kritischen Verläufen wie der Aufnahme auf die ITS und den Tod nachgewiesen werden. Dies deckt sich aber mit den Ergebnissen von Cueto-Manzano et al., die ebenfalls keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem männlichen Geschlecht und der Mortalität feststellten.

### 5.3 Vorerkrankungen

Marin et al. und Gao et al. stellten einen Zusammenhang zwischen hämato-onkologischen Vorerkrankungen und einem schweren Krankheitsverlauf bei SARS-CoV-2 Infektionen fest. Sie führen eine Analyse aus Wuhan, China, mit 13077 Patienten an, bei der Patienten mit onkologischen Vorerkrankungen, insbesondere in fortgeschrittenen Stadien, ein höheres Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf hatten im Vergleich zu Patienten ohne Vorerkrankungen (OR 3,61, KI: 2,59 – 5,04,  $p = <0,001$ ). Laut Marin et al. waren hämatologische Erkrankungen wie Anämie und die Sichelzellenkrankheit mit schlechteren Prognosen für den Krankheitsverlauf assoziiert.<sup>23,52</sup> Eine mögliche Erklärung dafür ist, dass Patienten mit hämato-onkologischen Vorerkrankungen aufgrund eines geschwächten Immunsystems anfälliger für eine SARS-CoV-2 Infektion sind. Im Rahmen einer onkologischen Erkrankung kann das Wachstum und die Proliferation von Immunzellen durch die Malignität des Tumors und die Chemotherapie geschwächt werden. Diese Immunsuppression führt zu einer höheren Infektionsrate bei onkologischen Patienten. Zum anderen entwickeln onkologische Patienten häufiger schwere Krankheitsverläufe bei SARS-CoV-2 Infektion.<sup>56</sup> Die Ergebnisse dieser Studie belegen ebenfalls, dass eine vorbestehende hämato-onkologische Erkrankung aufgrund des höheren Vorkommens hämato-onkologischer Erkrankungen bei den HRG-Patienten ein Prädiktor für einen schweren Krankheitsverlauf bei einer SARS-CoV-2-Infektion ist. Darüber hinaus hatten Patienten mit hämato-onkologischer Erkrankung ein höheres Risiko für eine Aufnahme auf die ITS. Ein signifikanter Einfluss auf die Sterblichkeit konnte jedoch nicht nachgewiesen werden.

Marin et al. und Gao et al. haben festgestellt, dass kardiovaskuläre Erkrankungen und schwere Krankheitsverläufe bei SARS-CoV-2 Infektion in einem deutlichen Zusammenhang stehen. Arterielle Hypertonie ist die am häufigsten berichtete kardiovaskuläre Erkrankung. Die Prävalenz der arteriellen Hypertonie war signifikant höher bei Patienten, die intensivstationär aufgenommen wurden, als bei Patienten, die keine intensivstationäre Behandlung benötigten (58,3% vs. 21,6%,  $p < 0,001$ ).<sup>23,52</sup> Auch Cueto-Manzano et al. fanden heraus, dass eine kardiovaskuläre Erkrankung ein Prädiktor für schwere Krankheitsverläufe ist.<sup>53</sup> Zum einen ist dies durch die hohe Prävalenz an kardiovaskulären Erkrankungen bei älteren Patienten zu erklären, die wie oben beschrieben häufiger einen schweren Krankheitsverlauf erleiden. Zum anderen wird angenommen, dass kardiovaskuläre Erkrankungen wie die arterielle Hypertonie und die koronare Herzerkrankung die Lungenfunktion und die Sauerstoffaufnahme beeinträchtigen können. Ein weiterer Erklärungsansatz ist eine höhere Expression von ACE-2 bei kardiovaskulär vorerkrankten Patienten.<sup>56</sup> Eine kardiovaskuläre Vorerkrankung ist laut den Ergebnissen dieser Arbeit und in Zusammenschau mit dem aktuellen Forschungsstand ein wichtiger Prädiktor für eine schwere SARS-CoV-2 Infektion. Sowohl in der deskriptiven

Analyse als auch in der Regressionsanalyse wurde dieser Zusammenhang nachgewiesen. Führend waren wie in der Literatur die arterielle Hypertonie, gefolgt von der KHK, Herzinsuffizienz und Herzrhythmusstörungen. Vorbestehende kardiovaskuläre Erkrankungen traten in der HRG wesentlich häufiger auf, und diese Erkrankungen erhöhten auch die Wahrscheinlichkeit, dass Patienten auf die ITS aufgenommen wurden oder verstarben, erheblich. Von allen Vorerkrankungen hatten kardiovaskuläre Erkrankungen den größten Einfluss (OR = 3,74) auf die Mortalität.

Der aktuelle Forschungsstand legt nahe, dass Patienten mit einer soliden Organtransplantation in der Vorgeschichte ein erhöhtes Risiko für Komplikationen bei einer SARS-CoV-2-Infektion haben könnten.<sup>23</sup> Pereira et al. kommen zu ähnlichen Ergebnissen. Sie stellen fest, dass Patienten, die eine solide Organtransplantation erhalten hatten, häufiger einen schwereren SARS-CoV-2 Krankheitsverlauf und eine höhere Sterblichkeit aufwiesen als Patienten ohne Organtransplantation. Dies ist teilweise auf die medikamentöse Immunsuppression bei Organempfängern zurückzuführen, die die Immunantwort auf SARS-CoV-2 reduziert und zu einer fehlregulierten immunologischen Reaktion führen könnte.<sup>57</sup> Nach den Erkenntnissen dieser Studie und dem aktuellen Forschungsstand kommt es bei Empfängern von soliden Organtransplantaten häufiger zu einem schwereren SARS-CoV-2 Krankheitsverlauf. Die Patienten der HRG wiesen signifikant häufiger eine solide Organtransplantation in ihrer Vorgeschichte auf als Patienten der NRG. Es gab jedoch kein erhöhtes Risiko für die Aufnahme auf die ITS oder für den Tod der Patienten. Wie beim Prädiktor „männliches Geschlecht“ konnte ein signifikanter Einfluss auf kritische Verläufe nicht nachgewiesen werden. Im Allgemeinen war aber die Anzahl der Patienten mit solider Organtransplantation in der Gesamtpopulation gering (n = 26).

