

**Einfluss kardialer Risikofaktoren und Vorerkrankungen auf die Schwere und den  
Krankheitsverlauf von SARS-CoV-2-Infektionen bei Patienten im südlichen  
Sachsen-Anhalt**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin (Dr. med.)

.....

vorgelegt

der Medizinischen Fakultät

der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Fabian Seebauer

Betreuer\*in:

Prof. Dr. med. Daniel G. Sedding

Gutachter\*in:

Prof. Arash Haghikia, Bochum

PD Jan-Marcus Daniel, Halle (Saale)

Datum der Verteidigung: 10.09.2025

## Referat

Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems und kardiovaskuläre Risikofaktoren gelten weltweit und in Deutschland als eine der häufigsten Erkrankungen und stärksten Einflussfaktoren auf die Lebenserwartung der Bevölkerung. Nicht nur arterieller Hypertonus, Diabetes mellitus oder Dyslipidämie, sondern auch Lifestyle-Faktoren, wie Nikotinkonsum oder Adipositas, sowie eine familiäre Anamnese kardiovaskulärer Vorerkrankungen zählen zu den wichtigsten Risiken. Daneben spielen das Alter und Geschlecht der Patienten eine wesentliche Rolle in der Pathogenese verschiedener Krankheiten. Die Corona-Pandemie im Jahre 2019 hatte sich rasant als neue Infektionskrankheit weltweit ausgebreitet. Die anfängliche Vermutung einer isolierten Atemwegsinfektion, ausgelöst durch den Erreger SARS-CoV-2, wurde schnell als eine multifaktorielle Erkrankung verstanden und entpuppte sich als Auslöser einer komplex dysregulierten Immunantwort. In der Bevölkerung von Sachsen-Anhalt lassen sich im Vergleich zur restlichen Bundesrepublik kardiovaskuläre Risikofaktoren in überdurchschnittlichem Ausmaß erkennen. Letztere steigern die Mortalität in Bezug auf schwerwiegende Krankheitsverläufe im Rahmen einer SARS-CoV-2-Infektion. In diesem Zuge wurde eine monozentrische Registerstudie (COHORT) am Universitätsklinikum Halle initiiert [1, 2]. In dieser Arbeit sollen die Risikofaktoren von Covid-19 aufgegriffen und ein möglicher Zusammenhang zwischen kardiovaskulären Risikofaktoren und Vorerkrankungen im Hinblick auf den Verlauf, die Schwere und das Outcome von hospitalisierten Patienten mit einer SARS-CoV-2-Infektion identifiziert werden. Hierzu wurden, angelehnt an die zeitliche Einteilung der Pandemie durch das RKI, alle stationär behandelten Patienten im Universitätsklinikum Halle mit einer SARS-CoV-2-Infektion vom 27. Januar 2020 bis 30. Mai 2021 erfasst. Die Endpunkte wurden als Mortalität, Aufnahme auf eine Intensivstation, Etablierung einer invasiven Beatmung und Anlage einer extrakorporalen Membranoxygenierung definiert und in der Hauptgruppe, sowie in zeitlich aufgeteilten Subgruppen analysiert. Es zeigte sich ein erhöhtes Risiko für Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren im Rahmen einer SARS-CoV-2-Infektion intensivmedizinisch behandelt und invasiv beatmet werden zu müssen, sowie ein erhöhtes Mortalitätsrisiko. Darüber hinaus galten ein erhöhtes Patientenalter und das männliche Geschlecht als unabhängige Risikofaktoren, was sich in den weltweiten Forschungsergebnissen widerspiegelte [3, 4]. Patienten mit häufig auftretenden kardiovaskulären Risikofaktoren in Sachsen-Anhalt, wie Adipositas oder Vorhofflimmern, wurden ebenfalls vermehrt intensivmedizinisch behandelt und verstarben häufiger. Schlussfolgernd können schwere Erkrankungsverläufe und Todesfälle durch die Beachtung von Vorerkrankungen und Risikofaktoren vorhergesagt werden.

# Inhaltsverzeichnis

Referat

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis

Tabellenverzeichnis

Verzeichnis der Abkürzungen und Symbole

|         |                                                                         |    |
|---------|-------------------------------------------------------------------------|----|
| 1.      | Einleitung .....                                                        | 1  |
| 1.1     | Entstehung und Pathomechanismus von SARS-CoV-2 .....                    | 2  |
| 1.2     | Ausbreitung von SARS-CoV-2 .....                                        | 3  |
| 1.3     | Bedeutung kardiovaskulärer Risikofaktoren .....                         | 6  |
| 2.      | Zielstellung .....                                                      | 7  |
| 2.1     | Zielgrößen .....                                                        | 7  |
| 2.2     | Endpunkte .....                                                         | 7  |
| 3.      | Material und Methoden.....                                              | 8  |
| 3.1     | Durchführung.....                                                       | 8  |
| 3.2     | Nutzen-Risiko-Abwägung .....                                            | 8  |
| 3.3     | Ethikvotum.....                                                         | 10 |
| 3.4     | Studienpopulation .....                                                 | 10 |
| 3.5     | Datenerhebung.....                                                      | 12 |
| 3.6     | Diagnostik.....                                                         | 15 |
| 3.7     | Stationäre Versorgung .....                                             | 17 |
| 3.8     | Kausale Therapieansätze .....                                           | 18 |
| 3.9     | Statistische Analyse.....                                               | 19 |
| 4.      | Ergebnisse .....                                                        | 21 |
| 4.1     | Charakterisierung des gesamten Patientenkollektives (Hauptgruppe) ..... | 21 |
| 4.1.1   | Demografische Daten und Patientenanamnese .....                         | 22 |
| 4.1.2   | Kardiovaskuläre Risikofaktoren .....                                    | 23 |
| 4.1.3   | Outcomeparameter .....                                                  | 24 |
| 4.1.4   | Einfluss von Alter und Geschlecht.....                                  | 25 |
| 4.1.5   | Auswirkungen kardiovaskulärer Risikofaktoren auf das Outcome .....      | 25 |
| 4.1.5.1 | Mortalität.....                                                         | 26 |
| 4.1.5.2 | Aufnahme auf eine Intensivstation .....                                 | 27 |
| 4.1.5.3 | Invasive Beatmung .....                                                 | 28 |
| 4.1.5.4 | Extrakorporale Membranoxygenierung .....                                | 29 |

|         |                                                                           |    |
|---------|---------------------------------------------------------------------------|----|
| 4.1.6   | Einfluss kardialer Vorerkrankungen auf das Outcome.....                   | 30 |
| 4.1.6.1 | Herzinsuffizienz .....                                                    | 31 |
| 4.1.6.2 | Lungenerkrankung.....                                                     | 31 |
| 4.1.6.3 | Vorhofflimmern .....                                                      | 32 |
| 4.1.6.4 | Koronare Herzkrankheit.....                                               | 32 |
| 4.2     | Charakterisierung des Patientenkollektives in der 1.Covid-Welle.....      | 33 |
| 4.2.1   | Demografische Daten und Patientenanamnese .....                           | 33 |
| 4.2.2   | Kardiovaskuläre Risikofaktoren .....                                      | 33 |
| 4.2.3   | Outcomeparameter .....                                                    | 36 |
| 4.3     | Charakterisierung des Patientenkollektives in der 2.Covid-Welle.....      | 37 |
| 4.3.1   | Demografische Daten und Patientenanamnese .....                           | 37 |
| 4.3.2   | Kardiovaskuläre Risikofaktoren .....                                      | 38 |
| 4.3.3   | Outcomeparameter .....                                                    | 39 |
| 4.3.4   | Einfluss kardiovaskulärer Risikofaktoren auf das Outcome .....            | 39 |
| 4.3.4.1 | Mortalität.....                                                           | 39 |
| 4.3.4.2 | Aufnahme auf eine Intensivstation .....                                   | 40 |
| 4.3.4.3 | Invasive Beatmung .....                                                   | 41 |
| 4.3.4.4 | Extrakorporale Membranoxygenierung .....                                  | 42 |
| 4.4     | Charakterisierung des Patientenkollektives in der 3.Covid-Welle.....      | 43 |
| 4.4.1   | Demografische Daten und Patientenanamnese .....                           | 43 |
| 4.4.2   | Kardiovaskuläre Risikofaktoren .....                                      | 44 |
| 4.4.3   | Outcomeparameter .....                                                    | 45 |
| 4.4.4   | Einfluss kardiovaskulärer Risikofaktoren auf das Outcome .....            | 45 |
| 4.4.4.1 | Mortalität.....                                                           | 45 |
| 4.4.4.2 | Aufnahme auf eine Intensivstation .....                                   | 46 |
| 4.4.4.3 | Invasive Beatmung .....                                                   | 47 |
| 4.4.4.4 | Extrakorporale Membranoxygenierung .....                                  | 48 |
| 4.5     | Überlebenszeitanalyse .....                                               | 50 |
| 4.5.1   | Überlebenszeitanalyse gesamtes Patientenkollektiv .....                   | 50 |
| 4.5.2   | Überlebenszeitanalyse des Patientenkollektives in der 2.Covid-Welle ..... | 51 |
| 4.5.3   | Überlebenszeitanalyse des Patientenkollektives in der 3.Covid-Welle ..... | 52 |
| 4.6     | Symptomkollektiv.....                                                     | 53 |
| 4.7     | Auftreten von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen.....              | 54 |
| 5.      | Diskussion.....                                                           | 57 |
| 5.1     | Analyse gesamtes Patientenkollektiv .....                                 | 57 |
| 5.1.1   | Kardiovaskuläre Risikofaktoren .....                                      | 57 |

|                |                                                                  |    |
|----------------|------------------------------------------------------------------|----|
| 5.1.2          | Kardiale Vorerkrankungen.....                                    | 62 |
| 5.1.3          | Outcomeparameter .....                                           | 63 |
| 5.2            | Vergleich 2.Covid-Welle und 3.Covid-Welle.....                   | 68 |
| 5.3            | Limitationen .....                                               | 71 |
| 5.4            | Schlussfolgerung und Anregungen für weiterführende Arbeiten..... | 73 |
| 6.             | Literaturverzeichnis .....                                       | 75 |
| 7.             | Thesen.....                                                      | 83 |
| Tabellenanhang |                                                                  |    |
| Anhang         |                                                                  |    |
| Erklärungen    |                                                                  |    |
| Danksagung     |                                                                  |    |

## Abbildungsverzeichnis

|                                                                                                                                                                             |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Abbildung 1: Studienlogo COHORT (COVid-19 HOspitalized patients RegisTry).....                                                                                              | 1  |
| Abbildung 2: Einteilung der Phasen, eigene Darstellung in Anlehnung an das RKI u. Schilling et al. [8, 32] .....                                                            | 4  |
| Abbildung 3: Flussdiagramm Einschluss- und Ausschlusskriterien, Subgruppen, eigene Darstellung in Anlehnung an die Klassifikation des RKI u. Schilling et al. [8, 32] ..... | 11 |
| Abbildung 4: Häufigkeiten einzelner CVRF gesamtes Patientenkollektiv (N=665) .....                                                                                          | 23 |
| Abbildung 5: Logistische Regression Alter (pro Jahr) - Outcome, gesamtes Patientenkollektiv (N=665) .....                                                                   | 25 |
| Abbildung 6: Logistische Regression Geschlecht (männlich) - Outcome, gesamtes Patientenkollektiv (N=665) .....                                                              | 25 |
| Abbildung 7: Logistische Regression Anzahl CVRF – Mortalität (adjustiert für Alter u. Geschlecht), gesamtes Patientenkollektiv (N=665) .....                                | 26 |
| Abbildung 8: Logistische Regression einzelne CVRF – Mortalität (adjustiert für Alter u. Geschlecht), gesamtes Patientenkollektiv (N=665) .....                              | 26 |
| Abbildung 9: Logistische Regression Anzahl CVRF - Aufnahme ITS (adjustiert für Alter u. Geschlecht), gesamtes Patientenkollektiv (N=665).....                               | 27 |
| Abbildung 10: Logistische Regression einzelne CVRF - Aufnahme ITS (adjustiert für Alter u. Geschlecht), gesamtes Patientenkollektiv (N=665) .....                           | 27 |
| Abbildung 11: Logistische Regression Anzahl CVRF - invasive Beatmung (adjustiert für Alter u. Geschlecht), gesamtes Patientenkollektiv (N=665) .....                        | 28 |
| Abbildung 12: Logistische Regression einzelne CVRF - invasive Beatmung (adjustiert für Alter u. Geschlecht), gesamtes Patientenkollektiv (N=665) .....                      | 28 |
| Abbildung 13: Logistische Regression Anzahl CVRF – ECMO (adjustiert für Alter u. Geschlecht), gesamtes Patientenkollektiv (N=665) .....                                     | 29 |
| Abbildung 14: Logistische Regression einzelne CVRF – ECMO (adjustiert für Alter u. Geschlecht), gesamtes Patientenkollektiv (N=665) .....                                   | 29 |
| Abbildung 15: Logistische Regression Vorerkrankungen (ja/nein) – Outcome (adjustiert für Alter u. Geschlecht), gesamtes Patientenkollektiv (N=665) .....                    | 30 |
| Abbildung 16: Logistische Regression Herzinsuffizienz – Outcome (adjustiert für Alter u. Geschlecht), gesamtes Patientenkollektiv (N=665) .....                             | 32 |
| Abbildung 17: Logistische Regression Lungenerkrankungen – Outcome (adjustiert für Alter u. Geschlecht), gesamtes Patientenkollektiv (N=665) .....                           | 32 |
| Abbildung 18: Logistische Regression Vorhofflimmern – Outcome (adjustiert für Alter u. Geschlecht), gesamtes Patientenkollektiv (N=665) .....                               | 32 |
| Abbildung 19: Logistische Regression KHK – Outcome (adjustiert für Alter u. Geschlecht), gesamtes Patientenkollektiv (N=665) .....                                          | 32 |
| Abbildung 20: Häufigkeiten einzelner CVRF 2.Covid-Welle (n=414).....                                                                                                        | 38 |
| Abbildung 21: Logistische Regression Anzahl CVRF – Mortalität (adjustiert für Alter u. Geschlecht), 2.Covid-Welle (n=414).....                                              | 40 |
| Abbildung 22: Logistische Regression einzelne CVRF – Mortalität (adjustiert für Alter u. Geschlecht), 2.Covid-Welle (n=414).....                                            | 40 |

|                                                                                                                                         |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Abbildung 23: Logistische Regression Anzahl CVRF – Aufnahme ITS (adjustiert für Alter u. Geschlecht), 2.Covid-Welle (n=414).....        | 41 |
| Abbildung 24: Logistische Regression einzelne CVRF – Aufnahme ITS (adjustiert für Alter u. Geschlecht), 2.Covid-Welle (n=414).....      | 41 |
| Abbildung 25: Logistische Regression Anzahl CVRF – invasive Beatmung (adjustiert für Alter u. Geschlecht), 2.Covid-Welle (n=414).....   | 42 |
| Abbildung 26: Logistische Regression einzelne CVRF – invasive Beatmung (adjustiert für Alter u. Geschlecht), 2.Covid-Welle (n=414)..... | 42 |
| Abbildung 27: Logistische Regression Anzahl CVRF – ECMO (adjustiert für Alter u. Geschlecht), 2.Covid-Welle (n=414).....                | 42 |
| Abbildung 28: Logistische Regression einzelne CVRF – ECMO (adjustiert für Alter u. Geschlecht), 2.Covid-Welle (n=414).....              | 42 |
| Abbildung 29: Häufigkeiten einzelner CVRF 3. Covid-Welle (n=230).....                                                                   | 44 |
| Abbildung 30: Logistische Regression Anzahl CVRF – Mortalität (adjustiert für Alter u. Geschlecht), 3.Covid-Welle (n=230).....          | 46 |
| Abbildung 31: Logistische Regression einzelne CVRF – Mortalität (adjustiert für Alter u. Geschlecht), 3.Covid-Welle (n=230).....        | 46 |
| Abbildung 32: Logistische Regression Anzahl CVRF – Aufnahme ITS (adjustiert für Alter u. Geschlecht), 3.Covid-Welle (n=230).....        | 47 |
| Abbildung 33: Logistische Regression einzelne CVRF – Aufnahme ITS (adjustiert für Alter u. Geschlecht), 3.Covid-Welle (n=230).....      | 47 |
| Abbildung 34: Logistische Regression Anzahl CVRF – invasive Beatmung (adjustiert für Alter u. Geschlecht), 3.Covid-Welle (n=230).....   | 48 |
| Abbildung 35: Logistische Regression einzelne CVRF – invasive Beatmung (adjustiert für Alter u. Geschlecht), 3.Covid-Welle (n=230)..... | 48 |
| Abbildung 36: Logistische Regression Anzahl CVRF – ECMO (adjustiert für Alter u. Geschlecht), 3.Covid-Welle (n=230).....                | 49 |
| Abbildung 37: Logistische Regression einzelne CVRF – ECMO (adjustiert für Alter u. Geschlecht), 3.Covid-Welle (n=230).....              | 49 |
| Abbildung 38: Überlebenszeitanalyse gesamtes Patientenkollektiv, Kaplan-Meier-Kurve .....                                               | 50 |
| Abbildung 39: Überlebenszeitanalyse 2.Covid-Welle, Kaplan-Meier-Kurve .....                                                             | 51 |
| Abbildung 40: Überlebenszeitanalyse 3.Covid-Welle, Kaplan-Meier-Kurve .....                                                             | 52 |
| Abbildung 41: Logistische Regression SAE (ja/nein) – Outcome, gesamtes Patientenkollektiv (N=665) .....                                 | 56 |
| Abbildung 42: Logistische Regression Anzahl SAE – Outcome, gesamtes Patientenkollektiv (N=665) .....                                    | 56 |

## Tabellenverzeichnis

|                                                                                                                                              |     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tabelle 1: Charakterisierung gesamtes Patientenkollektiv (N=665).....                                                                        | 21  |
| Tabelle 2: Altersbeschreibung gesamtes Patientenkollektiv (N=665).....                                                                       | 22  |
| Tabelle 3: Virusvarianten gesamtes Patientenkollektiv (N=665) .....                                                                          | 23  |
| Tabelle 4: Mittelwerte gesamtes Patientenkollektiv (N=665).....                                                                              | 24  |
| Tabelle 5: Outcomeparameter gesamtes Patientenkollektiv (N=665) .....                                                                        | 24  |
| Tabelle 6: Logistische Regression Vorerkrankungen - Outcome (adj. für Alter u. Geschlecht), gesamtes Patientenkollektiv (N=665) .....        | 31  |
| Tabelle 7: Charakterisierung Patientenkollektiv Covid-Wellen .....                                                                           | 34  |
| Tabelle 8: Altersverteilung Covid-Wellen .....                                                                                               | 35  |
| Tabelle 9: Virusvarianten Covid-Wellen.....                                                                                                  | 35  |
| Tabelle 10: Mittelwerte 1.Covid-Welle (n=21) .....                                                                                           | 36  |
| Tabelle 11: Outcomeparameter 1.Covid-Welle (n=21).....                                                                                       | 36  |
| Tabelle 12: Mittelwerte 2.Covid-Welle (n=414) .....                                                                                          | 39  |
| Tabelle 13: Outcomeparameter 2.Covid-Welle (n=414).....                                                                                      | 39  |
| Tabelle 14: Mittelwerte 3.Covid-Welle (n=230) .....                                                                                          | 45  |
| Tabelle 15: Outcomeparameter 3.Covid-Welle (n=230).....                                                                                      | 45  |
| Tabelle 16: Häufigkeiten Symptome gesamtes Patientenkollektiv (N=665) .....                                                                  | 53  |
| Tabelle 17: Gruppierung von Symptomen gesamtes Patientenkollektiv (N=665).....                                                               | 54  |
| Tabelle 18: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamtes Patientenkollektiv (N=665).....                                                  | 55  |
| Tabelle 19: Klassifikation schwerwiegender unerwünschter Ereignisse gesamtes Patientenkollektiv (N=665) .....                                | 55  |
| Tabelle 20: Logistische Regression SAE - Outcome, gesamtes Patientenkollektiv (N=665).....                                                   | 56  |
|                                                                                                                                              |     |
| Tabelle A 1: Vorerkrankungen gesamtes Patientenkollektiv (N=665) .....                                                                       | X   |
| Tabelle A 2: Logistische Regression Alter pro Jahr u. Geschlecht (männlich) - Outcome, gesamtes Patientenkollektiv (N=665) .....             | X   |
| Tabelle A 3: Logistische Regression CVRF – Mortalität (adjustiert für Alter u. Geschlecht), gesamtes Patientenkollektiv (N=665) .....        | X   |
| Tabelle A 4: Logistische Regression CVRF - Aufnahme ITS (adjustiert für Alter u. Geschlecht), gesamtes Patientenkollektiv (N=665) .....      | XI  |
| Tabelle A 5: Logistische Regression CVRF - invasive Beatmung (adjustiert für Alter u. Geschlecht), gesamtes Patientenkollektiv (N=665) ..... | XI  |
| Tabelle A 6: Logistische Regression CVRF – ECMO (adjustiert für Alter u. Geschlecht), gesamtes Patientenkollektiv (N=665) .....              | XI  |
| Tabelle A 7: Vorerkrankungen 1.Covid-Welle (n=21).....                                                                                       | XII |
| Tabelle A 8: Vorerkrankungen 2.Covid-Welle (n=414).....                                                                                      | XII |



|                                                                                                                                |      |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| Tabelle A 9: Logistische Regression CVRF – Mortalität (adjustiert für Alter u. Geschlecht), 2.Covid-Welle (n=414).....         | XIII |
| Tabelle A 10: Logistische Regression CVRF – Aufnahme ITS (adjustiert für Alter u. Geschlecht), 2.Covid-Welle (n=414).....      | XIII |
| Tabelle A 11: Logistische Regression CVRF – invasive Beatmung (adjustiert für Alter u. Geschlecht), 2.Covid-Welle (n=414)..... | XIII |
| Tabelle A 12: Logistische Regression CVRF – ECMO (adjustiert für Alter u. Geschlecht), 2.Covid-Welle (n=414).....              | XIII |
| Tabelle A 13: Vorerkrankungen 3. Covid-Welle (n=230).....                                                                      | XIV  |
| Tabelle A 14: Logistische Regression CVRF – Mortalität (adjustiert für Alter u. Geschlecht), 3.Covid-Welle (n=230).....        | XIV  |
| Tabelle A 15: Logistische Regression CVRF – Aufnahme ITS (adjustiert für Alter u. Geschlecht), 3.Covid-Welle (n=230).....      | XIV  |
| Tabelle A 16: Logistische Regression CVRF – invasive Beatmung (adjustiert für Alter u. Geschlecht), 3.Covid-Welle (n=230)..... | XV   |
| Tabelle A 17: Logistische Regression CVRF – ECMO (adjustiert für Alter u. Geschlecht), 3.Covid-Welle (n=230).....              | XV   |

## Verzeichnis der Abkürzungen und Symbole

|                   |                                                                         |
|-------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| 7-Tage-Inzidenz   | Neuinfektionen mit SARS-CoV-2 pro 100.000 Einwohner innerhalb 7 Tagen   |
| ACE2              | angiotensin converting enzyme 2                                         |
| AIDS              | acquired immunodeficiency syndrome                                      |
| ARDS              | acute respiratory distress syndrome                                     |
| BGA               | Blutgasanalyse                                                          |
| BMI               | Body-Mass-Index                                                         |
| CastorEDC         | Castor Electronic Data Capture System                                   |
| COHORT            | Covid-19 Hospitalized patients RegisTry                                 |
| COPD              | chronic obstructive pulmonary disease                                   |
| Covid-19          | Coronavirus-Erkrankung 2019                                             |
| CPAP              | continuous positive airway pressure                                     |
| CT                | Computertomographie                                                     |
| Ct-Wert           | cycle-threshold-Wert                                                    |
| CVRF              | kardiovaskuläre Risikofaktoren                                          |
| DIC               | disseminierte intravaskuläre Koagulation                                |
| ECMO              | extrakorporale Membranoxygenierung                                      |
| eCRF              | elektronischer Case Report Forms                                        |
| eNOS              | endotheliale Stickstoffmonoxid-Synthase                                 |
| Exp(B)            | Odds Ratio                                                              |
| FiO <sub>2</sub>  | inspiratorische Sauerstoffsättigung                                     |
| HCoV              | human coronavirus                                                       |
| HFpEF             | heart failure with preserved ejection fraction                          |
| HFrEF             | heart failure with reduced ejection fraction                            |
| HIV               | human immunodeficiency virus                                            |
| Horovitz-Quotient | Oxygenierungsindex nach Horovitz (paO <sub>2</sub> / FiO <sub>2</sub> ) |
| INFS              | Infektstation                                                           |
| ITS               | Intensivstation                                                         |
| Kardiovask.       | Kardiovaskulär                                                          |
| KHK               | koronare Herzkrankheit                                                  |
| KI                | Konfidenzintervall                                                      |
| KW                | Kalenderwoche                                                           |
| MERS-CoV          | middle east respiratory syndrome coronavirus                            |
| mmHg              | Milimeter-Quecksilbersäule                                              |

|                   |                                                      |
|-------------------|------------------------------------------------------|
| mRNA              | messenger ribonucleic acid                           |
| NIV               | Nicht-invasive Beatmung                              |
| OR                | Odds Ratio                                           |
| pAVK              | peripher arterielle Verschlusskrankheit              |
| PCR               | Polymerase-Kettenreaktion                            |
| PEEP              | positive endexpiratory pressure                      |
| P <sub>insp</sub> | inspiratorischer Spitzendruck                        |
| py                | packyears                                            |
| RAAS              | Renin-Angiotensin-Aldosteron-System                  |
| RKI               | Robert Koch-Institut                                 |
| RNA               | Ribonukleinsäure                                     |
| RT-PCR            | Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion      |
| S1                | subunit 1                                            |
| S2                | subunit 2                                            |
| SAE               | serious adverse event                                |
| SARS              | severe acute respiratory syndrome                    |
| SARS-CoV          | severe acute respiratory syndrome coronavirus        |
| SARS-CoV-2        | severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2 |
| SOP               | Standard Operating Procedure                         |
| SpO <sub>2</sub>  | periphere Sauerstoffsättigung                        |
| S-Protein         | Spike-Protein                                        |
| TMPRSS2           | transmembrane protease serine subtype 2              |
| UKH               | Universitätsklinikum Halle (Saale)                   |
| V.                | Vena                                                 |
| VOC               | Variants of concern                                  |
| VOI               | Variants of interest                                 |
| WHO               | Weltgesundheitsorganisation                          |
| ZNA               | Zentrale Notaufnahme                                 |
| ZNS               | Zentrales Nervensystem                               |

## 1. Einleitung

Die Coronavirus-Erkrankung 2019 (Covid-19) mit dem Erreger SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2) wurde zu Beginn der Covid-19-Pandemie als scheinbar isolierte Lungenerkrankung betrachtet. Sie entpuppte sich aber schnell als eine Krankheit aller Organsysteme des menschlichen Körpers mit einer komplex dysregulierten Immunantwort [5, 6]. Neben den unmittelbaren Auswirkungen auf den Atemtrakt hat Covid-19 auch einen signifikanten Einfluss auf das kardiovaskuläre System, wobei kardiale Risikofaktoren eine entscheidende Rolle spielen [7].

Durch die rasante Ausbreitung der Infektionen erklärte die Weltgesundheitsorganisation (WHO) am 30. Januar 2020 eine internationale Gesundheitsnotlage, zum einen, um auf die Dynamik einer unbekannten Erkrankung hinzuweisen, und zum anderen, um einer Ausbreitung in Staaten ohne leistungsfähige Gesundheitssysteme entgegenwirken zu können [8]. Bereits am 09. Februar 2020 überstieg die Zahl der registrierten Todesfälle mit über 800 die Gesamtzahl der Todesfälle der SARS-Pandemie (severe acute respiratory syndrome) 2002/2003 [6, 9]. Am 11. März 2020 erklärte die WHO die bisherige Epidemie offiziell zu einer Pandemie, der ersten seit der Pandemie mit dem Influenza-A-Virus H1N1 von 2009 bis 2010 [8, 10]. Am 29. September 2020 wurden weltweit bereits mehr als eine Million Todesfälle durch die Erkrankung Covid-19 registriert, wobei die Dunkelziffer deutlich höher gelegen hatte [6]. Im Rahmen der Pandemie war auch Deutschland als eine der führenden Industrienationen mit über 84 Millionen Einwohnern rasant betroffen [11]. Mit gehobenem sozioökonomischem Status einhergehende kardiale Risikofaktoren sind in der ganzen Bundesrepublik verbreitet [12]. Verschiedenste Studien bescheinigten dem Bundesland Sachsen-Anhalt mit über zwei Millionen Einwohnern das bundesweit höchste Vorkommen von kardiovaskulären Risikofaktoren (CVRF) und eine damit verbundenen hohe Mortalität [13–15]. In der vorliegenden Arbeit wurden die Zusammenhänge zwischen dem klinischen Verlauf von SARS-CoV-2-Patienten im südlichen Sachsen-Anhalt und möglichen prognoserelevanten CVRF (arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Dyslipidämie, Nikotinabusus, Adipositas, vorbestehende kardiovaskuläre Erkrankungen) untersucht. Die Daten wurden im dafür geschaffenen COHORT-Registers (COvid-19 HOspitalized patients RegisTry, s. Abbildung 1) erhoben.



Abbildung 1: Studienlogo COHORT (COvid-19 HOspitalized patients RegisTry)

## 1.1 Entstehung und Pathomechanismus von SARS-CoV-2

In der Vergangenheit wurde 1965 von Tyrrell und Bynoe erstmalig ein Coronavirus durch einen Nasenabstrich bei einer Erkältung entdeckt [16, 17]. Bei SARS-CoV-2 handelt es sich um ein Beta-Coronavirus, ähnlich den bereits bekannten Coronaviren SARS-CoV, MERS-CoV (middle east respiratory syndrome coronavirus) und den humanen Coronaviren (HCoV, HKU1, OC43) [6]. Die Pathogenese zwischen MERS-CoV und SARS-CoV-2 ist ähnlich und beide Erreger bedingen kardiale Komplikationen wie bspw. Myokarditis oder akuter Herzinsuffizienz [18, 19].

Eine Übertragung der SARS-CoV-2-Viren erfolgt über Tröpfcheninfektionen oder Aerosole [6, 16]. Eine Kontaktübertragung von Virusbestandteilen in der unmittelbaren Patientenumgebung ist möglich, scheint aber eine untergeordnete Rolle zu spielen, ebenso wie eine vertikale Übertragung von der Mutter auf das ungeborene Kind und eine Übertragung über die Augen [20]. Eine Infektion mit Viruspartikeln ist nicht zwingend an eine Erkrankung des Patienten gebunden. So kann das Virus ebenfalls von asymptomatischen Personen wie auch von Patienten vor dem Ausbruch der eigentlichen Erkrankung übertragen werden [6]. Mit dem Auftreten von Symptomen, meist Allgemeinbeschwerden (49%), Husten (41%) und Fieber (29%), steigt im Verlauf allerdings die Infektiosität der erkrankten Person an [6, 8]. McAloon et al. berichteten in einer Metaanalyse von einer mittleren Inkubationszeit von 5,8 Tagen, 95%-KI [5,0; 6,7], diese kann aber im Rahmen der Virusmutationen und bezogen auf die Virusvarianten unterschiedlich lange sein [21].

Ebenso wie andere HCoV verwendet auch SARS-CoV-2 Hüllproteinkomplexe, welche durch ein transmembranöses Glykoprotein, genannt Spike-Protein (S-Protein), gekennzeichnet sind [6]. Diese gliedern sich in eine Bindungsstelle (S1-Untereinheit) für das Enzym ACE2 (angiotensin converting enzyme 2), welche die Bindung zwischen Virus und Wirtszelle vermittelt, und einer weiteren Bindungsstelle (S2-Untereinheit), welche die Fusion zwischen Virus- und Wirtszellmembran umsetzt und damit die Zielzelle infiziert [22]. Durch die körpereigene Protease TMPRSS2 erfolgt die Spaltung und das Priming des S-Proteins, welches als Voraussetzung für die Bindung an den ACE2-Rezeptor sowie die anschließende Fusion gilt [22]. Eine hohe ACE2-Rezeptordichte findet sich im Lungenepithel, in Darm- und Gefäßzellen, in der Niere und im Herzmuskel, infolgedessen es zu einer Pneumonie, akuten myokardialen Schädigung, akuten Niereninsuffizienz oder auch zu chronisch kardiovaskulären Schäden kommen kann [6, 18].

Die blutdruckregulatorische und antiinflammatorische Wirkung des ACE2-Enzyms bei der Hydrolyse von Angiotensin I in Angiotensin II wird durch das Virus gestört [23, 24]. Die Wechselwirkung zwischen ACE2 und SARS-CoV-2 reguliert ACE2-Rezeptoren herunter, was eine erhöhte Konzentration von Angiotensin II zur Folge hat [25]. Durch das Ungleichgewicht im Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) und dem Verlust der vasodilatierenden Wirkung von Stickstoffmonoxid steigt der Blutdruck und es treten vermehrt hypertensive Krisen auf, welche mit einem schweren Krankheitsverlauf einhergehen können [26]. Weniger ACE2 führt zu einem Stickoxid-Ungleichgewicht, welches zusätzlich durch eine erhöhte Konzentration von Angiotensin II, zu vaskulären Störungen, endothelialer Dysfunktion und Schäden an der Gefäßwand führt [25, 26]. Zusätzlich kommt es zu durch Angiotensin II zu einer hyperinflammatorischen Wirkung, welche in eine Dysregulation des Immunsystems mündet [23, 25, 27].

Die Pathomechanismen einer SARS-CoV-2-Infektion werden durch das Risikoprofil von kardialen Patienten begünstigt und möglicherweise graviert [27]: So konnte gezeigt werden, dass eine vermehrte Expression von ACE2-Rezeptoren, bspw. bei Diabetes-Typ-2-Patienten oder adipösen Patienten, zu einer chronischen Inflammation, Endothelzellaktivierung, Insulinresistenz und damit zu einer Beeinträchtigung der Immunantwort führt, welche wiederum eine Dysfunktion der alveolär-kapillären-Barriere zur Folge hatte [28]. Eine verringerte Compliance des Atemsystems wurde bei erhöhtem abdominellem Fett und adipösen Patienten nachgewiesen, welche zusätzlich durch Schäden an der Lungenfunktion weiter eingeschränkt wurde [28]. Ein vorbestehendes kardiovaskuläres Risikoprofil, das nicht nur durch arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus und Adipositas mit Endothelschäden, chronischer Inflammation und mechanischer Beeinträchtigung des Atmungsapparates assoziiert ist, mag daher einen schwerwiegenden Krankheitsverlauf oder SARS-CoV-2-bedingte Komplikationen begünstigen.

## 1.2 Ausbreitung von SARS-CoV-2

Durch den Austausch von Aminosäuren erhalten die Viren eine vermehrte Anzahl von polymorphen Nukleotidpositionen und es entstehen neue Virusvarianten, welche u.a. mit einer erhöhten Kontagiösität und schwereren Verläufen einhergehen können [6, 29]. Die im Laufe der Pandemie entstandenen Mutationen führten zu regional unterschiedlichen Inzidenzen in Deutschland und auf der ganzen Welt geführt. Einer Zunahme von SARS-CoV-2-Infektionen wurde durch Zunahme an Schutzmaßnahmen begegnet und stand im zeitlichen Verlauf auch einer Zunahme der Immunität der Bevölkerung entgegen, so dass sich die Anzahl der Infektionen verringerte [6, 29, 30]. Nach dem Abklingen einer

Infektionswelle, wurden neue Virusvarianten beobachtet [30]. Dominierende Virusvarianten führten wiederum zu einem Anstieg der Infektionszahlen [30]. Dieser periodische Verlauf der Pandemie wurde durch das RKI (Robert Koch-Institut) zeitlich eingeteilt (s. Abbildung 2). Diese Einteilung in die verschiedenen *Covid-Wellen* ist Grundlage der vorliegenden Arbeit. Infolgedessen wurden die sich zeitlich abgrenzenden ersten drei Covid-Wellen miteinander verglichen. Das Patientenkollektiv, welches aufgrund einer SARS-CoV-2-Infektion hospitalisiert wurde, wurde in Gänze und in Bezug auf die einzelnen Covid-Wellen hinsichtlich der demographischen Daten und Infektionszahlen, der Schwere der Krankheitsverläufe und der dazugehörigen Outcomeparameter dargestellt. Hieraus wurden Prognosefaktoren, vor allem in Bezug auf das kardiovaskuläre Risiko, für den Verlauf, den Schweregrad und das Outcome einer SARS-CoV-2-Infektion in Anlehnung an das periodische Infektionsgeschehen abgeleitet. Durch die systematische Verlegung schwerer erkrankter Patienten an maximalversorgende Häuser, wurde im Rahmen der Kleeblattstrategie der Bundesregierung von den gegebenen Strukturen einer Verlegung innerhalb der Bundesländer abgewichen. Es erfolgte einer Verteilung der Patienten auf das gesamte Bundesgebiet und so wurden am Universitätsklinikum Halle (Saale) (UKH) eine überproportional hohe Anzahl schwer erkrankter Patienten mit einer SARS-CoV-2-Infektion behandelt. [31]

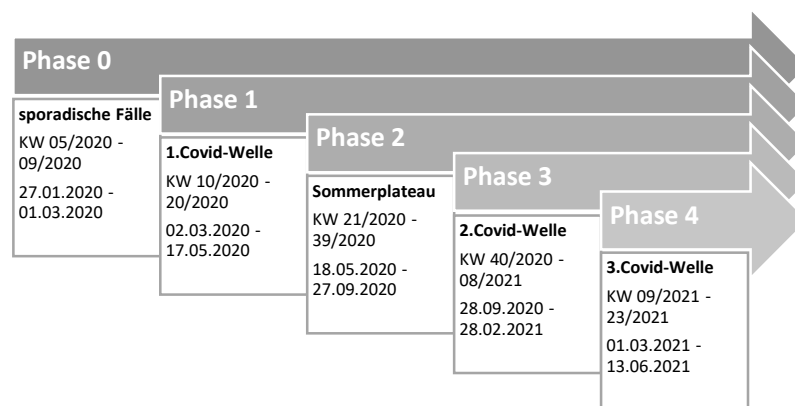


Abbildung 2: Einteilung der Phasen, eigene Darstellung in Anlehnung an das RKI u. Schilling et al. [8, 32]

Das Bayerische Gesundheitsministerium meldete am 27. Januar 2020 die erste SARS-CoV-2-Infektion in Deutschland (Landkreis Starnberg, Bayern) [32, 33]. Am 24. Februar 2020 meldete Italien als erstes Land in Europa einen rasanten Ausbruch der Erkrankung und eine exponentielle Zunahme der Infektionen [33]. Waren am 29. Februar 2020 in Deutschland noch 57 Personen infiziert, stieg die Zahl in der darauffolgenden Woche rapide auf 795 Personen an, ursächlich schienen bspw. Karnevalveranstaltungen [8, 33].

Am 15. März 2020 gab es bereits über 4.500 bestätigte Fälle und neun Todesfälle in Deutschland. Aufgrund der immer rasanter werdenden Dynamik und dem Fokus auf Infektionsausbrüche v.a. in stationären Einrichtungen wurde schließlich ab Mitte März auch die Bevölkerung aufgerufen, Kontakte zu vermeiden. Am 03. Mai 2020 wurde nahezu das gesamte gesellschaftliche Leben in Deutschland eingeschränkt („Lockdown“) und heruntergefahren. Mit dem Frühling und höher werdenden Temperaturen gelang es aber letztendlich, die Infektionslage in Deutschland zu kontrollieren. Infolgedessen öffneten am 04. Mai 2020 die ersten Dienstleister wieder ihre Pforten. Das Sommerplateau 2020 brachte bis auf wenige bestehende Einschränkungen weitgehend Ruhe und Normalität zurück in den Alltag. Die zuerst sporadisch auftretenden Fälle im gesamten Bundesgebiet, mit dem sich anschließenden exponentiellen Ausbruch der Erkrankung bis hin zum Sommerplateau können als „erste Phase“ der Pandemie zusammengefasst werden und wurden in der vorliegenden Arbeit als *1. Covid-Welle* betrachtet. [32–34]

Ab Mitte September 2020 (KW 40/2020) zeichneten sich im gesamten Bundesgebiet wieder steigende Infektionszahlen ab und es wurden neue Maßnahmen, abhängig von der 7-Tage-Inzidenz (Neuinfektionsrate innerhalb von sieben Tagen pro 100.000 Einwohner), beschlossen. Ab Mitte Oktober 2020 hoffte man durch die Verfügbarkeit von Antigen-Schnelltests auf eine Eindämmung der Infektionen. Ausbruchsgeschehen wurden aber alltäglich und die Ansteckungen stiegen um ein Sechsfache im Vergleich zur *1. Covid-Welle*. Bald schien eine Nachverfolgung der Infektionsketten durch die Gesundheitsämter der einzelnen Landkreise unmöglich und eine Überlastung des Gesundheitssystems kündigte sich an. Um eben diese zu verhindern, wurde das soziale Leben wie bereits im Frühjahr 2020 ab der KW 45/2020 auf ein Minimum reduziert und *social distancing* wurde zur Normalität, bis schließlich der Höhepunkt der Infektionen in Deutschland in der KW 51/2020 erreicht wurde. [32, 33]

Erstmalig wurde im November 2020 mit der Ausarbeitung einer nationalen Impfstrategie begonnen, alsbald am 21. Dezember 2020 der mRNA-Impfstoff (messenger ribonucleic acid) Comirnaty® von BionNTech/Pfizer durch die europäische Arzneimittelbehörde zugelassen wurde und Impfungen ab dem 27. Dezember 2020 in Deutschland starteten. Ende Januar 2021 konnten so wieder sinkende Infektionszahlen, erstmalig unter einer 7-Tage-Inzidenz von 100 Neuinfektionen pro 100.000 Einwohner, verzeichnet werden. Der hier aufgezeigte nächste phasische Verlauf der Corona-Pandemie mit einer zuerst langsam ansteigenden Fallzahl, einer exponentiellen Zunahme bis hin zur Eindämmung und einer sinkenden Fallzahl wurde im COHORT-Register als *2. Covid-Welle* betrachtet. [8, 32]



Die erste besorgniserregende Virusvariante (VOC, Variant of Concern) Alpha (B.1.1.7) wurde aus dem Vereinigten Königreich berichtet und deswegen anfangs als *britische Variante* bezeichnet. Diese führte ab der KW 09/2021 wieder zu stark steigenden Infektionszahlen, vor allem bei jüngeren Patienten, und damit war ein erneuter Lockdown zur Abschwächung der dritten Covid-Welle besiegelt. Am 07. Mai 2021 konnte schließlich Entwarnung gegeben werden. Bei zunächst hohen Ausgangswerten der Infektionszahlen aus der 2. Covid-Welle zeichnete sich auch hier zunächst eine exponentielle Zunahme der Infektionszahlen ab. Dieser Abschnitt der Pandemie wurde in der vorliegenden Arbeit als 3. Covid-Welle betrachtet. [8, 32, 33, 35]

### 1.3 Bedeutung kardiovaskulärer Risikofaktoren

Die koronare Herzkrankheit (KHK) ist eine der häufigsten Erkrankung in Deutschland, so liegt die 12-Monats-Prävalenz der Frauen bei 3,7% und die der Männer bei 6,0% nach Daten der GEDA 2014/2015-EHIS-Studie [36]. Laut statistischem Bundesamt sind Krankheiten des Kreislaufsystems mit 33,3% an erster Stelle der Todesursachenstatistik in Deutschland, angeführt von der chronisch ischämischen Herzkrankheit mit 7,3% [37, 38]. Das Gesundheitssystem in Deutschland wird durch kardiale Erkrankungen stark belastet. So entfielen im Jahr 2021 9,1% aller Krankenhauseinweisungen auf Herzkrankheiten [38]. Die häufigsten Herzerkrankungen im deutschen Herzbericht 2022 waren ischämische Herzkrankheiten, eine Herzinsuffizienz, eine hypertensive Herzkrankheit, sowie ein Vorhofflimmern und Vorhofflattern [38]. Betrachtet man die Geschlechterverteilung, so waren im Jahr 2021 von allen stationär behandelten Herzerkrankten 58,2% Männer und 41,8% Frauen [38]. Die altersstandardisierten Mortalitätsraten für ischämische Herzkrankheiten zeigten eine deutliche Mehrbelastung des männlichen Geschlechts mit 175 pro 100.000 Einwohner im Vergleich zu Frauen mit 84 pro 100.000 Einwohner [38]. Im Bundesland Sachsen-Anhalt sind die CVRF im Bundesdurchschnitt am stärksten ausgeprägt. Dies zeigte sich bei den stationären Hospitalisierungsraten im Rahmen von Herzerkrankungen, welche im Jahr 2021 in Sachsen-Anhalt 12,0% höher waren als in der restlichen Republik [38]. Mit einer altersstandardisierten Mortalitätsrate für ischämische Herzkrankheiten von 179 pro 100.000 Einwohner ist Sachsen-Anhalt Spitzenreiter in Deutschland [38]. Auch das Alter spielte eine entscheidende Rolle und so waren 2021 in Sachsen-Anhalt Erwachsenen ab dem 65. Lebensjahr mit einem Anteil von 27,6% an der gesamten Bevölkerung vertreten und erreichten damit den höchsten Bundeswert [38, 39].