Cueto-Manzano et al. berichten, dass Patienten, die die SARS-CoV-2 Infektion nicht überlebten, häufiger an chronischen Lungenerkrankungen vorerkrankt waren.<sup>53</sup> Marin et al. und Gao et al. stellten ebenfalls fest, dass eine chronische Lungenerkrankung ein Prädiktor für einen schweren Krankheitsverlauf bei SARS-CoV-2 Infektion ist. Besonders die COPD soll einen prädiktiven Einfluss auf die Sterblichkeit haben. Außerdem mussten Patienten mit COPD häufiger auf die ITS aufgenommen und beatmet werden. Weitere Lungenerkrankungen, die im Zusammenhang mit schweren Krankheitsverläufen stehen, sind die interstitiellen Lungenerkrankungen und Asthma bronchiale. Die Daten aus den Übersichtsarbeiten weisen jedoch nicht auf ein höheres Risiko für eine Aufnahme auf die ITS und eine Notwendigkeit einer maschinellen Beatmung bei Patienten mit Asthma bronchiale hin. Da das respiratorische System das primäre Ziel einer SARS-CoV-2-Infektion ist, ist es naheliegend, dass chronische Lungenerkrankungen einen Einfluss darauf haben, wie sich die Krankheit entwickelt.

Außerdem wird angenommen, dass die ACE-2-Expression bei COPD-Patienten höher ist und dass die eingeschränkte Lungenfunktion die Entwicklung von ARDS begünstigt.<sup>23,52</sup> Passend zu den Ergebnissen der Literatur hatten Patienten der HRG häufiger chronische Lungenerkrankungen als Patienten der NRG. Es konnte nicht nachgewiesen werden, dass chronische Lungenerkrankungen das Risiko für eine Aufnahme auf die ITS und den Tod erhöhen. Ähnlich wie in der Literatur beschrieben, war die COPD signifikant häufiger in der HRG vertreten, wohingegen der Unterschied bei Asthma bronchiale zwischen den beiden Untersuchungsgruppen nicht signifikant war.

Gao et al. berichten, dass Patienten mit chronischen Nierenerkrankungen häufiger eine schwere SARS-CoV-2 Infektion erleiden.<sup>52</sup> Nicht-Überlebende hatten in der Studie von Cueto-Manzano et al. häufiger chronische Nierenerkrankungen als Überlebende.<sup>53</sup> Aus einer multizentrischen Registerstudie aus Deutschland mit 2817 Patienten mit SARS-CoV-2 Infektion geht hervor, dass Patienten mit chronischen Nierenerkrankungen eine höhere Mortalität (über 30%) gegenüber Patienten ohne chronische Nierenerkrankungen aufwiesen.<sup>58</sup> Da SARS-CoV-2 auch die Nieren befällt und vorgeschädigte Nieren mit eingeschränkter Funktion anfälliger für SARS-CoV-2 sind, können chronische Nierenerkrankungen den Krankheitsverlauf bei SARS-CoV-2-Infektionen beeinflussen. Des Weiteren haben Patienten mit chronischer Nierenerkrankung häufig zusätzliche Risikofaktoren wie ein fortgeschrittenes Alter, kardiovaskuläre Erkrankungen und Diabetes mellitus, die das Gesamtrisiko für einen schweren Krankheitsverlauf erhöhen.<sup>52</sup> Die Ergebnisse dieser Studie stützen die Annahme, dass chronische Nierenerkrankungen eine signifikante Rolle bei der Vorhersage eines schweren Krankheitsverlaufs bei SARS-CoV-2-Infektionen spielen. Sowohl die deskriptive Analyse als auch die Regressionsanalyse ergaben, dass das Vorliegen einer chronischen Nierenerkrankung das Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf, die Aufnahme auf die ITS und den Tod deutlich erhöht.

Rheumatische Erkrankungen wie rheumatoide Arthritis, Psoriasis und systemischer Lupus erythematodes können laut der Literatur einen Einfluss auf die Entwicklung schwere Krankheitsverläufe bei SARS-CoV-2 Infektion haben. Als Gründe werden die Aktivität der Erkrankung, Komorbiditäten und die immunsuppressive Therapie bei Patienten mit rheumatischen Erkrankungen genannt. Conway et al. kommen in ihrem Review zu dem Ergebnis, dass Patienten mit rheumatischen Erkrankungen gegenüber Patienten ohne rheumatische Erkrankungen eine höhere Mortalität aufwiesen. Gleichzeitig betonen sie, dass einige untersuchte Studien diesen Zusammenhang nicht beobachtet haben. Als Gründe dafür werden die Heterogenität der rheumatischen Erkrankungen und das Fehlen der Berücksichtigung von Krankheitsaktivität und Therapie in vielen Studien genannt.<sup>59</sup> In dieser

Arbeit zeigte sich wie in der Literatur, dass eine rheumatische Erkrankung ein Prädiktor für einen schweren Krankheitsverlauf bei SARS-CoV-2 Infektion ist, da zum einen die HRG häufiger rheumatische Vorerkrankungen hatten und zum anderen die Patienten mit rheumatischen Erkrankungen ein signifikant höheres Risiko für die Aufnahme auf eine ITS hatten. Gegenüber den Ergebnissen von Conway et al. konnte kein signifikanter Einfluss auf die Mortalität nachgewiesen werden. Dies könnte auch auf die Heterogenität und unterschiedliche Aktivität der rheumatischen Erkrankungen zurückzuführen sein.

Laut dem Forschungsstand ist Diabetes mellitus ein wichtiger Prädiktor für einen schweren Krankheitsverlauf einer SARS-CoV-2 Infektion. Nicht-Überlebende wiesen in der Studie von Cueto-Manzano et al. häufiger Diabetes mellitus als Komorbidität auf. Gao et al. kamen zu dem Ergebnis, dass Patienten mit Diabetes ein deutlich höheres Risiko (OR = 2,96; 95% KI = 2,31 – 3,79) für eine schwere SARS-CoV-2 Infektion, eine Aufnahme auf die ITS und den Tod hatten. Die Autoren der Studie betonen, dass Patienten mit erhöhtem Blutzuckerwert bei ihrer Krankenhausaufnahme eine schlechtere Prognose aufwiesen. Dies könnte auf eine verstärkte Anwesenheit von ACE-2 in den Lungen und anderen Organen sowie auf eine höhere Prävalenz von Adipositas bei Menschen mit Typ-2-Diabetes zurückzuführen sein. Darüber hinaus kann Diabetes mellitus das Immunsystem beeinträchtigen und ist mit zahlreichen weiteren Risikofaktoren wie höherem Alter, kardiovaskulären Erkrankungen und chronischen Nierenerkrankungen assoziiert.<sup>52,56</sup> Die Ergebnisse dieser Arbeit bestätigen ebenfalls, dass Diabetes mellitus ein wichtiger Prädiktor für einen schweren Krankheitsverlauf bei SARS-CoV-2 Infektion darstellt. Zudem erhöhte Diabetes das Risiko, auf eine ITS aufgenommen zu werden und zu versterben, deutlich.

Die Auswirkungen von Vorerkrankungen auf den Verlauf einer SARS-CoV-2 Infektion sind von enormer Bedeutung. Dies wird durch die Ergebnisse deutlich, die zeigen, dass Patienten ohne Vorerkrankungen seltener schwere Krankheitsverläufe entwickelten, seltener auf Intensivstationen behandelt werden mussten und eine geringere Mortalität aufwiesen. Insbesondere kardiovaskuläre Erkrankungen, chronische Nierenerkrankungen und Diabetes mellitus erhöhten das Risiko für einen schweren Verlauf, Intensivbehandlung und Tod. Ein Zusammenhang mit dem Alter der Patienten ist hierbei unverkennbar, da ältere Menschen häufiger von diesen Vorerkrankungen betroffen sind. Zudem stehen einige Erkrankungen in Zusammenhang miteinander. Zum Beispiel leiden Patienten mit Diabetes mellitus ebenfalls häufiger an kardiovaskulären Erkrankungen und chronischen Nierenerkrankungen.

## 5.4 Vormedikation

Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass bestimmte Medikamente der Vormedikation des Patienten einen prädiktiven Einfluss auf den Verlauf einer SARS-CoV-2-Infektion haben könnten. Patienten, die ACE-Hemmer, Sartane, Calcium-Antagonisten, Bronchospasmolytika, Betablocker, Diuretika, Statine, Kortikosteroide, Thrombozytenaggregationshemmer, Immunsuppressiva und Opioide in ihrer Vormedikation hatten, waren häufiger in der Gruppe der Hochrisikopatienten vertreten. Bei allen genannten Medikamentengruppen außer Bronchospasmolytika, Kortikosteroiden und Immunsuppressiva konnte in der Regressionsanalyse ein signifikanter positiver Einfluss auf das Ereignis "ITS-Aufnahme" festgestellt werden. Patienten, die Betablocker, Diuretika, Statine, Thrombozytenaggregationshemmer und Opioide in ihrer Vormedikation aufwiesen, hatten sogar ein höheres Risiko, zu versterben.

Der vorliegende Zusammenhang lässt sich am besten durch die Vorerkrankungen der Patienten erklären. Die Patienten, die der HRG zugeordnet wurden, wiesen signifikant häufiger kardiovaskuläre Erkrankungen auf. Aus diesem Grund sind in der HRG auch Medikamente wie ACE-Hemmer, Sartane, Calcium-Antagonisten, Diuretika, Statine und Thrombozytenaggregationshemmer, die gängige Medikamente zur Behandlung von arterieller Hypertension, koronarer Herzkrankheit und Herzinsuffizienz sind, häufiger vertreten. Wie der Parameter "kardiovaskuläre Erkrankungen" erhöhten die meisten dieser Medikamente das Risiko des Patienten für eine Aufnahme auf die ITS und den Tod. Bronchospasmolytika werden bei chronischen Lungenerkrankungen wie COPD und Asthma bronchiale eingesetzt, die ebenfalls häufiger in der HRG vertreten sind. Bronchospasmolytika hatten wie der Parameter „chronische Lungenerkrankungen“ keinen positiven Einfluss auf die Ereignisse "ITS-Aufnahme" und "Tod". Die höhere Rate an Immunsuppressiva und Kortikosteroiden in der Vormedikation der HRG-Patienten lässt sich durch die höhere Rate an rheumatischen Erkrankungen und soliden Organtransplantationen in der HRG erklären.

Ein direkter kausaler Einfluss der Vormedikation auf den Krankheitsverlauf bei SARS-CoV-2 Infektion ist fraglich. Eine Hypothese zu Beginn der Pandemie war, dass ACE-Hemmer und Sartane die Infektiosität und den Schweregrad der Erkrankung erhöhen könnten. Begründet wurde dies durch eine Zunahme von ACE2 durch eine Therapie mit diesen Medikamenten. Einige Studien widerlegten aber diese Hypothese und konnten keinen relevanten Einfluss von ACE-Hemmern und Sartanen auf den Krankheitsverlauf bei SARS-CoV-2 Infektion nachweisen.<sup>60,61</sup> Die Ergebnisse dieser Arbeit deuten darauf hin, dass einige Medikamente in der Vormedikation des Patienten bei Initialvorstellung in der ZNA Prädiktoren für einen schweren Krankheitsverlauf bei SARS-CoV-2 Infektion sind. Die Vormedikation hat aber im

Gegensatz zu den Komorbiditäten keinen direkten Einfluss auf die Infektion und den Krankheitsverlauf. Sie deuten auf die Vorerkrankungen hin, die die eigentlichen Risikofaktoren darstellen.

## **5.5 Triage und Ankunft**

Cueto-Manzano et al. berichten, dass die Einstufung in die MTS-Kategorie 1 (sofort) und 2 (sehr dringend) bei Vorstellung in der Notaufnahme das Risiko zu versterben signifikant erhöhte (OR = 2,02; 95% KI = 1,25 – 3,26; p = 0,004).<sup>53</sup> Dies ist ähnlich zu den Ergebnissen dieser Arbeit, da die Einstufung in die MTS-Kategorien 1 und 2 deutlich häufiger in der HRG vorkam und das Risiko für eine Aufnahme auf die ITS und den Tod deutlich erhöhte. Passend dazu wurden Patienten der NRG häufiger der Kategorie 4 und 5 zugeordnet, was auch signifikant das Risiko für eine intensivstationäre Aufnahme und den Tod verringerte. Zudem hat sich gezeigt, dass die Art der Ankunft ebenfalls einen prädiktiven Nutzen hat. Fußläufige Patienten waren häufiger in der NRG vertreten und hatten ein geringeres Risiko für eine intensivstationäre Aufnahme und zu versterben. Patienten, die sich per Krankenwagen/Krankentransport oder per Verlegung aus einem anderen Krankenhaus in der Notaufnahme vorstellten, hatten häufiger eine schwere SARS-CoV-2 Infektion. Die Vorstellung per Krankenwagen/Krankentransport erhöhte außerdem das Risiko für die Aufnahme auf die ITS und den Tod deutlich.