## 2. Zielstellung

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, anhand retrospektiver Daten hospitalisierter Patienten im südlichen Sachsen-Anhalt die Schwere und den Verlauf einer Infektion mit SARS-CoV-2 unter besonderer Berücksichtigung kardiovaskulärer Risikofaktoren zu betrachten. Neben einer Gesamtanalyse aller hospitalisierten Patienten im Zeitraum vom 27. Januar 2020 bis 31. Mai 2021 wurden Subgruppen einzelner sich zeitlich abgrenzender *Covid-Wellen* untersucht und wellenabhängige Unterschiede in Abhängigkeit von verschiedenen Prognosefaktoren aufgezeigt.

### 2.1 Zielgrößen

Die Zielgrößen in der vorliegenden Studie bezogen sich auf die klinischen Verlaufsparmeter, demographischen Daten und Prognose- und Risikofaktoren. Das Hauptaugenmerk lag auf der Beobachtung des Einflusses von CVRF auf den Verlauf und die Schwere einer Infektion mit SARS-CoV-2. Betrachtet wurden, angelehnt an die weltweite Studienlage, die CVRF familiäre kardiale Vorerkrankungen bei Verwandten ersten Grades, Diabetes mellitus, Nikotinabusus, arterielle Hypertonie, Dyslipidämie und Adipositas [2, 40–42]. Die Einteilung der CVRF erfolgte nach der in Summe auftretenden Faktoren in 0, 1, 2, 3,  $\geq 4$  CVRF, wobei Patienten ohne CVRF die Referenzgruppe bildeten, ähnlich Collard et al. und Kong et al. [3, 40]. Als Vorerkrankungen wurden insbesondere das Vorliegen einer Herzinsuffizienz mit reduzierter Pumpfunktion (HFrEF) oder einer Herzinsuffizienz mit erhaltener Pumpfunktion (HFpEF), eines Asthma bronchiale, einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD), oder einer anderen Lungenerkrankungen, eines Vorhofflimmerns oder einer KHK berücksichtigt. Außerdem wurden der Einfluss von Alter und Geschlecht auf den Krankheitsverlauf untersucht.

### 2.2 Endpunkte

Grundlage für die Endpunkte der Studie fanden sich in europa- und weltweiten Studien wieder. Sie zeichneten sich durch Mortalität, Aufnahme auf eine ITS, Notwendigkeit einer invasiven Beatmung und einer extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO) aus [40, 43, 44]. Diese wurden in Bezug auf die Hauptgruppe einzeln untersucht. Die beobachteten Symptome bei Hospitalisierung sowie das Auftreten von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SAE) in Zusammenhang mit den Outcomefaktoren stellten weitere Endpunkte dar. Für die Analyse des Einflusses der CVRF, der Vorerkrankungen und der SAE wurden die jeweiligen Endpunkte unabhängig voneinander untersucht. Daneben erfolgte die Analyse der Endpunkte im Bezug auf die einzelnen *Covid-Wellen*.

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

#### **3.1 Durchführung**

Bei COHORT handelte es sich um eine monozentrische Registerstudie zur Charakterisierung des klinischen Verlaufs von Patienten mit einer SARS-CoV-2-Infektion. Eine Verblindung oder Randomisierung war nicht erfolgt. Die Rekrutierung der Patienten erfolgte über den stationären Patientenbetrieb UKH. Das UKH versorgt als Maximalversorger über 40.000 stationäre und 195.000 ambulante Patienten pro Jahr [45].

Die zu Studienzwecken verwendeten Daten aus den elektronischen Patientenakten wurden anonymisiert. Dies betraf alle erfassten Behandlungsdaten (bspw. klinische Verläufe, die Ergebnisse laborchemischer oder bildgebender Verfahren). Eine Benachrichtigung der Patienten über die Verwendung in diesem Rahmen fand nicht statt. Daneben wurden Patientencharakteristika, insbesondere Alter, CVRF, Medikation, Komorbiditäten und mutmaßlicher Infektionsweg erfasst und anschließend deskriptiv analysiert. Nach der Entlassung aus der stationären Krankenhausbehandlung oder dem Versterben der Patienten endete die Teilnahme am COHORT-Register. Patienten, die aus der stationären Behandlung entlassen oder in ein anderes Krankenhaus zur weiteren Therapie verlegt wurden, wurden als „Überlebende“ erfasst. Patienten, welche während der Hospitalisierung verstarben, bildeten die Grundlage zur Berechnung der Mortalität.

Vor Beginn der Datenerfassung erfolgte die biometrische Beratung im Institut für medizinische Epidemiologie, Biometrik und Informatik des UKH. Die Dissertation wurde in Microsoft® Word für Microsoft 365 MSO (Version 2302) verfasst. Als Literaturverwaltungsprogramm wurde Citavi 6 gewählt, als Zitationsstil diente Springer Vancouver (Numbers).

#### **3.2 Nutzen-Risiko-Abwägung**

Die rasante Zunahme an Infektionen zunächst in Asien versetzte die restliche Welt bereits in einen Alarmzustand. Schreckliche Bilder aus Bergamo mit zahlreichen Toten oder Bilder von überfüllten Krankenhäusern aus China und vielen anderen Ländern schockierten jeden Einzelnen [46]. Maßnahmen einer Null-Covid-Politik in China oder harter Lockdowns in Deutschland verstärkten die gesundheitliche Notlage um ein gesellschaftliches Desaster. Die Infektionsrückverfolgung durch die Gesundheitsämter war innerhalb weniger Wochen überlastet und Infektionsketten waren nicht mehr nachvollziehbar – eine unbegrenzte Virusvermehrung stand bevor. Spezifische Therapieansätze waren weltweit nicht vorhanden. Von einer schnellen Herdenimmunität oder der Möglichkeit

einer Impfung war anfangs keine Spur. Therapieprinzipien mussten experimentell an ersten Patienten erprobt werden. Gezielte kausale Arzneimitteltherapien waren nicht existent. Das medizinische Knowhow hinsichtlich Diagnostik und Therapie, aber auch der Identifikation verschiedener Risikofaktoren sowie das Verhindern von schweren Verläufen und Todesfällen war nicht vorhanden. In diesem Sinne wurde auch die vorliegende Registerstudie COHORT initiiert. Durch eine retrospektive Betrachtung von Patientendaten sollten Erkenntnisse für neue Patienten gewonnen werden, um diesen bereits primär eine bessere Prävention, sowie sekundär eine bessere Diagnostik und Therapie anbieten zu können. Durch die fehlenden kausalen Therapieansätze konnten Patienten anfangs lediglich aufgrund von Erfahrungswerten und neu konzipierter Therapieschemata behandelt werden. Aus diesem Grund schien eine rückblickende Datenerhebung für eine bessere Behandlung neuer Patienten unabdingbar, um Erkenntnisse aus den einzelnen Verfahren gewinnen zu können. Tertiär könnten jene Daten auch zur Verhinderung einer neuen Infektion oder im Sinne einer Anschlussheilbehandlung herangezogen werden.

Die erhobenen Daten wurden in ausschließlich anonymisierten elektronischen Case Report Forms (eCRF) über die Plattform CastorEDC (Castor Electronic Data Capture System) verwaltet. Die Plattform entspricht den gängigen Sicherheitsstandards und ist zertifiziert nach ISO27001. CastorEDC greift auf private Serverlösungen in den Niederlanden, dem Vereinigten Königreich und den USA zurück, die nach ISO27001, ISO9001, HIPAA und NEN7510 zertifiziert sind. Für die vorliegende Studie wurde die niederländische Serverlösung (Host: True B.V., Amsterdam) genutzt. Im Sinne der personellen Datensicherheit hatte ausschließlich das Studienteam uneingeschränkter Zugriff auf die Daten. Im Sinne der technischen Datensicherheit erfolgte ein doppelter Passwortschutz, eine Zwei-Faktor-Autorisierung und die getrennte Speicherung der Excel-Dateien. Die Dateien wurden auf einem wiederum passwortgeschützten lokalen Account auf einem durch das UKH inventarisierten Computer nach informationstechnischen Sicherheitsvorgaben des UKH abgelegt. Nach Abschluss der Studie, spätestens jedoch nach 15 Jahren, werden sämtliche erhobenen Daten gelöscht. Hierdurch besteht ein sehr geringes Missbrauchsrisiko der Daten. [47]

Ein besseres Verständnis der Risikofaktoren, die Prognose des Krankheitsverlaufs von Covid-19 sowie eine retrospektive Analyse der Therapieprinzipien waren von immensem Nutzen für den Schutz der Bevölkerung vor einem tödlichen Virus. Vor dem Hintergrund einer nicht absehbaren Dynamik einer weltweiten Pandemie mit exponentiell ansteigenden Infektionen sowie fehlender spezifischer Therapieansätze erschien der

Wissenszuwachs bedeutsam zu sein. Im Vergleich dazu bildete sich auf der anderen Seite kein zusätzliches Risiko durch die Probengewinnung im Rahmen der ohnehin durchgeführten Untersuchungen ab. Ein sehr geringes Risiko eines eventuellen Missbrauchs der digital gespeicherten Daten stand dem entgegen. Der beschriebene substanzielle und angesichts der damaligen Situation weitreichende Nutzen steht der umfassenden Nutzung persönlicher medizinischer Behandlungsdaten des stationären Aufenthalts gegenüber. Im Angesicht eines tödlichen Virus im Rahmen einer weltweiten Pandemie überwog der Nutzen jedoch deutlich.

### 3.3 Ethikvotum

Das Forschungsvorhaben im Rahmen des COHORT-Registers wurde am 16. März 2020 der Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg vorgelegt. Der zuerst geplante Forschungsaspekt zur Charakterisierung von *Immune-Escape Mechanismen und einer Biomarker-Analyse von Patienten mit SARS-CoV-2* wurde um die *Charakterisierung des klinischen Verlaufs* erweitert. Das beigefügte Studienprotokoll zum *Ethikantrag 2020-039* wurde dementsprechend angepasst. Das COHORT-Register im engeren Sinne dieser Arbeit befasste sich lediglich mit der retrospektiven Betrachtung von demographischen und klinischen Parametern und verglich diese in verschiedenen Gruppen mit den Endpunkten. Eine separate Blutentnahme war ebenfalls wie der Vergleich mit einer gesunden Probanden-Gruppe nicht Teil dieser Arbeit. Durch die Ethikkommission erfolgte am 26. März 2020 ein zustimmendes Votum. (s. Ethikvotum, Anhang 3, 4)

Ein beantragtes Addendum vom 23. April 2020 bezüglich der anonymisierten Datenerhebung im Sinne eines eCRF über die Plattform CastorEDC mit niederländischer Serverlösung wurde durch die Ethikkommission bewilligt. (s. Addendum, Anhang 5)

### 3.4 Studienpopulation

Es wurden alle Patienten in das COHORT-Register eingeschlossen, welche zwischen dem 27. Januar 2020 und dem 30. Mai 2021 im UKH mit einem positiven SARS-CoV-2-Test behandelt wurden oder bei welchen im Laufe einer stationären Behandlung ein positiver SARS-CoV-2-Test nachgewiesen wurde (*Hauptgruppe*, N=665). Die Testung erfolgte in 662 Fällen (99,5%) durch den Nachweis von SARS-CoV-2 mittels einer Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion (RT-PCR) in einem naso- oder oropharyngealen Abstrich, einer Sputumprobe oder bronchoalveolären Lavage. In zwei Fällen (0,3%) erfolgte die Diagnosestellung ausschließlich durch die Bildgebung mittels CT-

Thorax (Computertomographie) und den typischen Befunden, da kein Virusmaterial gewonnen werden konnte. Bei einem Fall blieb die Diagnosestellung unklar (0,2%). (s. Abbildung 3)

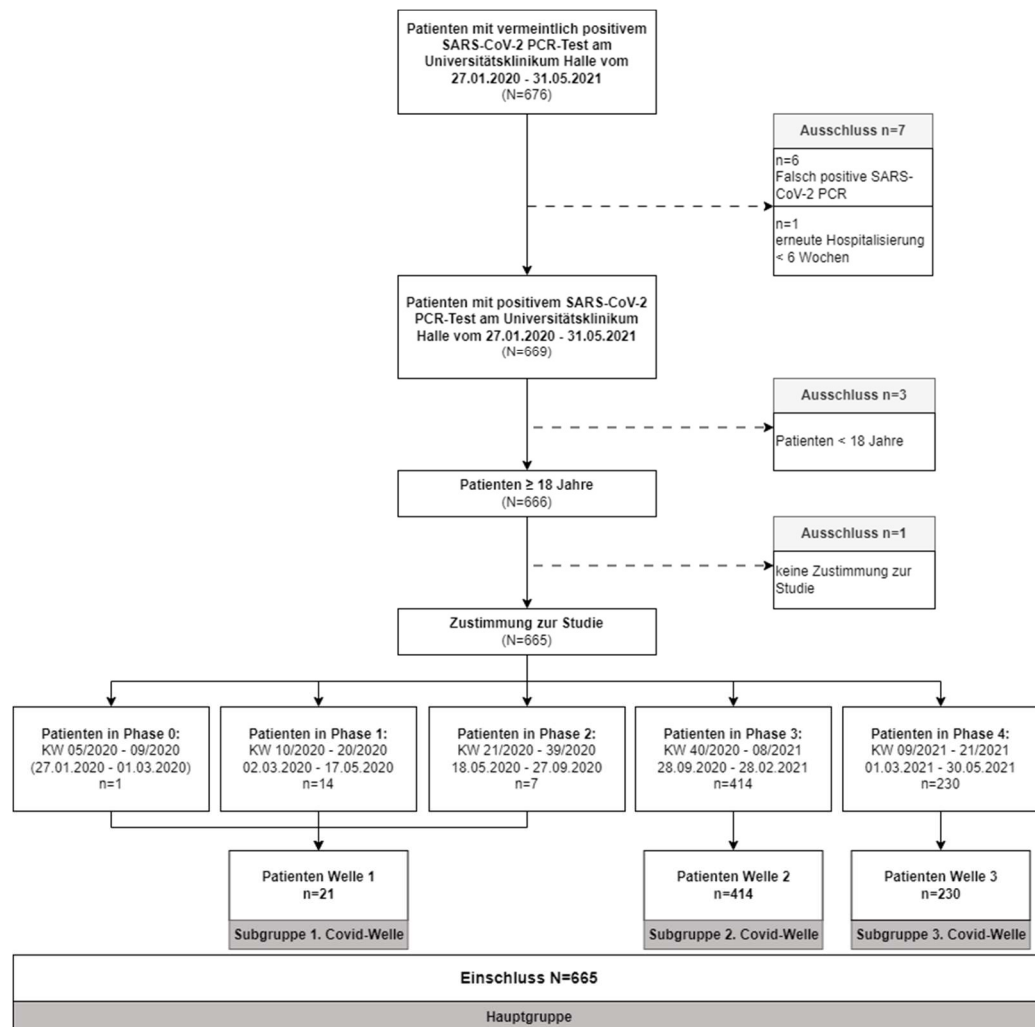


Abbildung 3: Flussdiagramm Einschluss- und Ausschlusskriterien, Subgruppen, eigene Darstellung in Anlehnung an die Klassifikation des RKI u. Schilling et al. [8, 32]

Zu Beginn standen 676 Patienten mit einer nachgewiesenen SARS-CoV-2-Infektion mittels RT-PCR oder bildmorphologischem Korrelat zur Erkrankung. Patienten mit einer falsch-positiven SARS-CoV-2 PCR (n=6), einer erneuten Hospitalisierung innerhalb sechs Wochen (n=1), minderjährige Patienten < 18 Jahre (n=3), sowie Patienten die der Nutzung von klinischen und demographischen Daten im Rahmen einer retrospektiven Patientenbeobachtungsstudie zu wissenschaftlichen Forschungszwecken widersprachen (n=1) wurden von der Datenerhebung ausgeschlossen. Demnach wurden 665 Patienten in die Hauptgruppe eingeschlossen. Positive SARS-CoV-2 Testergebnisse wurden als falsch-positiv klassifiziert, wenn eine erneute Testung negativ verblieb und klinische, radiologische oder diagnostische Zeichen für Covid-19 fehlten (n=6).

Bezugnehmend auf das Ausbruchsgeschehen und das Auftreten von Fallzahlen in Deutschland erfolgte die Einteilung in die verschiedenen Phasen nach Kalenderwochen in Anlehnung an das RKI und Schilling et al. [8, 32]. In der Phase 0 (KW 05/2020 – 09/2020) und Phase 1 (1.Covid-Welle, KW 10/2020 – 20/2020) traten in ganz Deutschland nur sporadisch nachgewiesene Infektionen mit SARS-CoV-2 auf, welche sich bei insgesamt 15 hospitalisierten Patienten im angegebenen Zeitraum in den stationären Aufnahmen des UKH widerspiegeln. In dem sich anschließenden Sommerplateau (Phase 2, KW 21/2020 – 39/2020) traten sieben hospitalisierte Fälle auf. Diese ersten drei Phasen wurden in der vorliegenden Studie als Subgruppe *1.Covid-Welle* zusammengefasst (n=21). Ab dem 28. September 2020 (KW 40/2020) bis zum 28. Februar 2021 (KW 08/2021) nahmen die nachgewiesenen Infektionen exponentiell zu. Dies schlug sich in der Phase 3 nieder, welche als Subgruppenanalyse *2.Covid-Welle* aufgegriffen wurde (n=414). Die sich anschließende Phase 4 (KW 09/2021 – 21/2021) schloss die hospitalisierten Patienten im Zeitraum vom 01. März 2021 bis zum 30. Mai 2021 in die Registerstudie mit ein und wurde als Subgruppe *3.Covid-Welle* betrachtet (n=230). Da die Erfassung von Patientendaten am 30. Mai 2021 endete, flossen die KW 22/2021 – 23/2021 nicht in diese Analyse mit ein.

### 3.5 Datenerhebung

Die Rekrutierung von Patienten in das Register erfolgte über das tägliche Screening des abgenommenen Probematerials aller Patienten am UKH für eine Testung auf SARS-CoV-2. Patienten mit positivem Testergebnis wurden in die Registerstudie eingeschlossen, anonymisiert und retrospektiv analysiert. Dies betraf sowohl stationäre Neuaufnahmen als auch Patienten, bei denen eine Infektion im Verlauf der Hospitalisierung festgestellt wurde. Ambulant behandelte Patienten wurden nicht in das Register mit aufgenommen.

Erhoben wurden demografische Aspekte (insbesondere Geburtsdatum, Alter bei Aufnahme, Geschlecht, Schwangerschaft, Körpergröße und Gewicht, BMI, höchster Bildungsabschluss, Beschäftigungsverhältnis und Aufnahmedatum der Patienten), die Methode des Infektionsnachweises von SARS-CoV-2 (PCR (Polymerase-Kettenreaktion), Röntgen-Thorax, CT-Thorax, Lungensonographie, Antikörper) sowie des Infektionsdatums und epidemiologischer Kriterien zur möglichen Ansteckung. In diesem Kontext wurde der gesicherte Kontakt mit infizierten Personen, die Nutzung von öffentlichen Transportmitteln, das Tragen einer Gesichtsmaske sowie die Beschäftigung in einer Einrichtung mit erhöhtem Risiko für SARS-CoV-2-Kontakt (z.B. als Mitarbeiter im

Gesundheitswesen oder eines Labors) gewertet. Daneben wurde der Genotyp von SARS-CoV-2 bei stattgefundener PCR-Testung erfasst.

Neben demographischen und epidemiologischen Kriterien wurden Daten zur konkreten Covid-19-Erkrankung und gesundheitsbezogenen Anamnese der einzelnen Patienten erfasst. Symptome bei Aufnahme wurden mit dem dazugehörigen Datum des Erstauftretens dokumentiert, im Einzelnen trockener Husten, produktiver Husten, Hämoptysen, Halsschmerzen, Fieber, Katarrh, Heiserkeit, Schnupfen, Geruchsverlust, Geschmacksverlust, Übelkeit und/oder Erbrechen, Diarrhö, Gliederschmerzen, Brustschmerzen, Fatigue, Kurzatmigkeit, Kopfschmerzen, Änderung des Bewusstseinszustandes, Bauchschmerzen, Konjunktivitis, Ulzera, Lymphadenopathie und Blutungen. Bei der Erfassung der Aufnahmediagnose wurde unterschieden in eine Aufnahme wegen Covid-19, eines kardiogenen Schocks, eines Acute respiratory distress syndrome (ARDS), einer Pneumonie, einer Sepsis, eines Myokardinfarkts und anderer Diagnosen. Bestehende Diagnosen wie HFrEF, HFpEF, andere chronische kardiale Erkrankungen, chronische Nierenerkrankungen, COPD, Asthma bronchiale, andere pulmonale Erkrankungen, chronische Lebererkrankungen, hämatologische Erkrankungen, Tumorerkrankungen, AIDS/HIV (Acquired Immunodeficiency syndrome / Human Immunodeficiency Virus), rheumatische Erkrankungen, Demenz, Vorhofflimmern, KHK, periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), Allergien oder andere Vorerkrankungen wurden zusätzlich aufgezeichnet. Die häusliche Medikation bei Hospitalisierung wurde erfasst und in verschiedene Medikamentengruppen, wie bspw. Antihypertensiva, Protonenpumpeninhibitoren oder Diuretika, gegliedert. (s. eCRF, Anhang 1, 2)

Die CVRF wurden wie folgt erfasst: Eine familiäre kardiale Vorbelastung lag vor, sofern Verwandte ersten Grades eine KHK vorgewiesen oder einen Myokardinfarkt hatten [48]. Beim Bestehen eines Diabetes mellitus fand keine Unterscheidung zwischen den einzelnen Diabetes-Typen statt. Ebenfalls miteingeschlossen wurden erstmalig diagnostizierte Diabetes-Formen während des stationären Aufenthaltes. Der Risikofaktor Rauchen wurde hinsichtlich eines fortgesetzten Nikotinabusus sowie hinsichtlich eines vor-maligen Nikotinabusus erfasst. Ebenso erhoben wurde eine Angabe über die Konsummenge in packyears (py) sowie das Anfangsjahr des Nikotinkonsums. Eine arterielle Hypertonie lag vor, wenn diese in der Anamnese bereits bekannt war oder während der Hospitalisierung erstmalig diagnostiziert wurde. Es galten die Klassifikationskriterien und Definitionen der ESC-Leitlinie [49]. Das Vorliegen einer Dyslipidämie war durch eine bereits erfolgte Diagnosestellung in der Anamnese ersichtlich oder trat während des Krankenhausaufenthalts nach den Diagnosekriterien der ESC-Leitlinie erstmalig auf [50].



Eine Adipositas lag nach den WHO-Kriterien vor, sobald BMI, angegeben in  $\text{kg/m}^2$ , den Wert von  $30 \text{ kg/m}^2$  überschritten hatte [51]. Der Parameter floss in die Studie mit ein, sobald der durch Angabe des Körpergewichtes und der Körpergröße berechnete Wert den Schwellenwert überstiegen hatte. Ebenfalls wurde eine bereits diagnostizierte Adipositas miteingeschlossen. Eine Unterscheidung in die Adipositas Grade I-III fand nicht statt [51].

Neben anamnestischen wurden auch klinische Parameter erfasst. Die bei der Aufnahme gemessenen Vitalparameter (systolischer und diastolischer Blutdruck, Herzfrequenz, Atemfrequenz, Körpertemperatur, periphere Sauerstoffsättigung ( $\text{SpO}_2$ )) wurden einmalig erfasst. Laborwerte wurden bei Hospitalisierung, Aufnahme auf eine Intensivstation und Entlassung im Rahmen des Registers erfasst. Sollte ein Patient direkt auf eine Intensivstation aufgenommen worden sein, wurden die Laborwerte bei Hospitalisierung mit denen der Aufnahme auf eine Intensivstation gleichgesetzt. Verstarb ein Patient, wurde der Laborwert bei Entlassung mit dem letztmalig erhobenen Laborwert gleichgesetzt. Die mikrobiologischen Untersuchungsbefunde (bakterielle, virale oder fungale Ko-/Superinfektion) sowie pulmonale (CT-Thorax, Röntgen-Thorax, Lungensonographie) oder kardiale Bildgebung (Echokardiographie, Koronarangiographie, kardiale Magnetresonanztomographie) wurden ebenfalls erfasst. (s. eCRF, Anhang 1, 2)

Im Falle einer intensivmedizinischen Behandlung wurden das Datum der Aufnahme und Entlassung auf ITS sowie Atmungsmodus (spontane Atmung, nasale High-flow Sauerstofftherapie, nicht-invasive Beatmung, invasive Beatmung), das Vorhandensein einer ECMO- oder Dialyse-Therapie und die medikamentöse Therapie erfasst. Letztere schloss spezifische Covid-Therapien bzw. antivirale Therapieformen, kreislaufunterstützende Therapien (im einzelnen Prednisolon/Hydrocortison, Dexamethason, Levosimendan, Vasopressoren (Noradrenalin, Adrenalin, Dobutamin, Dopamin), antivirale Therapie (Hydroxychloroquin, Chloroquin, Remdesivir, Lopinavir/Ritonavir, Baricitinib) und andere (Vitamin D, Zink)) ein. Im Falle einer invasiven Beatmung wurden zudem die Durchführung einer Bauchlage, maximaler positiver endexpiratorischer Atemwegsdruck (PEEP), maximaler Inspirationsdruck ( $P_{\text{insp}}$ ), maximale inspiratorische Sauerstoffsättigung ( $\text{FiO}_2$ ), maximaler Atemfluss (Flow) und maximale Atemfrequenz erfasst. Im Falle einer ECMO-Therapie wurden die Kanülierungsformen (veno-venös, veno-arterieller, veno-arterio-venös) unterschieden und die Dauer der Durchführung erfasst. Außerdem wurde die mögliche Therapie mit einer Mikroaxial-Pumpe (Impella®) und Nierenersatzverfahren (bspw. Hämodialyse, Peritonealdialyse, Immunadsorption, Plasmapherese) erfasst und die Dauer der Durchführung dokumentiert. (s. eCRF Anhang 1)

Als SAE wurden bakterielle Pneumonien, Pneumothorax, Pleuraerguss, Bronchiolitis, Herzinsuffizienz, Endokarditis / Myokarditis / Perikarditis, Herzrhythmusstörungen, kardiale Ischämie, Herzstillstand, Meningitis, Schlaganfall, Krampfanfall, disseminierte intravaskuläre Koagulation (DIC), Anämie, Rhabdomyolyse, akute Niereninsuffizienz, gastrointestinale Blutung, Leberversagen, intrakranielle Blutung und andere thromboembolische Ereignisse klassifiziert. Das Datum des Erfassungsende (i.d.R. das Entlass- oder Todesdatum) und die Medikation bei Entlassung wurden abschließend erfasst.

### 3.6 Diagnostik

Die Diagnosestellung einer SARS-CoV-2-Infektion beruhte in den meisten Fällen auf einem direkten Infektionsnachweis durch respiratorisches Material, mittels eines naso- oder oropharyngealen Abstriches, einer bronchoalveolären Lavage oder einer Sputumprobe, in einer RT-PCR-Testung und dem direkten Nachweis von Virus-RNA (Ribonukleinsäure) [56, 59, 61]. Durch die RT-PCR, dem „Goldstandard in der Diagnostik“, konnte der Ct-Wert (cycle-threshold-Wert) angegeben werden, welcher bei hohen Viruslasten (niedriger Ct-Wert) einen Zusammenhang mit einer erhöhten Infektiosität anzeigte [52, 53]. Ebenso waren hohe Viruslasten mit einer vermehrten Krankheitsprogression, mit der vermehrten Belastung des Immunsystems und der Gefahr einer Dysregulation sowie der Entwicklung einer Hypoxie bis hin zum ARDS vergesellschaftet [54–56]. Daraus konnte gefolgert werden, dass hohe Viruslasten mit einem schwereren Krankheitsverlauf, einem erhöhten Risiko einer intensivmedizinischen Behandlung, invasiven Beatmung und einer erhöhten Mortalität einhergehen könnten [54–56].

Zu Beginn der Pandemie wurde nach interner SOP (Standard Operating Procedure) am UKH bei einer Indikation zur stationären Aufnahme gleichzeitig zum Antigen-Schnelltest eine PCR-Testung durchgeführt. Durch die Reihentestung mit Antigen-Schnelltestformaten, welche „auf dem Nachweis von viralem Protein in respiratorischem Probenmaterialien [basieren,]“ [57] konnten erste Hinweise auf eine mögliche SARS-CoV-2-Infektion auffindig gemacht werden. Die Viruslast stieg in den ersten 24 Stunden stark an mit dem Höhepunkt nach fünf bis sechs Tagen und war bei symptomatischen Patienten meist generell höher als bei asymptomatischen [28]. Infizierte Personen mit SARS-CoV-2 wurden bereits bei Aufnahme isoliert und die gängigen Hygienerichtlinien wurden umgesetzt.

Die vom Paul-Ehrlich-Institut in Deutschland geforderte Sensitivität für Antigen-Schnelltests liegt bei einem Wert von mindestens 80%, das Mindestmaß für die Spezifität bei >97% [58, 59]. Eine geringe Sensitivität erklärt sich vor allem durch eine geringe

Viruslast in der Anfangs- und Spätphase der Infektion, welche vom Antigen-Schnelltest nicht valide erfasst wird. Ein positives Antigen-Schnelltestergebnis muss demnach stets durch einen PCR-Test bestätigt werden [57, 60, 61]. PCRs wurden bei allen stationären Patienten am Tag 0 und 3 nach Aufnahme durchgeführt. Nur mittels einer PCR-Diagnostik war die Sequenzierung der Virus-RNA und damit der Nachweis von Virusvarianten, v.a. im Sinne der Einteilung von VOC und die Angabe des Ct-Wert möglich [57, 60, 62]. Die im Jahr 2020 und in den ersten Januarwochen 2021 aufgetretenen Infektionen wurden noch nicht sequenziert. Eine Mutationsanalyse des Virus wurde regelhaft ab Januar 2021 durch das Biozentrum der Universität Halle für alle positiven PCR-Testergebnisse auf mögliche Mutationen im S-Protein durchgeführt. Das erstmalig in Wuhan nachgewiesene Coronavirus gilt als Wildtyp. Als Virusvariante B.1.1.7 (Alpha) wurde ein Aminosäureaustausch del69/70 und N501Y im Spikeprotein und als Variante B.1.351 (Beta) ein Austausch E484K bezeichnet [29, 63].

Daneben wurde bei den meisten Patienten eine Labordiagnostik aus peripher-venösem Blut, mindestens Leukozyten, C-reaktives Protein, Procalcitonin, Blutsenkungsgeschwindigkeit, Transaminasen und kardiale Biomarker Troponin und Creatinkinase, sowie eine kapilläre oder arterielle Blutgasanalyse (BGA) durchgeführt. Außerdem wurde zunehmend auch Interleukin-6, als proinflammatorischer Marker, bestimmt. Zudem wurde als bildgebende Untersuchung der Lunge entweder ein primäres low-dose CT des Thorax oder eine konventionelle Röntgen-Untersuchung des Thorax durchgeführt.

Eine weitere Form der Diagnosestellung wurde mittels einer Bildgebung etabliert. Diese spielte nicht zu guter Letzt wegen einer schlechten Sensitivität (25-69%) eine untergeordnete Rolle, darf trotz alledem aber nicht außer Acht gelassen werden [64, 65]. Innerhalb der ersten Tage nach Auftreten von ersten Krankheitszeichen zeigten Röntgenbefunde noch keine oder nur unspezifische Krankheitszeichen [65]. Nach etwa zehn Tagen zeigten sich in Röntgen-Thorax-Untersuchungen die größten Ausprägungen einer Covid-Pneumonie, was durch eine Spezifität von 90% unterstrichen wurde [64–66]. Neben den Charakteristika im Röntgen-Thorax mit Konsolidierungen, Milchglastrübungen und knotigen Verschattungen konnten sich auch Hinweise bspw. auf therapiebedürftige Pleuraergüsse, Pneumothoraces oder Atelektasen ergeben [64, 66, 67]. Diese gaben nicht nur Aufschluss über die aktuelle Ausprägung einer möglichen Covid-Pneumonie, sondern konnten auch als Verlaufsparemeter herangezogen werden. Sicherlich zeichnete sich nicht bei jedem Patienten, vor allem bei nicht vorerkrankten oder symptomfreien Patienten, die Notwendigkeit einer pulmonalen Bildgebung ab, da die Grundlage einer rechtfertigenden Indikation im Rahmen des Strahlenschutzes ausblieb, zudem eine

Diagnosesicherung durch andere nicht invasive Verfahren wie einer PCR-Testung möglich war. Andernfalls galt es Röntgen- oder CT-Thorax-Untersuchungen bei Patienten mit Risikofaktoren jeglicher Art und einer möglichen erhöhten Mortalität im Rahmen einer SARS-CoV-2-Infektion nicht zu vernachlässigen, auch um eine Veränderung des Krankheitsverlaufs frühzeitig detektieren zu können, wenn klinische Parameter nicht aussagekräftig waren (bspw. demenzerkrankte Patienten) oder eine gezielte Untersuchung nicht anwendbar war (bspw. beatmete Patienten auf ITS). Konnte eben kein respiratorisches Material für einen Infektionsnachweis gewonnen werden oder bestand trotz eines negativen PCR-Test weiterhin der hochgradige Verdacht auf eine SARS-CoV-2-Infektion, erfolgte die Diagnosestellung alleinig mittels CT-Thorax bei beidseitig imponierenden Milchglastrübungen und einer Konsolidierung von Lungenabschnitten [60, 68, 69].

### 3.7 Stationäre Versorgung

Die Notwendigkeit einer stationären Aufnahme von Patienten mit einer SARS-CoV-2-Infektion richtete sich am UKH leitliniengerecht nach dem klinischen Bild der Patienten, Komorbiditäten und dem Patientenalter. Ärztliche Einzelfallentscheidungen hinsichtlich der Notwendigkeit einer Hospitalisierung waren bei fehlenden Cut-Off-Werten der Vital- und Laborparameter notwendig. Zentraler Bestandteil blieb die Beurteilung einer ausreichenden Oxygenierung. [60, 70]

Die stationäre Aufnahme erfolgte auf gesonderte Infektionsstationen (INFS) des UKH. Bei bestätigter SARS-CoV-2-Infektion wurde eine Kohortenisolierung auf den Stationen durchgeführt, bei Infektionsverdacht wurden die Patienten einzeln isoliert. Supportive Therapien erfolgten bedarfsgerecht mit medikamentöser antipyretischer und analgetischer Therapie und Flüssigkeitsgabe. Hierzu wurden Ibuprofen, Metamizol, Paracetamol und balancierten Vollelektrolytlösungen (bspw. Sterofundin®, Jonosteril®) verwendet. Bei unzureichender Oxygenierung ( $\text{SpO}_2 < 92\%$ , bei Hyperkapnierisiko  $\text{SpO}_2 < 88\%$ ) und Atemfrequenzen  $\geq 30/\text{min}$  wurde eine Sauerstoffbehandlung mittels Nasensonde, Nasenbrille oder Venturi-Maske etabliert mit dem Ziel einer peripheren Sauerstoffsättigung  $\text{SpO}_2$  92-96%, bei Patienten mit Hyperkapnierisiko  $\text{SpO}_2$  88-92%. Begleitende systemische Infektionen wurden zunächst kalkuliert und sobald verfügbar resistogrammgerecht antibiotisch behandelt. Aufgrund fehlender objektiver Behandlungsparameter waren das klinische Bild der Patienten und eine routinemäßig durchgeführte Diagnostik, wie regelmäßige körperliche Untersuchungen, Blutentnahmen, mikrobiologische Probengewinnung (Blutkulturen, Abstriche, respiratorisches Material, etc.) und eine an die jeweilige Situation angepasste Bildgebung ausschlaggebend für die Therapie. Bei allen Patienten

erfolgte die unterstützende Therapie mittels Physio-, Ergo- und Atemtherapeuten. Daneben kamen bronchodilatorische Substanzen wie Salbutamol und Ipratropiumbromid zur Anwendung. [60, 71]

Indikation zur intensivmedizinischen Versorgung war eine Hypoxämie mit einer  $\text{SpO}_2 < 90\%$  und dem gleichzeitigen Vorliegen einer Dyspnoe und/oder eine Tachypnoe mit einer Atemfrequenz  $> 25\text{-}30/\text{min}$  [60, 72]. Am UKH wurden Intensivpatienten mit einer SARS-CoV-2-Infektion je nach Kapazität auf eine internistisch oder anästhesiologisch geführte ITS aufgenommen, um die Pandemiebelastung auf mehrere Fachabteilungen zu verteilen. Bei schwerer Hypoxämie, einem erniedrigten Horowitz-Quotienten  $< 100\text{-}150\text{mmHg}$  sowie erhöhten Atemfrequenzen  $> 30\text{ min}^{-1}$  bestand die Indikation zur Intubation und invasiven Beatmung, die lungenprotektiv orientiert an der Therapie des ARDS anderer Ursache durchgeführt wurden. Sofern keine dagegensprechenden klinischen Gründe vorlagen wurde eine Bauchlagerung (prone-position) für mindestens 18 Stunden durchgeführt und je nach klinischem Ansprechen verlängert und/oder wiederholt [60, 73, 74]. Bei therapierefraktärer Hypoxämie wurde eine veno-venöse ECMO-Therapie etabliert [60, 73].

### 3.8 Kausale Therapieansätze

Durch die Neuheit des SARS-CoV-2-Virus galten Therapieprinzipien zu Beginn der Pandemie als völlig unbekannt. Schon Eskandari et al. beobachtete, dass ein alleiniger Fokus auf der Bekämpfung des viralen Pathogens nicht zielführend sei und vielmehr die Miteinbeziehung der Mikroangiopathie, thrombotischer Effekte und der Immunantwort des Körpers eine entscheidende Rolle spielte [16]. Da eine kausale Therapie weiterhin unentdeckt blieb, erfuhr die supportive Therapie auch in der Patientenbehandlung am UKH eine wichtigere Rolle denn je, mit dem Ziel, den Körper bestmöglich bei der eigenen Immunantwort zu unterstützen und Komplikationen zu verhindern. Neben einer suffizienten Analgesie bei Schmerzzuständen und Antipyrese bei Auftreten von Fieber spielte die Prävention von bakteriellen Infektionen mittels Antibiotika oder bei immobilen Patienten und generell bei hospitalisierten Patienten die Thromboseprophylaxe mittels Antikoagulationen eine wichtige Rolle, wie auch die Therapieempfehlungen der DIVI nahelegten [60]. Diese Therapieprinzipien wurden ansatzweise im COHORT-Register erfasst. Aufgrund der hohen Dynamik der Therapieempfehlung und sich schnell wechselnder Therapieprinzipien wurden diese jedoch nicht in die Auswertung miteinbezogen.

Im Laufe der Pandemie wurden mehrfach und jeweils zeitweise im Rahmen von Heilversuchen und ohne umfassende Evidenz Virostatika zur Senkung der Viruslast

angewandt. Remdesivir, welches eigentlich in der Therapie von Ebola-Infektionen indiziert ist, wurde bei stationär behandelten Patienten am UKH mit erhöhten Risikofaktoren (bspw. Patientenalter, CVRF, Begleiterkrankungen) oder schwerem Covid-Verlauf appliziert [75, 76]. Immunmodulatorische Therapien, bspw. mit Sotrovimab oder Baricitinib, wurden ebenfalls bei schwerem Covid-Verlauf oder erhöhten Risikofaktoren verabreicht [60]. Bei Patienten mit Indikation zur Sauerstofftherapie wurde Dexamethason verabreicht, für das als einzige Substanz eine Senkung der Mortalität gezeigt worden war [60, 77].

### 3.9 Statistische Analyse

Nach Abschluss der Datenerhebung im Rahmen der Registerstudie erfolgte die Extraktion der Daten aus dem eCRF der Plattform CastorEDC als *SPSS Statistic Syntax File*. Die statistische Analyse wurde mit der Software IBM SPSS, Version 28.0.0.0 durchgeführt. Zur Visualisierung wurde die Software GraphPad Prism, Version 9.5.1 verwendet.

Durch das neuartige Virus und aufgrund fehlender Erfahrungswerte wurden bei der vorliegenden explorativen Registerstudie Merkmale unklarer Signifikanz untersucht. Für einen Großteil der klinischen Aspekte erschien eine Fallzahlangabe daher und aufgrund der unklaren epidemiologischen Situation unmöglich. Die Betrachtung der Studienpopulation erfolgte innerhalb der *Hauptgruppe* (N=665) sowie der jeweiligen Subgruppen *1.Covid-Welle* (n=21), *2.Covid-Welle* (n=414) und *3.Covid-Welle* (n=230). Zum Zeitpunkt der Datenanalyse der Registerstudie war keiner der Patienten weiterhin im UKH hospitalisiert. Fehlende Daten oder Angaben sowie nicht erhobene Werte wurden als *missing variables* [-95; -99] codiert. Die Analytik der *Hauptgruppe* erfolgte zunächst mittels deskriptiver Statistik im Sinne von Lagemaßen (*Mittelwert*, *Median*, *Modalwert*), Streuungsparametern (*Standardabweichung*, *Varianz*, *Minimum*, *Maximum*, *Standardfehler Mittelwert*) und der Verteilung (*Schiefe*, *Kurtosis*). Die Ausbreitung des Virus und die dazugehörigen Fallzahlen ermöglichten in der Subgruppe *1.Covid-Welle* lediglich eine deskriptive Statistik, da bei einem Kollektiv von 21 Patienten weitere statistische Streumaße sowie Regressions- und Korrelationsberechnungen keine verwertbaren Ergebnisse abgebildet hätten.