## **5.6 Symptome**

Cueto-Manzano et al. berichten, dass sich die Patienten mit SARS-CoV-2 Infektion häufig mit Dyspnoe, Fieber, Husten, Cephalgie, Myalgie, Adynamie und oberen respiratorischen Symptomen in der Notaufnahme vorstellten. Patienten, die die SARS-CoV-2 Infektion überlebten, wiesen signifikant häufiger Fieber, Cephalgie und Myalgie auf. Wohingegen Patienten, die nicht überlebten, sich in der Notaufnahme häufiger mit Dyspnoe vorstellten.<sup>53</sup>

In Übereinstimmung damit zeigten die Ergebnisse dieser Arbeit, dass Dyspnoe bei Patienten der HRG häufiger auftrat und das Risiko für die Aufnahme auf die ITS sowie den Tod erhöhte. Im Gegensatz zur Studie von Cueto-Manzano et al. wurde Fieber häufiger bei Patienten mit schwerem Krankheitsverlauf beobachtet und erhöhte das Risiko für eine ITS-Aufnahme. Ein möglicher Grund hierfür sind unterschiedliche Kriterien für die untersuchten Teilpopulationen. Cueto-Manzano et al. teilten die Patienten in Nicht-Überlebende und Überlebende auf. Wohingegen in dieser Arbeit die Wiedervorstellungen nach Entlassung, längere Krankenhausaufenthalte und die Aufnahmen auf die ITS berücksichtigt wurden. In Bezug auf Fieber sind die Forschungsergebnisse in der Literatur uneinheitlich. Gul et al. unterstützen

beispielsweise die Ergebnisse dieser Arbeit, da sie ebenfalls in ihrem Review zu dem Ergebnis kamen, dass ein hohes Fieber ( $>39^{\circ}\text{C}$ ) ein Prädiktor für eine schwere SARS-CoV-2 Infektion ist, aber die Mortalität nicht erhöht.<sup>62</sup> Ähnlich wie bei Cueto-Manzano et al. wurden Symptome wie Myalgie und Cephalgie häufiger bei Patienten mit einem milden Krankheitsverlauf beobachtet. Des Weiteren kamen Brustschmerz, Hypogeusie und Schwindel häufiger in der NRG vor. Darüber hinaus verringerte Cephalgie sogar in der Regressionsanalyse das Sterberisiko. SARS-CoV-2 befällt in erster Linie das respiratorische System, besonders die Lungen. Dyspnoe deutet unter anderem auf eine eingeschränkte Lungenfunktion hin und geht daher mit einer schlechteren Prognose für den Krankheitsverlauf bei SARS-CoV-2 Infektion einher. Fieber könnte auf eine hohe Freisetzung von Zytokinen hindeuten, was das Risiko für eine dysregulierte Immunantwort erhöhen und somit einen schweren Krankheitsverlauf begünstigen könnte.

## **5.7 Vitalparameter**

Cueto-Manzano et al. berichten, dass die Patienten, die die SARS-CoV-2 Infektion nicht überlebten, eine erhöhte Atemfrequenz, eine niedrigere Sauerstoffsättigung, einen niedrigeren diastolischen Blutdruck und eine niedrigere Temperatur aufwiesen.<sup>53</sup> Die erhöhte Atemfrequenz und die niedrige Sauerstoffsättigung passen zu der hohen Rate an Dyspnoe bei Patienten mit schwerem Krankheitsverlauf und erklären teilweise, warum Dyspnoe im Vergleich zu den anderen Symptomen das Risiko für schwere Krankheitsverläufe erhöht. Die Ergebnisse dieser Arbeit bestätigen, dass eine erhöhte Atemfrequenz, eine erniedrigte Sauerstoffsättigung und ein erniedrigter diastolischer Blutdruck bei Vorstellung in der Notaufnahme das Risiko für schwere Krankheitsverläufe erhöhen. Sie führten zudem bei diesem Patientenkollektiv zur Erhöhung des Risikos für die Aufnahme auf die ITS. Eine erhöhte Atemfrequenz und eine erniedrigte Sauerstoffsättigung hatten passend zu den Ergebnissen des Symptoms „Dyspnoe“ einen positiven Einfluss auf die EW der Ereignisse „ITS-Aufnahme“ und „Tod“. Marin et al. berichten ebenfalls, dass eine Hypoxie ein wichtiger Prädiktor für eine schwere SARS-CoV-2 Infektion ist.<sup>23</sup> Im Gegensatz zu Cueto-Manzano et al. zeigte sich in dieser Auswertung wie auch schon bei den Symptomen, dass ein hohes Fieber ein möglicher Prädiktor für einen schweren Krankheitsverlauf ist und das Risiko für eine Aufnahme auf die ITS erhöhte.

## 5.8 Laborchemische Ergebnisse

Die Ergebnisse dieser Arbeit legen nahe, dass eine Erhöhung der folgenden laborchemischen Werte auf einen schweren Krankheitsverlauf bei SARS-CoV-2 Infektion hindeuten können: Leukozytenzahl, CRP, PCT, LDH, D-Dimere, Ferritin, ALT, AST, Gesamtbilirubin, Kreatinin. Außerdem steht die Erniedrigung folgender laborchemischer Ergebnisse im Zusammenhang mit einem schweren Krankheitsverlauf: Lymphozytenzahl, Hämoglobin, Gesamtprotein und Serumnatrium. Eine Erhöhung des CRP, der LDH, des Ferritins und der AST steigerte das Risiko für eine Aufnahme auf eine ITS. Eine Erhöhung des CRP und eine Erniedrigung des Hämoglobins und des Gesamtproteins erhöhten sogar das Risiko zu versterben.