Bei der Analyse der Hauptgruppe sowie der Subgruppen *2.Covid-Welle* und *3.Covid-Welle* wurde zur Feststellung eines Unterschiedes zwischen den Gruppen mit und ohne CVRF ein *Mann-Whitney U-Test* durchgeführt, welcher einen Unterschied aufzeigte. Die *Nullhypothese* war die Annahme keines Unterschiedes in den beiden Gruppen (0 CVRF vs.  $\geq 1$  CVRF). Nach Verwerfen der Nullhypothese erfolgte eine binär logistische

Regression in den genannten Gruppen. Als *abhängige Variable* wurden die Studienendpunkte (Mortalität, Aufnahme auf eine ITS, invasive Beatmung, ECMO) jeweils separat als binäre Outcome-Parameter verwendet, welche mit den CVRF als *unabhängige kategoriale Variablen* in Bezug gesetzt wurden. Das Patientenkollektiv ohne CVRF bildete die Referenzgruppe. Im Zuge der binär logistischen Regressionsanalyse wurde in der Einschluss-Methode der *Omnibus-Test der Modellkoeffizienten* betrachtet [78]. Das Einschluss-Modell wurde um die unabhängige Variable (hier: CVRF) erweitert. Eine Aussage über die Modellgüte wurde in der Modelzusammenfassung der Regressionsanalyse mittels *-2 Log-Likelihood-Wert*, des *Cox & Snell R-Quadrat* [0; 0,75] und dem *standardisierten Nagelkerkes R-Quadrat* [0; 1] getroffen [78]. In der *Hosmer-Lemeshow-Anpassungsstatistik* wurde mittels *Chi-Quadrat-Tests* der „Modellfit“ überprüft. Die *Klassifizierungstabelle* gab eine Aussage über das Verhältnis der vorhergesagten zu den beobachteten Werten an. In der *Koeffiziententabelle* wurden die berechnete *Signifikanz (P)*, *Odd's Ratio (OR, Exp(B))* und die dazugehörigen *95%-Konfidenzintervalle (KI)* dargestellt und konnten auf deren statistischen Zusammenhang überprüft werden. Des Weiteren erfolgte eine *Überlebensanalyse* mittels *Kaplan-Meier-Kurven* und den dazugehörigen *Sterbetafeln* über den beobachteten Zeitraum vom Diagnosedatum einer SARS-CoV-2-Infektion bis zum Zeitpunkt der Entlassung (Entlassung aus dem UKH, Verlegung in andere medizinische Einrichtung oder Tod). Ebendiese Analysen wurden für die Hauptgruppe und die beiden Subgruppen *2.Covid-Welle* und *3.Covid-Welle* durchgeführt.

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Charakterisierung des gesamten Patientenkollektives (Hauptgruppe)

Die nachstehenden Ergebnisse beziehen sich auf die Hauptgruppe, in welche 665 Patienten im Zeitraum vom 27. Januar 2020 bis 30. Mai 2021 eingeschlossen wurden, von denen 298 Patienten (44,8%) weiblich und 367 Patienten (55,2%) männlich waren. (s. Tabelle 1)

Tabelle 1: Charakterisierung gesamtes Patientenkollektiv (N=665)

|                                                     | Absolute Häufigkeit | Relative Häufigkeit (%) |
|-----------------------------------------------------|---------------------|-------------------------|
| <b>Gesamte Anzahl</b>                               | 665                 | 100,0                   |
| <b>Weiblich</b>                                     | 298                 | 44,8                    |
| <b>Männlich</b>                                     | 367                 | 55,2                    |
| <b>HFrEF</b>                                        | 83                  | 12,5                    |
| <b>HFpEF</b>                                        | 28                  | 4,2                     |
| <b>Lungenerkrankung, ges.</b>                       | 135                 | 20,3                    |
| <b>Vorhofflimmern</b>                               | 166                 | 25,0                    |
| <b>Koronare Herzkrankheit</b>                       | 133                 | 20,0                    |
| <b><u>Familiäre Anamnese</u></b>                    |                     |                         |
| <b><u>kardiovask. Erkrankungen</u></b>              |                     |                         |
| Ja                                                  | 25                  | 3,8                     |
| Nein                                                | 69                  | 10,4                    |
| Unbekannt                                           | 571                 | 85,9                    |
| <b><u>Diabetes mellitus</u></b>                     |                     |                         |
| Ja                                                  | 250                 | 37,6                    |
| Nein                                                | 414                 | 62,3                    |
| Unbekannt                                           | 1                   | 0,2                     |
| <b><u>Rauchen</u></b>                               |                     |                         |
| Ja, ehemalig                                        | 96                  | 14,4                    |
| Ja, aktuell                                         | 35                  | 5,3                     |
| Nein                                                | 179                 | 26,9                    |
| Unbekannt                                           | 355                 | 53,4                    |
| <b><u>Arterielle Hypertonie</u></b>                 |                     |                         |
| Ja                                                  | 490                 | 73,7                    |
| Nein                                                | 175                 | 26,3                    |
| Unbekannt                                           | 0                   | 0,0                     |
| <b><u>Dyslipidämie</u></b>                          |                     |                         |
| Ja                                                  | 257                 | 38,6                    |
| Nein                                                | 402                 | 60,5                    |
| Unbekannt                                           | 6                   | 0,9                     |
| <b><u>Adipositas</u></b>                            |                     |                         |
| Ja                                                  | 245                 | 36,8                    |
| Nein                                                | 419                 | 63,0                    |
| Unbekannt                                           | 1                   | 0,2                     |
| <b><u>Anzahl kardiovaskuläre Risikofaktoren</u></b> |                     |                         |
| 0                                                   | 92                  | 13,8                    |
| 1                                                   | 144                 | 21,7                    |
| 2                                                   | 165                 | 24,8                    |
| 3                                                   | 157                 | 23,6                    |
| 4                                                   | 83                  | 12,5                    |
| 5                                                   | 23                  | 3,5                     |
| 6                                                   | 1                   | 0,2                     |



#### 4.1.1 Demografische Daten und Patientenanamnese

Tabelle 2: Altersbeschreibung gesamtes Patientenkollektiv (N=665)

|                                | Absolute Häufigkeit | Relative Häufigkeit (%) |
|--------------------------------|---------------------|-------------------------|
| Altersgruppe 0 (18-35y)        | 30                  | 4,5                     |
| Altersgruppe 1 (36-50y)        | 68                  | 10,2                    |
| Altersgruppe 2 (51-65y)        | 174                 | 26,2                    |
| Altersgruppe 3 (66-80y)        | 243                 | 36,5                    |
| Altersgruppe 4 (≥81y)          | 150                 | 22,6                    |
| Altersdurchschnitt (in Jahren) | 67,31 ± 15,75       |                         |

Der Altersdurchschnitt im gesamten Patientenkollektiv betrug 67,31 ± 15,75 Jahre. Männer waren im Schnitt 65,57 ± 14,73 Jahre und Frauen 69,46 ± 16,70 Jahre alt. Aufgeteilt in fünf Alterskategorien waren 30 Personen (4,5%) zwischen 18 und 35 Jahren, 68 Personen (10,2%) zwischen 35 und 50 Jahren, 174 Personen (26,2%) zwischen 51 und 65 Jahren und 150 Personen (22,6%) älter als 80 Jahre. Die größte Altersgruppe bildeten die 66- bis 80-Jährigen mit 243 Probanden (36,5%). (s. Tabelle 2, 4).

Insgesamt wiesen 111 Patienten (16,7%) eine vorbestehende Herzinsuffizienz auf. In 28 Fällen (4,2%) handelte es sich um eine HFpEF und in 83 Fällen (12,5%) um eine HFrEF. Weitere andere chronische kardiale Vorerkrankungen lagen bei 141 Patienten (21,2%) vor. Von den 135 Patienten (20,3%) mit vorbestehenden Lungenerkrankungen waren 22 (3,3%) von Asthma bronchiale, 71 (10,7%) von COPD und 42 (6,3%) von anderen Lungenerkrankungen betroffen. Bei 166 Patienten (25,0%) wurde ein Vorhofflimmern diagnostiziert, bei 133 Patienten (20,0%) eine KHK und bei 45 Patienten (6,8%) eine pAVK. Ebenso wurden in 175 Fällen (26,3%) eine chronische Nierenerkrankung, in 56 (8,4%) eine chronische Lebererkrankung, in 19 (2,9%) eine hämatologische Erkrankung und in 130 (19,5%) eine Tumorerkrankung festgestellt. Eine Demenz wurde bei 55 Patienten (8,3%) nachgewiesen und eine rheumatologische Erkrankung bei 18 Patienten (2,7%). Vorbestehende Allergien gaben 29 Patienten (4,4%) an und ein Patient (0,2%) eine HIV-Infektion. (s. Tabelle 1, A1)

In 123 von 665 Fällen (18,5%) konnte der Virus-Wildtyp festgestellt werden. In 167 Fällen (25,1%) konnte die Virusvariante B.1.1.7 (Alpha) nachgewiesen werden, in je einem Fall (0,2%) die Varianten B.1.351 (Beta), B.1.177.86, B.1.221, B.1.177.75 und B.1.177. In 370 Fällen (55,6%) lag kein Nachweis einer Virusvariante vor. Dieser Umstand begründet sich darin, dass erstmalig im September 2020 die VOC Alpha (B.1.1.7) im Vereinigten Königreich beschrieben wurde und erst ab Mitte Januar 2021 eine regelhafte Mutationsanalyse im S-Protein des Virus bei positiven PCR-Testergebnissen durchgeführt wurde [29]. (s. Tabelle 3)

Tabelle 3: Virusvarianten gesamtes Patientenkollektiv (N=665)

|            | Absolute Häufigkeit | Relative Häufigkeit (%) |
|------------|---------------------|-------------------------|
| Unbekannt  | 370                 | 55,6                    |
| Wildtyp    | 123                 | 18,5                    |
| B.1.1.7    | 167                 | 25,1                    |
| B.1.351    | 1                   | 0,2                     |
| B.1.177.86 | 1                   | 0,2                     |
| B.1.221    | 1                   | 0,2                     |
| B.1.177.75 | 1                   | 0,2                     |
| B.1.177    | 1                   | 0,2                     |

#### 4.1.2 Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Die Referenzgruppe ohne CVRF bildeten 92 Patienten (13,8%) im gesamten Kollektiv. Bei 144 Patienten (21,7%) lag ein CVRF aus der Gruppe von insgesamt sechs möglichen Risikofaktoren vor. Zwei CVRF wiesen 165 Patienten (24,8%), drei CVRF 157 Patienten (23,6%), vier oder mehr CVRF 107 Patienten (16,1%), aufgeteilt in 83 Patienten (12,5%) mit vier CVRF, 23 Patienten (3,5%) mit fünf CVRF und einem Patienten (0,2%) mit sechs CVRF, vor (s. Tabelle 1). Am häufigsten auftretender CVRF war die arterielle Hypertonie, welche bei insgesamt 490 Patienten (73,7%) vorlag. Eine Dyslipidämie wurde bei 257 Patienten (38,6%), ein bereits diagnostizierter Diabetes mellitus bei 250 Patienten (37,6%) und eine vorbestehende Adipositas bei 245 Patienten (36,8%) beobachtet. Der Mittelwert des BMI betrug  $29,39 \pm 15,75 \text{ kg/m}^2$  (Min=14,53; Max=64,21), wobei Männer einen durchschnittlichen BMI von  $29,35 \pm 6,62 \text{ kg/m}^2$  (Min=14,53; Max=57,53) und Frauen  $29,44 \pm 7,35 \text{ kg/m}^2$  (Min=14,87; Max=64,21) hatten. Der Risikofaktor Rauchen war in 131 Fällen (19,7%) vorhanden, unter denen 35 Patienten (5,3%) einen aktiven und 96 Patienten (14,4%) einen ehemaligen Nikotinabusus aufzeigten. 179 Patienten (26,9%) gaben an, Nichtraucher zu sein. In 355 Fällen (53,4%) lag keine Angabe über den Nikotinkonsum in den vorliegenden Patientendaten vor. In 25 Patientenakten (3,8%) konnten kardiovaskuläre Erkrankungen bei Verwandten ersten Grades festgestellt werden, in 69 Fällen (10,4%) wurde eine positive Familienanamnese explizit verneint und in 571 Fällen (85,9%) war keine Aussage über familiäre Vorerkrankungen dokumentiert. (s. Abbildung 4; Tabelle 1, 4)

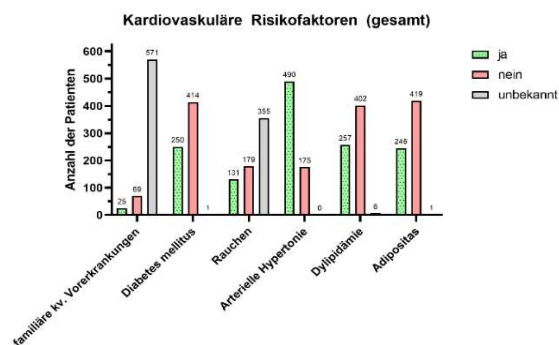


Abbildung 4: Häufigkeiten einzelner CVRF gesamtes Patientenkollektiv (N=665)

#### 4.1.3 Outcomeparameter

Von den insgesamt 665 hospitalisierten Patienten mit SARS-CoV-2-Infektion betrug die Krankenhausverweildauer im Durchschnitt  $17,67 \pm 16,49$  Tage (Min=0; Max=120). Davon wurden während des stationären Aufenthalts insgesamt 233 Patienten (35,0%) mit einem durchschnittlichen intensivstationären Aufenthalt von  $10,93 \pm 12,62$  Tagen (Min=0; Max=87) intensivmedizinisch behandelt. Bei 158 Patienten (insg. 23,8%; ITS 67,8%) wurde eine invasive Beatmungstherapie etabliert. Bei 80 invasiv beatmeten Patienten (insg. 12,0%; beatmet 50,6%) wurde eine Proning-Therapie durchgeführt; eine Bauchlage bei nicht-invasiv beatmeten Patienten wurde in COHROT nicht erfasst. Bei 88 Patienten (insg. 13,2%; ITS 37,8%) bestand die Indikation für eine ECMO-Therapie, welche  $12,78 \pm 10,88$  Tage (Min=1; Max=52) andauerte. Von den insgesamt 665 Hospitalisierungen verstarben 160 Patienten (24,1%) im Krankenhaus, 505 Patienten (75,9%) verließen lebend das Krankenhaus, von denen 404 (60,8%) in die Häuslichkeit entlassen und 101 (15,1%) zur weiteren Therapie in andere Kliniken verlegt wurden. Zum Zeitpunkt der Datenerhebung war keiner der Probanden weiterhin hospitalisiert oder wurde palliativ entlassen. Von den 233 Intensivpatienten verstarben 117 (50,2%), während von den 389 nicht-intensivpflichtigen Patienten nur 43 (10,0%) verstarben. Von 158 beatmeten Patienten hatten 108 (68,4%) nicht überlebt, während von den 507 nicht-beatmungspflichtigen Patienten 52 (10,3%) verstarben. Von 88 ECMO-Patienten, welche im durchschnittlich  $62,3 \pm 11,11$  Jahre alt waren, verstarben 70 (79,5%), von den 577 Patienten ohne ECMO-Therapie 90 (15,6%). (s. Tabelle 4, 5)

Tabelle 4: Mittelwerte gesamtes Patientenkollektiv (N=665)

|                            | n   | Mittelwert | Standardabweichung | Minimum | Maximum |
|----------------------------|-----|------------|--------------------|---------|---------|
| Alter bei Aufnahme (Jahre) | 665 | 67,31      | 15,75              | 20      | 96      |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> )   | 664 | 29,39      | 6,95               | 14,53   | 64,21   |
| ITS-Aufenthalts (Tage)     | 233 | 10,93      | 12,62              | 0       | 87      |
| ECMO-Therapie (Tage)       | 88  | 12,78      | 10,88              | 1       | 52      |
| Hospitalisierung (Tage)    | 665 | 17,67      | 16,49              | 0       | 120     |

Tabelle 5: Outcomeparameter gesamtes Patientenkollektiv (N=665)

|                                              | Absolute Häufigkeit | Relative Häufigkeit (%) |
|----------------------------------------------|---------------------|-------------------------|
| Aufnahme ITS                                 | 233                 | 35,0                    |
| Invasive Beatmung                            | 158                 | 23,8                    |
| ECMO                                         | 88                  | 13,2                    |
| Mortalität                                   | 160                 | 24,1                    |
| Outcome überlebt                             | 505                 | 75,9                    |
| Lebend entlassen                             | 404                 | 60,8                    |
| Hospitalisiert                               | 0                   | 0                       |
| Verlegung i. andere medizinische Einrichtung | 101                 | 15,1                    |
| Palliative Entlassung                        | 0                   | 0                       |
| Total                                        | 665                 | 100,0                   |

#### 4.1.4 Einfluss von Alter und Geschlecht

Bei hospitalisierten Patienten war das Risiko, im Rahmen einer SARS-CoV-2-Infektion zu versterben, pro Lebensjahr mit einer OR=1,021, 95%-KI [1,008; 1,033] erhöht. Es zeigte sich kein erhöhtes Risiko in Abhängigkeit eines zunehmenden Alters für die Aufnahme auf eine Intensivstation mit einer OR=0,991, 95%-KI [0,981; 1,001] und für die Notwendigkeit einer invasiven Beatmung mit einer OR=0,991, 95%-KI [0,980; 1,002]. Das Risiko für die Durchführung einer extrakorporalen Membranoxygenierung nahm mit steigendem Alter pro Jahr mit einer OR=0,978, 95%-KI [0,965; 0,992] signifikant ab. (s. Tabelle A2, Abbildung 5)

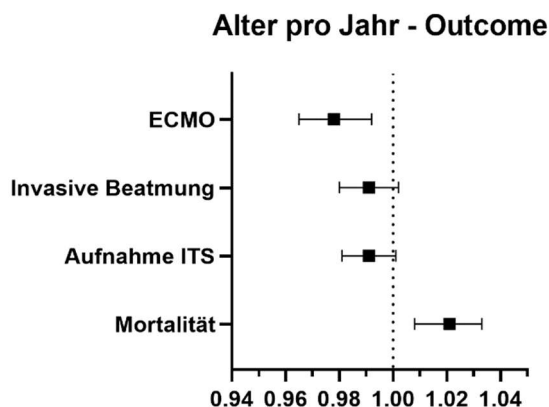


Abbildung 5: Logistische Regression Alter (pro Jahr) - Outcome, gesamtes Patientenkollektiv (N=665)

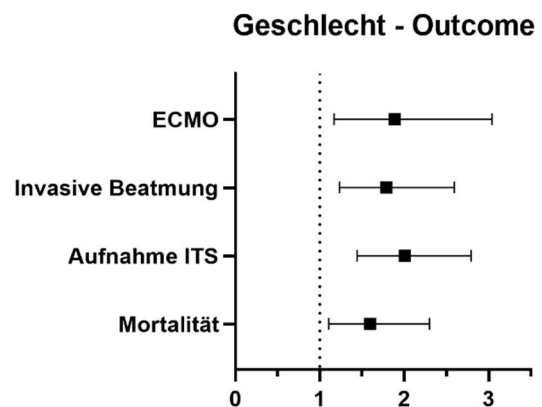


Abbildung 6: Logistische Regression Geschlecht (männlich) - Outcome, gesamtes Patientenkollektiv (N=665)

Bei männlichen Patienten war die Mortalität während der Hospitalisierung im Rahmen der SARS-CoV-2-Infektion mit einer OR=1,593, 95%-KI [1,104; 2,298] im Vergleich zu weiblichen Patienten erhöht. Auch das Risiko für eine intensivmedizinische Behandlung war für Männer mit einer OR=2,004, 95%-KI [1,440; 2,789], für eine invasive Beatmung mit einer OR=1,787, 95%-KI [1,232; 2,592] und für eine ECMO-Therapie mit einer OR=1,885, 95%-KI [1,169; 3,038] erhöht. Die im Folgenden dargestellten Zusammenhänge wurden deswegen alters- und geschlechtsadjustiert dargestellt. (s. Tabelle A2, Abbildung 6)

#### 4.1.5 Auswirkungen kardiovaskulärer Risikofaktoren auf das Outcome

Mittels binär logistischer Regression wurde der Zusammenhang zwischen den kategorial skalierten CVRF als unabhängige Variable und den binären Endpunkten untersucht. Die Analyse hinsichtlich familiärer kardiovaskulärer Vorerkrankungen bei Verwandten ersten Grades wurde aufgrund der geringen Anzahl an ermittelten Fällen (n=25; 3,8%) ausgelassen.

#### 4.1.5.1 Mortalität

Der Altersdurchschnitt der 160 verstorbenen Patienten betrug 70,9 Jahre und es verstarben 102 Männer (63,7%) und 58 Frauen (36,3%). Unter den 160 verstorbenen Patienten wiesen nur zwölf Patienten (7,5%) keinen CVRF auf, 30 Patienten (18,8%) einen CVRF, 41 Patienten (25,6%) zwei CVRF, 40 Patienten (25,0%) drei CVRF und 37 Patienten (23,1%) vier oder mehr CVRF. Der Einfluss von CVRF auf die Mortalität stieg mit deren Anzahl an. Lag nur ein Risikofaktor vor, so bestand zwar ein positiv gerichteter Trend, der Effekt auf das Outcome war aber nicht signifikant nachweisbar (OR=1,474, 95%-KI [0,698; 3,115]). Gleiches galt für das Vorliegen von zwei CVRF mit einer OR=1,756, 95%-KI [0,850; 3,630] und für drei CVRF mit einer OR=1,630, 95%-KI [0,781; 3,402]. Das Risiko, im Rahmen der Hospitalisierung während einer SARS-CoV-2-Infektion zu versterben, war beim Auftreten von vier oder mehr CVRF mit einer OR=2,576, 95%-KI [1,214; 5,466] im Vergleich zur Referenzgruppe ohne CVRF signifikant erhöht. (s. Tabelle A3, Abbildung 7)

**Anzahl CVRF - Mortalität (adj.)**

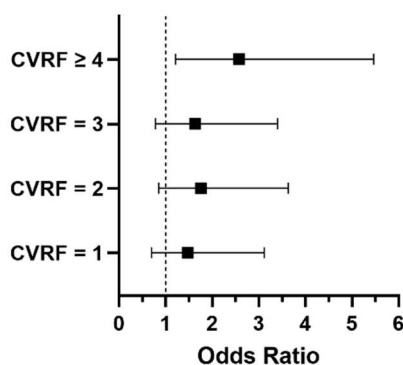


Abbildung 7: Logistische Regression Anzahl CVRF – Mortalität (adjustiert für Alter u. Geschlecht), gesamtes Patientenkollektiv (N=665)

**Outcome Mortalität - CVRF (adj.)**

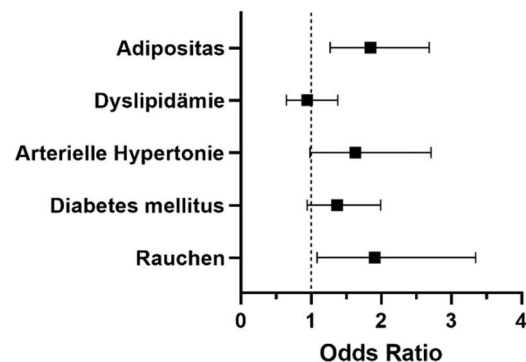


Abbildung 8: Logistische Regression einzelne CVRF – Mortalität (adjustiert für Alter u. Geschlecht), gesamtes Patientenkollektiv (N=665)

Unter den 160 verstorbenen Patienten war bei 73 Patienten (45,6%) eine Adipositas, bei 67 Patienten (41,9%) eine Dyslipidämie, bei 134 Patienten (83,8%) eine arterielle Hypertonie bekannt und bei 73 Patienten (45,6%) ein Diabetes mellitus bekannt. 38 der 160 (23,8%) verstorbenen Patienten gaben einen aktiven oder ehemaligen Nikotinkonsum an, während 29 Patienten (18,1%) einen Nikotinkonsum verneinten und bei 93 Patienten (58,1%) darüber keine Aussage gemacht wurde. Bei einer Adipositas erhöhte sich das Risiko an Covid-19 zu versterben mit einer OR=1,847, 95%-KI [1,271; 2,685] im Vergleich zu Normalgewichtigen und beim gleichzeitigen Nikotinkonsum mit einer OR=1,907, 95%-KI [1,086; 3,347] im Vergleich zu Nichtrauchern. Obwohl für einen Diabetes mellitus (OR=1,373, 95%-KI [0,946; 1,993]) oder eine arterielle Hypertonie

(OR=1,633, 95%-KI [0,984; 2,712]) ein positiver Trend vorlag, konnte keine signifikante Mortalitätssteigerung nachgewiesen werden. Das Vorliegen einer Dyslipidämie bezogen auf die Mortalität (OR=0,946, 95%-KI [0,648; 1,383]) blieb ohne statistischen Zusammenhang. (s. Tabelle A3, Abbildung 8)

#### 4.1.5.2 Aufnahme auf eine Intensivstation

Die 233 Intensivpatienten waren im Durchschnitt 65,6 Jahre alt, in 154 Fällen (66,1%) männlich und in 79 Fällen (33,9%) weiblich. Bei 18 der Intensivpatienten (7,7%) lag kein CVRF vor, bei 37 Intensivpatienten (15,9%) ein CVRF, bei 62 Intensivpatienten (26,6%) zwei CVRF, bei 63 Intensivpatienten (27,0%) drei CVRF und bei 53 Intensivpatienten (22,7%) vier oder mehr CVRF. Abhängig von der Anzahl der vorliegenden CVRF stieg die Wahrscheinlichkeit eines Patienten, auf die ITS aufgenommen zu werden. Ab dem Auftreten von zwei oder mehr CVRF zeigte sich ein signifikant erhöhtes Risiko einer intensivmedizinischen Behandlung. So war die Wahrscheinlichkeit zur Aufnahme auf eine ITS bei zwei bestehenden CVRF mit einer OR=3,376, 95%-KI [1,777; 6,416], bei drei auftretenden CVRF mit einer OR=3,672, 95%-KI [1,907; 7,069] und bei vier CVRF mit einer OR=5,433, 95%-KI [2,731; 10,807] erhöht, im Vergleich zu Personen ohne kardiovaskuläre Risikofaktoren. (s. Tabelle A4, Abbildung 9)

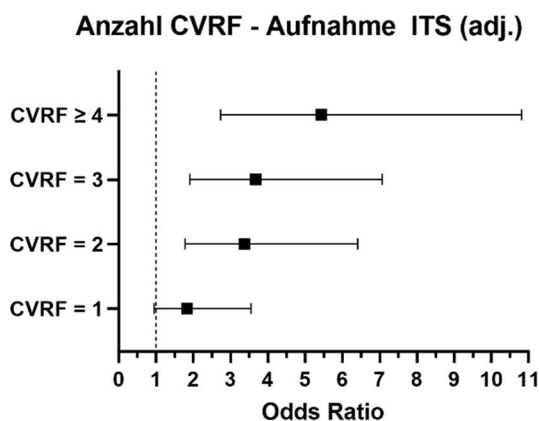


Abbildung 9: Logistische Regression Anzahl CVRF - Aufnahme ITS (adjustiert für Alter u. Geschlecht), gesamtes Patientenkollektiv (N=665)

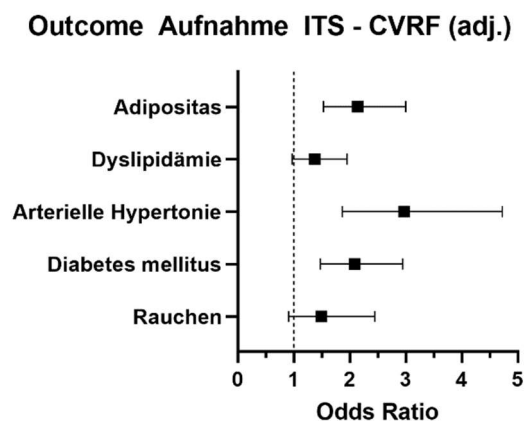


Abbildung 10: Logistische Regression einzelne CVRF - Aufnahme ITS (adjustiert für Alter u. Geschlecht), gesamtes Patientenkollektiv (N=665)

Von den Intensivpatienten lag bei 112 Patienten (48,1%) eine Adipositas vor, bei 100 Patienten (42,9%) eine Dyslipidämie, bei 191 Patienten (82,0%) eine arterielle Hypertonie und bei 110 Patienten (47,2%) ein Diabetes mellitus. 51 Patienten (21,9%) gaben einen Nikotinkonsum an, 48 Patienten (20,6%) verneinten diesen und bei 134 Patienten (57,5%) war keine Angabe möglich. Das höchste Risiko für eine intensivmedizinische

Behandlung lag beim gleichzeitigen Vorliegen einer arteriellen Hypertonie mit einer  $OR=2,971$ , 95%-KI [1,868; 4,725] vor. Das Risiko für die Aufnahme auf eine ITS war bei adipösen Patienten mit einer  $OR=2,144$ , 95%-KI [1,531; 3,002] und bei bestehendem Diabetes mellitus mit einer  $OR=2,088$ , 95%-KI [1,478; 2,948] im Vergleich zu gesunden Patienten erhöht. Für das Vorliegen einer Dyslipidämie ( $OR=1,378$ , 95%-KI [0,973; 1,950]) oder einer positiven Anamnese für Nikotinabusus ( $OR=1,494$ , 95%-KI [0,911; 2,448]) konnte ein positiver Trend nachgewiesen werden, welcher aber das Risiko für die Aufnahme auf eine ITS nicht signifikant erhöht hatte. (s. Tabelle A4, Abbildung 10)

#### 4.1.5.3 Invasive Beatmung

Von den 158 invasiv beatmeten Patienten betrug der Altersdurchschnitt 65,6 Jahre und es waren in 104 Fällen (65,8%) Männer und in 54 Fällen (34,2%) Frauen. Zwölf Patienten (7,6%) wiesen keinen CVRF vor, 24 Patienten (15,2%) einen CVRF, 46 Patienten (29,1%) zwei CVRF, 41 Patienten (25,9%) drei CVRF und 35 Patienten (22,2%) vier oder mehr CVRF. Die Häufigkeit des Auftretens von CVRF erhöhte das Risiko einer invasiven Beatmung signifikant ab dem Auftreten von zwei CVRF. Bei dem Vorhandensein von einem CVRF ( $OR=1,672$ , 95%-KI [0,774; 3,611]) zeigte sich lediglich ein positiver Trend. Das Risiko einer invasiven Beatmung war bei dem Vorliegen von zwei CVRF mit einer  $OR=3,413$ , 95%-KI [1,642; 7,094], drei CVRF mit einer  $OR=3,067$ , 95%-KI [1,447; 6,498] und vier oder mehr CVRF mit einer  $OR=4,241$ , 95%-KI [1,952; 9,217] erhöht. (s. Tabelle A5, Abbildung 11)

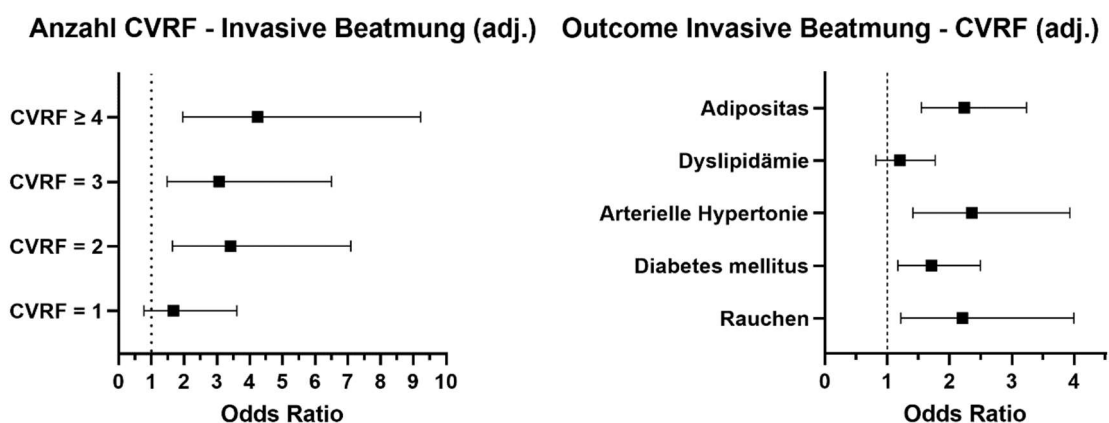


Abbildung 11: Logistische Regression Anzahl CVRF - invasive Beatmung (adjustiert für Alter u. Geschlecht), gesamtes Patientenkollektiv (N=665)

Abbildung 12: Logistische Regression einzelne CVRF - invasive Beatmung (adjustiert für Alter u. Geschlecht), gesamtes Patientenkollektiv (N=665)

Von den invasiv beatmeten Patienten lag bei 81 Patienten (51,3%) eine Adipositas vor, bei 65 Patienten (41,1%) eine Dyslipidämie, bei 128 Patienten (81,0%) eine arterielle

Hypertonie und bei 72 Patienten (45,6%) ein Diabetes mellitus. 35 Patienten (22,2%) gaben einen Nikotinkonsum an, 23 Patienten (14,6%) verneinten diesen und bei 100 Patienten (63,3%) konnte keine Aussage darüber gemacht werden. Eine Dyslipidämie zeigte einen positiven Trend, aber kein signifikant erhöhtes Risiko einer invasiven Beatmung ( $OR=1,200$ , 95%-KI  $[0,815; 1,769]$ ). Das Risiko einer invasiven Beatmung wurde bei einem bestehenden Diabetes mellitus mit einer  $OR=1,708$ , 95%-KI  $[1,168; 2,497]$ , bei einer arteriellen Hypertonie mit einer  $OR=2,355$ , 95%-KI  $[1,410; 3,932]$ , bei einer Adipositas mit einer  $OR=2,236$ , 95%-KI  $[1,546; 3,236]$  und bei einer positiven Nikotinanamnese mit einer  $OR=2,207$ , 95%-KI  $[1,218; 3,996]$  erhöht. (s. Tabelle A5, Abbildung 12)

#### 4.1.5.4 Extrakorporale Membranoxygenierung

Die ECMO-Patienten waren 28 Frauen (31,8%) und 60 Männer (68,2%) mit einem Altersdurchschnitt von 62,3 Jahren. Von den 88 Patienten wiesen elf Patienten keinen CVRF (12,5%) vor, 15 Patienten einen CVRF (17,0%), 29 Patienten zwei CVRF (33,0%), 20 Patienten drei CVRF (22,7%) und 13 Patienten vier oder mehr CVRF (14,8%). Für das Vorhandensein von CVRF und die Durchführung einer ECMO-Therapie ergab sich, bei allerdings kleiner Fallzahl ( $n=88$ ), lediglich für das Vorliegen von zwei CVRF ein statistisch signifikanter Zusammenhang, welcher das Risiko einer ECMO-Anlage mit einer  $OR=2.374$ , 95%-KI  $[1,069; 5,274]$  erhöhte. (s. Tabelle A6, Abbildung 13)

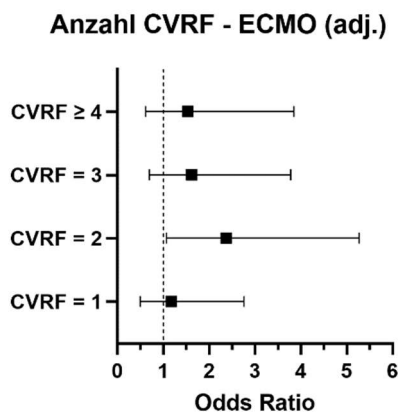


Abbildung 13: Logistische Regression Anzahl CVRF – ECMO (adjustiert für Alter u. Geschlecht), gesamtes Patientenkollektiv (N=665)

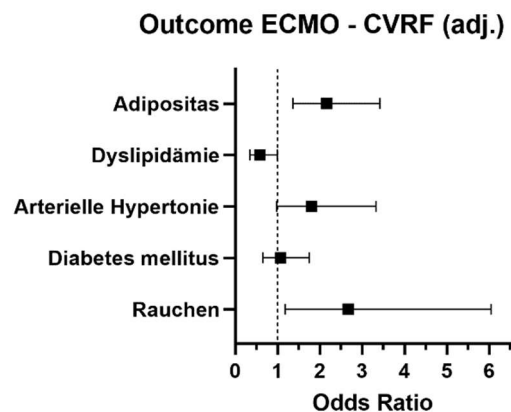


Abbildung 14: Logistische Regression einzelne CVRF – ECMO (adjustiert für Alter u. Geschlecht), gesamtes Patientenkollektiv (N=665)

Die 88 ECMO-Patienten hatten in 47 Fällen (53,4%) eine Adipositas, in 23 Fällen (26,1%) eine Dyslipidämie, in 66 Fällen (75,0%) einen arteriellen Hypertonus und in 31 Fällen (35,2%) einen Diabetes mellitus. 19 Patienten (21,6%) gaben einen Nikotinkonsum an, zehn Patienten (11,4%) verneinten diesen und bei 59 Patienten (67,0%) konnte



keine Angabe gemacht werden. Im Einzelnen betrachtet war das Risiko einer ECMO-Therapie bei adipösen Patienten mit einer OR=2,157, 95%-KI [1,362; 3,416] und bei einem Nikotinkonsum mit einer OR=2,667, 95%-KI [1,178; 6,040] erhöht. Bei Patienten mit einer Dyslipidämie war das Risiko einer ECMO-Therapie mit einer OR=0,584, 95%-KI [0,342; 0,995] vermindert. Obwohl beim Vorhandensein eines Diabetes mellitus (OR=1,068, 95%-KI [0,653; 1,746]) oder einer arteriellen Hypertonie (OR=1,799, 95%-KI [0,975; 3,321]) ein positiver Trend vorlag, konnte ein vermehrtes Risiko einer ECMO-Therapie nicht signifikant nachgewiesen werden. (s. Tabelle A6, Abbildung 14)

#### 4.1.6 Einfluss kardialer Vorerkrankungen auf das Outcome

Im Folgenden wurde das Vorhandensein kardialer Vorerkrankungen für das Erreichen eines Endpunkts durch eine logistische Regressionsanalyse im gesamten Patientenkollektiv (N=665) dargestellt. Das Risiko einer intensivmedizinischen Therapie im Rahmen einer vorliegenden SARS-CoV-2-Infektion war bei dem Auftreten einer kardiopulmonalen Vorerkrankung (Herzinsuffizienz, Lungenerkrankung, Vorhofflimmern, KHK) signifikant mit einer OR=1,649, 95%-KI [1,156; 2,354] erhöht. Ebenso zeichnete sich ein positiver Trend zwischen den Vorerkrankungen und der Mortalität mit einer OR 1,437, 95%-KI [0,975; 2,118], sowie bei der Notwendigkeit einer invasiven Beatmung mit einer OR 1,394, 95%-KI [0,940; 2,069] ab, welche aber statistisch nicht signifikant nachgewiesen werden konnten. Zwischen dem Risiko einer ECMO-Therapie und dem Auftreten von kardialen Vorerkrankungen bestand keine statistisch signifikante Beziehung (OR= 0,896, 95%-KI [0,542; 1,479]). (s. Tabelle 6, Abbildung 15)

Vorerkrankung (ja/nein) - Outcome (adj.)

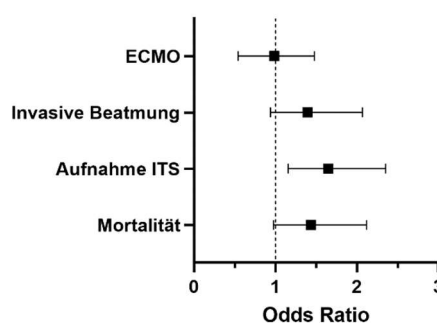


Abbildung 15: Logistische Regression Vorerkrankungen (ja/nein) – Outcome (adjustiert für Alter u. Geschlecht), gesamtes Patientenkollektiv (N=665)

Tabelle 6: Logistische Regression Vorerkrankungen - Outcome (adj. für Alter u. Geschlecht), gesamtes Patientenkollektiv (N=665)

| Vorerkrankung (ja/nein)        | n           | Odds Ratio | 95%-KI für Odds Ratio |            |
|--------------------------------|-------------|------------|-----------------------|------------|
|                                |             |            | Untergrenze           | Obergrenze |
| <b>Vorerkrankung (ja/nein)</b> | <b>317</b>  |            |                       |            |
| Mortalität                     | 94 (29,7%)  | 1,437      | 0,975                 | 2,118      |
| Aufnahme ITS                   | 125 (39,4%) | 1,649      | 1,156                 | 2,354      |
| Invasive Beatmung              | 82 (25,9%)  | 1,394      | 0,940                 | 2,069      |
| ECMO                           | 36 (11,4%)  | 0,896      | 0,542                 | 1,479      |
| <b>Herzinsuffizienz</b>        | <b>111</b>  |            |                       |            |
| Mortalität                     | 33 (29,7%)  | 1,227      | 0,765                 | 1,967      |
| Aufnahme ITS                   | 45 (40,5%)  | 1,590      | 1,021                 | 2,475      |
| Invasive Beatmung              | 25 (22,5%)  | 1,050      | 0,632                 | 1,742      |
| ECMO                           | 7 (6,3%)    | 0,498      | 0,219                 | 1,131      |
| <b>Lungenerkrankung</b>        | <b>135</b>  |            |                       |            |
| Mortalität                     | 38 (28,1%)  | 1,428      | 0,917                 | 2,223      |
| Aufnahme ITS                   | 48 (35,6%)  | 1,283      | 0,847                 | 1,943      |
| Invasive Beatmung              | 34 (25,2%)  | 1,342      | 0,853                 | 2,111      |
| ECMO                           | 16 (11,9%)  | 1,078      | 0,595                 | 1,955      |
| <b>Vorhofflimmern</b>          | <b>166</b>  |            |                       |            |
| Mortalität                     | 60 (36,1%)  | 1,972      | 1,304                 | 2,982      |
| Aufnahme ITS                   | 70 (42,2%)  | 1,879      | 1,264                 | 2,791      |
| Invasive Beatmung              | 44 (26,5%)  | 1,453      | 0,938                 | 2,252      |
| ECMO                           | 18 (10,8%)  | 1,016      | 0,562                 | 1,839      |
| <b>KHK</b>                     | <b>133</b>  |            |                       |            |
| Mortalität                     | 41 (30,8%)  | 1,140      | 0,729                 | 1,784      |
| Aufnahme ITS                   | 51 (38,3%)  | 1,169      | 0,768                 | 1,781      |
| Invasive Beatmung              | 31 (23,3%)  | 0,948      | 0,588                 | 1,529      |
| ECMO                           | 9 (6,8%)    | 0,446      | 0,211                 | 0,943      |

#### 4.1.6.1 Herzinsuffizienz

Das Risiko einer Behandlung auf einer ITS im Rahmen einer SARS-CoV-2-Infektion war bei gleichzeitigem Vorliegen einer Herzinsuffizienz mit einer OR=1,590, 95%-KI [1,021; 2,478] erhöht. Eine Herzinsuffizienz war nicht mit einer erhöhten Mortalität (OR=1,227, 95%-KI [0,765; 1,967]), dem erhöhten Risiko einer invasiven Beatmung (OR=1,050, 95%-KI [0,632; 1,742]) oder dem erhöhten Risiko einer ECMO-Therapie (OR=0,498, 95%-KI [0,219; 1,131]) assoziiert. (s. Tabelle 6, Abbildung 16)

#### 4.1.6.2 Lungenerkrankung

Lungenerkrankte, welche im Rahmen einer SARS-CoV-2-Infektion hospitalisiert wurden, zeigten keinen signifikanten Bezug auf das Outcome. So lag zwar ein positiv gerichteter Trend zur Mortalität (OR=1,428, 95%-KI [0,917; 2,223]), zur Aufnahme auf eine ITS (OR=1,283, 95%-KI [0,847; 1,943]) und zur Notwendigkeit einer invasiven Beatmung (OR=1,342, 95%-KI [0,853; 2,111]) vor, dieser ließ sich aber statistisch nicht signifikant nachweisen. Eine Beziehung zwischen ECMO-Therapie und Lungenerkrankungen (OR=1,078, 95%-KI [0,595; 1,955]) konnte nicht abgebildet werden. (s. Tabelle 6, Abbildung 17)

#### 4.1.6.3 Vorhofflimmern

Ein Vorhofflimmern in der Patientenanamnese zeigte eine erhöhte Mortalität mit einer OR=1,972, 95%-KI [1,304; 2,982], sowie ein erhöhtes Risiko einer Aufnahme auf eine ITS mit einer OR=1,879, 95%-KI [1,264; 2,791] im Vergleich zu Patienten ohne Vorhofflimmern. Das Risiko einer invasiven Beatmung (OR=1,453, 95%-KI [0,938; 2,252]) oder einer ECMO-Therapie (OR=1,016, 95%-KI [0,562; 1,839]) war bei gleichzeitig beschriebenen Vorhofflimmern nicht signifikant verändert. (s. Tabelle 6, Abbildung 18)

#### 4.1.6.4 Koronare Herzkrankheit

Das Risiko einer ECMO-Therapie war bei Patienten mit einer KHK mit einer OR=0,446, 95%-KI [0,211; 0,943] vermindert. Ein erhöhtes Risiko einer intensivmedizinischen Behandlung (OR=1,169, 95%-KI [0,768; 1,781]), einer invasiven Beatmung (OR=0,948, 95%-KI [0,588; 1,529]) oder eines letalen Ausgangs (OR=1,140, 95%-KI [0,729; 1,784]) des Krankenhausaufenthalts waren bei Patienten mit einer KHK nicht signifikant nachweisbar. (s. Tabelle 6, Abbildung 19)

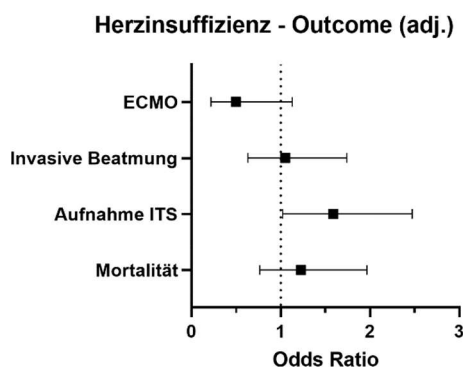


Abbildung 16: Logistische Regression Herzinsuffizienz – Outcome (adjustiert für Alter u. Geschlecht), gesamtes Patientenkollektiv (N=665)

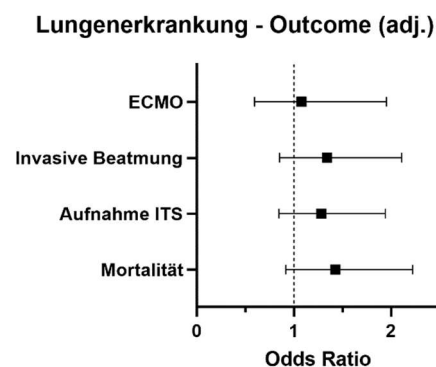


Abbildung 17: Logistische Regression Lungenerkrankungen – Outcome (adjustiert für Alter u. Geschlecht), gesamtes Patientenkollektiv (N=665)

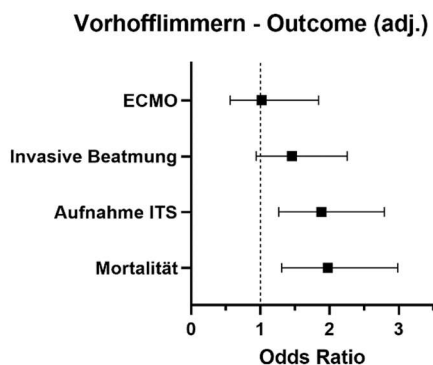


Abbildung 18: Logistische Regression Vorhofflimmern – Outcome (adjustiert für Alter u. Geschlecht), gesamtes Patientenkollektiv (N=665)

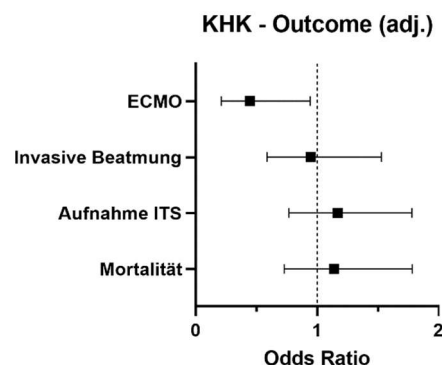


Abbildung 19: Logistische Regression KHK – Outcome (adjustiert für Alter u. Geschlecht), gesamtes Patientenkollektiv (N=665)

## 4.2 Charakterisierung des Patientenkollektives in der 1.Covid-Welle

In die Subgruppe *1.Covid-Welle* wurden alle Patienten eingeschlossen, welche zwischen dem 27. Januar 2020 und dem 27. September 2020 stationär mit einer SARS-CoV-2-Infektion im UKH behandelt wurden. Von 21 Patienten waren acht Patienten (38,1%) weiblich und 13 Patienten (61,9%) männlich. (s. Tabelle 7)

### 4.2.1 Demografische Daten und Patientenanamnese

Von den 21 hospitalisierten Patienten waren zwei (9,5%) zwischen 36 und 50 Jahren, drei (14,3%) zwischen 51 und 65 Jahren, 14 (66,7%) zwischen 66 und 80 Jahren alt. Zwei der Patienten (9,5%) waren älter als 80 Jahre. Keiner der Patienten war zwischen 18 und 35 Jahre alt. Der Altersdurchschnitt in der Subgruppe *1.Covid-Welle* lag bei  $68,10 \pm 11,92$  Jahren. In der Subgruppe *1.Covid-Welle* lag in drei Fällen (14,3%) eine Herzinsuffizienz vor, davon zweimal (9,5%) eine HFrEF und einmal (4,8%) eine HFpEF. Vier weitere Patienten (19,0%) zeigten andere chronische kardiale Erkrankungen. Eine chronische Nierenerkrankung, eine Tumorerkrankung oder ein Vorhofflimmern wurden bei jeweils zwei Patienten (9,5%) diagnostiziert. Bei jeweils einem Patienten (4,8%) konnte das Vorliegen einer COPD, einer chronischen Lebererkrankung, einer rheumatischen Erkrankung, einer KHK und einer Allergie nachgewiesen werden. Die Diagnosen Asthma bronchiale, andere Lungenerkrankungen, hämatologische Erkrankung, AIDS/HIV, Demenz und pAVK wurden bei keinem Patienten beobachtet. (s. Tabelle 7, 8, A7)

### 4.2.2 Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Bei den 21 beobachteten Fällen wiesen fünf (23,8%) keine CVRF auf. Das Vorliegen von einem oder zwei CVRF wurde bei jeweils vier Patienten (19,0%) beobachtet. Drei CVRF konnten bei sieben Fällen (33,3%) nachgewiesen werden und bei einem weiteren Fall (4,8%) das Vorliegen von vier CVRF. Fünf oder sechs CVRF wurden bei keinem Patienten erfasst. Mit 15 Fällen (71,4%) stellte das Auftreten einer arteriellen Hypertonie den häufigsten CVRF dar. Weitere sechs Patienten (28,6%) wiesen eine Adipositas auf. Der durchschnittliche BMI in der gesamten Subgruppe betrug  $28,39 \pm 6,50$  kg/m<sup>2</sup> (Min 19,43; Max 64,62). Eine Dyslipidämie und ein Diabetes mellitus konnten bei jeweils fünf Probanden (23,8%) beobachtet werden. Vier Patienten gaben als Risikofaktor Rauchen an, von denen jeweils zwei (9,5%) ehemals Nikotin konsumiert hatten und zwei (9,5%) aktiv Nikotin konsumierten. Eine familiäre Anamnese hinsichtlich kardiovaskulärer Vorerkrankungen war bei zwei Patienten (9,5%) positiv, jedoch konnte bei den weiteren 19 Fällen (90,5%) keine Aussage über die Anamnese gemacht werden. (s. Tabelle 7, 10)

Tabelle 7: Charakterisierung Patientenkollektiv Covid-Wellen

|                                                      | 1.Covid-Welle (27.01.2020 - 27.09.2020) |                         | 2.Covid-Welle (28.09.2020 - 28.02.2021) |                         | 3.Covid-Welle (01.03.2021 - 30.05.2021) |                         |
|------------------------------------------------------|-----------------------------------------|-------------------------|-----------------------------------------|-------------------------|-----------------------------------------|-------------------------|
|                                                      | Absolute Häufigkeit                     | Relative Häufigkeit (%) | Absolute Häufigkeit                     | Relative Häufigkeit (%) | Absolute Häufigkeit                     | Relative Häufigkeit (%) |
| <b>Gesamte Anzahl</b>                                | 21                                      | 100,0                   | 414                                     | 100,0                   | 230                                     | 100,0                   |
| <b>Weiblich</b>                                      | 8                                       | 38,1                    | 187                                     | 45,2                    | 103                                     | 44,8                    |
| <b>Männlich</b>                                      | 13                                      | 61,9                    | 227                                     | 54,8                    | 127                                     | 55,2                    |
| <b>HFrEF</b>                                         | 2                                       | 9,5                     | 60                                      | 14,5                    | 21                                      | 9,1                     |
| <b>HFpEF</b>                                         | 1                                       | 4,8                     | 22                                      | 5,3                     | 5                                       | 2,2                     |
| <b>Lungenerkrankung, ges.</b>                        | 1                                       | 4,8                     | 83                                      | 20,0                    | 51                                      | 22,2                    |
| <b>Vorhofflimmern</b>                                | 2                                       | 9,5                     | 106                                     | 25,6                    | 58                                      | 25,2                    |
| <b>Koronare Herzkrankheit</b>                        | 1                                       | 4,8                     | 102                                     | 24,6                    | 30                                      | 13,0                    |
| <b><u>Fam. Anamnese kardiovask. Erkrankungen</u></b> |                                         |                         |                                         |                         |                                         |                         |
| <b>Ja</b>                                            | 2                                       | 9,5                     | 19                                      | 4,6                     | 4                                       | 1,7                     |
| <b>Nein</b>                                          | 0                                       | 0                       | 41                                      | 9,9                     | 28                                      | 12,2                    |
| <b>Unbekannt</b>                                     | 19                                      | 90,5                    | 354                                     | 85,5                    | 198                                     | 86,1                    |
| <b><u>Diabetes mellitus</u></b>                      |                                         |                         |                                         |                         |                                         |                         |
| <b>Ja</b>                                            | 5                                       | 23,8                    | 165                                     | 39,9                    | 80                                      | 34,8                    |
| <b>Nein</b>                                          | 16                                      | 76,2                    | 249                                     | 60,1                    | 149                                     | 64,8                    |
| <b>Unbekannt</b>                                     | 0                                       | 0                       | 0                                       | 0                       | 1                                       | 0,4                     |
| <b><u>Rauchen</u></b>                                |                                         |                         |                                         |                         |                                         |                         |
| <b>Ja, ehemalig</b>                                  | 2                                       | 9,5                     | 59                                      | 14,3                    | 35                                      | 15,2                    |
| <b>Ja, aktuell</b>                                   | 2                                       | 9,5                     | 25                                      | 6,0                     | 8                                       | 3,5                     |
| <b>Nein</b>                                          | 10                                      | 47,6                    | 98                                      | 23,7                    | 71                                      | 30,9                    |
| <b>Unbekannt</b>                                     | 7                                       | 33,3                    | 232                                     | 56,0                    | 116                                     | 50,4                    |
| <b><u>Arterielle Hypertonie</u></b>                  |                                         |                         |                                         |                         |                                         |                         |
| <b>Ja</b>                                            | 15                                      | 71,4                    | 311                                     | 75,1                    | 164                                     | 71,3                    |
| <b>Nein</b>                                          | 6                                       | 28,6                    | 103                                     | 24,9                    | 66                                      | 28,7                    |
| <b>Unbekannt</b>                                     | 0                                       | 0                       | 0                                       | 0                       | 0                                       | 0                       |
| <b><u>Dyslipidämie</u></b>                           |                                         |                         |                                         |                         |                                         |                         |
| <b>Ja</b>                                            | 5                                       | 23,8                    | 178                                     | 43,0                    | 74                                      | 32,2                    |
| <b>Nein</b>                                          | 15                                      | 71,4                    | 233                                     | 56,3                    | 154                                     | 67,0                    |
| <b>Unbekannt</b>                                     | 1                                       | 4,8                     | 3                                       | 0,7                     | 2                                       | 0,8                     |

Fortsetzung Tabelle 8: Charakterisierung Patientenkollektiv Covid-Wellen

|                                              | 1.Covid-Welle (27.01.2020 - 27.09.2020) |                         | 2.Covid-Welle (28.09.2020 - 28.02.2021) |                         | 3.Covid-Welle (01.03.2021 - 30.05.2021) |                         |
|----------------------------------------------|-----------------------------------------|-------------------------|-----------------------------------------|-------------------------|-----------------------------------------|-------------------------|
|                                              | Absolute Häufigkeit                     | Relative Häufigkeit (%) | Absolute Häufigkeit                     | Relative Häufigkeit (%) | Absolute Häufigkeit                     | Relative Häufigkeit (%) |
| <b>Adipositas</b>                            |                                         |                         |                                         |                         |                                         |                         |
| <b>Ja</b>                                    | 6                                       | 28,6                    | 149                                     | 36,0                    | 90                                      | 39,1                    |
| <b>Nein</b>                                  | 15                                      | 71,4                    | 264                                     | 63,8                    | 140                                     | 60,9                    |
| <b>Unbekannt</b>                             | 0                                       | 0                       | 1                                       | 0,2                     | 0                                       | 0                       |
| <b>Anzahl kardiovaskuläre Risikofaktoren</b> |                                         |                         |                                         |                         |                                         |                         |
| <b>0</b>                                     | 5                                       | 23,8                    | 51                                      | 12,3                    | 36                                      | 15,7                    |
| <b>1</b>                                     | 4                                       | 19,0                    | 87                                      | 21,0                    | 53                                      | 23,0                    |
| <b>2</b>                                     | 4                                       | 19,0                    | 98                                      | 23,7                    | 63                                      | 27,4                    |
| <b>3</b>                                     | 7                                       | 33,3                    | 110                                     | 26,6                    | 40                                      | 17,4                    |
| <b>4</b>                                     | 1                                       | 4,8                     | 48                                      | 11,6                    | 34                                      | 14,8                    |
| <b>5</b>                                     | 0                                       | 0                       | 19                                      | 4,6                     | 4                                       | 1,7                     |
| <b>6</b>                                     | 0                                       | 0                       | 1                                       | 0,2                     | 0                                       | 0                       |

Tabelle 9: Altersverteilung Covid-Wellen

|                                       | 1.Covid-Welle (27.01.2020 - 27.09.2020) |                         | 2.Covid-Welle (28.09.2020 - 28.02.2021) |                         | 3.Covid-Welle (01.03.2021 - 30.05.2021) |                         |
|---------------------------------------|-----------------------------------------|-------------------------|-----------------------------------------|-------------------------|-----------------------------------------|-------------------------|
|                                       | Absolute Häufigkeit                     | Relative Häufigkeit (%) | Absolute Häufigkeit                     | Relative Häufigkeit (%) | Absolute Häufigkeit                     | Relative Häufigkeit (%) |
| <b>Altersgruppe 0 (18-35 Jahre)</b>   | 0                                       | 0                       | 19                                      | 4,6                     | 11                                      | 4,8                     |
| <b>Altersgruppe 1 (36-50 Jahre)</b>   | 2                                       | 9,5                     | 37                                      | 8,9                     | 29                                      | 12,6                    |
| <b>Altersgruppe 2 (51-65 Jahre)</b>   | 3                                       | 14,3                    | 99                                      | 23,9                    | 72                                      | 31,3                    |
| <b>Altersgruppe 3 (66-80 Jahre)</b>   | 14                                      | 66,7                    | 150                                     | 36,2                    | 79                                      | 34,3                    |
| <b>Altersgruppe 4 (≥81 Jahre)</b>     | 2                                       | 9,5                     | 109                                     | 26,3                    | 39                                      | 17,0                    |
| <b>Gesamte Anzahl</b>                 | 21                                      | 100,0                   | 414                                     | 100,0                   | 230                                     | 100,0                   |
| <b>Altersdurchschnitt (in Jahren)</b> | <b>68,10 ± 11,92</b>                    |                         | <b>68,75 ± 15,71</b>                    |                         | <b>64,65 ± 15,84</b>                    |                         |

Tabelle 10: Virusvarianten Covid-Wellen

|                       | 1.Covid-Welle (27.01.2020 - 27.09.2020) |                         | 2.Covid-Welle (28.09.2020 - 28.02.2021) |                         | 3.Covid-Welle (01.03.2021 - 30.05.2021) |                         |
|-----------------------|-----------------------------------------|-------------------------|-----------------------------------------|-------------------------|-----------------------------------------|-------------------------|
|                       | Absolute Häufigkeit                     | Relative Häufigkeit (%) | Absolute Häufigkeit                     | Relative Häufigkeit (%) | Absolute Häufigkeit                     | Relative Häufigkeit (%) |
| <b>Unbekannt</b>      | 21                                      | 100,0                   | 296                                     | 71,5                    | 53                                      | 23,1                    |
| <b>Wildtyp</b>        | 0                                       | 0                       | 106                                     | 25,6                    | 17                                      | 7,4                     |
| <b>B.1.1.7</b>        | 0                                       | 0                       | 8                                       | 1,9                     | 159                                     | 69,1                    |
| <b>Andere</b>         | 0                                       | 0                       | 4                                       | 1,0                     | 1                                       | 0,4                     |
| <b>Gesamte Anzahl</b> | 21                                      | 100,0                   | 414                                     | 100,0                   | 230                                     | 100,0                   |

### 4.2.3 Outcomeparameter

Die 21 Patienten in der Subgruppe *1.Covid-Welle* verweilten durchschnittlich  $24,67 \pm 4,34$  Tage (Min=2, Max=73) im Krankenhaus. Insgesamt wurden zehn Patienten (47,6%) mit einer Verweildauer von  $28,39 \pm 1,49$  Tagen (Min=3, Max=66) auf der ITS behandelt. Von den Intensivpatienten wurde bei neun Patienten (insg. 42,9%, ITS 90%) eine invasive Beatmung etabliert. Sieben Patienten (insg. 26,71%) erhielten eine durchschnittlich  $26,71 \pm 7,57$  Tage (Min=6, Max=52) lang andauernde ECMO-Therapie. 13 der insgesamt 21 Patienten (61,9%) in der Subgruppe *1.Covid-Welle* wurden lebend entlassen, von denen vier (19,0%) in eine andere medizinische Einrichtung verlegt wurden. Acht Patienten (38,1%) sind im Krankenhaus verstorben. Zum Abschluss der Datenerhebung wurde keiner der Patienten palliativ entlassen oder war weiterhin hospitalisiert. (s. Tabelle 9, 10)

Tabelle 11: Mittelwerte 1.Covid-Welle (n=21)

|                            | n  | Mittelwert | Standardabweichung | Minimum | Maximum |
|----------------------------|----|------------|--------------------|---------|---------|
| Alter bei Aufnahme (Jahre) | 21 | 68,10      | 11,92              | 41      | 90      |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> )   | 21 | 28,39      | 6,50               | 19,43   | 41,62   |
| ITS-Aufenthalts (Tage)     | 10 | 28,39      | 1,49               | 3       | 66      |
| ECMO-Therapie (Tage)       | 7  | 26,71      | 7,57               | 6       | 52      |
| Hospitalisierung (Tage)    | 21 | 24,67      | 4,34               | 2       | 73      |

Tabelle 12: Outcomeparameter 1.Covid-Welle (n=21)

|                                                 | Absolute Häufigkeit | Relative Häufigkeit (%) |
|-------------------------------------------------|---------------------|-------------------------|
| Aufnahme ITS                                    | 10                  | 47,6                    |
| Invasive Beatmung                               | 9                   | 42,9                    |
| ECMO                                            | 7                   | 33,3                    |
| Mortalität                                      | 8                   | 38,1                    |
| Outcome überlebt                                | 13                  | 61,9                    |
| Lebend entlassen                                | 9                   | 42,9                    |
| Hospitalisiert                                  | 0                   | 0                       |
| Verlegung i. andere<br>medizinische Einrichtung | 4                   | 19,0                    |
| Palliative Entlassung                           | 0                   | 0                       |
| Total                                           | 21                  | 100,0                   |

### 4.3 Charakterisierung des Patientenkollektives in der 2.Covid-Welle

In die Subgruppe *2.Covid-Welle* wurden 414 Patienten eingeschlossen, welche zwischen dem 28. September 2020 und 28. Februar 2021 mit einer SARS-CoV-2-Infektion am UKH hospitalisiert wurden. 187 der Patienten (45,2%) waren weiblich und 227 der Patienten (55,8%) männlich. (s. Tabelle 7)

#### 4.3.1 Demografische Daten und Patientenanamnese

Insgesamt 19 Patienten (4,6%) in der Subgruppe waren zwischen 18 und 35 Jahren alt, während 37 Patienten (8,9%) zwischen 36 und 50 Jahren alt und 99 Patienten (23,9%) zwischen 51 und 65 Jahren alt waren. Die größte Gruppe bildeten die 66- bis 80-Jährigen mit 150 Patienten (36,2%). 81 Jahre und älter waren 109 Patienten (26,3%). Der Altersdurchschnitt in der *2.Covid-Welle* betrug  $68,75 \pm 15,71$  Jahre. (s. Tabelle 8)

Von 414 Patienten konnte bei 82 Patienten (19,8%) eine Herzinsuffizienz erfasst werden, in 60 Fällen (14,5%) mit reduzierter und in 22 Fällen (5,3%) mit erhaltener linksventrikulärer Pumpfunktion. In 94 Krankenakten (22,7%) konnten andere vorbestehende chronische kardiale Erkrankungen ausfindig gemacht werden. Eine chronische Nierenerkrankung wurde bei 121 Patienten (29,2%), eine chronische Lebererkrankung bei 42 Patienten (10,1%), eine hämatologische Erkrankung bei 18 Patienten (4,3%), eine Tumorerkrankung bei 88 Patienten (21,3%) und eine rheumatische Erkrankung bei 14 Patienten (3,4%) erfasst. Insgesamt bestanden in 83 Fällen (20,0%) chronische Lungenerkrankungen: In zwölf Fällen (2,9%) zeigte sich bei Patienten ein Asthma bronchiale, in 41 Fällen (9,9%) eine COPD und in 30 Fällen (7,2%) eine andere Lungenerkrankung. Bei einem Patienten (0,2%) wurde die Diagnose AIDS/HIV erfasst. Ein Vorhofflimmern war bei 106 Patienten (25,6%) und eine koronare Herzkrankheit bei 102 Patienten (24,6%) bekannt. 40 Patienten (9,7%) wurden mit einer Demenz, 26 Patienten (6,3%) mit einer pAVK und 17 Patienten (4,1%) mit einer Allergie zu einem stationären Krankenhausaufenthalt vorstellig. 58 weitere Patienten (14,0%) wurden mit sonstigen Vorerkrankungen hospitalisiert. (s. Tabelle 7, Tabelle A8)

Aufgrund der noch fehlenden Sequenzierungsdiagnostik im Jahr 2020 waren in der Subgruppe *2.Covid-Welle* 296 SARS-CoV-2 Infektionen (71,5%) unbekannten Genoms. 106 der Analysen (25,6%) entsprachen dem Wildtyp und acht Analysen (1,9%) der Virusvariante B.1.1.7. Jeweils eine Sequenzierung (0,25%) kam zu dem Ergebnis B.1.177.86, B.1.221, B.1.177.75 und B.1.177. (s. Tabelle 9)



#### 4.3.2 Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Von insgesamt 414 Patienten in der Subgruppe 2.Covid-Welle konnte bei 363 Patienten (87,7%) mindestens ein CVRF nachgewiesen werden. 87 Patienten (21,0%) zeigten einen CVRF und 98 Patienten (23,7%) zwei CVRF auf. Am größten war mit 110 Patienten (26,6%) der Anteil der Patienten mit drei CVRF. Vier CVRF wurden bei 48 Patienten (11,6%), fünf CVRF bei 19 Patienten (4,6%) und sechs CVRF bei einem Patienten (0,2%) dokumentiert. Bei 51 Patienten (12,3%) konnte bei Aufnahme ins Krankenhaus kein CVRF erfasst werden. (s. Tabelle 7)

Mit 19 positiven Familienanamnesen für kardiovaskuläre Erkrankungen (4,6%) war dieser Risikofaktor am wenigsten häufig, bei 41 Patienten (9,9 %) lag keine familiäre kardiovaskuläre Vorbelastung vor und in 354 Fälle (85,5%) konnten in den vorliegenden Krankenakten hierzu keine Angaben gefunden werden. Ein fortgesetzter oder beendeter Nikotinkonsum konnte bei 84 Patienten (20,3%) ermittelt werden, von denen 25 Patienten (6,0%) aktiv rauchten und 59 Patienten (14,3%) abstinent waren. Bei 232 Fällen (56,0%) wurde keine Angaben zum Nikotinkonsum erfasst. Ein BMI  $>30 \text{ kg/m}^2$  und damit die Diagnose einer Adipositas konnte bei 149 Patienten (36,0%) gestellt werden. 264 Patienten (63,8%) waren nicht von einer Adipositas betroffen und bei einem Patienten (0,2%) wurde das Gewicht nicht dokumentiert. Der durchschnittliche BMI der 414 Patienten betrug  $29,44 \pm 6,99 \text{ kg/m}^2$  (Min=15,65; Max 64,21). 178 Fälle (43,0%) wurden dokumentiert, welche im Vorfeld der stationären Aufnahme eine Dyslipidämie aufwiesen. Bei drei Patienten (0,7%) konnten keine Daten zu einer vorliegenden Dyslipidämie detektiert werden. Am häufigsten wurde eine arterielle Hypertonie mit 311 Fällen (75,1%) dokumentiert, während bei 103 Patienten (24,9%) keine arterielle Hypertonie vorlag. (s. Abbildung 20; Tabelle 7, 12)

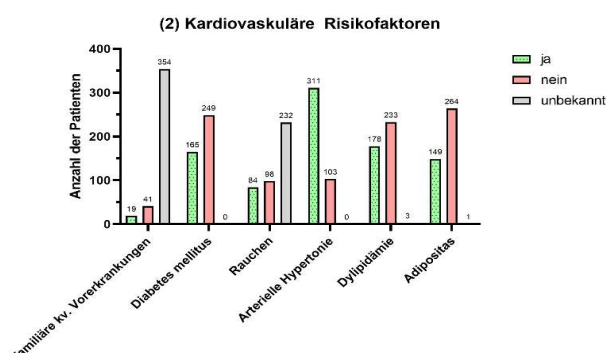


Abbildung 20: Häufigkeiten einzelner CVRF 2.Covid-Welle (n=414)

### 4.3.3 Outcomeparameter

Die durchschnittliche Krankenhausverweildauer der 414 Patienten in der Subgruppenanalyse *2.Covid-Welle* betrug  $18,95 \pm 17,17$  Tage (Min=0; Max=120). 153 Patienten (37,0%) wurden zusätzlich intensivmedizinisch über eine gemittelte Dauer von  $9,79 \pm 10,83$  Tage (Min=0; Max=87) therapiert. Bei 104 Intensivpatienten (insg. 25,1%, ITS 68,0%) wurde eine invasive Beatmung durchgeführt. Hinzu kamen 49 Patienten (insg. 11,8%, ITS 32,0%) bei denen eine ECMO-Therapie durchgeführt wurde, welche durchschnittlich für  $11,52 \pm 7,82$  Tage etabliert wurde. 107 Patienten (25,8%) dieser Subgruppe sind im Rahmen des stationären Krankenhausaufenthaltes verstorben. Von den 307 Überlebenden (74,2%) wurden 68 Patienten (16,5%) in eine andere medizinische Einrichtung verlegt und 239 Patienten (57,7%) in die Häuslichkeit entlassen. Keiner der Patienten wurde palliativmedizinisch entlassen oder war zum Abschluss der Datenerhebung weiter hospitalisiert. (s. Tabelle 12, 13)

Tabelle 13: Mittelwerte 2.Covid-Welle (n=414)

|                            | n   | Mittelwert | Standardabweichung | Minimum | Maximum |
|----------------------------|-----|------------|--------------------|---------|---------|
| Alter bei Aufnahme (Jahre) | 414 | 68,75      | 15,71              | 20      | 96      |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> )   | 413 | 29,44      | 6,99               | 15,65   | 64,21   |
| ITS-Aufenthalt (Tage)      | 153 | 9,79       | 10,83              | 0       | 87      |
| ECMO-Therapie (Tage)       | 49  | 11,52      | 7,82               | 1       | 29      |
| Hospitalisierung (Tage)    | 414 | 18,95      | 17,17              | 0       | 120     |

Tabelle 14: Outcomeparameter 2.Covid-Welle (n=414)

|                                                 | Absolute Häufigkeit | Relative Häufigkeit (%) |
|-------------------------------------------------|---------------------|-------------------------|
| Aufnahme ITS                                    | 153                 | 37,0                    |
| Invasive Beatmung                               | 104                 | 25,1                    |
| ECMO                                            | 49                  | 11,8                    |
| Mortalität                                      | 107                 | 25,8                    |
| Outcome Überlebt                                | 307                 | 74,2                    |
| Lebend entlassen                                | 239                 | 57,7                    |
| Hospitalisiert                                  | 0                   | 0                       |
| Verlegung i. andere<br>medizinische Einrichtung | 68                  | 16,5                    |
| Palliative Entlassung                           | 0                   | 0                       |
| Total                                           | 414                 | 100,0                   |

### 4.3.4 Einfluss kardiovaskulärer Risikofaktoren auf das Outcome

#### 4.3.4.1 Mortalität

Das Risiko, in der Subgruppe *2.Covid-Welle* im Rahmen einer SARS-CoV-2 Infektion zu versterben, zeigte bei dem Vorliegen von einem CVRF mit einer OR=1,455, 95%-KI [0,575; 3,682]), bei zwei CVRF mit einer OR=1,439, 95%-KI [0,577; 3,590] und bei vier oder mehr Risikofaktoren mit einer OR=1,928, 95%-KI [0,752; 4,945] einen positiven Trend auf, welcher aber keine statische Signifikanz vorwies. Das Auftreten von

drei Risikofaktoren (OR=0,991, 95%-KI [0,395; 2,491]) blieb in Bezug auf die Mortalität ohne Einfluss. (s. Tabelle A9, Abbildung 21)

(2) Anzahl CVRF - Mortalität (adj.)

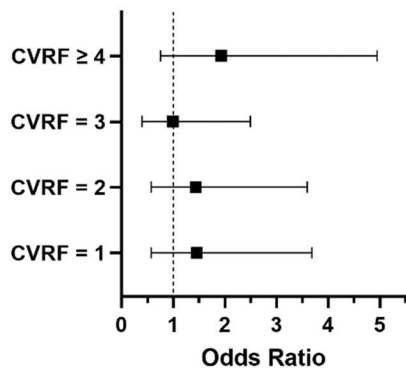


Abbildung 21: Logistische Regression Anzahl CVRF – Mortalität (adjustiert für Alter u. Geschlecht), 2.Covid-Welle (n=414)

(2) Outcome Mortalität - CVRF (adj.)

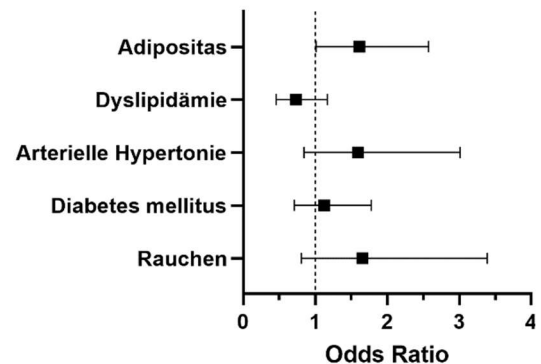


Abbildung 22: Logistische Regression einzelne CVRF – Mortalität (adjustiert für Alter u. Geschlecht), 2.Covid-Welle (n=414)

Auch bei der Betrachtung der einzelnen CVRF konnte meist kein statistisch verwertbarer Einfluss beobachtet werden. Lediglich bei dem Vorliegen einer Adipositas erhöhte sich das Risiko, im Rahmen der SARS-CoV-2-Infektion zu versterben, mit einer OR=1,613, 95%-KI [1,010; 2,574] im Vergleich zu normalgewichtigen Patienten signifikant. Die Diagnose einer arteriellen Hypertonie (OR=1,594, 95%-KI [0,844; 3,011]) und eines Nikotinkonsums (OR=1,655, 95%-KI [0,809; 3,386]) zeigten einen Trend zu einer erhöhten Mortalität an, welcher sich aber statistisch signifikant nicht belegen ließ. Ein bei stationärer Aufnahme bestehender Diabetes mellitus (OR=1,125, 95%-KI [0,712; 1,778]) oder eine Dyslipidämie (OR=0,733, 95%-KI [0,460; 1,168]) hatten keinen Einfluss auf die Mortalität. (s. Tabelle A9, Abbildung 22)

#### 4.3.4.2 Aufnahme auf eine Intensivstation

Eine intensivmedizinische Behandlung wurde bei steigender Anzahl CVRF wahrscheinlicher. So erhöhte sich das Risiko eines intensivstationären Aufenthalts statistisch signifikant mit einer OR=2,995, 95%-KI [1,320; 6,796] beim Vorliegen von zwei CVRF, mit einer OR=2,807, 95%-KI [1,232; 6,396] beim Vorliegen von drei CVRF und mit einer OR=5,180, 95%-KI [2,170; 12,365] beim Vorliegen von vier oder mehr CVRF im Vergleich zur Referenzgruppe ohne CVRF. Das Auftreten eines isolierten CVRF (OR=1,756, 95%-KI [0,760; 4,057]) führte zu keinem erhöhten Risiko für eine intensivmedizinische Behandlung. (s. Tabelle A10, Abbildung 23)

(2) Anzahl CVRF - Aufnahme ITS (adj.)

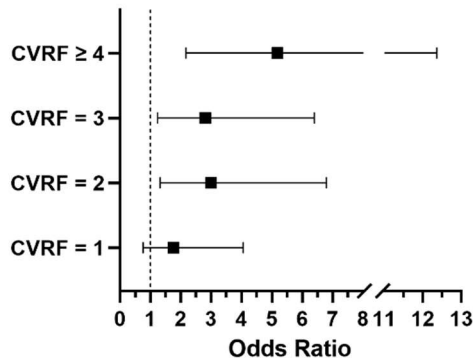


Abbildung 23: Logistische Regression Anzahl CVRF – Aufnahme ITS (adjustiert für Alter u. Geschlecht), 2.Covid-Welle (n=414)

(2) Outcome Aufnahme ITS - CVRF (adj.)

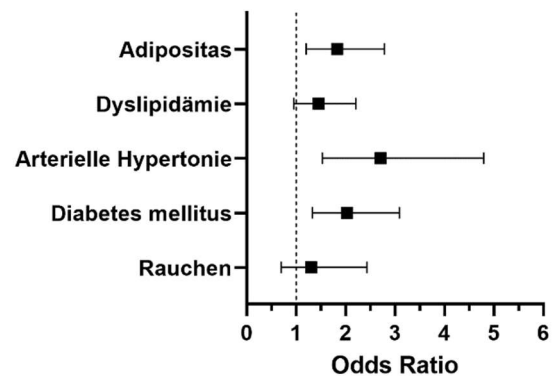


Abbildung 24: Logistische Regression einzelne CVRF – Aufnahme ITS (adjustiert für Alter u. Geschlecht), 2.Covid-Welle (n=414)

Betrachtet man die einzelnen Risikofaktoren Rauchen (OR=1,304, 95%-KI [0,698; 2,436]) und Dyslipidämie (OR=1,451, 95%-KI [0,952; 2,210]) erkannte man, dass diese zu keiner Zunahme der Behandlungswahrscheinlichkeit auf einer ITS führten. Das Vorliegen einer Adipositas erhöhte das Risiko einer intensivmedizinischen Behandlung mit einer OR=1,832, 95%-KI [1,205; 2,785] und die Diagnose eines Diabetes mellitus mit einer OR=2,028, 95%-KI [1,330; 3,093] jeweils signifikant. Den stärksten Prädiktor für eine intensivmedizinische Behandlung im Rahmen einer SARS-CoV-2-Infektion stellte das Vorhandensein einer arteriellen Hypertonie mit einer OR=2,709, 95%-KI [1,531; 4,795] dar. (s. Tabelle A10, Abbildung 24)

#### 4.3.4.3 Invasive Beatmung

Auch im Hinblick auf die Notwendigkeit einer invasiven Beatmung zeigte sich ein positiver Zusammenhang mit steigender Anzahl CVRF. Das Vorliegen eines CVRF zeigte lediglich einen positiven Trend in Zusammenhang mit einer invasiven Beatmung an (OR=1,525, 95%-KI [0,564; 4,124]), erhöhte die Wahrscheinlichkeit aber noch nicht signifikant. Erst ab dem Bestehen von zwei CVRF führte dies mit einer OR=3,045, 95%-KI [1,178; 7,872] zu einem gesteigerten Risiko für eine invasive Beatmung. Ebenso wurde das Risiko für eine invasive Beatmung beim Vorliegen von drei CVRF mit einer OR=2,676, 95%-KI [1,022; 7,009] und beim Vorliegen von vier oder mehr CVRF mit einer OR=4,855, 95%-KI [1,804; 13,068] signifikant erhöht, jeweils im Vergleich zur Referenzgruppe ohne CVRF. (s. Tabelle A11, Abbildung 25)

(2) Anzahl CVRF - Invasive Beatmung (adj.)

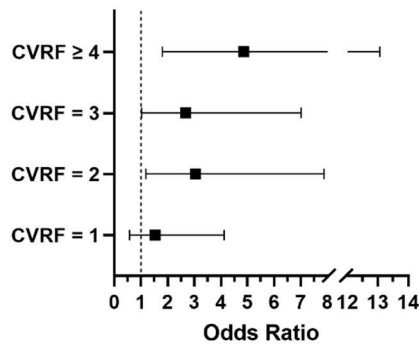


Abbildung 25: Logistische Regression Anzahl CVRF – invasive Beatmung (adjustiert für Alter u. Geschlecht), 2.Covid-Welle (n=414)

(2) Outcome Invasive Beatmung - CVRF (adj.)

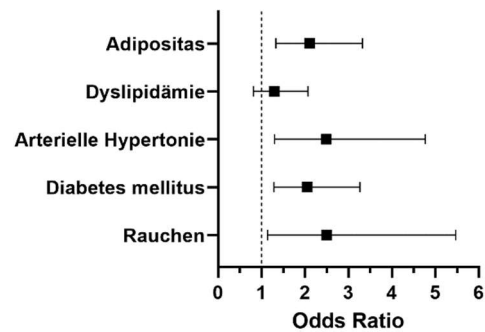


Abbildung 26: Logistische Regression einzelne CVRF – invasive Beatmung (adjustiert für Alter u. Geschlecht), 2.Covid-Welle (n=414)

Jeder einzelne CVRF mit Ausnahme der Dyslipidämie (OR=1,298, 95%-KI [0,814; 2,071]) war jeweils signifikant mit einem erhöhten Risiko für die Notwendigkeit einer invasiven Beatmung assoziiert. Ein Diabetes mellitus erhöht das Risiko für eine invasive Beatmung mit einer OR=2,052, 95%-KI [1,289; 3,267], eine Adipositas mit einer OR=2,106, 95%-KI [1,333; 3,327] und eine arterielle Hypertonie mit einer OR=2,492, 95%-KI [1,302; 4,770]. Den stärksten Zusammenhang für das Risiko einer invasiven Beatmung stellt der Risikofaktor Rauchen mit einer OR=2,498, 95%-KI [1,140; 5,473] im Vergleich zu Patienten ohne CVRF dar. (s. Tabelle A11, Abbildung 26)

#### 4.3.4.4 Extrakorporale Membranoxygenierung

Zwischen dem Vorliegen von CVRF und der Durchführung einer ECMO-Therapie zeigte sich zu keiner Zeit, unabhängig von der Anzahl der vorliegenden CVRF, ein statistisch signifikanter Zusammenhang. (s. Tabelle A12, Abbildung 27)

(2) Anzahl CVRF - ECMO (adj.)

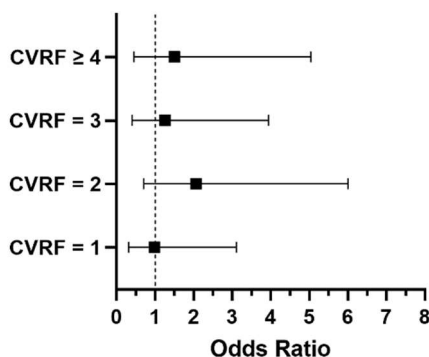


Abbildung 27: Logistische Regression Anzahl CVRF – ECMO (adjustiert für Alter u. Geschlecht), 2.Covid-Welle (n=414)

(2) Outcome ECMO - CVRF (adj.)