Cueto-Manzano et al. berichten von ähnlichen Ergebnissen. In ihrer deskriptiven Analyse zeigte sich ebenfalls, dass eine Erhöhung von Leukozyten, Kreatinin, CRP, PCT, LDH, AST, D-Dimere, Ferritin und eine Erniedrigung von Hämoglobin und Lymphozyten den Schweregrad der SARS-CoV-2 Infektion steigerten.<sup>53</sup> Albumin macht den größten Anteil des Gesamtproteins im Blut aus und war ähnlich wie in den Ergebnissen dieser Arbeit signifikant niedriger bei den Nicht-Überlebenden. Gao et al. kommen in ihrem Review zu dem Ergebnis, dass eine Leukozytose durch Zunahme der neutrophilen Granulozyten mit gleichzeitiger Lymphopenie typisch für eine SARS-CoV-2 Infektion sind und auf einen schweren Krankheitsverlauf hindeuten könnten. Erhöhte D-Dimere werden ebenfalls mit schweren Krankheitsverläufen assoziiert, da sie in einigen Fällen auf eine thromboembolische Komplikation hinweisen können. Ein erhöhte Kreatininkonzentration deutet auf eine chronische oder akute Nierenschädigung hin, die wie oben beschrieben wichtige Risikofaktoren darstellen. Erhöhte AST und ALT sind laut Gao et al. ebenfalls Prädiktoren für eine schwere SARS-CoV-2 Infektion und weisen auf eine Leberschädigung hin. Passend hierzu war das Gesamtbilirubin bei der HRG höher. AST kommt im Vergleich zur ALT nicht nur in der Leber vor und deutet generell auf einen Zelluntergang hin. Ähnlich verhält es sich mit der LDH, die ein Parameter für den Zelluntergang ist und bei schweren Krankheitsverläufen häufig erhöht ist. Gao et al. brachten Entzündungsparameter wie das CRP, PCT und Ferritin ebenfalls in Zusammenhang mit schweren Krankheitsverläufen, da sie vor allem Aufschluss über den Schweregrad des Entzündungsgeschehens geben und bei deutlicher Erhöhung auf eine Hyperinflammation hindeuten können.<sup>52</sup> Eine Erniedrigung des Hämoglobins ist ein wichtiger Prädiktor für einen schweren Krankheitsverlauf, weil bei Patienten mit schwerer SARS-CoV-2 Infektion häufiger Anämie festgestellt wird.<sup>52</sup> De Carvalho et al. berichten in ihrer Studie ebenfalls, dass erniedrigte Serumnatriumwerte häufiger bei Patienten mit schwerer SARS-CoV-2 Infektion vorkommen.<sup>63</sup>

Insgesamt sind die Ergebnisse dieser Arbeit sehr ähnlich zu den der Literatur. Unterschiede bei einzelnen Parametern sind am ehesten auf fehlende Daten, unterschiedliche Definitionen von einem schweren Krankheitsverlauf und unterschiedliche Zeitpunkte der Blutentnahme im Krankheitsverlauf zurückzuführen. Vor allem bei den Parametern Gesamtprotein, AST, Ferritin und D-Dimere sind die Anzahl der fehlenden Daten dieser Auswertung hoch.

## 5.9 Computertomografie

Die Ergebnisse dieser Studie legen nahe, dass ein Zusammenhang zwischen Milchglasinfiltraten, Konsolidierungen und dem „crazy paving“ Muster in der CT und einer schweren SARS-CoV-2 Infektion besteht. Diese drei Befunde erhöhten zudem signifikant das Risiko für eine intensivstationäre Aufnahme. Es ist hier aber anzuführen, dass bei wesentlich mehr Patienten der HRG ein CT durchgeführt wurde als bei der NRG (52,3% vs. 16,6%,  $p < 0,001$ ).

Die Übersichtsarbeit von Gao et al. ergab, dass insbesondere Konsolidierungen und das „crazy paving“ Muster Prädiktoren für eine schwere SARS-CoV-2 Infektion sind. Sie führen ein Quantifikationsmodell zur Bestimmung des Schweregrads bei SARS-CoV-2 Infektion an, in dem das Volumen der Konsolidierungen und Milchglasinfiltrate eine besondere Rolle spielen.<sup>52</sup> Cueto-Manzano et al. kamen zu dem Ergebnis, dass vor allem Milchglasinfiltrate signifikant häufiger bei den Nicht-Überlebenden berichtet wurden. Konsolidierung wurden ebenfalls häufiger bei Nicht-Überlebenden beobachtet. Der Unterschied war aber nicht signifikant.<sup>53</sup> Obwohl die Ergebnisse dieser Studie in Bezug auf die Mortalität nicht signifikant waren, lässt sich anhand der vorliegenden Literatur feststellen, dass Milchglasinfiltrate, Konsolidierungen und das "crazy paving"-Muster in der CT Prädiktoren für einen schweren Verlauf einer SARS-CoV-2-Infektion darstellen.

## 5.10 Stärken und Limitationen

*ReCovER* ist ein Register, das viele Variablen erfasst und nicht nur Auswertungen bezüglich Prädiktoren ermöglicht, sondern auch die Möglichkeit für weitere Auswertungen mit anderen Schwerpunkten bietet. Das Register ist einfach über das Internet zugänglich und das Eingeben der Daten ist nach erfolgreicher Registrierung schnell zu erlernen. Zudem ist *ReCovER* als eine multizentrische Studie angelegt, sodass die Daten aus mehreren Universitätskliniken in verschiedenen Regionen Deutschlands stammen und so aussagekräftiger sind. Studien wie diese fördern die wissenschaftliche Zusammenarbeit der Universitätskliniken in Deutschland und ermöglichen als Beispielmuster in Zukunft weitere Registerprojekte zwischen den Notaufnahmen. Multizentrische Register können besonders in einer Epidemie oder Pandemie

zu einem schnellen Erkenntnisgewinn führen und sind deshalb sehr wichtig. Eine große Stärke des Registers und dieser Auswertung ist, dass die Daten, wie auch bei der Studie von Cueto-Manzano et al., zum Zeitpunkt der Vorstellung des Patienten in der Notaufnahme erhoben wurden. Der Zeitpunkt ist besonders bei metrischen Daten sehr wichtig, weil sie sich im Krankheitsverlauf ändern können. Um eine Vergleichbarkeit der Daten zu ermöglichen ist es wichtig, dass die Daten zu einem bestimmten Zeitpunkt, in dem Fall die Vorstellung in der Notaufnahme, erhoben wurden.

Das Fehlen von Daten ist eine große Limitation. Nicht alle Parameter wurden bei allen Patienten gemessen oder dokumentiert. Das liegt zum einen an unterschiedlichen Standards bei der Diagnostik zwischen den teilnehmenden Zentren. Zum anderen wurden einige Parameter vor allem bei Patienten mit milder Infektion nicht gemessen oder vom Arzt in der Notaufnahme nicht genau dokumentiert. Eine weitere Limitation dieser Auswertung sind abweichende Definitionen für einen schweren Krankheitsverlauf im Vergleich mit anderen Studien, was die Vergleichbarkeit der Daten mit der Literatur erschwert. Insgesamt hatten aber die angeführten Studien ähnliche klinische Endpunkte wie die Aufnahme auf die ITS und den Tod. Die Kriterien für die HRG wurden bewusst mit der Wiedervorstellung in der ZNA nach Initialvorstellung und einem langen Aufenthalt auf Normalstation erweitert, um auch die Patienten zu erfassen, die zwar nicht intensivstationär behandelt werden mussten oder verstarben, aber dennoch eine lange und schwere SARS-CoV-2 Infektion erlitten.