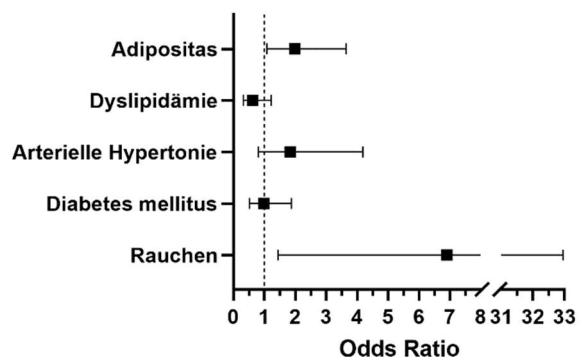


Abbildung 28: Logistische Regression einzelne CVRF – ECMO (adjustiert für Alter u. Geschlecht), 2.Covid-Welle (n=414)

In der Einzelbetrachtung der CVRF zeigte sich allerdings bei Patienten mit einer vorliegenden Adipositas mit einer OR=1,989, 95%-KI [1,084; 3,649] ein erhöhtes Risiko für die Notwendigkeit einer ECMO-Therapie im Vergleich zu Patienten ohne Adipositas. Das Risiko für eine ECMO-Therapie war bei Rauchern ebenso mit einer OR=6,910, 95%-KI [1,449; 32,950] signifikant erhöht im Vergleich zu Nichtrauchern. Das Vorliegen einer arteriellen Hypertonie (OR=1,841, 95%-KI [0,809; 4,188]), eines Diabetes mellitus (OR=0,989, 95%-KI [0,521; 1,878]) oder einer Dyslipidämie (OR=0,625, 95%-KI [0,319; 1,223]) führten zu keinem erhöhten Risiko für eine ECMO-Therapie. (s. Tabelle A12, Abbildung 28)

#### 4.4 Charakterisierung des Patientenkollektives in der 3.Covid-Welle

Im Zeitraum vom 1. März 2021 bis zum 30. Mai 2021 wurden 230 Patienten im Rahmen einer SARS-CoV-2-Infektion stationär im UKH behandelt, von welchen 103 weiblich (44,8%) und 127 männlich (55,2%) waren. Diese wurden in der Subgruppenanalyse *3.Covid-Welle* näher betrachtet. (s. Tabelle 7)

##### 4.4.1 Demografische Daten und Patientenanamnese

Von den 230 stationär behandelten Fällen betrug das durchschnittliche Alter der Subgruppe  $64,65 \pm 15,84$  Jahre. Elf Patienten (4,8%) waren zwischen 18 und 35 Jahren alt, 29 Patienten (12,6%) zwischen 36 und 50 Jahren und 72 Patienten (31,3%) zwischen 51 und 65 Jahren. Mit 79 Patienten (34,3%) bildete die Gruppe der 66- bis 80-Jährigen den größten Anteil der *3.Covid-Welle*. Zudem waren 39 Patienten (17,0%) 81 Jahre alt und älter. (s. Tabelle 8)

Bei 26 stationär behandelten Patienten (11,3%), anlässlich einer SARS-CoV-2-Infektion, während der *3.Covid-Welle*, lag eine diagnostizierte Herzinsuffizienz vor, bei 21 Patienten (9,1%) als HFrEF und bei fünf Patienten (2,2%) als HFpEF. Andere chronische kardiale Erkrankungen lagen in 43 Fällen (18,7%) vor. Insgesamt 51 Patienten (22,2%) wiesen eine Lungenerkrankung auf, davon in zehn Fällen (4,3%) ein Asthma bronchiale, in 29 Fällen (12,6%) eine COPD und in zwölf Fällen (5,2%) andere Lungenerkrankungen. Eine chronische Nierenerkrankung bestand bei 52 Patienten (22,6%), eine chronische Lebererkrankung bei 13 Patienten (5,7%), eine hämatologische Erkrankung bei einem Patienten (0,4%), Tumorerkrankungen bei 40 Patienten (17,4%) und eine rheumatische Erkrankung bei drei Patienten (1,3%). Weitere 15 Patienten (6,5%) präsentierten sich bei der Hospitalisierung mit einer vorbestehenden Demenz, 58 Patienten (25,5%) mit einem Vorhofflimmern, 30 Patienten (13,0%) mit einer KHK und 19 Patienten (8,3%) mit einer pAVK. (s. Tabelle 7, Tabelle A13)

Durch die zunehmende Einführung der Sequenzierungsdiagnostik gelang in 177 der 230 Patientenfällen (76,9%) ein Virusvariantennachweis. Bei 17 Fällen (7,4%) konnte das Wildtyp-Allel des SARS-CoV-2-Virus nachgewiesen werden und bei einem Fall (0,4%) die Variante B.1.351 (VOC, Beta). Den größten Anteil stellte die Variante B.1.1.7 (VOC, Alpha) mit 159 Fällen (69,1%) dar. Bei 53 der Infektionen (23,1%) konnte keine Genomsequenzierung durchgeführt werden. (s. Tabelle 9)

#### 4.4.2 Kardiovaskuläre Risikofaktoren

In der Subgruppe 3. *Covid-Welle* wurde bei 36 Fällen (15,7%) kein CVRF vorgefunden. Ein CVRF wurde bei 53 Patienten (23,0%) dokumentiert. Den größten Anteil mit 63 Fällen (27,4%) bildete die Gruppe mit zwei CVRF. 40 Patienten (17,4%) stellten sich mit drei CVRF und 38 Patienten (16,5%) mit vier oder mehr CVRF zur stationären Behandlung im Rahmen einer SARS-CoV-2-Infektion im UKH vor. (s. Tabelle 7)

Betrachtet man die einzelnen Risikofaktoren, war die arterielle Hypertonie mit 164 Fällen (71,3%) am häufigsten, während 66 Fälle (28,7%) normwertige Blutdruckwerte aufwiesen. Nahezu gleich häufig traten eine Adipositas bei 90 Patienten (39,1%; n=0 unbekannt), ein Diabetes mellitus bei 80 Patienten (34,8%; n=1 unbekannt) und eine Dyslipidämie bei 74 Patienten (32,2%; n=2 unbekannt) auf. Der durchschnittliche BMI der Patienten in dieser Subgruppe lag bei  $29,39 \pm 6,94 \text{ kg/m}^2$  (Min=14,53; Max=57,53). Aus 43 Patientenakten (18,7%) ließ sich eine positive Raucheranamnese entnehmen, bei 35 Patienten (15,2%) hiervon mit einem Ex-Nikotinabusus und bei acht Patienten (3,5%) mit einem aktiven Konsum. In 116 Fällen (50,4%) konnte keine Angabe über das Rauchverhalten ermittelt werden. Eine Anamnese für kardiovaskuläre Vorerkrankungen bei Verwandten ersten Grades war nur bei vier Patienten (1,7%) positiv und bei 28 Patienten (12,2%) negativ dokumentiert. In 198 Fällen (86,1%) lag keine Dokumentation über eine Familienanamnese vor. (s. Abbildung 29; Tabelle 7, 14)

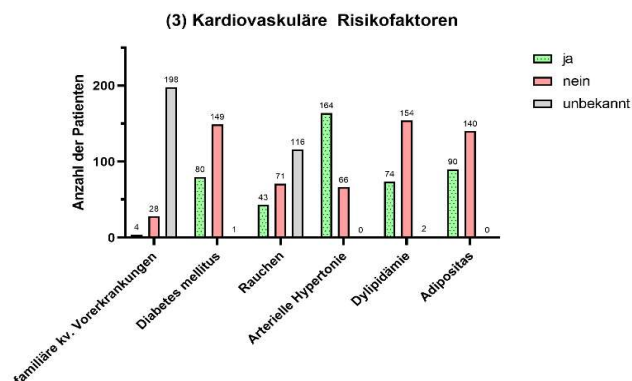


Abbildung 29: Häufigkeiten einzelner CVRF 3. Covid-Welle (n=230)

#### 4.4.3 Outcomeparameter

Die durchschnittliche Krankenhausverweildauer der 230 Patienten in der Subgruppe 3.Covid-Welle betrug  $14,72 \pm 14,35$  Tage (Min=0; Max=89). Eine intensivmedizinische Therapie war bei 70 Fällen (30,4%) erforderlich und dauerte durchschnittlich  $11,31 \pm 13,16$  Tage (Min=0; Max=62). Die Notwendigkeit einer invasiven Beatmung bestand bei 45 Patienten (insg. 19,6%; ITS 64,3%). Die Notwendigkeit einer ECMO-Therapie bestand bei 32 Patienten (insg. 13,9%; ITS 45,7%) und dauerte durchschnittlich  $11,63 \pm 10,51$  Tage (Min=1; Max=47). Im Krankenhaus verstarben 45 Patienten (19,6%), während 185 Patienten (80,4%) wurden entlassen. Von letzteren wurden 35 Patienten (15,2%) in eine andere medizinische Einrichtung verlegt. Keiner der Patienten war zum Studienende weiterhin hospitalisiert oder wurde palliativ betreut. (s. Tabelle 14, 15)

Tabelle 15: Mittelwerte 3.Covid-Welle (n=230)

|                            | n   | Mittelwert | Standardabweichung | Minimum | Maximum |
|----------------------------|-----|------------|--------------------|---------|---------|
| Alter bei Aufnahme (Jahre) | 230 | 64,65      | 15,84              | 20      | 94      |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> )   | 230 | 29,39      | 6,94               | 14,53   | 57,53   |
| ITS-Aufenthalts (Tage)     | 70  | 11,31      | 13,16              | 0       | 62      |
| ECMO-Therapie (Tage)       | 32  | 11,63      | 10,51              | 1       | 47      |
| Hospitalisierung (Tage)    | 230 | 14,72      | 14,35              | 0       | 89      |

Tabelle 16: Outcomeparameter 3.Covid-Welle (n=230)

|                                                 | Absolute Häufigkeit | Relative Häufigkeit (%) |
|-------------------------------------------------|---------------------|-------------------------|
| Aufnahme ITS                                    | 70                  | 30,4                    |
| Invasive Beatmung                               | 45                  | 19,6                    |
| ECMO                                            | 32                  | 13,9                    |
| Mortalität                                      | 45                  | 19,6                    |
| Outcome überlebt                                | 185                 | 80,4                    |
| Lebend entlassen                                | 150                 | 65,2                    |
| Hospitalisiert                                  | 0                   | 0                       |
| Verlegung i. andere<br>medizinische Einrichtung | 35                  | 15,2                    |
| Palliative Entlassung                           | 0                   | 0                       |
| Total                                           | 230                 | 100,0                   |

#### 4.4.4 Einfluss kardiovaskulärer Risikofaktoren auf das Outcome

##### 4.4.4.1 Mortalität

Beim Vorliegen von zwei CVRF war das Risiko im Rahmen einer SARS-CoV-2-Infektion in der 3.Covid-Welle zu versterben signifikant mit einer OR=5,040, 95%-KI [1,033; 24,600], beim Vorliegen von drei CVRF mit einer OR=6,482, 95%-KI [1,258; 33,401] und beim Vorliegen von vier oder mehr CVRF mit einer OR=7,469, 95%-KI [1,452; 38,423] im Vergleich zu Patienten ohne CVRF erhöht. Das Vorhandensein eines einzigen CVRF zeigte mit einer OR= 2,255, 95%-KI [0,418; 12,161] keinen statistisch signifikanten Effekt. (s. Tabelle A14, Abbildung 30)



(3) Anzahl CVRF - Mortalität (adj.)

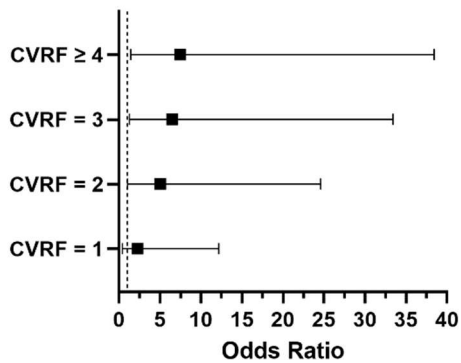


Abbildung 30: Logistische Regression Anzahl CVRF – Mortalität (adjustiert für Alter u. Geschlecht), 3.Covid-Welle (n=230)

(3) Outcome Mortalität - CVRF (adj.)

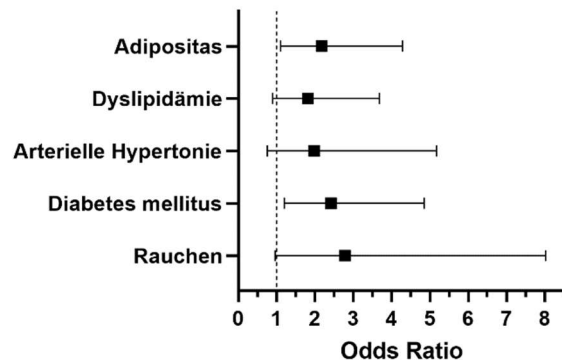


Abbildung 31: Logistische Regression einzelne CVRF – Mortalität (adjustiert für Alter u. Geschlecht), 3.Covid-Welle (n=230)

Der stärkste Einfluss auf die Mortalität konnte beim Vorliegen eines Diabetes mellitus mit einer OR=2,414, 95%-KI [1,202; 4,850] im Vergleich zur Referenzgruppe beobachtet werden. Weiterhin hatte auch das Vorliegen einer Adipositas mit einer OR=2,175, 95%-KI [1,105; 4,281] im Vergleich zur Referenzgruppe einen signifikanten Effekt auf ein erhöhtes Mortalitätsrisiko. Die restlichen CVRF konnten nur einen positiven Trend zu einem erhöhten Risiko, im Rahmen der SARS-CoV-2-Infektion zu versterben, anzeigen. So zeigte das Vorliegen einer arteriellen Hypertonie mit einer OR=1,977, 95%-KI [0,756; 5,174], ebenso wie das Vorliegen einer Dyslipidämie mit einer OR=1,816, 95%-KI [0,896; 3,682] und eines Nikotinkonsum mit einer OR=2,781, 95%-KI [0,965; 8,015] keinen signifikanten Einfluss auf die Mortalität. (s. Tabelle A14, Abbildung 31)

#### 4.4.4.2 Aufnahme auf eine Intensivstation

Ein einziger CVRF führte nicht zu einem erhöhten Risiko, im Rahmen einer Hospitalisierung wegen Covid-19 auf eine ITS aufgenommen zu werden (OR=2,855, 95%-KI [0,812; 10,033]). Bei Patienten mit zwei CVRF stieg das Risiko einer intensivmedizinischen Behandlung im Rahmen einer SARS-CoV-2-Infektion mit einer OR=7,037, 95%-KI [2,067; 23,958], im Vergleich zu Patienten ohne CVRF, an. Das Auftreten von drei CVRF erhöhte das Risiko für eine intensivmedizinische Therapie mit einer OR=9,000, 95%-KI [2,429; 33,348] und das Auftreten von vier oder mehr CVRF erhöhte das Risiko mit einer OR=8,814, 95%-KI [2,371; 32,765] im Vergleich zur Referenzgruppe. (s. Tabelle A15, Abbildung 32)

(3) Anzahl CVRF - Aufnahme ITS (adj.)

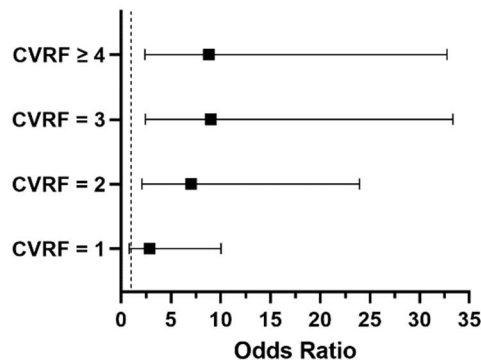


Abbildung 32: Logistische Regression Anzahl CVRF – Aufnahme ITS (adjustiert für Alter u. Geschlecht), 3.Covid-Welle (n=230)

(3) Outcome Aufnahme ITS - CVRF (adj.)

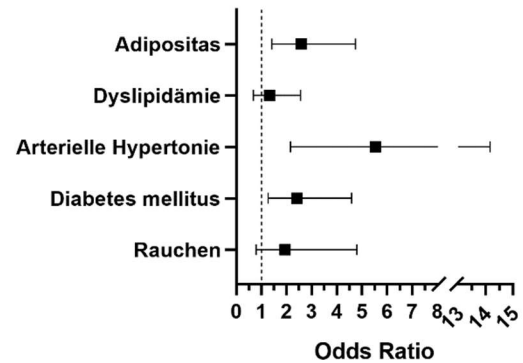


Abbildung 33: Logistische Regression einzelne CVRF – Aufnahme ITS (adjustiert für Alter u. Geschlecht), 3.Covid-Welle (n=230)

Die gleichzeitige Diagnose einer Dyslipidämie (OR=1,316, 95%-KI [0,679; 2,552]) zeigte, ebenso wie ein Nikotinabusus (OR=1,935, 95%-KI [0,782; 4,790]), keinen signifikanten Einfluss auf die Notwendigkeit einer intensivmedizinischen Behandlung im Rahmen einer SARS-CoV-2-Infektion. Das Vorliegen eines Diabetes mellitus erhöhte bei Patienten das Risiko eines ITS-Aufenthaltes mit einer OR=2,408, 95%-KI [1,264; 4,584] und eine vorhandene Adipositas mit einer OR=2,584, 95%-KI [1,410; 4,737]. Eine arterielle Hypertonie zeigte mit einer OR=5,524, 95%-KI [2,154; 14,171] die stärkste Risikoerhöhung für eine intensivmedizinische Behandlung im Vergleich zu Patienten ohne Hypertonus. (s. Tabelle A15, Abbildung 33)

#### 4.4.4.3 Invasive Beatmung

Ein isolierter CVRF zeigte lediglich einen positiven Trend auf die Notwendigkeit einer invasiven Beatmungstherapie an (OR=3,791, 95%-KI [0,834; 17,230]), welcher aber statistisch nicht signifikant nachweisbar war. Patienten mit zwei CVRF hatten, im Vergleich zu Patienten ohne CVRF, mit einer OR=9,710, 95%-KI [2,221; 42,450] erhöhtes Risiko, im Rahmen einer SARS-CoV-2-Infektion invasiv beatmet zu werden, ebenso Patienten mit drei CVRF mit einer OR=7,267, 95%-KI [1,519; 34,758] und Patienten mit vier oder mehr CVRF mit einer OR=6,016, 95%-KI [1,225; 29,553]. (s. Tabelle A16, Abbildung 34)

### (3) Anzahl CVRF - Invasive Beatmung (adj.)    (3) Outcome Invasive Beatmung - CVRF (adj.)

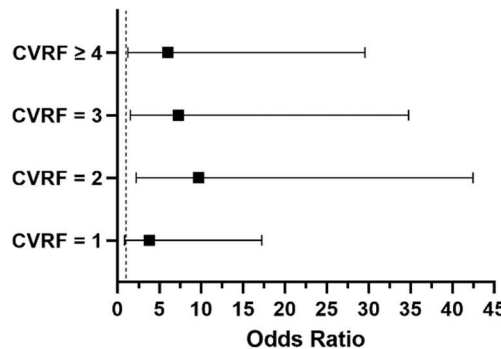


Abbildung 34: Logistische Regression Anzahl CVRF – invasive Beatmung (adjustiert für Alter u. Geschlecht), 3.Covid-Welle (n=230)

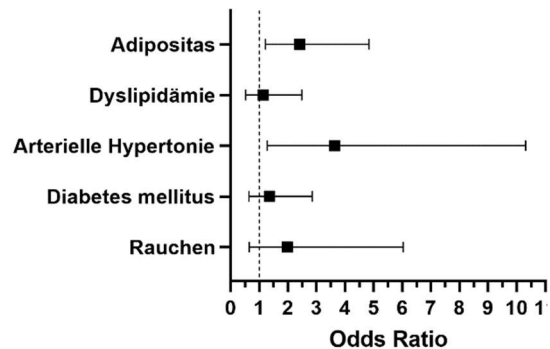


Abbildung 35: Logistische Regression einzelne CVRF – invasive Beatmung (adjustiert für Alter u. Geschlecht), 3.Covid-Welle (n=230)

Das Vorliegen einer Dyslipidämie (OR=1,140, 95%-KI [0,522; 2,490]), eines Diabetes mellitus (OR=1,356, 95%-KI [0,645; 2,849]) oder eines Nikotinkonsums (OR=1,982, 95%-KI [0,651; 6,030]) zeigten keinen statistisch signifikanten Zusammenhang mit der Notwendigkeit einer invasiven Beatmungstherapie. Das Vorliegen einer arteriellen Hypertonie konnte mit einer OR=3,630, 95%-KI [1,278; 10,308] ein erhöhtes Risiko für eine invasive Beatmung im Rahmen einer SARS-CoV-2-Infektion anzeigen. Ebenso war das Vorliegen einer Adipositas mit einer OR=2,421, 95%-KI [1,212; 4,836] mit einem erhöhten Risiko für eine invasive Beatmungstherapie im Vergleich zu nicht-adipösen Patienten assoziiert. (s. Tabelle A16, Abbildung 35)

#### 4.4.4.4 Extrakorporale Membranoxygenierung

Das Vorliegen eines CVRF (OR=2,691, 95%-KI [0,557; 12,990]), drei CVRF (OR=4,315, 95%-KI [0,835; 22,309]) oder vier und mehr CVRF (OR=2,594, 95%-KI [0,451; 14,923]) erhöhten das Risiko für eine ECMO-Therapie nicht signifikant. Lediglich bei Patienten mit zwei CVRF war das Risiko für eine ECMO-Therapie mit einer OR=6,713, 95%-KI [1,476; 30,540] signifikant erhöht, im Vergleich zu Patienten ohne CVRF. (s. Tabelle A17, Abbildung 36)

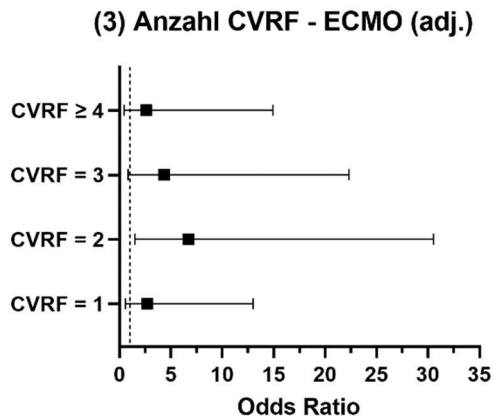


Abbildung 36: Logistische Regression Anzahl CVRF – ECMO (adjustiert für Alter u. Geschlecht), 3.Covid-Welle (n=230)

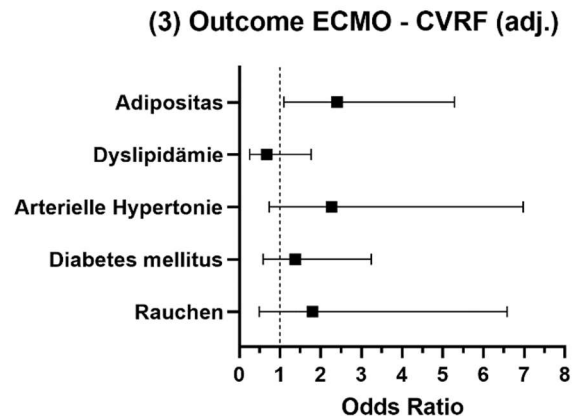


Abbildung 37: Logistische Regression einzelne CVRF – ECMO (adjustiert für Alter u. Geschlecht), 3.Covid-Welle (n=230)

Adipöse Patienten hatten mit einer OR=2,403, 95%-KI [1,093; 5,284] ein erhöhtes Risiko für eine ECMO-Therapie im Vergleich zu normalgewichtigen Patienten. Die gleichzeitige Diagnose einer arteriellen Hypertonie (OR=2,269, 95%-KI [0,738; 6,973]), eines Diabetes mellitus (OR=1,376, 95%-KI [0,584; 3,241]), einer Dyslipidämie (OR=0,672, 95%-KI [0,256; 1,763] oder eines Nikotinkonsums (OR=1,798, 95%-KI [0,491; 6,580]) zeigten keinen Zusammenhang mit der Notwendigkeit einer ECMO-Therapie im Rahmen einer SARS-CoV-2-Infektion. (s. Tabelle A17, Abbildung 37)

## 4.5 Überlebenszeitanalyse

### 4.5.1 Überlebenszeitanalyse gesamtes Patientenkollektiv

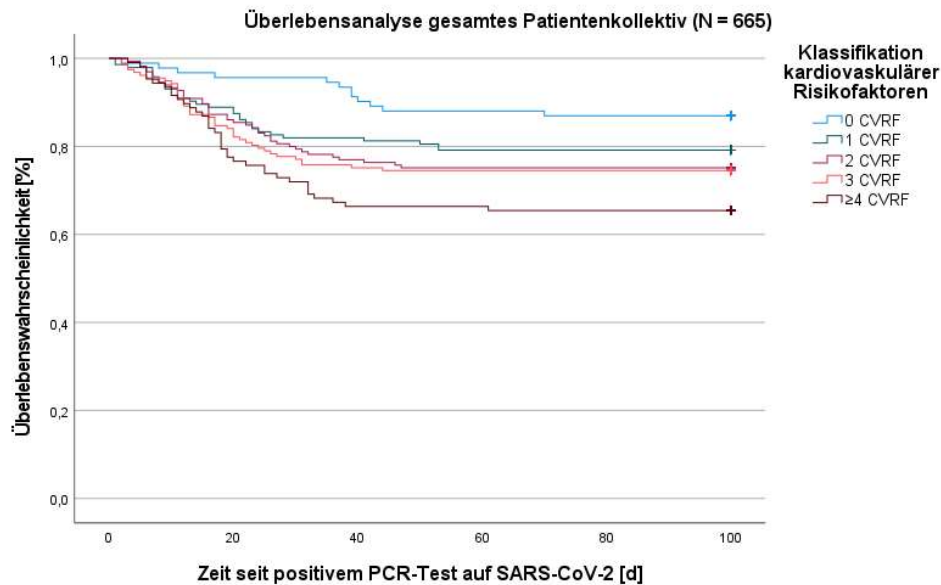


Abbildung 38: Überlebenszeitanalyse gesamtes Patientenkollektiv, Kaplan-Meier-Kurve

Der Vergleich der Überlebenszeiten im gesamten Patientenkollektiv zeigte bei vier Freiheitsgraden einen signifikanten Unterschied ( $P=0,007$ ) der abgebildeten Patientengruppen mit CVRF im Log-Rank-Test und einem Chi-Quadrat-Test-Ergebnis von 14,046, ebenso wie bei einem Freiheitsgrad ( $P<0,001$ ). Das kumulative Überleben in der Referenzgruppe des gesamten Patientenkollektivs bei Patienten ohne CVRF betrug  $91,13\% \pm 2,49\%$ , 95%-KI [86,26; 96,00]. Mit einer zunehmenden Anzahl an CVRF sank das Überleben und war bei Patienten mit einem CVRF bei  $83,06\% \pm 2,80\%$ , 95%-KI [77,57; 88,56], bei Patienten mit zwei CVRF bei  $79,99\% \pm 2,75\%$ , 95%-KI [74,61; 85,37] und bei Patienten mit drei CVRF  $78,75\% \pm 2,93\%$ , 95%-KI [73,01; 84,48] angegeben. Bei Patienten mit vier oder mehr CVRF wurde eine Überlebenswahrscheinlichkeit von  $72,09\% \pm 3,77\%$ , 95%-KI [64,71; 79,48] ermittelt. (s. Abbildung 38)

#### 4.5.2 Überlebenszeitanalyse des Patientenkollektives in der 2.Covid-Welle

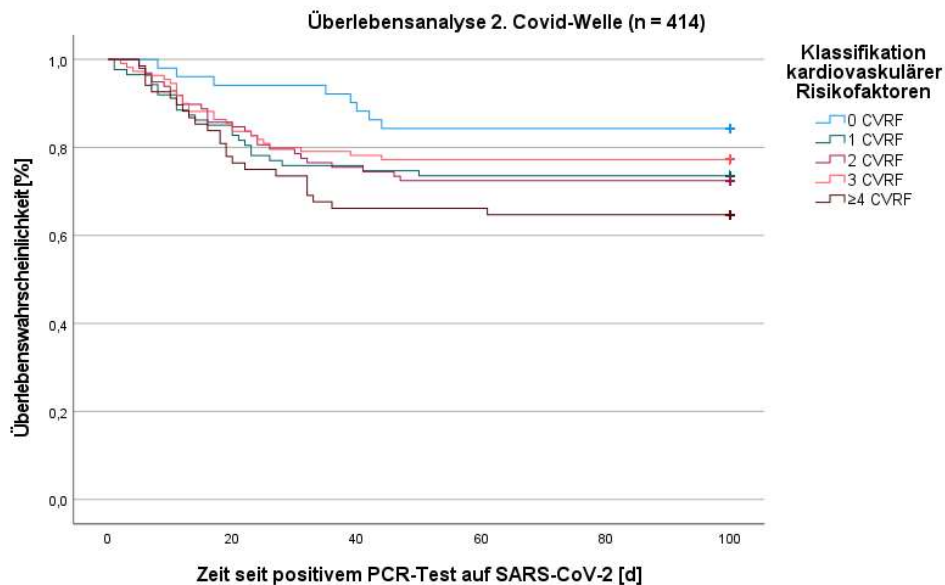


Abbildung 39: Überlebenszeitanalyse 2.Covid-Welle, Kaplan-Meier-Kurve

Der Vergleich der Überlebenszeiten in der 2. *Covid-Welle* zeigte keinen signifikanten Unterschied ( $P=0,148$ ) der abgebildeten Patientengruppen mit CVRF im Log-Rank-Test mit vier Freiheitsgraden und einem Chi-Quadrat-Test-Ergebnis von 6,788. Berichtet man aber den Unterschied der einzelnen Gruppen untereinander im Sinne eines Freiheitsgrades, so findet man mit einem Chi-Quadrat-Test-Ergebnis von 3,067 mit einer Signifikanz  $P=0,080$ .

Die Referenzgruppe in der 2. *Covid-Welle* überlebte den Krankenhausaufenthalt demnach zu  $88,94\% \pm 3,67\%$ , 95%-KI [81,74; 96,14]. Bei Patienten mit vier oder mehr CVRF war die Überlebenswahrscheinlichkeit mit  $71,69\% \pm 4,74\%$ , 95%-KI [62,40; 80,98] vermindert. Eng beisammen lag das Überleben der restlichen Gruppen. So zeigte das Auftreten von drei CVRF eine Überlebenswahrscheinlichkeit von  $81,11\% \pm 3,35\%$ , 95%-KI [74,54; 87,68], das Auftreten von zwei CVRF eine Überlebenswahrscheinlichkeit von  $78,05\% \pm 3,65\%$ , 95%-KI [70,89; 85,21] und das Auftreten von einem CVRF eine Überlebenswahrscheinlichkeit von  $77,99\% \pm 3,99\%$ , 95%-KI [70,17; 85,81]. (s. Abbildung 39)

#### 4.5.3 Überlebenszeitanalyse des Patientenkollektives in der 3.Covid-Welle

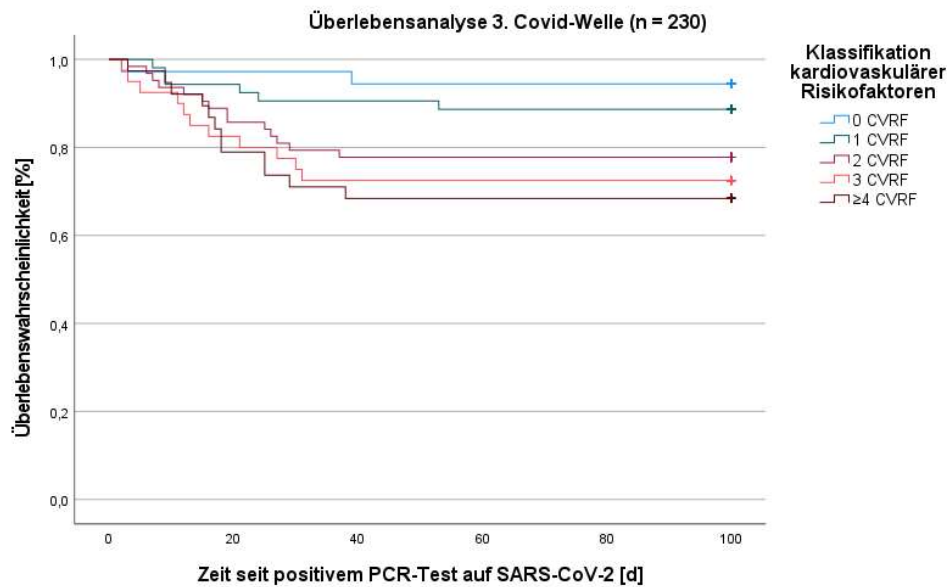


Abbildung 40: Überlebenszeitanalyse 3.Covid-Welle, Kaplan-Meier-Kurve

Der Vergleich der Überlebenszeiten in der 3. *Covid-Welle* zeigte bei vier Freiheitsgraden einen signifikanten Unterschied ( $P=0,018$ ) der abgebildeten Patientengruppen mit CVRF im Log-Rank-Test und einem Chi-Quadrat-Test-Ergebnis von 11,925, ebenso wie bei einem Freiheitsgrad ( $P<0,001$ ). Die Referenzgruppe hatte eine Überlebenswahrscheinlichkeit von  $95,58\% \pm 3,12\%$ , 95%-KI [89,47; 101,70]. Patienten mit einem CVRF überlebten den stationären Krankenhausaufenthalt zu  $91,00\% \pm 3,54\%$ , 95%-KI [84,07; 97,93]. Bei Patienten mit zwei vorliegenden CVRF betrug die Überlebenswahrscheinlichkeit  $81,73\% \pm 4,35\%$ , 95%-KI [73,22; 90,25] und bei Patienten mit drei CVRF  $76,78\% \pm 6,02\%$ , 95%-KI [64,98; 88,57]. Die niedrigste Überlebenswahrscheinlichkeit mit  $74,29\% \pm 6,20\%$ , 95%-KI [62,15; 86,43] lag bei Patienten mit vier oder mehr CVRF vor. (s. Abbildung 40)

## 4.6 Symptomkollektiv

Im gesamten Patientenkollektiv war das führende Symptom für eine SARS-CoV-2-Infektion in 356 Fällen (53,5%) Dyspnoe, dicht gefolgt von Fieber in 332 Fällen (49,9%) und einer allgemeinen Abgeschlagenheit in 269 Fällen (40,5%). In 177 Fällen (26,6%) trat ein trockener Husten auf, ein Husten mit Auswurf wurde lediglich in 93 Fällen (14,0%) dokumentiert. Beschwerden des Magen-Darm-Traktes mit Übelkeit oder Erbrechen wurden in 105 Fällen (15,8%), mit Diarrhö in 95 Fällen (14,3%) und mit Bauchschmerzen in 56 Fällen (8,4%) erfasst. Neurologische Symptome wie eine Bewusstseinsveränderung wurden in 128 Fällen (19,2%) dokumentiert, Kopfschmerzen in insgesamt 59 Fällen (8,9%) und die Beeinträchtigungen des Geruchs- und Geschmackssinns in jeweils 19 Fällen (2,9%). In 57 Fällen (8,6%) wurden Gliederschmerzen aufgezeichnet. Brustschmerzen wurden in 49 Fällen (7,4%) und Halsschmerzen in 34 Fällen (5,1%) dokumentiert. Seltener auftretende Beschwerden waren Katarh in 29 Fällen (4,4%), Blutungen in 19 Fällen (2,9%), Schnupfen in 15 Fällen (2,3%), Hämoptysen in acht Fällen (1,2%), Heiserkeit in sechs Fällen (0,9%), Ulzera in zwei Fällen (0,3%) und eine Konjunktivitis in einem Fall (0,2%). (s. Tabelle 16)

Tabelle 17: Häufigkeiten Symptome gesamtes Patientenkollektiv (N=665)

|                         | Absolute Häufigkeit | Relative Häufigkeit (%) |
|-------------------------|---------------------|-------------------------|
| Trockener Husten        | 177                 | 26,6                    |
| Produktiver Husten      | 93                  | 14,0                    |
| Hämoptysen              | 8                   | 1,2                     |
| Halsschmerzen           | 34                  | 5,1                     |
| Fieber                  | 332                 | 49,9                    |
| Katarh                  | 29                  | 4,4                     |
| Heiserkeit              | 6                   | 0,9                     |
| Schnupfen               | 15                  | 2,3                     |
| Geruchsverlust          | 19                  | 2,9                     |
| Geschmacksverlust       | 19                  | 2,9                     |
| Übelkeit / Erbrechen    | 105                 | 15,8                    |
| Diarrhö                 | 95                  | 14,3                    |
| Gliederschmerzen        | 57                  | 8,6                     |
| Brustschmerzen          | 49                  | 7,4                     |
| Fatigue                 | 269                 | 40,5                    |
| Kurzatmigkeit           | 356                 | 53,5                    |
| Kopfschmerzen           | 59                  | 8,9                     |
| Bewusstseinsveränderung | 128                 | 19,2                    |
| Bauchschmerzen          | 56                  | 8,4                     |
| Konjunktivitis          | 1                   | 0,2                     |
| Ulzera                  | 2                   | 0,3                     |
| Lymphadenopathie        | 0                   | 0                       |
| Blutungen               | 19                  | 2,9                     |

Nach Gruppierung der Symptomhäufigkeiten im gesamten Patientenkollektiv wurden bei 65 Patienten (9,8%) keinerlei Symptome während des Krankenhausaufenthaltes im Rahmen einer SARS-CoV-2-Infektion erfasst. Bei 89 Patienten (13,4%) wurde das



Auftreten eines Symptoms und bei 138 Patienten (20,8%) das Auftreten von zwei Symptomen dokumentiert. Bei 153 Patienten und der damit größten Symptomgruppe wurden drei Symptome (23,0%) erfasst. Bei 101 Patienten wurden vier Symptome (15,2%) dokumentiert. Fünf Symptome wurden bei 61 Patienten (9,2%) und sechs oder mehr Symptome bei 58 Patienten (8,6%) aufgezeichnet. (s. Tabelle 17)

Tabelle 18: Gruppierung von Symptomen gesamtes Patientenkollektiv (N=665)

|                | Absolute Häufigkeit | Relative Häufigkeit (%) |
|----------------|---------------------|-------------------------|
| Keine Symptome | 65                  | 9,8                     |
| 1 Symptom      | 89                  | 13,4                    |
| 2 Symptome     | 138                 | 20,8                    |
| 3 Symptome     | 153                 | 23,0                    |
| 4 Symptome     | 101                 | 15,2                    |
| 5 Symptome     | 61                  | 9,2                     |
| ≥6 Symptome    | 58                  | 8,6                     |
| Gesamt         | 665                 | 100,0                   |

#### 4.7 Auftreten von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen

Während des stationären Aufenthaltes wurde am häufigsten eine Anämie in 151 Fällen (22,7%) dokumentiert sowie ein akutes Nierenversagen in 150 Fällen (22,6%). Weitere häufige SAE waren bakterielle Pneumonien in 127 Fällen (19,1%) und Pleuraergüsse in 111 Fällen (16,7%). Weniger häufig war das Auftreten eines Pneumothorax in 18 Fällen (2,7%). Ein wesentlicher Anteil der SAE war kardialer Genese: So wurden 107 Patienten reanimiert (16,1%). Bei 89 Patienten traten Herzrhythmusstörungen (13,4%), bei 31 Patienten (4,7%) eine akute Herzinsuffizienz, bei 16 Patienten (2,4%) eine Endokarditis, Myokarditis oder Perikarditis und bei 15 Patienten (2,3%) eine kardiale Ischämie auf. Neurologische Komplikationen wie intrakranielle Blutungen wurden in 13 Fällen (2,0%), Schlaganfälle in 12 Fällen (1,8%), Krampfanfälle in vier Fällen (0,6%) und eine Meningitis in einem Fall (0,2%) aufgezeichnet. Eine DIC und eine Rhabdomyolyse konnten in jeweils sechs Fällen (0,9%) dokumentiert werden. Gastrointestinale Geschehnisse wie ein akutes Leberversagen wurden bei 29 Patienten (4,4%) erfasst und eine gastrointestinale Blutung lag bei 25 Patienten (3,8%) vor. Weitere thromboembolische Ereignisse wurden in 77 Fällen (11,6%) dokumentiert. (s. Tabelle 18)

Tabelle 19: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamtes Patientenkollektiv (N=665)

|                                       | Absolute Häufigkeit | Relative Häufigkeit (%) |
|---------------------------------------|---------------------|-------------------------|
| Bakterielle Pneumonie                 | 127                 | 19,1                    |
| Pneumothorax                          | 18                  | 2,7                     |
| Pleuraerguss                          | 111                 | 16,7                    |
| Bronchiolitis                         | 1                   | 0,2                     |
| Herzinsuffizienz                      | 31                  | 4,7                     |
| Endokarditis/Myokarditis/Perikarditis | 16                  | 2,4                     |
| Herzrhythmusstörungen                 | 89                  | 13,4                    |
| Kardiale Ischämie                     | 15                  | 2,3                     |
| Herzstillstand                        | 107                 | 16,1                    |
| Meningitis                            | 1                   | 0,2                     |
| Schlaganfall                          | 12                  | 1,8                     |
| Krampfanfall                          | 4                   | 0,6                     |
| DIC                                   | 6                   | 0,9                     |
| Anämie                                | 151                 | 22,7                    |
| Rhabdomyolyse                         | 6                   | 0,9                     |
| Akutes Nierenversagen                 | 150                 | 22,6                    |
| GI-Blutung                            | 25                  | 3,8                     |
| Leberversagen                         | 29                  | 4,4                     |
| Intrakranielle Blutung                | 13                  | 2,0                     |
| Anderes thromboembolisches Ereignis   | 77                  | 11,6                    |

In 294 Fällen (44,2%) wurde kein SAE während der Hospitalisierung im Rahmen einer SARS-CoV-2-Infektion nachgewiesen. Ein SAE wurde bei 141 Patienten (21,2%) dokumentiert. Zwei oder drei SAE wurden bei 138 Patienten (20,8%) und vier oder fünf SAE bei 49 Patienten (7,4%) erfasst. Sechs oder mehr SAE wurden bei 43 Patienten (6,5%) aufgezeichnet. (s. Tabelle 19)

Tabelle 20: Klassifikation schwerwiegender unerwünschter Ereignisse gesamtes Patientenkollektiv (N=665)

|          | Absolute Häufigkeit | Relative Häufigkeit (%) |
|----------|---------------------|-------------------------|
| kein SAE | 2946                | 44,1                    |
| 1 SAE    | 141                 | 21,2                    |
| 2 SAE    | 87                  | 13,1                    |
| 3 SAE    | 51                  | 7,7                     |
| 4-5 SAE  | 49                  | 7,4                     |
| >6 SAE   | 43                  | 6,5                     |
| Gesamt   | 665                 | 100,0                   |

Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten von SAE und den Studienendpunkten. Das Risiko, beim Auftreten von mindestens einem SAE zu versterben, war mit einer OR=12,978, 95%-KI [7,297; 23,081] erhöht. Bei dem Vorliegen von mindestens einem SAE war das Risiko für die Aufnahme auf eine ITS mit einer OR=7,464, 95%-KI [5,018; 11,102], für eine invasive Beatmung mit einer OR=9,293, 95%-KI [5,520; 15,646] und für eine ECMO-Therapie mit einer OR=13,619, 95%-KI [5,851; 31,700] im Vergleich zur Patientengruppe ohne SAE erhöht. (s. Tabelle 20, Abbildung 41)

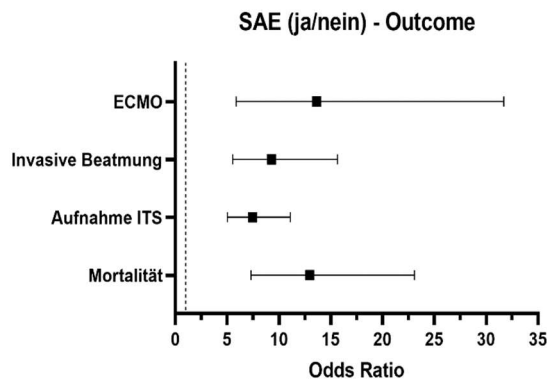


Abbildung 41: Logistische Regression SAE (ja/nein) – Outcome, gesamtes Patientenkollektiv (N=665)

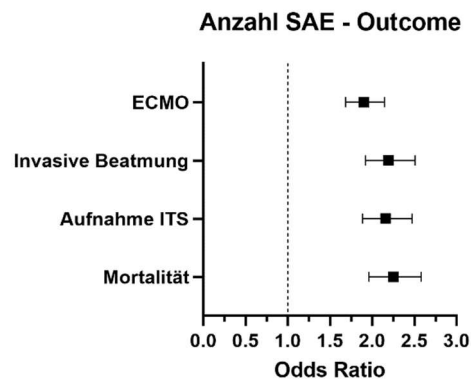


Abbildung 42: Logistische Regression Anzahl SAE – Outcome, gesamtes Patientenkollektiv (N=665)

Das Auftreten eines jeden SAE wurde für eine logistische Regressionsanalyse intervallskaliert. Für das Auftreten eines jeden SAE stieg die Mortalität im Rahmen der Hospitalisierung mit einer OR=2,250, 95%-KI [1,961; 2,580] an, im Vergleich zu Patienten mit keinem SAE während des Krankenhausaufenthaltes. Ebenso erhöhte sich das Risiko für die Notwendigkeit einer intensivmedizinischen Behandlung für jedes SAE mit einer OR=2,159, 95%-KI [1,885; 2,473], das Risiko einer invasiven Beatmung für jedes SAE mit einer OR=2,195, 95%-KI [1,920; 2,509] und das Risiko einer ECMO-Therapie für jedes SAE mit einer OR=1,902, 95%-KI [1,685; 2,146] im Vergleich zu der Referenzgruppe ohne jegliche SAE. (s. Tabelle 20, Abbildung 42)

Tabelle 21: Logistische Regression SAE - Outcome, gesamtes Patientenkollektiv (N=665)

| SAE ja/nein       | Odds Ratio | 95%-KI für Odds Ratio |            |
|-------------------|------------|-----------------------|------------|
|                   |            | Untergrenze           | Obergrenze |
| Mortalität        | 12,978     | 7,297                 | 23,081     |
| Aufnahme ITS      | 7,464      | 5,018                 | 11,102     |
| Invasive Beatmung | 9,293      | 5,520                 | 15,646     |
| ECMO              | 13,619     | 5,851                 | 31,700     |
| <b>Anzahl SAE</b> |            |                       |            |
| Mortalität        | 2,250      | 1,961                 | 2,580      |
| Aufnahme ITS      | 2,159      | 1,885                 | 2,473      |
| Invasive Beatmung | 2,195      | 1,920                 | 2,509      |
| ECMO              | 1,902      | 1,685                 | 2,146      |

## 5. Diskussion

### 5.1 Analyse gesamtes Patientenkollektiv

#### 5.1.1 Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Im COHORT-Register konnte eine vermehrte Prävalenz von CVRF aufgezeigt werden, welche in Summe und einzeln betrachtet, negative Auswirkungen auf die Endpunkte Mortalität, Risiko einer intensivmedizinischen Behandlung und invasiven Beatmung gezeigt hatten. Im COHORT-Register waren die Prävalenzen einer arteriellen Hypertonie (73,7%), eines Diabetes mellitus (37,6%), einer Adipositas (36,8%) und einer Dyslipidämie (38,6%) bei hospitalisierten Patienten mit einer SARS-CoV-2-Infektion weitaus höher als diejenigen im Bevölkerungsquerschnitt der gesamten Bundesrepublik oder im Bundesland Sachsen-Anhalt. Betrachtet man das Auftreten von CVRF in der gesamten Bundesrepublik Deutschland, auf Grundlage der Daten der GEDA 2014/2015-EHIS Studie, weisen in ganz Deutschland 31,8% der Bevölkerung eine arterielle Hypertonie auf [79]. Im Vergleich dazu zeigt sich für das Bundesland Sachsen-Anhalt ein gesteigertes Risiko für einen arteriellen Hypertonus bei Frauen mit 42,0% und bei Männern mit 43,9% [79]. Auch die Prävalenz eines Diabetes mellitus ist in Sachsen-Anhalt bei Frauen mit 13,1% und bei Männern mit 16,7% höher als im Bundesvergleich mit einer Gesamtprävalenz von 7,7%, einer Prävalenz bei Frauen mit 7,0% und bei Männern mit 8,6% [80]. Während eine Adipositas in der gesamten Bevölkerung im Bundesgebiet mit 18,1%, bei Frauen mit 18,0% und bei Männern mit 18,3% auftritt, ist die Prävalenz der Adipositas in Sachsen-Anhalt für Frauen mit 21,6% und für Männer mit 21,5% ebenfalls erhöht [81]. Die Prävalenz einer Dyslipidämie in Deutschland liegt bei der gesamten Bevölkerung bei 20,5%, hier liegen für das Bundesland Sachsen-Anhalt keine Daten vor [82]. Die Prävalenz eines täglichen oder gelegentlichen Nikotinkonsums in der gesamten Bundesrepublik wird mit 23,8% angegeben, welche in Sachsen-Anhalt mit 26,4% ebenfalls höher ist als der Bundesdurchschnitt [83]. Ein ehemaliger Nikotinkonsum in Deutschland liegt bei 30,7% und insgesamt 45,5% der Bevölkerung sind Nichtraucher [83].

Das gehäufte Auftreten von einzelnen CVRF oder in Summe vermehrt auftretenden CVRF bei Patienten im COHORT-Register war mit einer gesteigerten Mortalität, einer Reduktion der Lebenszeit, einem erhöhten Risiko einer intensivmedizinischen Behandlung und einem erhöhten Risiko einer invasiven Beatmung assoziiert. Erste Daten aus der Ausbruchsstadt Wuhan hatten bereits früh eine erhöhte Mortalität von Covid-19-Patienten mit arterieller Hypertonie oder Diabetes mellitus gezeigt [43]. Auch Daten der WHO aus China im Zeitraum von Ende 2019 bis Februar 2020 wiesen eine erhöhte

Mortalitätsrate bei Covid-19-Patienten bei gleichzeitigem Vorliegen von Herz-Kreislauf-Erkrankungen, sowie bei Hypertonikern und Diabetikern auf [84]. Collard et al. zeigte in einer prospektiven niederländischen Studie in einer alters- und geschlechtsadjustierten Analyse eine steigende Mortalität bei Covid-19 Patienten, je mehr Risikofaktoren (arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Dyslipidämie) bei denjenigen vorlagen [40]. Für das Risiko einer intensivmedizinischen Behandlung und die Mortalität auf einer ITS lag bei Collard et. al lediglich ein positiver Trend vor [40]. Weitere Studien zeigten eine gesteigerte Mortalität bei Patienten mit Covid-19 und Adipositas, Diabetes mellitus oder arterieller Hypertonie [85, 86]. So zeigte Williamson et al. in einer alters- und geschlechtsadjustierten Analyse in England mit 17.278.392 Probanden ähnliche hohe Mortalitätssteigerungen bei Covid-19 Todesfällen für die Risikofaktoren Adipositas, Rauchen, arterielle Hypertonie und Diabetes mellitus [85]. Harrison et al. hatte unter anderem die Risikofaktoren Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie und Nikotinkonsum mit einem gesteigerten Risiko für einen schwerwiegenden Verlauf und einer erhöhten Mortalität klassifiziert [41]. In Deutschland zeigten Auswertungen der GEDA2019/2020-EHIS-Studie des RKI ein hohes Alter oder Vorerkrankungen (bspw. Diabetes mellitus, chronische Nierenerkrankung, Herzinsuffizienz, Down-Syndrom, Adipositas) als Risikofaktoren für einen vermehrte Hospitalisierung, einen schweren Krankheitsverlauf oder eine erhöhte Mortalität im Rahmen einer SARS-CoV-2-Infektion [87]. Patienten mit mehreren CVRF haben aber auch ohne eine Infektionskrankheit ein erhöhtes Mortalitätsrisiko im Vergleich zu Patienten ohne CVRF [88].

Die Bevölkerung in Sachsen-Anhalt ist häufiger von CVRF betroffen als die restlichen Bundesländer in Deutschland, was ein grundsätzlich erhöhtes Auftreten von CVRF im COHORT-Register erklären könnte. Dadurch, dass nur hospitalisierte Patienten in die Registerstudie mit aufgenommen wurden und alle ambulant behandelten SARS-CoV-2-Infektion oder Infektionen ohne jeglichen Kontakt zum Gesundheitssystem nicht in das COHORT-Register mit einfließen, könnte im COHORT-Register ein ohnehin krankes Patientenkollektiv abgebildet worden sein. Aber Patienten mit CVRF könnten demzufolge im Rahmen einer SARS-CoV-2-Infektion eher einer stationären Therapie bedürfen. Die Mortalität, das Risiko einer intensivmedizinischen Behandlung und das Risiko für eine invasive Beatmung könnte umso höher sein, je mehr CVRF bei jedem einzelnen Patienten vorliegen. Ein vermehrtes Auftreten von CVRF bei einzelnen Patienten im COHORT-Register kann demnach auch zu einer vermehrten kardiovaskulären Belastung der Einzelnen führen und womöglich auch zu vermehrten SAE, wie bspw. einer Herzinsuffizienz oder eines Myokardinfarktes.

Für eine Adipositas zeigte sich im COHORT-Register eine signifikante Risikoerhöhung für Mortalität, eine intensivmedizinische Behandlung, eine invasive Beatmung oder eine ECMO-Therapie. Für das Auftreten einer Adipositas bei Covid-19-Patienten wurde in vergleichbaren alters- und geschlechtsadjustierten Studien ebenso ein erhöhtes Risiko für die Aufnahme auf eine ITS und eine invasive Beatmung beschrieben, welches sich mit dem des COHORT-Registers deckt [85, 86, 89]. Dies könnte sich durch eine eingeschränkte funktionelle Residualkapazität und Compliance bei adipösen Patienten in Zusammenhang mit einer erhöhten Atemanstrengung im Rahmen einer SARS-CoV-2-Infektion erklären lassen, in dessen Folge ein respiratorisches Versagen im Sinne einer Hypoxämie und der Notwendigkeit einer mechanischen Beatmung auftreten könnte [89].

Diabetes-Patienten hatten im COHORT-Register in einer alters- und geschlechtsadjustierten Analyse ein signifikant erhöhtes Risiko einer intensivmedizinischen Therapie und einer invasiven Beatmung, für die Mortalität zeigte sich lediglich ein positiver Trend. Covid-19-Patienten in anderen Studien, welche zugleich einen Diabetes mellitus oder einer Hyperglykämie vorwiesen, zeigten eine erhöhte Mortalität und ein erhöhtes Risiko einer intensivmedizinischen Therapie, sowie invasiver Beatmung [85, 90, 91]. Ein Diabetes mellitus im COHORT-Register ergab sich bereits aus der Anamnese der Patienten oder entwickelte sich im Rahmen einer SARS-CoV-2-Infektion neu. Die Gründe für eine Neuentwicklung eines Diabetes während einer SARS-CoV-2-Infektion sind vielfältig und gehen mitunter auf eine Zerstörung von  $\beta$ -Zellen im Pankreas zurück, in welchen potentiell eine hohe Anzahl an ACE2-Rezeptoren vorkommt [91]. Des Weiteren beeinflusst eine endogene Stressreaktion, ausgelöst durch einen Zytokinsturm des Immunsystems, die Insulinsekretion [91]. Letztere führt demnach zu einer erhöhten Entzündungsreaktion des Körpers und kann durch eine überschießende Immunantwort zu einem schwerwiegenden Krankheitsverlauf führen [91].

Die arterielle Hypertonie konnte im COHORT-Register nach einer alters- und geschlechtsadjustierten Analyse als Risikofaktor für ein erhöhtes Risiko einer intensivmedizinischen Behandlung und einer invasiven Beatmung identifiziert werden, wenn auch keine signifikante Mortalitätserhöhung nachzuweisen war. Ein arterieller Hypertonus zeigte sich in verschiedenen Studien nicht immer als unabhängiger Risikofaktor für einen schweren Covid-19 Verlauf, möglicherweise da die Inzidenz des arteriellen Hypertonus bei älteren Patienten grundsätzlich erhöht ist und das Alter damit in einigen Studien einen Confounder darstellt [85, 92, 93]. Ein Zusammenhang zwischen arteriellem Hypertonus und dem Outcome als unabhängigen Risikofaktor galt in verschiedenen Studien demnach als nicht gesichert [85, 93]. Trotzdem gilt die arterielle Hypertonie als

Haupttrisikofaktor für eine endotheliale Dysfunktion mit konsekutiver Atherosklerose und führt darüber hinaus zu einer linksventrikulären Hypertrophie und Fibrose, die wiederum zur Entwicklung einer Herzinsuffizienz führen kann [92].

Eine signifikante Auswirkung einer Dyslipidämie auf die Mortalität, das Risiko einer intensivmedizinischen Behandlung, invasiven Beatmung oder ECMO-Therapie konnte in einer alters- und geschlechtsadjustierten Analyse im COHORT-Register nicht nachgewiesen werden. Dyslipidämien waren in verschiedenen Studien mit schwereren klinischen Verläufen von Covid-19-Patienten und einer erhöhten Mortalität derer assoziiert [94–96]. Störvariablen wie bspw. Alter, Geschlecht, Adipositas, Vorhofflimmern und andere CVRF spielen wohlmöglich maßgeblich eine Rolle bei der Beeinflussung des Outcomes, was zu nicht signifikanten Ergebnissen führte, wie bereits in einigen Studien gezeigt werden konnte [94, 95, 97, 98]. Vor allem bei adipösen Patienten wurde ein vermehrtes Auftreten von Fettstoffwechselstörungen beschrieben, wobei eine Adipositas per se einen unabhängigen Risikofaktor für einen schwerwiegenden Verlauf einer SARS-CoV-2-Infektion darstellt [94, 96]. Durch die Reaktion des Immunsystems auf das virale Entzündungsgeschehen (bspw. durch Interleukine und Prostaglandine) konnte bereits bei anderen viralen Infektionskrankheiten (bspw. Influenza) eine Beeinflussung des Fettstoffwechsels festgestellt werden [99]. Durch die Einflussnahme auf HDL-Konzentrationen und eine Akkumulation von Cholesterol in verschiedenen Zellen des Immunsystems (bspw. Makrophagen) konnte ein daraus resultierender proinflammatorischer Effekt nachgewiesen werden, welcher wiederum die Immunreaktion verstärkt und dadurch zu einer vermehrten Gewebeschädigung geführt hatte [94, 99].

Im COHORT-Register konnte bei 355 Patienten (53,4%) keine Angabe über einen Nikotinkonsum erfasst werden. In Bezug auf die erfassten Fälle eines Nikotinkonsums wurden lediglich Analysen in einer Gruppe eines ehemaligen oder aktuellen Konsums in Bezug zu Nichtrauchern gesetzt. Unbekannte Angaben wurden nicht miteinbezogen. Raucher zeigten eine signifikant erhöhte Mortalität sowie ein erhöhtes Risiko einer invasiven Beatmung und ECMO-Therapie. Diese Ergebnisse müssen im Kontext der hohen unbekannten Fallzahl beurteilt werden. Einige Studien zeigten schwerwiegendere Krankheitsverläufe beim Vergleich von ehemaligen oder aktiven Rauchern mit Nichtrauchern, sowie erhöhte Hospitalisierungsinzidenzen, ein erhöhtes Risiko für eine intensivmedizinische Behandlung oder eine erhöhte Mortalität, was sich mit COHORT-Register deckt [85, 100]. Teilweise wurde auch ein protektiver mortalitätssenkender Effekt des Nikotinkonsum bei aktiven Rauchern beschrieben [100]. Bei abstinenten Rauchern

kehrte sich dieser Effekt aber um und es zeigte sich eine mortalitätssteigernde Wirkung bei Covid-19-Patienten [100].

Adipöse Patienten könnten u.a. durch eine eingeschränkte Lungenfunktion und eine erhöhte Atemanstrengung mit weniger Kompensationsmöglichkeiten im Rahmen einer SARS-CoV-2-Infektion einen schwerwiegenden Krankheitsverlauf mit einer erhöhten Mortalität erleiden und ein erhöhtes Risiko einer intensivmedizinischen Behandlung aufweisen. Die beobachteten Mechanismen der Diabetes-Entstehung und die Pathogenese einer bestehenden Diabetes-Erkrankung können folglich beide in einer Schädigung des Endothels münden, welches wiederum einen schwerwiegenden Krankheitsverlauf begünstigen könnte. Die durch einen arteriellen Hypertonus ausgelöste endotheliale Dysfunktion schädigt die Gefäße und könnte dadurch dem Virus erleichtern im Rahmen eines Entzündungsgeschehens eine Immunantwort mit einer Inflammation und vermehrtem oxidativen Stress auszulösen, was in der Folge der SARS-CoV-2-Infektion wiederum einen schweren Covid-Verlauf bedingen könnte [92]. Durch eine Dyslipidämie könnte eine Beeinflussung des Immunsystems mit einer verstärkten anhaltenden Entzündungsreaktion als Einflussfaktor auf einen schwerwiegenden SARS-CoV-2-Infektionsverlauf angenommen werden, welcher als alleiniger Verursacher aber keine erhöhte Mortalität von Covid-19 Patienten bedingen müsste [94]. Häufig fehlenden Angaben über einen Nikotinkonsum, wie bspw. die Varianz in der Konsummenge und die bereits stattgefundenen Dauer eines Nikotinkonsums, sowie der Zeitpunkt der Beendigung des Nikotinkonsums könnten in diesem Kontext aber eine wichtige Rolle spielen, wurden aber zumeist nicht erfasst. Eine mögliche Verzerrung bei der vorliegenden Registerstudie könnte in einer nicht standardisierten Erfassung des Raucherstatus liegen: Erkrankungen können bei Rauchern häufig dazu führen, dass für einige Tage von einem Nikotinkonsum abgesehen wird, weswegen diese in die Gruppe der ehemaligen Raucher eingegliedert worden sein könnten und die Zuteilung damit verzerrt werden könnte. Eine Schlussfolgerung aus einem Nikotinkonsum bleibt wegen einer hohen Unbekannten schwierig.

Das Vorliegen von CVRF bei Patienten mit einer SARS-CoV-2-Infektion könnte zu einer vermehrten kardiovaskulären Belastung und einer proinflammatorischen Immunantwort führen, welche zu einer endothelialen Dysfunktion und infolgedessen zu einem schwerwiegenden Krankheitsverlauf mit einer erhöhten Mortalität, einem erhöhten Risiko einer intensivmedizinischen Behandlung und einer invasiven Beatmung führen könnten.



### 5.1.2 Kardiale Vorerkrankungen

Im COHORT-Register zeigte sich eine vermehrte Prävalenz von kardialen Vorerkrankungen, wie bspw. Herzinsuffizienz, Vorhofflimmern und KHK, welche mit einem erhöhten Risiko einer intensivmedizinischen Behandlung und erhöhten Mortalität verbunden waren. Die Mehrheit der hospitalisierten Patienten des COHORT-Registers war entweder kardiovaskulär vorerkrankt ( $\geq 1$  Vorerkrankung 47,7%) oder wies CVRF ( $\geq 1$  CVRF 86,2%) auf. Die Prävalenzen für ein Vorhofflimmern (25,0%), eine KHK (20,0%) oder eine Herzinsuffizienz (16,7%) waren im COHORT-Register selbst gemessen an den Prävalenzen in Sachsen-Anhalt deutlich erhöht. Covid-19-Patienten mit Vorhofflimmern zeigten im COHORT-Register die stärkste Assoziation aller kardiovaskulären Vorerkrankungen zu einer vermehrten intensivmedizinischen Therapie und zu einer erhöhten Mortalität. Die alters- und geschlechtsstandardisierte Prävalenz für eine KHK ab dem 50. Lebensjahr lag für Patienten im Bundesgebiet ohne Sachsen-Anhalt im Jahr 2018 bei 12,3%, allein in Sachsen-Anhalt bei 17,8% [101]. Die Prävalenz für eine Herzinsuffizienz lag in der Bundesrepublik ohne Sachsen-Anhalt bei 6,4%, allein in Sachsen-Anhalt bei 10,6% und für ein Vorhofflimmern in der Bundesrepublik ohne Sachsen-Anhalt bei 6,8%, alleine in Sachsen-Anhalt bei 8,2% [101]. Die kardiovaskuläre Belastung der Bevölkerung in Sachsen-Anhalt ist im Vergleich zur übrigen Bundesrepublik also deutlich erhöht. Kong et al. beschrieben in Asien einen signifikanten Einfluss von CVRF und Vorerkrankungen, wie Diabetes mellitus, arterieller Hypertonie, Herzinsuffizienz, chronischer Niereninsuffizienz, sowie eines erhöhten Patientenalter  $\geq 60$  Jahre und des männlichen Geschlecht auf die Schwere und den Verlauf von Covid-19-Erkrankungen [3]. In Bezug auf die Mortalität waren die Vorerkrankungen der Verstorbenen im COHORT-Register stärker ausgeprägt als im Bundestrend (arterielle Hypertonie 83,8%, Adipositas 45,6%, Dyslipidämie 41,9%, Vorhofflimmern oder Vorhofflattern 37,5%, Diabetes mellitus 45,6%, Herzinsuffizienz 20,6%, Niereninsuffizienz 33,8% oder KHK 25,6%). Bezogen auf alle an oder mit Covid-19 Verstorbenen in ganz Deutschland in den Jahren 2020 und 2021 wiesen 21,1% eine arterielle Hypertonie, 9,9% ein Vorhofflimmern oder Vorhofflattern, 20,6% eine Demenz, 15,5% einen Diabetes mellitus und 16,5% eine Niereninsuffizienz auf [102]. Lediglich eine Demenz war unter den verstorbenen Covid-19-Patienten im COHORT-Register weniger häufig (10,0%), was sich möglicherweise durch das niedrigere Durchschnittsalter im COHORT-Register erklären ließe. Schlussendlich waren aber nur zwölf der 160 Verstorbenen (7,5%) im COHORT-Register ohne jegliche CVRF. Studien zeigten eine erhöhte Mortalität, ein erhöhtes Risiko für eine intensivmedizinische Behandlung und invasive Beatmung bei Patienten mit Vorhofflimmern, welche an

Covid-19 erkrankten [103–105]. Beim Vorhofflimmern kann durch das Vorhandensein von ACE2-Rezeptoren in kardialen Strukturen eine Interaktion mit dem Viruspathogen von SARS-CoV-2 und dem Endothel stattfinden [103, 106]. Dadurch können lokale Gewebeschädigungen am Herzen auftreten, welche die zelluläre Elektrophysiologie des Vorhofs stören und zu vermehrten supraventrikulären Tachykardien führen [103, 106]. Zudem wurde ein erhöhtes Auftreten von kardiovaskulären Komplikationen während eines stationären Aufenthaltes, bspw. eine akuter Herzinsuffizienz, Arrhythmien und venösen Thromboembolien, bei stationären Covid-19-Patienten beobachtet [41]. Das Auftreten von CVRF und bestimmter o.g. Vorerkrankungen könnte im Rahmen einer SARS-CoV-2-Infektion mit einer erhöhten Mortalität assoziiert sein. Insbesondere Patienten mit Vorhofflimmern könnten einen schwerwiegenden Covid-19 Krankheitsverlauf und ein schlechteres Outcome haben, bezogen auf die Mortalität und das Risiko einer intensivmedizinischen Behandlung.

Kardiale Vorerkrankungen, vor allem Vorhofflimmern, könnten durch die Schädigung von myokardialen Strukturen zu Herzrhythmusstörungen und damit zu einer negativen Beeinflussung des Krankheitsverlaufs von Covid-19 Patienten führen.

### 5.1.3 Outcomeparameter

Im COHORT-Register hatten ältere Patienten und Männer einen schwerwiegenderen Krankheitsverlauf als jüngere Patienten und Frauen, welche weniger häufig hospitalisiert, intensivmedizinisch behandelt und invasiv beatmet wurden und weniger häufig verstarben. Für adipöse Covid-19-Patienten zeigte sich ein per se schwerwiegenderer Krankheitsverlauf, welche auch häufiger mit einer ECMO-Therapie behandelt wurden. Im COHORT-Register wurden insgesamt 665 hospitalisierte Patienten erfasst, welche im Durchschnitt  $67,31 \pm 15,75$  Jahre alt waren und von denen 70,5% älter als 60 Jahre waren. In Deutschland wurden vom 02. März 2020 bis zum 30. Mai 2021 insgesamt 3.677.673 SARS-CoV-2-Infektionen registriert, von denen 270.708 der Patienten (7,36%) stationär in einem Krankenhaus behandelt wurden [107]. Im Durchschnitt war das Alter aller nachgewiesenen Fälle 41,11 Jahren und das Alter der hospitalisierten Fälle 61,82 Jahre, was hier bereits im Bundestrend zeigt, dass vermehrt ältere und betagte Patienten stationär wegen Covid-19 behandelt wurden [107]. Die deutschlandweiten Daten zeigten ein um circa 20 Jahre jüngeres Kollektiv der nachgewiesenen Covid-19-Fälle im Vergleich zu den hospitalisierten Covid-19-Patienten. Alleine im Jahr 2020 wurden in Deutschland ca. 176.000 Patienten stationär wegen Covid-19 behandelt [102]. Von den im Jahr 2020 wegen Covid-19 hospitalisierten Patienten in ganz Deutschland

waren 69,1% älter als 60 Jahre [108]. Die durchschnittliche Krankenhausverweildauer im COHORT-Register war mit 17,7 Tagen um 6,5 Tage länger als der Bundesdurchschnitt. Patienten mit Covid-19 waren 2020 im Durchschnitt 11,2 Tage in stationärer Behandlung [108]. Die Daten des statistischen Bundesamtes aus den Jahren 2020 und 2021 über die Corona-Pandemie in Deutschland stehen meist im Einklang mit den Daten des COHORT-Registers. Ursächlich für diesen Unterschied könnte die Struktur des UKH als maximalversorgendes Krankenhaus sein. In kleineren Krankenhäusern wurden im Durchschnitt weniger Covid-19-Patienten hospitalisiert, die im Durchschnitt auch weniger komplexere Nebenerkrankungen und weniger schwerwiegende Covid-Verläufe aufwiesen und deswegen eine kürzere Verweildauer hatten [109]. Häuser der Maximalversorgung sind häufiger mit schwerwiegenden Krankheitsverläufen konfrontiert, die ihnen u.a. aus kleineren Kliniken zugewiesen werden, und behandeln dadurch auch häufiger Patienten mit mehreren und/oder komplexeren Vorerkrankungen.

Der Anteil der Männer im COHORT-Register betrug 55,2% und der der Frauen 44,8% und war damit im Vergleich zum Bundestrend 2018 der gesamten deutschen Bevölkerung mit 49,3% Männern und 50,7% Frauen annähernd ähnlich [110]. Im COHORT-Register wurden Männer im Vergleich zu Frauen häufiger auf eine ITS aufgenommen (Männer: 66,1%), invasiv beatmet (Männer: 65,8%) und erhielten häufiger eine ECMO-Therapie (Männer: 68,2%). Zudem verstarben Männer (63,7%) im COHORT-Register häufiger als Frauen. Zwar wurden im COHORT-Register mehr Männer als Frauen hospitalisiert, jedoch konnte auch in anderen Registerstudien eine signifikante Mortalitätserhöhung bei Männern sowie eine vermehrte Aufnahme auf eine ITS nachgewiesen werden [85, 111, 112]. Insgesamt starben in Deutschland mehr Männer (52,7%) an oder mit Covid-19 als Frauen (47,3%), in jüngeren Altersgruppen von 30-69 Jahren war in Bezug auf die Mortalität der Anteil der Männer über 70% im Vergleich zu den Frauen [108]. Das Risiko für einen schweren Verlauf und eine erhöhte Mortalität in der GEDA2019/2020-EHIS-Studie bestand für 51,9% der Bevölkerung in Deutschland mit einer signifikanten Risikoerhöhung bei älteren und männlichen Patienten und mit der höchsten Anzahl an Risikopersonen im Bundesland Sachsen-Anhalt [87].

Mit einer Gesamtmortalität von 24,1% und einem gemittelten Mortalitätsalter von  $70,88 \pm 13,29$  Jahre zeigte das COHORT-Register eine Mortalität, welche 6,2% über dem Bundesdurchschnitt lag. Von allen hospitalisierten Patienten in ganz Deutschland sind 31.600 (17,9%) mit oder an Covid-19 mit einem Durchschnittsalter von 80,3 Jahren verstorben [102]. Hinzukamen weitere 16.260 Patienten, welche nicht im Rahmen einer stationären Behandlung an oder mit Covid-19 verstorben waren [102]. In Deutschland betrug die

Letalitätsrate für Covid-19 für 35- bis 59- Jährige 0,06%, für 60- bis 79-Jährige 1,01% und für Personen ab 80 Jahren 6,91% [107, 113]. Im Vergleich der Bundesländer für die Covid-19-Mortalität stand Sachsen-Anhalt an dritter Stelle mit einer Letalitätsrate von 0,7%, kurz nach Sachsen mit 0,9% und Thüringen mit 1,0% [107, 113] Im COHORT-Register (35,0%) war das Risiko einer intensivmedizinischen Behandlung 14,1% über dem Durchschnitt der Bundesrepublik. Ebenso höher waren im COHORT-Register die Anzahl invasiver Beatmungen der Intensivpatienten mit 67,8% und die Mortalität der Intensivpatienten mit 50,2%. Im Jahr 2020 wurden 36.854 (20,9%) Covid-Patienten in Deutschland intensivmedizinisch versorgt [102] Von den Intensivpatienten in ganz Deutschland wurden 21.420 (58,1%) künstlich beatmet mit einer durchschnittlichen Beatmungsdauer von elf Tagen, von denen letztlich 12.756 (34,6%) verstorben sind [102, 108].

Die Aspekte einer erhöhten Mortalität, eines erhöhten Risikos einer intensivmedizinischen Behandlung und einer invasiven Beatmung müssen alle im Kontext einer erhöhten gesundheitlichen Vorbelastung des Kollektivs, einem vermehrten Auftreten von CVRF und einem höheren Patientenalter gesehen werden, welches einen schwerwiegenderen Krankheitsverlauf von hospitalisierten Covid-19-Patienten bedingen könnte. Patienten mit einem erhöhten Alter und Patienten mit CVRF und kardialen Vorerkrankungen könnten demzufolge auch häufiger intensivmedizinisch behandelt und invasiv beatmet werden. Das Alter und das Vorkommen von altersbedingten kardiovaskulären Komorbiditäten, wie bspw. arterieller Hypertonie, könnte zu einer geringeren kardiopulmonalen Reserve führen [114]. Zudem könnte vor allem das Gefäßsystem belastet werden, welches durch SARS-CoV-2 weiter geschädigt werden würde und demzufolge ein schlechteres Überleben bei einer Covid-19-Erkrankung zur Folge hätte [114]. Durch die Organisationsstruktur des UKH könnte sich möglicherweise per se ein komplexer erkranktes Patientenkollektiv mit prozentual höheren Anteilen an CVRF und Vorerkrankungen ergeben, welche im Schnitt auch einer längeren Behandlung und damit eines längeren stationären Aufenthaltes bedürfen könnten. Die Assoziation eines schlechteren Outcomes männlicher Patienten könnte sich unter Umständen in geschlechterspezifischen zellulären (bspw. T-Zellen), histologischen (bspw. verringerte Dichte an ACE2-Rezeptoren), genetischen (X-Chromosom) und hormonellen (bspw. Östrogen) Unterschieden begründen, die bei Pandemien und Epidemien in der Vergangenheit, wie MERS oder SARS-CoV, und generell bei dem Auftreten von Infektionskrankheiten (bspw. Influenza) beobachtet werden konnten [89, 111, 112]. Demzufolge könnten Männer einen schwerwiegenderen Covid-19-Krankheitsverlauf im Vergleich zu Frauen aufweisen.

Im COHORT-Register wurde bei 13,2% aller Patienten und bei 37,8% aller Intensivpatienten eine ECMO-Therapie durchgeführt. Mit einem Durchschnittsalter von 62,3 Jahren ( $\geq 60$  Jahre 65,9%) im COHORT-Register lag die ECMO-Therapie allerdings deutlich über dem Altersdurchschnitt von anderen europäischen Studien mit einem Altersdurchschnitt von 49 bis 52 Jahren und über dem Altersdurchschnitt in Deutschland, in dem 43,2% älter als 60 Jahre waren [115–118]. Die Mortalität nach ECMO-Therapie im COHORT-Register lag bei 79,5%. Im Zeitraum vom 01. Januar 2020 bis 30. September 2021 wurde in Deutschland bei 4.279 Patienten (1,4%) im Rahmen einer Covid-Erkrankung eine ECMO-Therapie etabliert, welche in 9,4% als VA-ECMO- und in 90,6% als VV-ECMO-Therapie durchgeführt wurde [118]. Aweimer et al. berichtete in einer deutschen Studie aus dem Ruhrgebiet, mit ähnlich auftretenden Häufigkeiten von CVRF und Vorerkrankungen wie im COHORT-Register, von einer ECMO-Anwendung bei 33,6% aller Intensivpatienten (n=149) mit respiratorischem Versagen und einem Durchschnittsalter von 58,0 Jahren, was den Zahlen des COHORT-Registers ähnelt [119]. Die 149 Intensivpatienten aus der Studie von Aweimer et al. wiesen eine Gesamtmortalität von 72,5% auf [119]. In ganz Deutschland betrug die Mortalität im Zuge einer ECMO-Therapie für die VA-ECMO 72,0% und für die VV-ECMO 65,9% [118]. Die Anlage einer ECMO kommt nur als „Rescue-Therapie“ zum Einsatz, bei noch nicht bekannten oder nur begrenzten Therapiemöglichkeiten von Covid-19, zur Etablierung einer adäquaten Oxygenierung und bei Versagen aller anderen supportiven Therapien.

In Bezug auf verschiedene CVRF und Vorerkrankungen erbrachte das COHORT-Register keine signifikanten Ergebnisse für eine vermehrte Anwendung einer ECMO-Therapie. Die meisten ECMO-Therapien wurden im COHORT-Register bei Patienten mit zwei CVRF (33,0%) durchgeführt (Mittelwert: 2,1 CVRF). Es zeigte sich im COHORT-Register demnach auch nur ein signifikanter Zusammenhang bei dem Vorhandensein von zwei CVRF und dem erhöhten Risiko einer ECMO-Anwendung. Im COHORT-Register überlebten von den Patienten mit einer ECMO-Therapie zwischen 36 und 50 Jahren vier (40,0%), zwischen 51 und 65 Jahren acht (20,5%), zwischen 66 und 80 Jahren sechs (20,6%) und mit 81 Jahren und älter niemand. In der Studie von Aweimer et al. überlebten von den ECMO-Patienten anlässlich einer SARS-CoV-2-Infektion zwischen 30 und 50 Jahren drei (37,5%), zwischen 50 und 70 Jahren fünf (20,0%), zwischen 70 und 79 Jahren einer (14,2%) und älter als 80 Jahre niemand [119]. In einer Studie zu ECMO-Therapien bei Covid-19-Patienten von Lebreton et al. überlebten von den 48-Jährigen und jünger 59 (43%), zwischen 49 und 56 Jahren 45 (33%) und von den 57-jährigen und älter 34 (25%) [116]. Friedrichson et al. zeigte auf, dass nur 37,3% aller

VV-ECMO-Patienten jünger als 54 Jahre waren mit einer Mortalität von 52,9%, während bei Patienten über 60 Jahre (43,2% aller Patienten) die Mortalität 77,6% betrug [118].

Die meisten ECMO-Therapien im COHORT-Register wurden bei adipösen Patienten angewandt (53,4%). Jedoch überlebten nur acht der adipösen Patienten (17,0%) die ECMO-Therapie im COHORT-Register. Das Risiko einer ECMO-Anlage war im COHORT-Register in allen Subgruppen beim Vorliegen einer Adipositas signifikant erhöht. Keller et al. zeigte in einer deutschen Studie von 2020 eine Assoziation von adipösen Covid-19-Patienten und einem erhöhten Risiko einer ECMO-Therapie (2,7% vs. 0,7%,  $P < 0,001$ ) [44]. Adipöse Patienten mussten in dieser Studie ebenso häufiger intensivmedizinisch behandelt und invasiv beatmet werden [44]. Andere Studien zeigten bei adipösen ECMO-bedürftigen Covid-19-Patienten zudem ein erhöhtes Mortalitätsrisiko [120]. Durch eine Einschränkung der Compliance der Lungenfunktion und einer limitierten Erhöhung der Atemanstrengung durch abdominelles Fett könnte die ECMO-Therapie häufig zur Sicherstellung einer ausreichenden Oxygenierung zum Einsatz gekommen sein. Andere Vorerkrankungen, wie ein Diabetes mellitus, eine arterielle Hypertonie oder eine chronische Lungenerkrankung, zeigten im COHORT-Register keine signifikante Assoziation mit dem Risiko für eine ECMO-Therapie. Dieser fehlende Zusammenhang konnte durch Friedrichson et al. ebenfalls gezeigt werden [118].

Die Daten aus dem COHORT-Register ordnen sich in die Studiendaten ein und könnten möglicherweise ein verbessertes Überleben bei jüngeren und nicht-adipösen Patienten mit ECMO-Anwendung zeigen. Eine ECMO-Therapie wurde vermeintlich bei allen Patienten unabhängig von Alter, CVRF und Vorerkrankungen angewandt, was potenziell eine höhere Mortalitätsrate bei vermehrten Komorbiditäten erklären könnte. Das Alter sowie eine kardiovaskuläre Vorbelastung könnten einzeln betrachtet eine erhöhte Mortalität im Rahmen einer SARS-CoV-2 Infektion bedingen. Diese Hypothese könnte aber durch ein generell besseres Überleben von jüngeren Covid-19 Patienten eingegrenzt werden. Erhöhte Mortalitätsraten bei älteren ECMO-Patienten könnten durch eine generell erhöhte Mortalität in einem höheren Lebensalter relativiert werden. Die Durchführung einer ECMO-Therapie in peripheren Krankenhäusern, welche nicht auf die Durchführung einer ECMO-Therapie spezialisiert sind, könnte mit vermehrten Komplikationen und damit mit einer erhöhten Mortalität im Bundestrend einhergegangen sein [121].

Das Alter könnte mit vermehrten kardiovaskulären Komorbiditäten bei Covid-19-Patienten einhergehen und das männliche Geschlecht könnte aufgrund histologischer, genetischer und hormoneller Unterschiede im Vergleich zu Frauen zu einer erhöhten Krankheitsanfälligkeit mit einem schwerwiegenderem Krankheitsverlauf führen.

## 5.2 Vergleich 2.Covid-Welle und 3.Covid-Welle

Im COHORT-Register wurden in der 2.*Covid-Welle* mehr ältere Patienten hospitalisiert, welche kardial mehr vorbelastet waren und einen schwerwiegenderen Krankheitsverlauf mit einem schlechteren Outcome hatten als die jüngeren Patienten in der 3.*Covid-Welle*. Im COHORT-Register war im Vergleich der 2.*Covid-Welle* ( $68,75 \pm 15,71$  Jahre) vom 28. September 2020 – 28. Februar 2021 mit der 3.*Covid-Welle* vom 01. März 2021 – 30. Mai 2021 das Patientenkollektiv in der 3.*Covid-Welle* ( $64,65 \pm 15,84$  Jahre) im Altersdurchschnitt um vier Jahre jünger und es wurden in beiden Wellen mehr Männer als Frauen hospitalisiert. In Deutschland zeigte sich in der 2.Covid-Welle ein Altersdurchschnitt von 66,64 Jahren und in der 3.Covid-Welle ein Altersdurchschnitt von 60,31 Jahren aller stationär aufgenommen SARS-CoV-2-Infektionen, was verdeutlicht, dass im gesamten Bundesland in der dritten Welle ein jüngeres Patientenkollektiv hospitalisiert wurde, ebenso im COHORT-Register [107, 122]. Im COHORT-Register zeigten sich in der 3.*Covid.Welle* generell weniger Hospitalisierungen im Vergleich zur 2.*Covid-Welle* (-27,7%). Im COHORT-Register lag die Aufnahmewahrscheinlichkeit auf eine ITS bei den 414 Patienten in der 2.*Covid-Welle* bei 37,0%. In der 3.*Covid-Welle* wurden im COHORT-Register 30,4% aller Patienten intensivmedizinisch behandelt. In ganz Deutschland zeigten sich, nach Daten des Statistischen Bundesamtes und des RKI, niedrigere Hospitalisierungsinzidenzen im Rahmen einer SARS-CoV-2-Infektion in der 3.Covid-Welle im Vergleich zur 2.Covid-Welle, ebenso wie im COHORT-Register [123, 124]. Die Zahl der Aufnahmen auf eine ITS bis zum 28. Februar 2021 betrug deutschlandweit 79.325, bis zum 27. September 2020 waren es nur 17.740 Fälle [107, 125–127]. Somit wurden in der 2.Covid-Welle in ganz Deutschland 61.585 Patienten auf einer Intensivstation behandelt, was etwa 38,1% aller hospitalisierten Fälle entsprach und sich mit den Daten der Registerstudie nahezu deckt [107, 125–127]. In ganz Deutschland waren es in der 3.Covid-Welle 33.115 Patienten, welche intensivmedizinisch behandelt wurden, was in etwa 45,0% aller stationären Aufnahmen entsprach und damit deutlich über den Daten (+14,6%) des COHORT-Registers liegt [107, 125–127]. Im COHORT-Register zeigte sich in der 3.*Covid-Welle* eine verringerte Mortalität (-6,2%), ein verringertes Risiko einer intensivmedizinischen Behandlung (-6,6%), ein verringertes Risiko einer invasiven Beatmung (-5,5%) und eine geringere Hospitalisierungsdauer (-4,23 Tage) im Vergleich zur 2.*Covid-Welle* in der Registerstudie. Nur die Häufigkeit einer ECMO-Therapie lag in der 3.*Covid-Welle* (+2,1%) über der der 2.*Covid-Welle*. Für beide Covid-Wellen konnte ein umso größerer Überlebensvorteil aufgezeigt werden, je weniger CVRF bei den einzelnen Patienten vorlagen. In der 3.*Covid-Welle* war dieser

Überlebensvorteil bei dem Vorliegen von weniger CVRF pro Patienten noch deutlicher als in der *2.Covid-Welle*.

CVRF und Vorerkrankungen wie eine Dyslipidämie (-10,8%), ein Diabetes mellitus (5,1%), eine arterielle Hypertonie (-3,8%), eine KHK (-11,6%) und eine Herzinsuffizienz (-8,5%) traten in der *3.Covid-Welle* im COHORT-Register weniger häufig auf als in der *2.Covid-Welle*. Vermehrt beobachtet wurde in der *3.Covid-Welle* im COHORT-Register das Auftreten einer Adipositas (+3,1%) und von Lungenerkrankungen (+2,2%). Durch den o.g. sinkenden Altersdurchschnitt in der *3.Covid-Welle* wurden in Deutschland auch vermeintlich weniger vorerkrankte Patienten hospitalisiert. Studiendaten zeigten eine per se erhöhte kardiovaskuläre Belastung mit einer Mortalität von über 40% bei Personen, welche älter als 65 Jahre waren [128]. Die Anzahl der CVRF in der *2.Covid-Welle* im COHORT-Register lag bei 2,19 CVRF pro Patient und in der *3.Covid-Welle* bei 1,98 CVRF pro Patient. Aufgrund eines jüngeren Patientenkollektivs in der *3.Covid-Welle* könnte demnach auch eine geringere kardiovaskuläre Belastung (-0,21 CVRF/Patient) ersichtlich werden. Dieser Aspekt bleibt aber trotz eines signifikanten Unterschiedes bei der Wellen klinisch wohl ohne Bedeutung.

Die isolierte Betrachtung der CVRF im COHORT-Register klassifizierte bei beiden Analysen die Adipositas als Prognosefaktor für eine erhöhte Mortalität. Nur in der *3.Covid-Welle* war zusätzlich das Vorliegen eines Diabetes mellitus signifikant mortalitätssteigernd. Das generelle Auftreten von mehr als zwei CVRF in der *3.Covid-Welle* erhöhte das Mortalitätsrisiko. Die Risikofaktoren Adipositas, arterielle Hypertonie und Diabetes mellitus erhöhten sowohl in der *2.Covid-Welle* als auch in der *3.Covid-Welle* das Risiko einer intensivmedizinischen Behandlung. In der *3.Covid-Welle* führte lediglich eine Adipositas und eine arterielle Hypertonie zu einem erhöhten Risiko einer invasiven Beatmung, in der *2.Covid-Welle* zusätzlich ein Diabetes mellitus und ein Nikotinkonsum. Das ECMO-Risiko wurde in beiden Wellen durch eine Adipositas erhöht. Gleichermäßen stellte die Anzahl der CVRF (signifikant ab  $\geq 2$  CVRF) in beiden Subgruppen ein erhöhtes Risiko einer intensivmedizinischen Behandlung und einer invasiven Beatmung dar. Die genannten CVRF wurden in zahlreichen Studien als Risikofaktoren für einen schwerwiegenden Covid-Verlauf und ein schlechteres Outcome, bezogen auf das Risiko einer intensivmedizinischen Behandlung, invasiven Beatmung oder die Mortalität, aufgezeigt [2, 40, 41, 44].

Nach dem Start der Sequenzierungsdiagnostik Anfang 2020 konnte im COHORT-Register in der *2.Covid-Welle* noch ein vermehrtes Auftreten des Wildtyps (25,6%) von SARS-CoV-2 nachgewiesen werden, während die *3.Covid-Welle* von der Variante



Alpha B.1.1.7 (69,1%) dominiert wurde. Dies zeigte sich ebenfalls in der restlichen Bundesrepublik und die Alpha-Variante hatte in Deutschland ihren Höhepunkt in der KW 20/2021 erreicht, in welcher 91% der Fälle auf die Variante B.1.1.7 zurückzuführen waren [129, 130]. Bei der Variante Alpha (B.1.1.7) konnte durch eine gesteigerte Affinität für den ACE2-Rezeptor und durch Mutationen am S-Protein eine erhöhtes Infektionsrisiko und eine höhere Mortalität nachgewiesen werden [29].

Ein älteres Patientenkollektiv in der 2. *Covid-Welle* könnte bereits eine erhöhte Mortalität bedingen. Jüngere Covid-Patienten könnten generell weniger kardial vorerkrankt sein, müssten weniger häufig hospitalisiert werden, hätten ein geringeres Risiko für eine intensivmedizinische Behandlung und hätten per se ein besseres Outcome. CVRF können durch pathologische Veränderungen wie bspw. durch eine kardiale Hypertrophie, eine Verminderung der diastolischen Funktion und eine erhöhte Gefäßwandsteife mit Beeinträchtigung der Endothelfunktion zu einem Anstieg der Inzidenzen für Atherosklerose, arterieller Hypertonie, Myokardinfarkten und Schlaganfällen führen, was demnach auch eine erhöhte Mortalität bedingen könnte [128, 131]. Wie bereits diskutiert könnte das vermehrte Auftreten von CVRF zu einem generell schwerwiegenderen Krankheitsverlauf führen, was sich ab dem Auftreten von zwei CVRF auch signifikant in Bezug zum Risiko einer intensivmedizinischen Behandlung oder invasiven Beatmung im COHORT-Register zeigte.