Die größte Limitation dieser Arbeit ist aber die Vergleichbarkeit der Daten mit der aktuellen Situation. Die Daten stammen aus dem ersten Pandemiejahr in Deutschland. Hier waren andere Virusvarianten im Umlauf als aktuell. Zudem muss ebenfalls berücksichtigt werden, dass aktuell im Vergleich zum Untersuchungszeitraum die Quote der Geimpften und Genesenen wesentlich höher ist als im ersten Pandemiejahr. Außerdem gibt es wie bereits beschrieben nun auch Medikamente, die zur Therapie zugelassen sind. Studien konnten beweisen, dass die Impfung gegen SARS-CoV-2 und eine durchgemachte SARS-CoV-2 Infektion das Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf und einen tödlichen Verlauf signifikant verringern.<sup>13,64</sup> Darüber hinaus ist die vorherrschende Virusvariante derzeit Omikron und dessen Subvarianten, die nach aktuellem Forschungsstand eine geringere Virulenz aufweisen.<sup>6</sup> Diese Faktoren führen dazu, dass die Anzahl an schweren und tödlichen Krankheitsverläufen signifikant abgenommen hat und es ist fraglich, ob die in dieser Arbeit identifizierten Prädiktoren noch aktuell sind. Es gibt derzeit nur begrenzt Daten darüber, wie sich die Prädiktoren für einen schweren Krankheitsverlauf bei Omikron und anderen Varianten unterscheiden.

## 5.11 Schlussfolgerung

Insgesamt bestätigten die Ergebnisse dieser Arbeit in vielen Punkten den aktuellen Forschungsstand. Folgende Parameter konnten als Prädiktoren für einen schweren Krankheitsverlauf bei Vorstellung in der Notaufnahme im Zeitraum vom 01.03.2020 bis 28.02.2021 in Deutschland identifiziert werden:

- Demografische Daten: Alter  $\geq$  65 Jahre und das männliche Geschlecht
- Vorerkrankungen: hämato-onkologische Erkrankungen, kardiovaskuläre Erkrankungen, solide Organtransplantation, chronische Lungenerkrankungen, chronische Nierenerkrankungen, rheumatische Erkrankungen und Diabetes mellitus
- Vormedikation: ACE-Hemmer, Sartane, Betablocker, Calcium-Antagonisten, Bronchospasmolytika, Diuretika, Statine, Kortikosteroide, Thrombozytenaggregationshemmer, Immunsuppressiva und Opiode
- Triage und Ankunft: Zuordnung in die Kategorien 1 und 2 im MTS und eine Vorstellung per Rettungsdienst/Krankentransport oder Verlegung aus einem anderen Krankenhaus
- Symptome: Dyspnoe und Fieber
- Vitalwerte: erniedrigter diastolischer Blutdruck, erniedrigte Sauerstoffsättigung, erhöhte Temperatur und erhöhte Atemfrequenz
- Laborchemische Werte: Erhöhung der Leukozytenzahl, des CRP, der LDH, des PCT, des Ferritins, der ALT, AST, des Gesamtbilirubins, des Kreatinins und eine Erniedrigung der Lymphozytenzahl, des Hämoglobins, des Gesamtproteins und des Serumnatriumwertes
- Befunde in der Thorax-CT: Milchglasinfiltrate, Konsolidierungen und das „crazy paving“ Muster

Identifizierte mortalitätsbeeinflussende Faktoren waren ein Alter  $\geq$  65 Jahren, vorbestehende kardiovaskuläre Erkrankungen oder chronische Nierenerkrankungen, ein vorbestehender Diabetes mellitus, eine vorbestehende Therapie mit Betablocker, Diuretika, Statine, Thrombozytenaggregationshemmer und Opiode, eine Einteilung in die Kategorien 1 und 2 im Manchester Triage System (MST) und eine Vorstellung per Rettungsdienst/Krankentransport, sowie Dyspnoe, ein erniedrigter diastolischer Blutdruck, erniedrigte Sauerstoffsättigung, ein erhöhter C-reaktiver Proteinwert (CRP), ein erniedrigtes Hämoglobin und ein erniedrigtes Gesamtprotein im untersuchten Patientenkollektiv.

## **5.12 Ausblick**

Aufgrund der Omikron-Virusvariante kommt es nach wie vor zu Infektionen mit SARS-CoV-2. Die Krankheitsverläufe sind aber milder als zu Beginn der Pandemie. Dennoch sind Daten zur Prognoseeinschätzung bei SARS-CoV-2 Infektion weiterhin wichtig, um im Falle neuer Ausbrüche mit potenziell neuen Virusvarianten evidenzbasierte Prädiktoren zur Verfügung zu haben. Diese Prädiktoren sind insbesondere für Ärzte in den Notaufnahmen wichtig, um eine schnelle Ersteinschätzung und Entscheidungsfindung zu ermöglichen und somit Engpässe in den Notaufnahmen zu verhindern. In diesem Zusammenhang wäre es jedoch lohnenswert, den Einfluss neuer Virusvarianten sowie der SARS-CoV-2-Impfung auf diese Prädiktoren noch weiterführend zu untersuchen.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of V. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol* 2020; **5**(4): 536-44.
2. Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020; **579**(7798): 270-3.
3. Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Methods Mol Biol* 2015; **1282**: 1-23.
4. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell* 2020; **181**(2): 271-80 e8.
5. World Health Organization. Tracking SARS-CoV-2 variants. <https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants> (Zuletzt abgerufen am 11.12.2022).
6. Fan Y, Li X, Zhang L, Wan S, Zhang L, Zhou F. SARS-CoV-2 Omicron variant: recent progress and future perspectives. *Signal Transduct Target Ther* 2022; **7**(1): 141.
7. World Health Organization. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020. <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020> (Zuletzt abgerufen am 20.03.2022).
8. Johns Hopkins University. COVID-19 Dashboard. <https://coronavirus.jhu.edu/map.html> (Zuletzt abgerufen am 11.12.2022).
9. Liu Y, Gayle AA, Wilder-Smith A, Rocklöv J. The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus. *J Travel Med* 2020; **27**(2).
10. McAloon C, Collins A, Hunt K, et al. Incubation period of COVID-19: a rapid systematic review and meta-analysis of observational research. *BMJ Open* 2020; **10**(8): e039652.
11. Schilling J, Tolksdorf K, Marquis A, et al. [The different periods of COVID-19 in Germany: a descriptive analysis from January 2020 to February 2021]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2021; **64**(9): 1093-106.
12. Robert Koch Institut. COVID-19: Fallzahlen in Deutschland und weltweit. [https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges\\_Coronavirus/Fallzahlen.html](https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Fallzahlen.html) (Zuletzt abgerufen am 11.12.2022).
13. Dennler U, Geisler F, Spinner CD. Declining COVID-19 morbidity and case fatality in Germany: the pandemic end? *Infection* 2022.
14. Lotfi M, Hamblin MR, Rezaei N. COVID-19: Transmission, prevention, and potential therapeutic opportunities. *Clin Chim Acta* 2020; **508**: 254-66.