Die Impfung ab Dezember 2020 könnte in Deutschland zu einer Abmilderung einer SARS-Cov-2-Infektion und damit zu einer Mortalitätssenkung geführt haben [35]. Die Impfung könnte eine mögliche Immunität gegenüber einer Infektion bedingen und dadurch zu weniger Hospitalisierung im Rahmen einer SARS-CoV-2-Infektion geführt haben [35]. Möglicherweise dadurch, dass Impfungen in dieser Pandemiephase vor allem Risikopatienten und älteren Patienten vorbehalten waren und dadurch, dass in der 2. *Covid-Welle* eine hohe Durchseuchung älterer Patienten stattgefunden hatte, könnte sich die Altersverschiebung der 3. *Covid-Welle* hin zu jüngeren Patienten erklären. Ältere Patienten könnten so bereits eine Immunität gegenüber dem Virus entwickelt haben, welche in Summe auch weniger Hospitalisierungen mit sich gebracht hätte, da ältere Patienten grundsätzlich häufiger im Rahmen einer SARS-CoV-2-Infektion hospitalisiert wurden [35, 129]. Der erhöhte Altersdurchschnitt in der 2. *Covid-Welle* könnte sich also durch eine Risikoreduktion durch präventive Verhaltensweisen (bspw. Impfstrategien bevorzugt für ältere Patientengruppen) erklären. Die erhöhte Infektiosität der Virusvariante Alpha (B.1.1.7) zeigte sich in einem vermehrten Ausbruchsgeschehen in Kindergärten, Hoteleinrichtungen und Schulen in ganz Deutschland, was unter Umständen

verantwortlich für die erhöhte Inzidenz jüngerer Altersgruppen in der 3.Covid-Welle sein könnte [129]. Demgegenüber steht eine erhöhte Immunität in der Gesellschaft durch Impfungen und Durchseuchung.

Auch ein verbessertes Verständnis der Pathomechanismen des Virus und angepasste Therapiekonzepte könnten nicht zuletzt eine Rolle in einem besseren Outcome gespielt haben, ebenso wie die Stratifizierung bereits bekannter Risikofaktoren, auch kardiovaskulärer [60]. Durch ein verändertes Patientenkollektiv, welches weniger gesundheitlich vorerkrankt war und bessere Therapiekonzepte in der 3.Covid-Welle könnte eine frühzeitigere ECMO-Anlage einen positiven Effekt auf das Outcome der Patienten erklären. Eine niedrigere Rate der invasiven Beatmungen könnte auch damit einhergegangen sein, dass in der 3.Covid-Welle vermehrt Wach-ECMO-Therapien angewandt wurden.

Eine erhöhte Immunität in der Bevölkerung durch Impfungen und Durchseuchung, vor allem in älteren Patientengruppen, könnte eine Verschiebung der Altersstruktur hin zu jüngeren Patienten in der 3.Covid-Welle erklären, welche weniger häufig hospitalisiert werden müssten und dadurch mildere Krankheitsverläufe mit einem besseren Outcome aufweisen könnten.

### 5.3 Limitationen

Da es sich um eine monozentrische Studie handelte, wurden nur Patienten erfasst, welche stationär in das UKH aufgenommen wurden. Trotz eines guten Abbildes der Bevölkerung in ganz Deutschland, welche im Rahmen einer SARS-CoV-2-Infektion hospitalisiert wurde (CVRF, Vorerkrankungen, Alter, Geschlecht), wurden im COHORT-Register aufgrund der Versorgungsstruktur des UKH als Maximalversorger selbst unter den hospitalisierten Patienten vermehrt schwere Fälle einer Infektion dargestellt. Bei ausgeschöpften Kapazitäten andere Krankenhäuser wurden vermehrt schwer erkrankte Patienten in Krankenhäuser der Maximalversorgung, bspw. im Rahmen des Kleeblattsystems, verlegt, was im Rahmen der Studie zu einer Veränderung der regional auftretenden Fälle geführt haben könnte und hospitalisierte Patienten im COHORT-Register schwerer erkrankt waren [8]. Alle ambulant behandelten Fälle, mildere Infektionsverläufe oder Patienten, welche in der Zentralen Notaufnahme an eine andere Einrichtung (bspw. Kassenärztlicher Notfalldienst) verwiesen wurden, wurden im Register nicht erfasst. Ebenso wurden Patienten, welche im Rahmen einer SARS-CoV-2-Infektion nicht medizinisch vorstellig wurden, nicht erfasst. Demnach könnten auch Patienten mit weniger CVRF im Vergleich zur gesamten Bevölkerung unterrepräsentiert worden sein. Geplante Kooperationen mit anderen Kliniken im südlichen Sachsen-Anhalt, die im Rahmen einer

multizentrischen Studie ein differenziertes Bild geliefert hätten, sind aus organisatorischen Gründen auf Seiten der beteiligten Kliniken nicht zustande gekommen. Durch die Angst in der Bevölkerung und durch den Aufruf der Bundesregierung das Gesundheitssystem zu schonen, entstand eine hohe Dunkelziffer an Infektionen und möglicherweise auch eine nicht zu vernachlässigende Anzahl an Patienten, welche trotz einer stationären Therapieindikation nicht im Krankenhaus vorstellig wurden und so das hier abgebildete Kollektiv verzerrt worden sein könnte [132]. Des Weiteren könnte die Dunkelziffer durch ein anfänglich eingeschränktes Testangebot verzerrt worden sein [62, 113]. Aussagen über mildere Verläufe der Covid-19-Erkrankung oder einer ambulanten Therapie können aus den vorliegenden Daten demnach nicht getroffen werden.

Wegen der anfangs existierenden Ungewissheit, über die sich rasant verbreitende Erkrankung konnten keine gezielten Anamneseschemata oder Untersuchungen angewandt werden, was zur Folge hatte, dass zu Beginn der Pandemie einige wichtige Parameter möglicherweise nicht erhoben wurden, welche mit steigendem Wissenszuwachs über das Virus Erkenntnisse hätten geben können. Somit gab es anfangs auch nur eingeschränkte Leitsymptome, wie bspw. der Geruchs- und Geschmacksverlust, welcher als Kardinalsymptom von Covid-19 bei 86%, bzw. 82% aller Patienten auftrat [133]. Zu einer lückenhaften Dokumentation, bspw. durch ein hohes Patientenaufkommen und durch eine starke Belastung des Gesundheitssystems, war es in der Anamneseerhebung der behandelnden Ärzte und des Pflegepersonals gekommen und der Risikofaktor familiäre kardiovaskuläre Vorerkrankungen wurde bei kaum einem Patienten erfasst, weswegen dieser im Kollektiv unterrepräsentiert erscheint [132].

Mit 284.140 kumulativen Covid-19 Fällen in ganz Deutschland beträgt die Inzidenz in der gesamten deutschen Bevölkerung zum 27. September 2020 gerade einmal 0,3%, in Sachsen-Anhalt waren es 2.569 Fälle [134]. Die geringe Anzahl von hospitalisierten SARS-CoV-2-Infektion am UKH in der Subgruppe der *1.Covid-Welle* (n=21) ermöglichte nahezu keine statistisch sinnvollen Auswertungen und limitiert die Aussagen über diese Phase der Corona-Pandemie. Dies deckt sich mit den insgesamt deutlich geringeren Inzidenzen in der *1.Covid-Welle* im Vergleich zu den anderen beiden Covid-Wellen in Deutschland und ist demnach kein Phänomen des COHORT-Registers.

Im Rahmen der Entwicklung von Impfstoffen gegen SARS-CoV-2 und einer zunehmenden Immunität in der Bevölkerung konnten schwere Verläufe abgemildert oder gar verhindert werden [35, 80, 107, 113, 130]. Der Impfstatus wurde im COHORT-Register nicht erfasst und blieb daher unberücksichtigt, welcher zweifelslos einen Effekt auf die Infektionszahlen in der zweiten und vor allem dritten Covid-Welle hatte und das

Patientenkollektiv nochmals veränderte [113]. Auch sozioökonomische Faktoren und Faktoren, welche das Verhalten der Bevölkerung beeinflussten, blieben in der Studie unbeobachtet, was ebenfalls einen Effekt auf das Patientenkollektiv darstellen könnte. Die Datenerfassung des COHORT-Registers endete mit der Entlassung aus dem UKH, unabhängig davon, ob die Patienten in ein anderes Krankenhaus zur weiteren Therapie, in die Häuslichkeit oder in eine Pflegeeinrichtung entlassen wurden. Eine Nachverfolgung fand nicht statt.

Die Sequenzierungsdiagnostik wurde erst Anfang 2021 eingeführt. Die Ergebnisse der ersten und zweiten Covid-Welle beziehen sich zum Großteil auf das Wildtyp-Allel des Virus, während in der 3. *Covid-Welle* die Alpha-Variante (B.1.1.7) die meisten Infektionen verursacht hatte. So konnte eine Aussage über die Schwere einer Infektion, welche durch verschiedene Virusvarianten ausgelöst wurde, nicht generalisiert werden. Auch die immer höher werdende Immunität der Bevölkerung durch Impfungen oder Durchseuchung konnte den Verlauf einer Infektion wesentlich beeinflussen. Dies war bereits bei dem Vergleich der Subgruppen der 2. *Covid-Welle* mit der 3. *Covid-Welle* erkennbar.

#### 5.4 Schlussfolgerung und Anregungen für weiterführende Arbeiten

Im COHORT-Register wurde ein direkter Einfluss des Alters und des Geschlechts auf die Endpunkte Mortalität, Aufnahme auf eine Intensivstation, Etablierung einer invasiven Beatmung und Anwendung einer ECMO-Therapie gezeigt. Neben der stattgefundenen Adjustierung müsste im Rahmen einer multivarianten Analyse Parameter, welche mit einem erhöhten Patientenalter einhergehen, wie Vorerkrankungen (bspw. arterieller Hypertonus), ebenfalls adjustiert werden, um mögliche weitere Confounder ausschließen zu können. Auch soziale Determinanten, wie ein niedrigerer Sozialstatus, Bildungsgrad und Einkommensindex, zeigten bereits im Vorfeld der Pandemie einen starken Einfluss auf die Krankheitsentstehung und Krankheitsbewältigung [135].

Die Begrenztheit der Daten müsste für eine Aussage auf die gesamte Bevölkerung zudem mit Falldaten aus weiteren Krankenhäusern, welche nicht den Standard der Maximalversorgung erfüllen, ergänzt werden, um die Schwere des Verlaufs nicht zu verzerren. In Krankenhäusern mit einer niedrigeren Versorgungsstufe werden oftmals weniger komplexe Fälle behandelt, wodurch die Selektion des Patientenkollektivs durchaus einen Einfluss auf die Outcomeparameter haben kann. Ergänzend müssten die erhobenen Daten auch mit Falldaten aus dem ambulanten Bereich abgeglichen werden, um zu sehen, ob sich hier das Auftreten der verschiedenen CVRF mit einer Hospitalisierung deckt. Dadurch könnten auch noch weitere Risikofaktoren identifiziert werden, welche

einen schweren Verlauf der Erkrankung und ggf. auch eine Hospitalisierung verhindern könnten. Potenzielle Risikopatienten könnten durch ein konstantes ambulantes Monitoring des Gesundheitszustandes und durch einen frühen Therapiestart bereits im ambulanten Setting vor einer Hospitalisierung und einem schweren Krankheitsverlauf geschützt werden [136].

Auch nach abgeklungener Infektion fanden sich vermehrt Fälle eines Long-Covid oder post-Covid-19-Syndrom [137, 138]. Risikofaktoren, welche in Zusammenhang mit einer Long-Covid-Erkrankung eine Rolle spielen, gilt es für die Zukunft, ebenso wie Risikofaktoren für eine SARS-CoV-2-Infektion, in der Gesamtheit zu stratifizieren. Demnach scheint auch für eine Long-Covid-Erkrankung das Geschlecht, Vorerkrankungen und die ursprüngliche Schwere der Infektion eine wesentliche Rolle zu spielen [139–141]. Neben CVRF (bspw. Rauchen, Diabetes mellitus), welche auch Auswirkungen auf ein Long-Covid-Syndrom haben könnten, spielen psychische Vorerkrankungen eine wesentliche Rolle [140, 142]. Durch eine weitere Risikostratifizierung können Long-Covid-Verläufe verhindert und Therapiekonzepte erarbeitet werden. Zuletzt gilt es auch Patienten nach einer abgeklungenen Infektion weiter zu beobachten und die Krankheitsbewältigung nach einer Infektion bei schwer kranken Patienten und bei Patienten mit Risikofaktoren weiter zu monitoren und hierbei Therapien für die Genesung zu erforschen.

Aufgrund der fehlenden Begrenzung auf ein bestimmtes Organsystem im Rahmen einer SARS-CoV-2-Infektion und demnach die Miteinbeziehung nahezu aller Körperstrukturen und auch des Immunsystems muss bei der Behandlung einer Covid-19 Erkrankung nicht eine gezielte Fachabteilung zur Behandlung eingesetzt werden. Vielmehr erfordert letztere eine breite internistische Fachexpertise. Zur Abdeckung des vielfältigen Krankheitsspektrums und der gesamten Bandbreite möglicher Komplikationen ist eine interdisziplinäre Zusammenarbeit unabdingbar, um die begleitenden Risikofaktoren nicht nur von kardialer Seite erkennen und adäquat behandeln zu können. Zudem können auch direkte Krankheitsauswirkungen auf Organsysteme im interdisziplinären Konsens diagnostiziert und therapiert werden. Bei fehlender Fachexpertise, beispielsweise an Krankenhäusern einer niedrigeren Versorgungsstufe, spielt die Etablierung von Telemedizin-Netzwerken eine wesentliche Rolle [143, 144]. Hierdurch können Spezialisten verschiedener Fachabteilungen miteinbezogen werden und ein gemeinsames Therapiekonzept kann entwickelt werden [144]. Kritisch kranke Patienten sollten schlussfolgernd auf einer interdisziplinären Intensivstation behandelt werden, welche die Möglichkeit einer fachübergreifenden Zusammenarbeit und eines weitreichenden internistischen und infektiologischen Know-hows besitzt.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Roy S, Mazumder T, Banik S. The Association of Cardiovascular Diseases and Diabetes Mellitus with COVID-19 (SARS-CoV-2) and Their Possible Mechanisms. *SN Compr Clin Med*. 2020;2:1077–82. doi:10.1007/s42399-020-00376-z.
2. Baradaran A, Ebrahimzadeh MH, Baradaran A, Kachooei AR. Prevalence of Comorbidities in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arch Bone Jt Surg*. 2020;8:247–55. doi:10.22038/abjs.2020.47754.2346.
3. Kong KA, Jung S, Yu M, Park J, Kang IS. Association Between Cardiovascular Risk Factors and the Severity of Coronavirus Disease 2019: Nationwide Epidemiological Study in Korea. *Frontiers in cardiovascular medicine*. 2021;8:732518. doi:10.3389/fcvm.2021.732518.
4. Meng Y, Wu P, Lu W, Liu K, Ma K, Huang L, et al. Sex-specific clinical characteristics and prognosis of coronavirus disease-19 infection in Wuhan, China: A retrospective study of 168 severe patients. *PLoS Pathog*. 2020;16:e1008520. doi:10.1371/journal.ppat.1008520.
5. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;382:727–33. doi:10.1056/NEJMoa2001017.
6. Robert Koch-Institut. Epidemiologischer Steckbrief zu SARS-CoV-2 und COVID-19. 2021. [https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges\\_Coronavirus/Steckbrief.html](https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Steckbrief.html). Accessed 28 Mar 2023.
7. Clerkin KJ, Fried JA, Raikhelkar J, Sayer G, Griffin JM, Masoumi A, et al. COVID-19 and Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2020;141:1648–55. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046941.
8. Schilling J, Tolksdorf K, Marquis A, Faber M, Pfoch T, Buda S, et al. Die verschiedenen Phasen der COVID-19-Pandemie in Deutschland: Eine deskriptive Analyse von Januar 2020 bis Februar 2021. [The different periods of COVID-19 in Germany: a descriptive analysis from January 2020 to February 2021]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2021;64:1093–106. doi:10.1007/s00103-021-03394-x.
9. Wit E de, van Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*. 2016;14:523–34. doi:10.1038/nrmicro.2016.81.
10. Michaelis M, Doerr HW, Cinatl J. An influenza A H1N1 virus revival – pandemic H1N1/09 virus. *Springer Infection*. 2009;37:381–9.
11. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung nach Nationalität und Bundesländern. 20.06.2023. <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/bevoelkerung-nichtdeutsch-laender.html>. Accessed 8 Nov 2023.
12. Jenkins CD. Psychosocial risk factors for coronary heart disease. *Acta Med Scand Suppl*. 1982;660:123–36. doi:10.1111/j.0954-6820.1982.tb00368.x.
13. Dornquast C, Kroll LE, Neuhauser HK, Willich SN, Reinhold T, Busch MA. Regional Differences in the Prevalence of Cardiovascular Disease. *Dtsch Arztebl Int*. 2016;113:704–11. doi:10.3238/arztebl.2016.0704.
14. Robert Koch-Institut. Daten und Fakten: Ergebnisse der Studie "Gesundheit in Deutschland aktuell 2009". 2010th ed. Berlin: Robert Koch-Institut; 2011.
15. Lampert T, Müters S, Kuntz B, Dahm S, Nowossadeck E. 30 Jahre nach dem Fall der Mauer: Regionale Unterschiede in der Gesundheit der Bevölkerung Deutschlands. *RKI Journal of Health Monitoring* 2019. doi:10.25646/6076.
16. Esakandari H, Nabi-Afjadi M, Fakkari-Afjadi J, Farahmandian N, Miresmaeili S-M, Bahreini E. A comprehensive review of COVID-19 characteristics. *Biol Proced Online*. 2020;22:19. doi:10.1186/s12575-020-00128-2.
17. Tyrrell DA, Bynoe ML. Cultivation of viruses from a high proportion of patients with colds. *The Lancet*. 1966;1:76–7. doi:10.1016/s0140-6736(66)92364-6.
18. Aghagholi G, Gallo Marin B, Soliman LB, Sellke FW. Cardiac involvement in COVID-19 patients: Risk factors, predictors, and complications: A review. *J Card Surg*. 2020;35:1–4. doi:10.1111/jocs.14538.

19. Badawi A, Ryoo SG. Prevalence of comorbidities in the Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2016;49:129–33. doi:10.1016/j.ijid.2016.06.015.
20. Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft. Übertragung von COVID-19: Aerosole deutlich infektiöser als Tränenflüssigkeit oder Bindehaut. 2020.
21. McAloon C, Collins Á, Hunt K, Barber A, Byrne AW, Butler F, et al. Incubation period of COVID-19: a rapid systematic review and meta-analysis of observational research. *BMJ Open.* 2020;10:e039652. doi:10.1136/bmjopen-2020-039652.
22. Sternberg A, Naujokat C. Structural features of coronavirus SARS-CoV-2 spike protein: Targets for vaccination. *Life Sciences.* 2020;257:118056. doi:10.1016/j.lfs.2020.118056.
23. BING J. Morphological aspects of the renin-angiotensin system. *Dan Med Bull.* 1964;11:24–33.
24. Murlow PJ. The Role of the Renin-Angiotensin System in the Hypertension Associated with Renal Vascular Disease. *Can Med Assoc J.* 1964;90:277–80.
25. Scialo F, Daniele A, Amato F, Pastore L, Matera MG, Cazzola M, et al. ACE2: The Major Cell Entry Receptor for SARS-CoV-2. *Lung.* 2020;198:867–77. doi:10.1007/s00408-020-00408-4.
26. Ashraf UM, Abokor AA, Edwards JM, Waigi EW, Royfman RS, Hasan SA-M, et al. SARS-CoV-2, ACE2 expression, and systemic organ invasion. *Physiological Genomics.* 2021;53:51–60. doi:10.1152/physiolgenomics.00087.2020.
27. Norrish A, North D, Yee RL, Jackson R. Do cardiovascular disease risk factors predict all-cause mortality? *Int J Epidemiol.* 1995;24:908–14. doi:10.1093/ije/24.5.908.
28. Gao Y-D, Ding M, Dong X, Zhang J-J, Kursat Azkur A, Azkur D, et al. Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: A review. *Allergy.* 2021;76:428–55. doi:10.1111/all.14657.
29. Robert Koch-Institut. SARS-CoV-2: Virologische Basisdaten sowie Virusvarianten. 2022. [https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges\\_Coronavirus/Virologische\\_Basisdaten.html?nn=13490888#doc14716546bodyText19](https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Virologische_Basisdaten.html?nn=13490888#doc14716546bodyText19). Accessed 30 Mar 2023.
30. Thakur V, Bhola S, Thakur P, Patel SKS, Kulshrestha S, Ratho RK, Kumar P. Waves and variants of SARS-CoV-2: understanding the causes and effect of the COVID-19 catastrophe. *Infection.* 2022;50:309–25. doi:10.1007/s15010-021-01734-2.
31. Gräsner J-T, Hannappel L, Zill M, Alpers B, Weber-Carstens S, Karagiannidis C. COVID-19-Intensivpatienten: Innerdeutsche Verlegungen. 2020. <https://www.aerzteblatt.de/archiv/216919/COVID-19-Intensivpatienten-Innerdeutsche-Verlegungen>. Accessed 28 Mar 2023.
32. Robert Koch-Institut. Aktualisierte Phaseneinteilung der COVID-19-Pandemie: Virushepatitis C im Jahr 2021. *Epidemiologisches Bulletin.* 2022;38:1–28.
33. Bundesministerium für Gesundheit. Chronik zum Coronavirus SARS-CoV-2: Coronavirus-Pandemie: Was geschah wann? 2020. <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/coronavirus/chronik-coronavirus.html>. Accessed 28 Mar 2023.
34. Imöhl S. Corona: Wie verlief der erste Lockdown in Deutschland? *Wirtschaftswoche.* 21.02.2022.
35. Perumal N, Steffen A, Ullrich A, Siedler A. Effekte der COVID-19-Impfung auf Inzidenz und Todesfälle in der älteren Bevölkerung in Deutschland. *Epidemiologisches Bulletin.* 2021;19:37–51. doi:10.25646/8473.
36. Busch MA, Kuhnert R. 12-Monats-Prävalenz einer koronaren Herzkrankheit in Deutschland. *RKI Journal of Health Monitoring* 2017. doi:10.17886/RKI-GBE-2017-009.
37. Statistisches Bundesamt. Todesursachen in Deutschland. 21.08.2019. [https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/\\_inhalt.html#\\_wumna5vu2](https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/_inhalt.html#_wumna5vu2). Accessed 31 Mar 2023.
38. Deutsche Herzstiftung. Deutscher Herzbericht 2022;2023.
39. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung Deutschland. 19.09.2019. [https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/\\_inhalt.html](https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/_inhalt.html). Accessed 16 Nov 2023.
40. Collard D, Nurmohamed NS, Kaiser Y, Reeskamp LF, Dormans T, Moeniralam H, et al. Cardiovascular risk factors and COVID-19 outcomes in hospitalised patients: a prospective cohort study. *BMJ Open.* 2021;11:e045482. doi:10.1136/bmjopen-2020-045482.

41. Harrison SL, Buckley BJR, Rivera-Caravaca JM, Zhang J, Lip GYH. Cardiovascular risk factors, cardiovascular disease, and COVID-19: an umbrella review of systematic reviews. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2021;7:330–9. doi:10.1093/ehjqcco/qcab029.
42. O'Gallagher K, Shek A, Bean DM, Bendayan R, Papachristidis A, Teo JTH, et al. Pre-existing cardiovascular disease rather than cardiovascular risk factors drives mortality in COVID-19. *BMC Cardiovasc Disord*. 2021;21:327. doi:10.1186/s12872-021-02137-9.
43. Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y, Liang W-H, Ou C-Q, He J-X, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382:1708–20. doi:10.1056/NEJMoa2002032.
44. Keller K, Sagoschen I, Schmitt VH, Sivanathan V, Espinola-Klein C, Lavie CJ, et al. Obesity and Its Impact on Adverse In-Hospital Outcomes in Hospitalized Patients With COVID-19. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:876028. doi:10.3389/fendo.2022.876028.
45. Universitätsklinikum Halle (Saale). Universitätsklinikum Halle (Saale). 2022. <https://www.medizin.uni-halle.de/universitaetsklinikum-halle-saale>. Accessed 22 Mar 2023.
46. Vahland K. Corona in Italien: Die eindrücklichen Bilder von Bergamo. *Süddeutsche Zeitung*. 18.03.2021.
47. CastorEDC. Data Processing Agreement for Castor EDC and Castor SMS. 2020;2020.
48. Herold G. Innere Medizin: Eine vorlesungsorientierte Darstellung : 2019 : unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung : mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis. Köln: Gerd Herold; 2019.
49. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39:3021–104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
50. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41:111–88. doi:10.1093/eurheartj/ehz455.
51. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 2000;894:i-xii, 1-253.
52. Kim M-C, Cui C, Shin K-R, Bae J-Y, Kweon O-J, Lee M-K, et al. Duration of Culturable SARS-CoV-2 in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384:671–3. doi:10.1056/NEJMc2027040.
53. Michel J, Neumann M, Krause E, Rinner T, Muzeniek T, Grossegessle M, et al. Resource-efficient internally controlled in-house real-time PCR detection of SARS-CoV-2. *Virol J*. 2021;18:110. doi:10.1186/s12985-021-01559-3.
54. Westblade LF, Brar G, Pinheiro LC, Paidoussis D, Rajan M, Martin P, et al. SARS-CoV-2 Viral Load Predicts Mortality in Patients with and without Cancer Who Are Hospitalized with COVID-19. *Cancer Cell*. 2020;38:661-671.e2. doi:10.1016/j.ccell.2020.09.007.
55. Smithgall MC, Scherberkova I, Whittier S, Green DA. Comparison of Cepheid Xpert Xpress and Abbott ID Now to Roche cobas for the Rapid Detection of SARS-CoV-2. *J Clin Virol*. 2020;128:104428. doi:10.1016/j.jcv.2020.104428.
56. Pujadas E, Chaudhry F, McBride R, Richter F, Zhao S, Wajnberg A, et al. SARS-CoV-2 viral load predicts COVID-19 mortality. *The Lancet*. 2020;8:e70. doi:10.1016/S2213-2600(20)30354-4.
57. Robert Koch-Institut. Hinweise zur Testung von Patientinnen und Patienten auf SARS-CoV-2. 2022. [https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges\\_Coronavirus/Vorl\\_Testung\\_nCoV.html?nn=13490888#doc13490982bodyText23](https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Vorl_Testung_nCoV.html?nn=13490888#doc13490982bodyText23). Accessed 23 Mar 2023.
58. Scheiblaue H, Filomena A, Nitsche A, Puyskens A, Corman VM, Drosten C, et al. Comparative sensitivity evaluation for 122 CE-marked rapid diagnostic tests for SARS-CoV-2 antigen, Germany, September 2020 to April 2021. *Eurosurveillance*. 2021;26:2100441. doi:10.2807/1560-7917.ES.2021.26.44.2100441.
59. Scheiblaue H, et al. Minimum Criteria for Rapid SARS-CoV-2 Antigen Tests Pursuant to Section 1 para 1 Sentence 1 TestVO (Statutory Test Regulation): Rapid Antigen Tests. *Eurosurveillance* 2021. doi:10.2807/1560-7917.ES.2021.26.44.2100441.
60. DGIIN, DIVI, DGP, DGI. S3-Leitlinie - Empfehlungen zur Therapie von Patienten mit COVID-19. 2023.
61. Meiners L, Horn J, Mühlemann B, Schmidt ML, Walper F, Menzel P, et al. SARS-CoV-2 Rapid Antigen Test Sensitivity and Viral Load in Freshly Symptomatic Hospital Employees, December 2020 to February 2022. *The Lancet Microbe* 2022. doi:10.1016/S2666-5247(23)00412-3.



62. Robert Koch-Institut. Nationale Teststrategie SARS-CoV-2. 2022.  
[https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges\\_Coronavirus/Teststrategie/Nat-Teststrat.html](https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Teststrategie/Nat-Teststrat.html). Accessed 23 Mar 2023.
63. Robert Koch-Institut. Genomsequenzierung von SARS-CoV-2-positiven Proben bei Verdacht auf das Vorliegen einer Variant of Concern (VOC): Infobrief 53 (22.01.2021, aktualisiert 14.06.2021) für Gesundheitsämter. 2021.  
[https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges\\_Coronavirus/DESH/CorSurV\\_Brief\\_Gesundheitsamt.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/DESH/CorSurV_Brief_Gesundheitsamt.pdf?__blob=publicationFile). Accessed 30 Mar 2023.
64. Choi H, Qi X, Yoon SH, Park SJ, Lee KH, Kim JY, et al. Extension of Coronavirus Disease 2019 on Chest CT and Implications for Chest Radiographic Interpretation. *Radiol Cardiothorac Imaging*. 2020;2:e200107. doi:10.1148/ryct.2020200107.
65. Wong HYF, Lam HYS, Fong AH-T, Leung ST, Chin TW-Y, Lo CSY, et al. Frequency and Distribution of Chest Radiographic Findings in Patients Positive for COVID-19. *Radiology*. 2020;296:E72-E78. doi:10.1148/radiol.2020201160.
66. Gaeta M, Cicero G, Marino MA, D'Angelo T, Mormina E, Mazziotti S, et al. EFFECTIVENESS OF BASELINE AND POST-PROCESSED CHEST X-RAY IN NONEARLY COVID-19 PATIENTS. *medRxiv* 2020. doi:10.1101/2020.04.16.20061044.
67. Arentz M, Yim E, Klaff L, Lokhandwala S, Riedo FX, Chong M, Lee M. Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients With COVID-19 in Washington State. *JAMA*. 2020;323:1612–4. doi:10.1001/jama.2020.4326.
68. Antoch G, Urbach H, Mentzel H-J, Reimer P, Weber W, Wujciak D. SARS-CoV-2/COVID-19: Empfehlungen für die Radiologische Versorgung. [Not Available]. *Rofo*. 2020;192:418–21. doi:10.1055/a-1149-3625.
69. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395:497–506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
70. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, Hardwick HE, Pius R, Norman L, et al. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ*. 2020;369:m1985. doi:10.1136/bmj.m1985.
71. Robert Koch-Institut. Empfehlungen des RKI zu Hygienemaßnahmen im Rahmen der Behandlung und Pflege von Patienten mit einer Infektion durch SARS-CoV-2. 2022.  
[https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges\\_Coronavirus/Hygiene.html?nn=13490888](https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Hygiene.html?nn=13490888). Accessed 23 Mar 2023.
72. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA*. 2020;323:1574–81. doi:10.1001/jama.2020.5394.
73. DGAI. S3-Leitlinie Invasive Beatmung und Einsatz extrakorporaler Verfahren bei akuter respiratorischer Insuffizienz, 1. Auflage. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. 2017.
74. Perkins GD, Ji C, Connolly BA, Couper K, Lall R, Baillie JK, et al. Effect of Noninvasive Respiratory Strategies on Intubation or Mortality Among Patients With Acute Hypoxemic Respiratory Failure and COVID-19: The RECOVERY-RS Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2022;327:546–58. doi:10.1001/jama.2022.0028.
75. Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *The Lancet*. 2020;395:1569–78. doi:10.1016/S0140-6736(20)31022-9.
76. Saxena SK, editor. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Epidemiology, Pathogenesis, Diagnosis, and Therapeutics. 1st ed. Singapore: Springer Singapore; Imprint Springer; 2020.
77. Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;384:693–704. doi:10.1056/NEJMoa2021436.
78. Walther B. Binär logistische Regression mit kategorialem Prädiktor in SPSS rechnen und interpretieren. Björn Walther. 07.04.2020.
79. Neuhauser H, Kuhnert R, Born S. 12-Monats-Prävalenz von Bluthochdruck in Deutschland. *RKI Journal of Health Monitoring*. 2017;2:57–63. doi:10.17886/RKI-GBE-2017-007.

80. Heidemann C, Kuhnert R, Bron S, Scheidt-Nave C. 12-Monats-Prävalenz des bekannten Diabetes mellitus in Deutschland. *RKI Journal of Health Monitoring*. 2017;2:48–56. doi:10.17886/RKI-GBE-2017-008.
81. Schienkiewitz A, Mensink GBM, Kuhnert R, Lange C. Übergewicht und Adipositas bei Erwachsenen in Deutschland. *RKI Journal of Health Monitoring*. 2017;2:21–8. doi:10.17886/RKI-GBE-2017-025.
82. Lange C, editor. Chronische Erkrankungen: Fettstoffwechselstörungen: Ergebnisse der Studie "Gesundheit in Deutschland aktuell 2010". Berlin: Robert-Koch-Inst; 2012.
83. Zeiher J, Kuntz B, Lange C. Rauchen bei Erwachsenen in Deutschland. *RKI Journal of Health Monitoring*. 2017;2:59–65. doi:10.17886/RKI-GBE-2017-030.
84. World Health Organization. Sterblichkeitsrate des Coronavirus (COVID-19) nach Vorerkrankung im Februar 2020. 2020. <https://de.statista.com/statistik/daten/studie/1102109/umfrage/mortalitaetsrate-des-coronavirus-nach-vorerkrankung/>. Accessed 27 Apr 2023.
85. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, Bacon S, Bates C, Morton CE, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature*. 2020;584:430–6. doi:10.1038/s41586-020-2521-4.
86. Deng G, Yin M, Chen X, Zeng F. Clinical determinants for fatality of 44,672 patients with COVID-19. *Crit Care*. 2020;24:179. doi:10.1186/s13054-020-02902-w.
87. Rommel A, Treskova-Schwarzbach M, Scholz S, Lippe E von der. Bevölkerung mit einem erhöhten Risiko für schwere COVID-19-Verläufe in Deutschland. Auswertungen der Studie GEDA 2019/2020-EHIS. *RKI Journal of Health Monitoring*. 2021;6:1–15. doi:10.25646/7858.3.
88. Bazalar-Palacios J, Jaime Miranda J, Carrillo-Larco RM, Gilman RH, Smeeth L, Bernabe-Ortiz A. Aggregation and combination of cardiovascular risk factors and their association with 10-year all-cause mortality: the PERU MIGRANT Study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2021;21:582. doi:10.1186/s12872-021-02405-8.
89. Leeuw AJM de, Oude Luttikhuis MAM, Wellen AC, Müller C, Calkhoven CF. Obesity and its impact on COVID-19. *Journal of Molecular Medicine (Berlin, Germany)*. 2021;99:899–915. doi:10.1007/s00109-021-02072-4.
90. Singh AK, Khunti K. COVID-19 and Diabetes. *Annu Rev Med*. 2022;73:129–47. doi:10.1146/annurev-med-042220-011857.
91. Khunti K, Del Prato S, Mathieu C, Kahn SE, Gabbay RA, Buse JB. COVID-19, Hyperglycemia, and New-Onset Diabetes. *Diabetes Care*. 2021;44:2645–55. doi:10.2337/dc21-1318.
92. Gallo G, Calvez V, Savoia C. Hypertension and COVID-19: Current Evidence and Perspectives. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2022;29:115–23. doi:10.1007/s40292-022-00506-9.
93. Guan W-J, Liang W-H, Zhao Y, Liang H, Chen Z, Li Y, et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *The European Respiratory Journal* 2020. doi:10.1183/13993003.00547-2020.
94. Atmosudigdo IS, Lim MA, Radi B, Henrina J, Yonas E, Vania R, Pranata R. Dyslipidemia Increases the Risk of Severe COVID-19: A Systematic Review, Meta-analysis, and Meta-regression. *Clinical Medicine Insights. Endocrinology and Diabetes*. 2021;14:1179551421990675. doi:10.1177/1179551421990675.
95. Santos CS, Morales CM, Álvarez ED, Castro CÁ, Robles AL, Sandoval TP. Determinants of COVID-19 disease severity in patients with underlying rheumatic disease. *Clinical Rheumatology*. 2020;39:2789–96. doi:10.1007/s10067-020-05301-2.
96. Pranata R, Huang I, Lim MA, Wahjoepramono EJ, July J. Impact of cerebrovascular and cardiovascular diseases on mortality and severity of COVID-19—systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2020;29:1–9. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104949.
97. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, Rajagopalan H, O'Donnell L, Chernyak Y, et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ*. 2020;369:m1966. doi:10.1136/bmj.m1966.
98. Chang MC, Park Y-K, Kim B-O, Park D. Risk factors for disease progression in COVID-19 patients. *BMC Infectious Diseases*. 2020;20:445. doi:10.1186/s12879-020-05144-x.

99. van Lenten BJ, Wagner AC, Nayak DP, Hama S, Navab M, Fogelman AM. High-density lipoprotein loses its anti-inflammatory properties during acute influenza a infection. *Circulation*. 2001;103:2283–8. doi:10.1161/01.cir.103.18.2283.
100. Simons D, Shahab L, Brown J, Perski O. The association of smoking status with SARS-CoV-2 infection, hospitalization and mortality from COVID-19: a living rapid evidence review with Bayesian meta-analyses. *Addiction (Abingdon, England)*. 2020;116:1319–68. doi:10.1111/add.15276.
101. Hörold M, Debbeler C, Swart E, Gottschalk M, Rauwolf T, Heytens H, et al. Kardiale Morbidität in Sachsen-Anhalt – Einordnung von Erkrankungshäufigkeit und Inanspruchnahme der kardiologischen Versorgung im Kontext bundesweiter Trends: Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Zi); 2021.
102. Statistisches Bundesamt. Corona-Pandemie führt zu Übersterblichkeit in Deutschland. 2021. [https://www.destatis.de/DE/Presse/Pressemitteilungen/2021/12/PD21\\_563\\_12.html](https://www.destatis.de/DE/Presse/Pressemitteilungen/2021/12/PD21_563_12.html). Accessed 30 Nov 2023.
103. Zuin M, Rigatelli G, Bilato C, Zanon F, Zuliani G, Roncon L. Pre-existing atrial fibrillation is associated with increased mortality in COVID-19 Patients. *J Interv Card Electrophysiol*. 2021;62:231–8. doi:10.1007/s10840-021-00992-2.
104. Magnocavallo M, Vetta G, Della Rocca DG, Gianni C, Mohanty S, Bassiouny M, et al. Prevalence, Management, and Outcome of Atrial Fibrillation and Other Supraventricular Arrhythmias in COVID-19 Patients. *Card Electrophysiol Clin*. 2022;14:1–9. doi:10.1016/j.ccep.2021.10.001.
105. Teaima T, Shoura S, Gajjar RA, Khalil C, Atluri R, Aziz I, et al. Impact of Co-existing Paroxysmal Atrial Fibrillation on Different Outcomes of Hospitalized COVID-19 Patients: Nationwide Inpatient Sample Analysis (2020) With Propensity Score Matching. *Curr Probl Cardiol*. 2023;48:101992. doi:10.1016/j.cpcardiol.2023.101992.
106. Gawalko M, Kapłon-Cieślicka A, Hohl M, Dobrev D, Linz D. COVID-19 associated atrial fibrillation: Incidence, putative mechanisms and potential clinical implications. *IJC Heart & Vasculture*. 2020;30:100631. doi:10.1016/j.ijcha.2020.100631.
107. Robert Koch-Institut. COVID-19-Fälle nach Meldewoche und Geschlecht sowie Anteile mit für COVID-19 relevanten Symptomen, Anteile Hospitalisierter/Verstorbener und Altersmittelwert/-median. 08.06.2023. [https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges\\_Coronavirus/Daten/Klinische\\_Aspekte.html](https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Daten/Klinische_Aspekte.html). Accessed 27 Apr 2023.
108. Unger C, zur Nieden F, Böhm K, Schelhase T. Pressekonferenz „COVID-19: Sterbefälle, Todesursachen und Krankenhausbehandlungen in Zeiten der Pandemie – eine Analyse aus der amtlichen Statistik“. 2021. [https://www.destatis.de/DE/Presse/Pressekonferenzen/2021/corona/statement\\_Online-PK\\_COVID-19.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Presse/Pressekonferenzen/2021/corona/statement_Online-PK_COVID-19.pdf?__blob=publicationFile). Accessed 30 Nov 2023.
109. Schmidt CM, et al. Analysen zum Leistungsgeschehen der Krankenhäuser und zur Ausgleichspauschale in der Corona-Krise. RWI - Projektbericht. 2021.
110. Bundeszentrale für Politische Bildung. Bevölkerung nach Altersgruppen und Geschlecht: Anteile der Altersgruppen in Prozent, 31.12.1970 und 31.12.2018. Bundeszentrale für politische Bildung. 20.01.2023;2020.
111. Peckham H, Gruijter NM de, Raine C, Radziszewska A, Ciurtin C, Wedderburn LR, et al. Male sex identified by global COVID-19 meta-analysis as a risk factor for death and ITU admission. *Nat Commun*. 2020;11:6317. doi:10.1038/s41467-020-19741-6.
112. Niessen A, Teirlinck AC, McDonald SA, van der Hoek W, van Gageldonk-Lafeber R, Knol MJ. Sex differences in COVID-19 mortality in the Netherlands. *Springer Infection*. 2022;50:709–17. doi:10.1007/s15010-021-01744-0.
113. Robert Koch-Institut. Corona-Zahlen für Deutschland. 2024. <https://www.corona-in-zahlen.de/weltweit/deutschland/>. Accessed 5 Dec 2024.
114. Magleby R, Westblade LF, Trzebucki A, Simon MS, Rajan M, Park J, et al. Impact of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Viral Load on Risk of Intubation and Mortality Among Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019. *Clin Infect Dis*. 2021;73:e4197–e4205. doi:10.1093/cid/ciaa851.
115. Barbaro RP, MacLaren G, Boonstra PS, Combes A, Agerstrand C, Annich G, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for COVID-19: evolving outcomes from the international Extracorporeal Life Support Organization Registry. *Lancet*. 2021;398:1230–8. doi:10.1016/S0140-6736(21)01960-7.