15. Cevik M, Kuppalli K, Kindrachuk J, Peiris M. Virology, transmission, and pathogenesis of SARS-CoV-2. *BMJ* 2020; **371**: m3862.
16. Cevik M, Bamford CGG, Ho A. COVID-19 pandemic-a focused review for clinicians. *Clin Microbiol Infect* 2020; **26**(7): 842-7.
17. Machhi J, Herskovitz J, Senan AM, et al. The Natural History, Pathobiology, and Clinical Manifestations of SARS-CoV-2 Infections. *J Neuroimmune Pharmacol* 2020; **15**(3): 359-86.
18. Sarkesh A, Daei Sorkhabi A, Sheykhsaran E, et al. Extrapulmonary Clinical Manifestations in COVID-19 Patients. *Am J Trop Med Hyg* 2020; **103**(5): 1783-96.
19. Mangalmurti N, Hunter CA. Cytokine Storms: Understanding COVID-19. *Immunity* 2020; **53**(1): 19-25.
20. Gustine JN, Jones D. Immunopathology of Hyperinflammation in COVID-19. *Am J Pathol* 2021; **191**(1): 4-17.
21. Oran DP, Topol EJ. The Proportion of SARS-CoV-2 Infections That Are Asymptomatic. *Ann Intern Med* 2021; **174**(9): 1344-5.
22. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020; **323**(13): 1239-42.
23. Gallo Marin B, Aghagoli G, Lavine K, et al. Predictors of COVID-19 severity: A literature review. *Rev Med Virol* 2021; **31**(1): 1-10.
24. Jamieson DJ, Rasmussen SA. An update on COVID-19 and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2022; **226**(2): 177-86.
25. Mansourian M, Ghandi Y, Habibi D, Mehrabi S. COVID-19 infection in children: A systematic review and meta-analysis of clinical features and laboratory findings. *Arch Pediatr* 2021; **28**(3): 242-8.
26. da Rosa Mesquita R, Francelino Silva Junior LC, Santos Santana FM, et al. Clinical manifestations of COVID-19 in the general population: systematic review. *Wien Klin Wochenschr* 2021; **133**(7-8): 377-82.
27. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract* 2012; **120**(4): c179-84.
28. Hirsch JS, Ng JH, Ross DW, et al. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. *Kidney Int* 2020; **98**(1): 209-18.
29. Musuuza JS, Watson L, Parmasad V, Putman-Buehler N, Christensen L, Safdar N. Prevalence and outcomes of co-infection and superinfection with SARS-CoV-2 and other pathogens: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2021; **16**(5): e0251170.
30. Koehler P, Bassetti M, Chakrabarti A, et al. Defining and managing COVID-19-associated pulmonary aspergillosis: the 2020 ECMM/ISHAM consensus criteria for research and clinical guidance. *Lancet Infect Dis* 2021; **21**(6): e149-e62.

31. Carfi A, Bernabei R, Landi F, Gemelli Against C-P-ACSG. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA* 2020; **324**(6): 603-5.
32. Yong SJ. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infect Dis (Lond)* 2021; **53**(10): 737-54.
33. Mardian Y, Kosasih H, Karyana M, Neal A, Lau CY. Review of Current COVID-19 Diagnostics and Opportunities for Further Development. *Front Med (Lausanne)* 2021; **8**: 615099.
34. Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutierrez-Ocampo E, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis* 2020; **34**: 101623.
35. Frater JL, Zini G, d'Onofrio G, Rogers HJ. COVID-19 and the clinical hematology laboratory. *Int J Lab Hematol* 2020; **42 Suppl 1**: 11-8.
36. Bao C, Liu X, Zhang H, Li Y, Liu J. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) CT Findings: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Am Coll Radiol* 2020; **17**(6): 701-9.
37. Kovacs A, Palasti P, Vereb D, Bozsik B, Palko A, Kincses ZT. The sensitivity and specificity of chest CT in the diagnosis of COVID-19. *Eur Radiol* 2021; **31**(5): 2819-24.
38. Song F, Shi N, Shan F, et al. Emerging 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) Pneumonia. *Radiology* 2020; **297**(3): E346.
39. Gavriatopoulou M, Ntanasis-Stathopoulos I, Korompoki E, et al. Emerging treatment strategies for COVID-19 infection. *Clin Exp Med* 2021; **21**(2): 167-79.
40. Ronco C, Reis T, Husain-Syed F. Management of acute kidney injury in patients with COVID-19. *Lancet Respir Med* 2020; **8**(7): 738-42.
41. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF). S3-Leitlinie Empfehlungen zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19 – Living Guideline. <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/113-001LG> (Zuletzt abgerufen am 11.12.2022).
42. Lamb YN. Nirmatrelvir Plus Ritonavir: First Approval. *Drugs* 2022; **82**(5): 585-91.
43. Stasi C, Fallani S, Voller F, Silvestri C. Treatment for COVID-19: An overview. *Eur J Pharmacol* 2020; **889**: 173644.
44. Mallah SI, Ghorab OK, Al-Salmi S, et al. COVID-19: breaking down a global health crisis. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2021; **20**(1): 35.
45. Francis AI, Ghany S, Gilkes T, Umakanthan S. Review of COVID-19 vaccine subtypes, efficacy and geographical distributions. *Postgrad Med J* 2022; **98**(1159): 389-94.
46. Montastruc JL, Biron P, Sommet A. NVX-Cov2373 Novavax Covid-19 vaccine: A further analysis of its efficacy using multiple modes of expression. *Fundam Clin Pharmacol* 2022.

47. Lopez Bernal J, Andrews N, Gower C, et al. Effectiveness of the Pfizer-BioNTech and Oxford-AstraZeneca vaccines on covid-19 related symptoms, hospital admissions, and mortality in older adults in England: test negative case-control study. *BMJ* 2021; **373**: n1088.
48. Wang J, Kaperak C, Sato T, Sakuraba A. COVID-19 reinfection: a rapid systematic review of case reports and case series. *J Investig Med* 2021; **69**(6): 1253-5.
49. Trentini F, Marziano V, Guzzetta G, et al. Pressure on the Health-Care System and Intensive Care Utilization During the COVID-19 Outbreak in the Lombardy Region of Italy: A Retrospective Observational Study in 43,538 Hospitalized Patients. *Am J Epidemiol* 2022; **191**(1): 137-46.
50. Robert Koch-Institut. Epidemiologischer Steckbrief zu SARS-CoV-2 und COVID-19. [https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges\\_Coronavirus/Steckbrief.html?nn=13490888#doc13776792bodyText9](https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Steckbrief.html?nn=13490888#doc13776792bodyText9) (zuletzt abgerufen am 11.12.2022)
51. Suarez V, Koehler FC, Hackl MJ, et al. [University emergency departments in the corona pandemic-Results from the ReCovER registry]. *Med Klin Intensivmed Notfmed* 2022; **117**(7): 558-67.
52. Gao YD, Ding M, Dong X, et al. Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: A review. *Allergy* 2021; **76**(2): 428-55.
53. Cueto-Manzano AM, Espinel-Bermudez MC, Hernandez-Gonzalez SO, et al. Risk factors for mortality of adult patients with COVID-19 hospitalised in an emerging country: a cohort study. *BMJ Open* 2021; **11**(7): e050321.
54. Kang SJ, Jung SI. Age-Related Morbidity and Mortality among Patients with COVID-19. *Infect Chemother* 2020; **52**(2): 154-64.
55. Scully EP, Haverfield J, Ursin RL, Tannenbaum C, Klein SL. Considering how biological sex impacts immune responses and COVID-19 outcomes. *Nat Rev Immunol* 2020; **20**(7): 442-7.
56. Rashedi J, Mahdavi Poor B, Asgharzadeh V, et al. Risk Factors for COVID-19. *Infez Med* 2020; **28**(4): 469-74.
57. Pereira MR, Mohan S, Cohen DJ, et al. COVID-19 in solid organ transplant recipients: Initial report from the US epicenter. *Am J Transplant* 2020; **20**(7): 1800-8.
58. Pilgram L, Eberwein L, Wille K, et al. Clinical course and predictive risk factors for fatal outcome of SARS-CoV-2 infection in patients with chronic kidney disease. *Infection* 2021; **49**(4): 725-37.
59. Conway R, Grimshaw AA, Konig MF, et al. SARS-CoV-2 Infection and COVID-19 Outcomes in Rheumatic Diseases: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis. *Arthritis Rheumatol* 2022; **74**(5): 766-75.
60. Sriram K, Insel PA. Risks of ACE Inhibitor and ARB Usage in COVID-19: Evaluating the Evidence. *Clin Pharmacol Ther* 2020; **108**(2): 236-41.

61. Lee MMY, Docherty KF, Sattar N, et al. Renin-angiotensin system blockers, risk of SARS-CoV-2 infection and outcomes from CoViD-19: systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2022; **8**(2): 165-78.
62. Gul MH, Htun ZM, Inayat A. Role of fever and ambient temperature in COVID-19. *Expert Rev Respir Med* 2021; **15**(2): 171-3.
63. De Carvalho H, Letellier T, Karakachoff M, et al. Hyponatremia is associated with poor outcome in COVID-19. *J Nephrol* 2021; **34**(4): 991-8.
64. Zheng C, Shao W, Chen X, Zhang B, Wang G, Zhang W. Real-world effectiveness of COVID-19 vaccines: a literature review and meta-analysis. *Int J Infect Dis* 2022; **114**: 252-60.

## 7. Anhang

### 7.1 Abbildungsverzeichnis

**Abb. 1:** Gemeldete SARS-CoV-2 Infektionen pro Monat vom 01.03.2020 bis 28.02.2021 in Deutschland (eigene Darstellung). S.10

**Abb. 2:** Darstellung des Lebenszyklus von SARS-CoV-2 in der Wirtszelle (Cevik et al., 2020). S.11

**Abb. 3:** Pathophysiologie von SARS-CoV-2 (Machhi et al.). S.12

**Abb. 4:** Die thorakale CT-Aufnahme eines 35-jährigen Mannes mit COVID-19 bei Einweisung (Song et al.,2020). S. 15

**Abb. 5:** *ReCovER* Studiendesign (Suárez et al.). S. 20

**Abb. 6:** Unterschiede in Vitalzeichen bei Initialvorstellung in der ZNA zwischen NRG und HRG (eigene Darstellung). S.31

### 7.2 Tabellenverzeichnis

**Tab. 1:** Unterschiede in Demografie bei Initialvorstellung in der ZNA zwischen NRG und HRG, S. 24

**Tab. 2:** Binäre logistische Regression der demografischen Daten, S. 24

**Tab. 3:** Unterschiede in Vorerkrankungen und Vormedikation bei Initialvorstellung in der ZNA zwischen NRG und HRG, S.25-26

**Tab. 4:** Binäre logistische Regression der Vorerkrankungen und Vormedikation, S.26

**Tab. 5:** Unterschiede in Triage und Ankunft bei Initialvorstellung in der ZNA zwischen der NRG und HRG, S.28

**Tab. 6:** Binäre logistische Regression der Triage und Ankunft in der ZNA, S.28

**Tab. 7:** Unterschiede in Symptomen bei Initialvorstellung in der ZNA zwischen NRG und HRG, S.30

**Tab. 8:** Binäre logistische Regression der Symptome, S.30

**Tab. 9:** Binäre logistische Regression der Vitalwerte, S.32

**Tab. 10:** Unterschiede in laborchemischen Ergebnissen bei Initialvorstellung in der ZNA zwischen NRG und HRG, S.33

**Tab. 11:** Binäre logistische Regression der laborchemischen Ergebnisse, S.34

**Tab. 12:** Unterschiede im Thorax-CT bei Initialvorstellung in der ZNA zwischen NRG und HRG, S.35

**Tab. 13:** Binäre logistische Regression der CT-Befunde, S.35