116. Lebreton G, Schmidt M, Ponnaiah M, Folliguet T, Para M, Guihaire J, et al. Extracorporeal membrane oxygenation network organisation and clinical outcomes during the COVID-19 pandemic in Greater Paris, France: a multicentre cohort study. *Lancet Respir Med*. 2021;9:851–62. doi:10.1016/S2213-2600(21)00096-5.
117. Schmidt M, Hajage D, Lebreton G, Monsel A, Voiriot G, Levy D, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome associated with COVID-19: a retrospective cohort study. *Lancet Respir Med*. 2020;8:1121–31. doi:10.1016/S2213-2600(20)30328-3.
118. Friedrichson B, Kloka JA, Neef V, Mutlak H, Old O, Zacharowski K, Piekarski F. Extracorporeal membrane oxygenation in coronavirus disease 2019: A nationwide cohort analysis of 4279 runs from Germany. *Eur J Anaesthesiol*. 2022;39:445–51. doi:10.1097/EJA.0000000000001670.
119. Aweimer A, Petschulat L, Jettkant B, Köditz R, Finkeldei J, Dietrich JW, et al. Mortality rates of severe COVID-19-related respiratory failure with and without extracorporeal membrane oxygenation in the Middle Ruhr Region of Germany. *Nature*. 2023;13:5143. doi:10.1038/s41598-023-31944-7.
120. Javidfar J, Zaaqoq AM, Labib A, Barnett AG, Hayanga JA, Eschun G, et al. Morbid obesity's impact on COVID-19 patients requiring venovenous extracorporeal membrane oxygenation: The covid-19 critical care consortium database review. *Perfusion*. 2023;2676591231156487. doi:10.1177/02676591231156487.
121. Bercker S, Petroff D, Polze N, Karagianidis C, Bein T, Laudi S, et al. ECMO use in Germany: An analysis of 29,929 ECMO runs. *PLoS One*. 2021;16:e0260324. doi:10.1371/journal.pone.0260324.
122. Robert Koch-Institut. Anzahl Infektionen mit dem Coronavirus (COVID-19), Hospitalisierungen und Todesfälle<sup>1</sup> in Deutschland nach Meldewoche. 08.06.2023. <https://de.statista.com/statistik/daten/studie/1190592/umfrage/coronainfektionen-und-hospitalisierte-faelle-in-deutschland-nach-meldewoche/>. Accessed 30 Jun 2023.
123. Robert Koch-Institut, DIVI. Durchschnittliche Hospitalisierungsrate von Corona-Patienten (COVID-19) in Deutschland seit September 2021. 2022. <https://de.statista.com/statistik/daten/studie/1267244/umfrage/durchschnittliche-anzahl-von-corona-hospitalisierungen-in-deutschland/>. Accessed 27 Apr 2023.
124. Robert Koch-Institut. Anzahl Infektionen mit dem Coronavirus (COVID-19), Hospitalisierungen und Todesfälle in Deutschland nach Meldewoche. 2023. <https://de.statista.com/statistik/daten/studie/1190592/umfrage/coronainfektionen-und-hospitalisierte-faelle-in-deutschland-nach-meldewoche/>. Accessed 25 Jan 2024.
125. DIVI. DIVI-Intensivregister Tagesreport vom 30.05.2021. 2021. [https://edoc.rki.de/bitstream/handle/176904/8286/2021-05-30\\_12-15\\_DIVI\\_Intensivregister\\_Report.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://edoc.rki.de/bitstream/handle/176904/8286/2021-05-30_12-15_DIVI_Intensivregister_Report.pdf?sequence=1&isAllowed=y). Accessed 28 Apr 2023.
126. DIVI. DIVI-Intensivregister Tagesreport vom 28.02.2021. 2021. [https://edoc.rki.de/bitstream/handle/176904/7851/2021-02-28\\_12-15\\_DIVI\\_Intensivregister\\_Report.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://edoc.rki.de/bitstream/handle/176904/7851/2021-02-28_12-15_DIVI_Intensivregister_Report.pdf?sequence=1&isAllowed=y). Accessed 28 Apr 2023.
127. DIVI. DIVI-Intensivregister Tagesreport vom 27.09.2020. 2020. [https://edoc.rki.de/bitstream/handle/176904/7214/2020-09-27\\_12-15\\_DIVI\\_IntensivRegister\\_Report.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://edoc.rki.de/bitstream/handle/176904/7214/2020-09-27_12-15_DIVI_IntensivRegister_Report.pdf?sequence=1&isAllowed=y). Accessed 1 May 2023.
128. North BJ, Sinclair DA. The intersection between aging and cardiovascular disease. *Circ Res*. 2012;110:1097–108. doi:10.1161/CIRCRESAHA.111.246876.
129. Robert Koch-Institut. Täglicher Lagebericht des RKI zur Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19), 05.08.2021. 2021. [https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges\\_Coronavirus/Situationsberichte/Wochenbericht/Wochenbericht\\_2021-08-05.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Situationsberichte/Wochenbericht/Wochenbericht_2021-08-05.pdf?__blob=publicationFile). Accessed 4 Dec 2023.
130. Robert Koch-Institut. Verteilung besorgniserregender Coronavirusvarianten (VOC) in Deutschland 2021. 2022. <https://de.statista.com/statistik/daten/studie/1208627/umfrage/ausbreitung-von-corona-mutationen-in-deutschland/>. Accessed 27 Apr 2023.
131. Lakatta EG, Levy D. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part I: aging arteries: a "set up" for vascular disease. *Circulation*. 2003;107:139–46. doi:10.1161/01.cir.0000048892.83521.58.
132. Garibaldi BT, Fiksel J, Muschelli J, Robinson ML, Rouhizadeh M, Perin J, et al. Patient Trajectories Among Persons Hospitalized for COVID-19: A Cohort Study. *Ann Intern Med* 2020. doi:10.7326/M20-3905.

133. Ellul MA, Benjamin L, Singh B, Lant S, Michael BD, Easton A, et al. Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurol.* 2020;19:767–83. doi:10.1016/S1474-4422(20)30221-0.
134. Robert Koch-Institut. Täglicher Lagebericht des RKI zur Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19), 27.09.2020. 2020. [https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges\\_Coronavirus/Situationsberichte/Sept\\_2020/2020-09-27-de.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Situationsberichte/Sept_2020/2020-09-27-de.pdf?__blob=publicationFile). Accessed 5 Jan 2024.
135. Byhoff E, Tripodis Y, Freund KM, Garg A. Gender Differences in Social and Behavioral Determinants of Health in Aging Adults. *J Gen Intern Med.* 2019;34:2310–2. doi:10.1007/s11606-019-05225-x.
136. McCullough PA, Alexander PE, Armstrong R, Arvinte C, Bain AF, Bartlett RP, et al. Multifaceted highly targeted sequential multidrug treatment of early ambulatory high-risk SARS-CoV-2 infection (COVID-19). *Rev Cardiovasc Med.* 2020;21:517–30. doi:10.31083/j.rcm.2020.04.264.
137. Akbarialiabad H, Taghrir MH, Abdollahi A, Ghahramani N, Kumar M, Paydar S, et al. Long COVID, a comprehensive systematic scoping review. *Infection.* 2021;49:1163–86. doi:10.1007/s15010-021-01666-x.
138. Lechner-Scott J, Levy M, Hawkes C, Yeh A, Giovannoni G. Long COVID or post COVID-19 syndrome. *Mult Scler Relat Disord.* 2021;55:103268. doi:10.1016/j.msard.2021.103268.
139. Halpin SJ, McIvor C, Whyatt G, Adams A, Harvey O, McLean L, et al. Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: A cross-sectional evaluation. *J Med Virol.* 2021;93:1013–22. doi:10.1002/jmv.26368.
140. Wong MC-S, Huang J, Wong Y-Y, Wong GL-H, Yip TC-F, Chan RN-Y, et al. Epidemiology, Symptomatology, and Risk Factors for Long COVID Symptoms: Population-Based, Multicenter Study. *JMIR Public Health Surveill.* 2023;9:e42315. doi:10.2196/42315.
141. Poyraz BÇ, Poyraz CA, Olgun Y, Gürel Ö, Alkan S, Özdemir YE, et al. Psychiatric morbidity and protracted symptoms after COVID-19. *Psychiatry Res.* 2021;295:113604. doi:10.1016/j.psychres.2020.113604.
142. Davis HE, McCorkell L, Vogel JM, Topol EJ. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. *Nat Rev Microbiol.* 2023;21:133–46. doi:10.1038/s41579-022-00846-2.
143. Cucchi EW, Kopec SE, Lilly CM. COVID-19 and the Transformation of Intensive Care Unit Telemedicine. *Clin Chest Med.* 2022;43:529–38. doi:10.1016/j.ccm.2022.05.007.
144. Nelson SE, Steuernagle J, Rotello L, Nyquist P, Suarez JI, Ziai W. COVID-19 and telehealth in the intensive care unit setting: a survey. *BMC Health Serv Res.* 2022;22:797. doi:10.1186/s12913-022-08197-7.

## 7. Thesen

1. Das Patientenkollektiv in Sachsen-Anhalt zeigt eine erhöhte kardiovaskuläre Mortalität im Vergleich zur restlichen Bundesrepublik Deutschland.
2. Männliches Geschlecht und ein höheres Patientenalter gelten als unabhängige Risikofaktoren für einen komplizierten Verlauf einer SARS-CoV-2-Infektion.
3. Es besteht ein signifikanter Einfluss beim Vorliegen von mehr als zwei kardiovaskulären Risikofaktoren auf die Endpunkte Aufnahme auf eine Intensivstation und invasive Beatmung. Das Auftreten von vier oder mehr Risikofaktoren ist mortalitätssteigernd.
4. Der beste Prädiktor für einen schwerwiegenden Verlauf einer SARS-CoV-2-Infektion ist das Vorliegen einer Adipositas.
5. Es zeigt sich ein Überlebensvorteil bei der Abwesenheit kardialer Risikofaktoren von hospitalisierten Covid-19-Patienten. Die Überlebenswahrscheinlichkeit sinkt mit der Zunahme kardialer Risikofaktoren.
6. Die begleitende Diagnose einer Herzinsuffizienz oder eines Vorhofflimmerns führt zu einem erhöhten Risiko im Rahmen einer SARS-CoV-2-Infektion auf eine Intensivstation aufgenommen zu werden. Vorhofflimmern ist im Zuge der Hospitalisierung zudem mortalitätssteigernd.
7. Das Auftreten von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen führt im Behandlungsverlauf zu einer erhöhten Mortalität und zu einem erhöhten Risiko einer intensivmedizinischen Behandlung, invasiven Beatmung oder ECMO-Therapie.
8. In der zweiten Covid-Welle wurden vermehrt ältere Patienten stationär behandelt, welche im Rahmen der vorliegenden Begleiterkrankungen und kardiovaskulären Risikofaktoren eine erhöhte Mortalität vorwiesen, häufiger intensivmedizinische behandelt und invasiv beatmet wurden.
9. In der dritten Covid-Welle dominierte die SARS-CoV-2 Variante Alpha (B.1.1.7) das Infektionsgeschehen und es wurden vermehrt jüngere Patienten mit weniger kardiovaskulären Risikofaktoren und Vorerkrankungen mit geringeren stationären Verweildauern hospitalisiert, welche eine geringere Mortalität aufzeigten, weniger häufig einer intensivmedizinischen Behandlung zugeführt wurden und häufiger eine ECMO-Therapie erhielten.

## Tabellenanhang

Tabelle A 1: Vorerkrankungen gesamtes Patientenkollektiv (N=665)

|                                                | Absolute Häufigkeit | Relative Häufigkeit (%) |
|------------------------------------------------|---------------------|-------------------------|
| <b>Gesamt</b>                                  | 665                 | 100,0                   |
| <b>Herzinsuffizienz</b>                        | 111                 | 16,7                    |
| HFrEF                                          | 83                  | 12,5                    |
| HFpEF                                          | 28                  | 4,2                     |
| <b>Andere chronische kardiale Erkrankungen</b> | 141                 | 21,2                    |
| Chronische Nierenerkrankung                    | 175                 | 26,3                    |
| Lungenerkrankung ges.                          | 135                 | 20,3                    |
| Asthma bronchiale                              | 22                  | 3,3                     |
| COPD                                           | 71                  | 10,7                    |
| Andere Lungenerkrankungen                      | 42                  | 6,3                     |
| Chronische Lebererkrankung                     | 56                  | 8,4                     |
| Hämatologische Erkrankung                      | 19                  | 2,9                     |
| Tumorerkrankung                                | 130                 | 19,5                    |
| AIDS/HIV                                       | 1                   | 0,2                     |
| Rheumatische Erkrankung                        | 18                  | 2,7                     |
| Demenz                                         | 55                  | 8,3                     |
| Vorhofflimmern                                 | 166                 | 25,0                    |
| Koronare Herzkrankheit                         | 133                 | 20,0                    |
| PAVK                                           | 45                  | 6,8                     |
| Allergien                                      | 29                  | 4,4                     |
| Andere aktuelle Diagnosen                      | 77                  | 11,6                    |

Tabelle A 2: Logistische Regression Alter pro Jahr u. Geschlecht (männlich) - Outcome, gesamtes Patientenkollektiv (N=665)

|                            | Signifikanz | Odds Ratio | 95%-KI für Odds Ratio |            |
|----------------------------|-------------|------------|-----------------------|------------|
|                            |             |            | Untergrenze           | Obergrenze |
| <b>Alter pro Jahr</b>      |             |            |                       |            |
| Mortalität                 | 0,001       | 1,021      | 1,008                 | 1,033      |
| Aufnahme ITS               | 0,080       | 0,991      | 0,981                 | 1,001      |
| Invasive Beatmung          | 0,117       | 0,991      | 0,980                 | 1,002      |
| ECMO                       | 0,001       | 0,978      | 0,965                 | 0,992      |
| <b>Geschlecht männlich</b> |             |            |                       |            |
| Mortalität                 | 0,013       | 1,593      | 1,104                 | 2,298      |
| Aufnahme ITS               | <0,001      | 2,004      | 1,440                 | 2,789      |
| Invasive Beatmung          | 0,002       | 1,787      | 1,232                 | 2,592      |
| ECMO                       | 0,009       | 1,885      | 1,169                 | 3,038      |

Tabelle A 3: Logistische Regression CVRF – Mortalität (adjustiert für Alter u. Geschlecht), gesamtes Patientenkollektiv (N=665)

| Anzahl CVRF            | Signifikanz | Odds Ratio | 95%-KI für Odds Ratio |            |
|------------------------|-------------|------------|-----------------------|------------|
|                        |             |            | Untergrenze           | Obergrenze |
| <b>CVRF = 1</b>        | 0,309       | 1,474      | 0,698                 | 3,115      |
| <b>CVRF = 2</b>        | 0,128       | 1,756      | 0,850                 | 3,630      |
| <b>CVRF = 3</b>        | 0,194       | 1,630      | 0,781                 | 3,402      |
| <b>CVRF ≥ 4</b>        | 0,014       | 2,576      | 1,214                 | 5,466      |
| <b>Rauchen</b>         | 0,025       | 1,907      | 1,086                 | 3,347      |
| <b>Diab. mellitus</b>  | 0,095       | 1,373      | 0,946                 | 1,993      |
| <b>Art. Hypertonie</b> | 0,058       | 1,633      | 0,984                 | 2,712      |
| <b>Dyslipidämie</b>    | 0,775       | 0,946      | 0,648                 | 1,383      |
| <b>Adipositas</b>      | 0,001       | 1,847      | 1,271                 | 2,685      |

**Tabelle A 4: Logistische Regression CVRF - Aufnahme ITS (adjustiert für Alter u. Geschlecht), gesamtes Patientenkollektiv (N=665)**

| Anzahl CVRF     | Signifikanz | Odds Ratio | 95%-KI für Odds Ratio |            |
|-----------------|-------------|------------|-----------------------|------------|
|                 |             |            | Untergrenze           | Obergrenze |
| CVRF = 1        | 0,073       | 1,832      | 0,945                 | 3,552      |
| CVRF = 2        | <0,001      | 3,376      | 1,777                 | 6,416      |
| CVRF = 3        | <0,001      | 3,672      | 1,907                 | 7,069      |
| CVRF ≥ 4        | <0,001      | 5,433      | 2,731                 | 10,807     |
| Rauchen         | 0,111       | 1,494      | 0,911                 | 2,448      |
| Diab. mellitus  | <0,001      | 2,088      | 1,478                 | 2,948      |
| Art. Hypertonie | <0,001      | 2,971      | 1,868                 | 4,725      |
| Dyslipidämie    | 0,071       | 1,378      | 0,973                 | 1,950      |
| Adipositas      | <0,001      | 2,144      | 1,531                 | 3,002      |

**Tabelle A 5: Logistische Regression CVRF - invasive Beatmung (adjustiert für Alter u. Geschlecht), gesamtes Patientenkollektiv (N=665)**

| Anzahl CVRF     | Signifikanz | Odds Ratio | 95%-KI für Odds Ratio |            |
|-----------------|-------------|------------|-----------------------|------------|
|                 |             |            | Untergrenze           | Obergrenze |
| CVRF = 1        | 0,190       | 1,672      | 0,774                 | 3,611      |
| CVRF = 2        | 0,001       | 3,413      | 1,642                 | 7,094      |
| CVRF = 3        | 0,003       | 3,067      | 1,447                 | 6,498      |
| CVRF ≥ 4        | <0,001      | 4,241      | 1,952                 | 9,217      |
| Rauchen         | 0,009       | 2,207      | 1,218                 | 3,996      |
| Diab. mellitus  | 0,006       | 1,708      | 1,168                 | 2,497      |
| Art. Hypertonie | 0,001       | 2,355      | 1,410                 | 3,932      |
| Dyslipidämie    | 0,356       | 1,200      | 0,815                 | 1,769      |
| Adipositas      | <0,001      | 2,236      | 1,546                 | 3,236      |

**Tabelle A 6: Logistische Regression CVRF – ECMO (adjustiert für Alter u. Geschlecht), gesamtes Patientenkollektiv (N=665)**

| Anzahl CVRF     | Signifikanz | Odds Ratio | 95%-KI für Odds Ratio |            |
|-----------------|-------------|------------|-----------------------|------------|
|                 |             |            | Untergrenze           | Obergrenze |
| CVRF = 1        | 0,714       | 1,173      | 0,499                 | 2,758      |
| CVRF = 2        | 0,034       | 2,374      | 1,069                 | 5,274      |
| CVRF = 3        | 0,269       | 1,615      | 0,690                 | 3,778      |
| CVRF ≥ 4        | 0,361       | 1,534      | 0,612                 | 3,847      |
| Rauchen         | 0,019       | 2,667      | 1,178                 | 6,040      |
| Diab. mellitus  | 0,793       | 1,068      | 0,653                 | 1,746      |
| Art. Hypertonie | 0,060       | 1,799      | 0,975                 | 3,321      |
| Dyslipidämie    | 0,048       | 0,584      | 0,342                 | 0,995      |
| Adipositas      | 0,001       | 2,157      | 1,362                 | 3,416      |



Tabelle A 7: Vorerkrankungen 1.Covid-Welle (n=21)

|                                         | Absolute Häufigkeit | Relative Häufigkeit (%) |
|-----------------------------------------|---------------------|-------------------------|
| <b>Gesamt</b>                           | 21                  | 100,0                   |
| Herzinsuffizienz                        | 3                   | 14,3                    |
| HFrEF                                   | 2                   | 9,5                     |
| HFpEF                                   | 1                   | 4,8                     |
| Andere chronische kardiale Erkrankungen | 4                   | 19,0                    |
| Chronische Nierenerkrankung             | 2                   | 9,5                     |
| Lungenerkrankung ges.                   | 1                   | 4,8                     |
| Asthma bronchiale                       | 0                   | 0                       |
| COPD                                    | 1                   | 4,8                     |
| Andere Lungenerkrankungen               | 0                   | 0                       |
| Chronische Lebererkrankung              | 1                   | 4,8                     |
| Hämatologische Erkrankung               | 0                   | 0                       |
| Tumorerkrankung                         | 2                   | 9,5                     |
| AIDS/HIV                                | 0                   | 0                       |
| Rheumatische Erkrankung                 | 1                   | 4,8                     |
| Demenz                                  | 0                   | 0                       |
| Vorhofflimmern                          | 2                   | 9,5                     |
| Koronare Herzkrankheit                  | 1                   | 4,8                     |
| PAVK                                    | 0                   | 0                       |
| Allergien                               | 1                   | 4,8                     |
| Andere aktuelle Diagnosen               | 6                   | 28,6                    |

Tabelle A 8: Vorerkrankungen 2.Covid-Welle (n=414)

|                                         | Absolute Häufigkeit | Relative Häufigkeit (%) |
|-----------------------------------------|---------------------|-------------------------|
| <b>Gesamt</b>                           | 414                 | 100,0                   |
| Herzinsuffizienz                        | 82                  | 19,8                    |
| HFrEF                                   | 60                  | 14,5                    |
| HFpEF                                   | 22                  | 5,3                     |
| Andere chronische kardiale Erkrankungen | 94                  | 22,7                    |
| Chronische Nierenerkrankung             | 121                 | 29,2                    |
| Lungenerkrankung ges.                   | 83                  | 20,0                    |
| Asthma bronchiale                       | 12                  | 2,9                     |
| COPD                                    | 41                  | 9,9                     |
| Andere Lungenerkrankungen               | 30                  | 7,2                     |
| Chronische Lebererkrankung              | 42                  | 10,1                    |
| Hämatologische Erkrankung               | 18                  | 4,3                     |
| Tumorerkrankung                         | 88                  | 21,3                    |
| AIDS/HIV                                | 1                   | 0,2                     |
| Rheumatische Erkrankung                 | 14                  | 3,4                     |
| Demenz                                  | 40                  | 9,7                     |
| Vorhofflimmern                          | 106                 | 25,6                    |
| Koronare Herzkrankheit                  | 102                 | 24,6                    |
| PAVK                                    | 26                  | 6,3                     |
| Allergien                               | 17                  | 4,1                     |
| Andere aktuelle Diagnosen               | 58                  | 14,0                    |

Tabelle A 9: Logistische Regression CVRF – Mortalität (adjustiert für Alter u. Geschlecht), 2.Covid-Welle (n=414)

|                 |             |            | 95%-KI für Odds Ratio |            |
|-----------------|-------------|------------|-----------------------|------------|
|                 | Signifikanz | Odds Ratio | Untergrenze           | Obergrenze |
| Anzahl CVRF     |             |            |                       |            |
| CVRF = 1        | 0,429       | 1,455      | 0,575                 | 3,682      |
| CVRF = 2        | 0,435       | 1,439      | 0,577                 | 3,590      |
| CVRF = 3        | 0,985       | 0,991      | 0,395                 | 2,491      |
| CVRF ≥ 4        | 0,172       | 1,928      | 0,752                 | 4,945      |
| Rauchen         | 0,168       | 1,655      | 0,809                 | 3,386      |
| Diab. mellitus  | 0,615       | 1,125      | 0,712                 | 1,778      |
| Art. Hypertonie | 0,151       | 1,594      | 0,844                 | 3,011      |
| Dyslipidämie    | 0,191       | 0,733      | 0,460                 | 1,168      |
| Adipositas      | 0,045       | 1,613      | 1,010                 | 2,574      |

Tabelle A 10: Logistische Regression CVRF – Aufnahme ITS (adjustiert für Alter u. Geschlecht), 2.Covid-Welle (n=414)

| Anzahl CVRF     | Signifikanz | Odds Ratio | 95%-KI für Odds Ratio |            |
|-----------------|-------------|------------|-----------------------|------------|
|                 |             |            | Untergrenze           | Obergrenze |
| CVRF = 1        | 0,188       | 1,756      | 0,760                 | 4,057      |
| CVRF = 2        | 0,009       | 2,995      | 1,320                 | 6,796      |
| CVRF = 3        | 0,014       | 2,807      | 1,232                 | 6,396      |
| CVRF ≥ 4        | <0,001      | 5,180      | 2,170                 | 12,365     |
| Rauchen         | 0,405       | 1,304      | 0,698                 | 2,436      |
| Diab. mellitus  | 0,001       | 2,028      | 1,330                 | 3,093      |
| Art. Hypertonie | <0,001      | 2,709      | 1,531                 | 4,795      |
| Dyslipidämie    | 0,084       | 1,451      | 0,952                 | 2,210      |
| Adipositas      | 0,005       | 1,832      | 1,205                 | 2,785      |

Tabelle A 11: Logistische Regression CVRF – invasive Beatmung (adjustiert für Alter u. Geschlecht), 2.Covid-Welle (n=414)

| Anzahl CVRF     | Signifikanz | Odds Ratio | 95%-KI für Odds Ratio |            |
|-----------------|-------------|------------|-----------------------|------------|
|                 |             |            | Untergrenze           | Obergrenze |
| CVRF = 1        | 0,406       | 1,525      | 0,564                 | 4,124      |
| CVRF = 2        | 0,022       | 3,045      | 1,178                 | 7,872      |
| CVRF = 3        | 0,045       | 2,676      | 1,022                 | 7,009      |
| CVRF ≥ 4        | 0,002       | 4,855      | 1,804                 | 13,068     |
| Rauchen         | 0,022       | 2,498      | 1,140                 | 5,473      |
| Diab. mellitus  | 0,002       | 2,052      | 1,289                 | 3,267      |
| Art. Hypertonie | 0,006       | 2,492      | 1,302                 | 4,770      |
| Dyslipidämie    | 0,273       | 1,298      | 0,814                 | 2,071      |
| Adipositas      | 0,001       | 2,106      | 1,333                 | 3,327      |

Tabelle A 12: Logistische Regression CVRF – ECMO (adjustiert für Alter u. Geschlecht), 2.Covid-Welle (n=414)

|                 |             | 95%-KI für Odds Ratio |             |            |
|-----------------|-------------|-----------------------|-------------|------------|
|                 | Signifikanz | Odds Ratio)           | Untergrenze | Obergrenze |
| Anzahl CVRF     |             |                       |             |            |
| CVRF = 1        | 0,977       | 0,983                 | 0,311       | 3,110      |
| CVRF = 2        | 0,185       | 2,062                 | 0,708       | 6,006      |
| CVRF = 3        | 0,695       | 1,257                 | 0,401       | 3,942      |
| CVRF ≥ 4        | 0,507       | 1,505                 | 0,449       | 5,043      |
| Rauchen         | 0,015       | 6,910                 | 1,449       | 32,950     |
| Diab. mellitus  | 0,974       | 0,989                 | 0,521       | 1,878      |
| Art. Hypertonie | 0,146       | 1,841                 | 0,809       | 4,188      |
| Dyslipidämie    | 0,170       | 0,625                 | 0,319       | 1,223      |
| Adipositas      | 0,026       | 1,989                 | 1,084       | 3,649      |

Tabelle A 13: Vorerkrankungen 3. Covid-Welle (n=230)

|                                         | Absolute Häufigkeit | Relative Häufigkeit (%) |
|-----------------------------------------|---------------------|-------------------------|
| <b>Gesamt</b>                           | 230                 | 100,0                   |
| Herzinsuffizienz                        | 26                  | 11,3                    |
| HFrEF                                   | 21                  | 9,1                     |
| HFpEF                                   | 5                   | 2,2                     |
| Andere chronische kardiale Erkrankungen | 43                  | 18,7                    |
| Chronische Nierenerkrankung             | 52                  | 22,6                    |
| Lungenerkrankung ges.                   | 51                  | 22,2                    |
| Asthma bronchiale                       | 10                  | 4,3                     |
| COPD                                    | 29                  | 12,6                    |
| Andere Lungenerkrankungen               | 12                  | 5,2                     |
| Chronische Lebererkrankung              | 13                  | 5,7                     |
| Hämatologische Erkrankung               | 1                   | 0,4                     |
| Tumorerkrankung                         | 40                  | 17,4                    |
| AIDS/HIV                                | 0                   | 0                       |
| Rheumatische Erkrankung                 | 3                   | 1,3                     |
| Demenz                                  | 15                  | 6,5                     |
| Vorhofflimmern                          | 58                  | 25,2                    |
| Koronare Herzkrankheit                  | 30                  | 13,0                    |
| PAVK                                    | 19                  | 8,3                     |
| Allergien                               | 11                  | 4,8                     |
| Andere aktuelle Diagnosen               | 13                  | 5,7                     |

Tabelle A 14: Logistische Regression CVRF – Mortalität (adjustiert für Alter u. Geschlecht), 3.Covid-Welle (n=230)

|                    | Signifikanz | Odds Ratio | 95%-KI für Odds Ratio |            |
|--------------------|-------------|------------|-----------------------|------------|
|                    |             |            | Untergrenze           | Obergrenze |
| <b>Anzahl CVRF</b> |             |            |                       |            |
| CVRF = 1           | 0,344       | 2,255      | 0,418                 | 12,161     |
| CVRF = 2           | 0,046       | 5,040      | 1,033                 | 24,600     |
| CVRF = 3           | 0,025       | 6,482      | 1,258                 | 33,401     |
| CVRF ≥ 4           | 0,016       | 7,469      | 1,452                 | 38,423     |
| Rauchen            | 0,058       | 2,781      | 0,965                 | 8,015      |
| Diab. mellitus     | 0,013       | 2,414      | 1,202                 | 4,850      |
| Art. Hypertonie    | 0,165       | 1,977      | 0,756                 | 5,174      |
| Dyslipidämie       | 0,098       | 1,816      | 0,896                 | 3,682      |
| Adipositas         | 0,024       | 2,175      | 1,105                 | 4,281      |

Tabelle A 15: Logistische Regression CVRF – Aufnahme ITS (adjustiert für Alter u. Geschlecht), 3.Covid-Welle (n=230)

|                    | Signifikanz | Odds Ratio | 95%-KI für Odds Ratio |            |
|--------------------|-------------|------------|-----------------------|------------|
|                    |             |            | Untergrenze           | Obergrenze |
| <b>Anzahl CVRF</b> |             |            |                       |            |
| CVRF = 1           | 0,102       | 2,855      | 0,812                 | 10,033     |
| CVRF = 2           | 0,002       | 7,037      | 2,067                 | 23,958     |
| CVRF = 3           | 0,001       | 9,000      | 2,429                 | 33,348     |
| CVRF ≥ 4           | 0,001       | 8,814      | 2,371                 | 32,765     |
| Rauchen            | 0,153       | 1,935      | 0,782                 | 4,790      |
| Diab. mellitus     | 0,007       | 2,408      | 1,264                 | 4,584      |
| Art. Hypertonie    | <0,001      | 5,524      | 2,154                 | 14,171     |
| Dyslipidämie       | 0,416       | 1,316      | 0,679                 | 2,552      |
| Adipositas         | 0,002       | 2,584      | 1,410                 | 4,737      |

**Tabelle A 16: Logistische Regression CVRF – invasive Beatmung (adjustiert für Alter u. Geschlecht), 3.Covid-Welle (n=230)**

|                    | Signifikanz | Odds Ratio | 95%-KI für Odds Ratio |            |
|--------------------|-------------|------------|-----------------------|------------|
|                    |             |            | Untergrenze           | Obergrenze |
| <b>Anzahl CVRF</b> |             |            |                       |            |
| CVRF = 1           | 0,084       | 3,791      | 0,834                 | 17,230     |
| CVRF = 2           | 0,003       | 9,710      | 2,221                 | 42,450     |
| CVRF = 3           | 0,013       | 7,267      | 1,519                 | 34,758     |
| CVRF ≥ 4           | 0,027       | 6,016      | 1,225                 | 29,553     |
| Rauchen            | 0,228       | 1,982      | 0,651                 | 6,030      |
| Diab. mellitus     | 0,422       | 1,356      | 0,645                 | 2,849      |
| Art. Hypertonie    | 0,015       | 3,630      | 1,278                 | 10,308     |
| Dyslipidämie       | 0,742       | 1,140      | 0,522                 | 2,490      |
| Adipositas         | 0,012       | 2,421      | 1,212                 | 4,836      |

**Tabelle A 17: Logistische Regression CVRF – ECMO (adjustiert für Alter u. Geschlecht), 3.Covid-Welle (n=230)**

|                    | Signifikanz | Odds Ratio | 95%-KI für Odds Ratio |            |
|--------------------|-------------|------------|-----------------------|------------|
|                    |             |            | Untergrenze           | Obergrenze |
| <b>Anzahl CVRF</b> |             |            |                       |            |
| CVRF = 1           | 0,218       | 2,691      | 0,557                 | 12,990     |
| CVRF = 2           | 0,014       | 6,713      | 1,476                 | 30,540     |
| CVRF = 3           | 0,081       | 4,315      | 0,835                 | 22,309     |
| CVRF ≥ 4           | 0,286       | 2,594      | 0,451                 | 14,923     |
| Rauchen            | 0,376       | 1,798      | 0,491                 | 6,580      |
| Diab. mellitus     | 0,465       | 1,376      | 0,584                 | 3,241      |
| Art. Hypertonie    | 0,153       | 2,269      | 0,738                 | 6,973      |
| Dyslipidämie       | 0,419       | 0,672      | 0,256                 | 1,763      |
| Adipositas         | 0,029       | 2,403      | 1,093                 | 5,284      |

## Anhang

|                                                                                                                                                             |       |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| Anhang 1: CastorEDC: Dateneingabe COHORT – Version 84.11, empty CRF, Study, gedruckt am 14.03.2023.....                                                     | XVII  |
| Anhang 2: CastorEDC: Dateneingabe COHORT – Version 84.11, empty CRF, Repeating data, gedruckt am 14.03.2023.....                                            | XLIII |
| Anhang 3: Antrag an die Ethik-Kommission vom 16.03.2020 zum Ethikantrag 2020-039, Medizinische Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg..... | XLIX  |
| Anhang 4: Votum der Ethik-Kommission vom 26.03.2020 zum Ethikantrag 2020-039, Medizinische Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg.....     | LII   |
| Anhang 5: Addendum zum Ethikantrag 2020-039 der Ethik-Kommission vom 23.04.2020, Medizinische Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg ...   | LIV   |
| Anhang 6: SPSS Statistic Syntax File, Auswertung COHORT-Studie, exportiert am 05.05.2023 .....                                                              | LVI   |
| Anhang 7: SPSS Statistic Syntax File, Auswertung COHORT-Studie, adjustiert für Alter u. Geschlecht, exportiert am 05.05.2023 .....                          | LXI   |

14.03.23, 10:58

COVID-19 Hospitalized patients RegisTry (COHORT)

# COVID-19 HOspitalized patients RegisTry (COHORT) - version 84.11



Printed on 14-03-2023 10:58:14 by Fabian Seebauer

## 1. Admission - Demographics

| Number | Question                                                                                                                        | Answers                                                                                                                                                                                                  |
|--------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1.1    | Date of birth                                                                                                                   | <input type="text"/> (yyyy)                                                                                                                                                                              |
| 1.2    | Age at admission                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                          |
| 1.3    | Gender                                                                                                                          | <input type="radio"/> Female<br><input type="radio"/> Male                                                                                                                                               |
| 1.3.1  | <i>If 'Gender' is equal to 'Female' answer this question:</i><br>Pregnancy                                                      | <input type="radio"/> yes<br><input type="radio"/> no                                                                                                                                                    |
| 1.4    | Height                                                                                                                          | <input type="text"/> cm                                                                                                                                                                                  |
| 1.5    | Weight                                                                                                                          | <input type="text"/> kg                                                                                                                                                                                  |
| 1.6    | BMI                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                          |
| 1.7    | Education                                                                                                                       | <input type="radio"/> Haupt-/Realschulabschluss<br><input type="radio"/> Abitur<br><input type="radio"/> Studium<br><input type="radio"/> Promotion<br><input type="radio"/> Unknown                     |
| 1.8    | Employment status                                                                                                               | <input type="radio"/> Employed<br><input type="radio"/> Student<br><input type="radio"/> Homemaker<br><input type="radio"/> Unemployed<br><input type="radio"/> Retired<br><input type="radio"/> Unknown |
| 1.9    | Date of admission to hospital<br><i>Warning shown if field's value is larger than NOW: 'The date can not be in the future.'</i> | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> (dd-mm-yyyy)                                                                                                                              |

|                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                            |
|------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1.10             | Is biomaterial of this patient available for research purposes                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <input type="radio"/> Yes (UKH only)<br><input type="radio"/> No                                                           |
| Informed Consent |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                            |
| 1.10.2           | <b>If 'Is biomaterial of this patient available for research purposes' is equal to 'Yes (UKH only)' answer this question:</b><br>Has the patient signed informed consent?<br><i>Warning shown if field's value is equal to Medical Consultant (modified Giessen model): 'Remind to obtain the patient's informed consent!'</i><br><i>Exclude patient if field's value is equal to No with message: 'Protocol deviation!'</i> | <input type="radio"/> Yes<br><input type="radio"/> Medical Consultant (modified Giessen model)<br><input type="radio"/> No |
| 1.10.2.1         | <b>If 'Has the patient signed informed consent?' is equal to 'Yes' answer this question:</b><br>Date informed consent<br><i>Warning shown if field's value is larger than NOW: 'The date can not be in the future.'</i>                                                                                                                                                                                                      | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> (dd-mm-yyyy)                                                |
| 1.10.2.2         | <b>If 'Has the patient signed informed consent?' is equal to 'Medical Consultant (modified Giessen model)' answer this question:</b><br>Date consultancy and study inclusion                                                                                                                                                                                                                                                 | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> (dd-mm-yyyy)                                                |

## 2. Admission - COVID-19 Epidemiology

| Number | Question                                               | Answers                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|--------|--------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2.1    | Secured contact with COVID-19 patient                  | <input type="radio"/> No<br><input type="radio"/> Yes<br><input type="radio"/> Unknown                                                                                                                                                                                             |
| 2.2    | Usage of local public transport                        | <input type="radio"/> No<br><input type="radio"/> Yes<br><input type="radio"/> Unknown                                                                                                                                                                                             |
| 2.3    | Face mask                                              | <input type="radio"/> No<br><input type="radio"/> Yes<br><input type="radio"/> Unknown                                                                                                                                                                                             |
| 2.4    | Healthcare worker where COVID-19 patients are treated  | <input type="radio"/> No<br><input type="radio"/> Yes<br><input type="radio"/> Unknown                                                                                                                                                                                             |
| 2.5    | Laboratory worker where COVID-19 samples are processed | <input type="radio"/> No<br><input type="radio"/> Yes<br><input type="radio"/> Unknown                                                                                                                                                                                             |
| 2.6    | Method of COVID-19 diagnosis                           | <input type="checkbox"/> PCR<br><input type="checkbox"/> Chest X-Ray<br><input type="checkbox"/> CT-thorax<br><input type="checkbox"/> Pulmonary sonography<br><input type="checkbox"/> Mass spectrometry<br><input type="checkbox"/> Antibodies<br><input type="checkbox"/> Other |
| 2.7    | Date of COVID-19 diagnosis                             | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> (dd-mm-yyyy)                                                                                                                                                                                                        |
| 2.8    | SARS-CoV-2 genotype                                    | <input type="checkbox"/> E484K<br><input type="checkbox"/> del 69/70<br><input type="checkbox"/> N501Y<br><input type="checkbox"/> other                                                                                                                                           |



### 3. Admission - Symptoms

| Number | Question                                                                                               | Answers                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 3.1    | Symptoms                                                                                               | <input type="checkbox"/> Hacking cough<br><input type="checkbox"/> Productive cough<br><input type="checkbox"/> Hemoptysis<br><input type="checkbox"/> Sore throat<br><input type="checkbox"/> Fever<br><input type="checkbox"/> Catarrh<br><input type="checkbox"/> Hoarseness<br><input type="checkbox"/> Running nose<br><input type="checkbox"/> Olfactory loss<br><input type="checkbox"/> Ageusia<br><input type="checkbox"/> Vomiting/nausea<br><input type="checkbox"/> Diarrhea<br><input type="checkbox"/> Limb pain<br><input type="checkbox"/> Chest pain<br><input type="checkbox"/> Fatigue<br><input type="checkbox"/> Shortness of breath<br><input type="checkbox"/> Headache<br><input type="checkbox"/> Altered consciousness/confusion<br><input type="checkbox"/> Abdominal pain<br><input type="checkbox"/> Conjunctivitis<br><input type="checkbox"/> Skin rash/ulcers<br><input type="checkbox"/> Lymphadenopathy<br><input type="checkbox"/> Hemorrhages<br><input type="checkbox"/> None |
| 3.1.1  | <b>If 'Symptoms' is equal to 'Hacking cough' answer this question:</b><br>Begin of hacking cough       | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> (dd-mm-yyyy)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 3.1.2  | <b>If 'Symptoms' is equal to 'Productive cough' answer this question:</b><br>Begin of productive cough | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> (dd-mm-yyyy)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 3.1.3  | <b>If 'Symptoms' is equal to 'Vomiting/nausea' answer this question:</b><br>Begin of vomiting/nausea   | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> (dd-mm-yyyy)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 3.1.4  | <b>If 'Symptoms' is equal to 'Diarrhea' answer this question:</b><br>Begin of diarrhea                 | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> (dd-mm-yyyy)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 3.1.5  | <b>If 'Symptoms' is equal to 'Limb pain' answer this question:</b><br>Begin of limb pain               | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> (dd-mm-yyyy)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 3.1.6  | <b>If 'Symptoms' is equal to 'Chest pain' answer this question:</b><br>Begin of chest pain             | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> (dd-mm-yyyy)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

|        |                                                                                                                                      |                                                                |              |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|--------------|
| 3.1.7  | <b>If 'Symptoms' is equal to 'Fatigue' answer this question:</b><br>Begin of fatigue                                                 | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> | (dd-mm-yyyy) |
| 3.1.8  | <b>If 'Symptoms' is equal to 'Shortness of breath' answer this question:</b><br>Begin of shortness of breath                         | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> | (dd-mm-yyyy) |
| 3.1.9  | <b>If 'Symptoms' is equal to 'Headache' answer this question:</b><br>Begin of headache                                               | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> | (dd-mm-yyyy) |
| 3.1.10 | <b>If 'Symptoms' is equal to 'Altered consciousness/confusion' answer this question:</b><br>Begin of altered consciousness/confusion | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> | (dd-mm-yyyy) |
| 3.1.11 | <b>If 'Symptoms' is equal to 'Abdominal pain' answer this question:</b><br>Begin of abdominal pain                                   | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> | (dd-mm-yyyy) |
| 3.1.12 | <b>If 'Symptoms' is equal to 'Conjunctivitis' answer this question:</b><br>Begin of conjunctivitis                                   | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> | (dd-mm-yyyy) |
| 3.1.13 | <b>If 'Symptoms' is equal to 'Hemoptysis' answer this question:</b><br>Begin of hemoptysis                                           | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> | (dd-mm-yyyy) |
| 3.1.14 | <b>If 'Symptoms' is equal to 'Skin rash/ulcers' answer this question:</b><br>Begin of skin/rush and ulcers                           | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> | (dd-mm-yyyy) |
| 3.1.15 | <b>If 'Symptoms' is equal to 'Sore throat' answer this question:</b><br>Begin of sore throat                                         | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> | (dd-mm-yyyy) |
| 3.1.16 | <b>If 'Symptoms' is equal to 'Fever' answer this question:</b><br>Begin of fever                                                     | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> | (dd-mm-yyyy) |
| 3.1.17 | <b>If 'Symptoms' is equal to 'Catarrh' answer this question:</b><br>Begin of catarrh                                                 | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> | (dd-mm-yyyy) |
| 3.1.18 | <b>If 'Symptoms' is equal to 'Hoarseness' answer this question:</b><br>Begin of hoarseness                                           | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> | (dd-mm-yyyy) |
| 3.1.19 | <b>If 'Symptoms' is equal to 'Running nose' answer this question:</b><br>Begin of running nose                                       | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> | (dd-mm-yyyy) |
| 3.1.20 | <b>If 'Symptoms' is equal to 'Olfactory loss' answer this question:</b><br>Begin of olfactory loss                                   | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> | (dd-mm-yyyy) |
| 3.1.21 | <b>If 'Symptoms' is equal to 'Ageusia' answer this question:</b><br>Begin of ageusia                                                 | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> | (dd-mm-yyyy) |
| 3.1.22 | <b>If 'Symptoms' is equal to 'Lymphadenopathy' answer this question:</b><br>Begin of lymphadenopathy                                 | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> | (dd-mm-yyyy) |

3.1.23

**If 'Symptoms' is equal to 'Hemorrhages' answer this question:**

Begin of hemorrhages

|  |  |  |
|--|--|--|
|  |  |  |
|--|--|--|

 (dd-mm-yyyy)

## 4. Admission - Diagnosis and medical history

| Number | Question                                                                                                                            | Answers                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 4.1    | Admission diagnosis                                                                                                                 | <input type="radio"/> COVID-19<br><input type="radio"/> Cardiogenic Shock<br><input type="radio"/> ARDS<br><input type="radio"/> Pneumonia<br><input type="radio"/> Sepsis<br><input type="radio"/> Myocardial infarction<br><input type="radio"/> Other                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 4.1.1  | <b>If 'Admission diagnosis' is equal to 'Other' answer this question:</b><br>What other primary diagnosis?                          | <input type="text"/>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 4.2    | Concurrent diagnosis                                                                                                                | <input type="checkbox"/> heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF)<br><input type="checkbox"/> heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF)<br><input type="checkbox"/> other chronic cardiac conditions<br><input type="checkbox"/> chronic renal disease<br><input type="checkbox"/> COPD<br><input type="checkbox"/> asthma<br><input type="checkbox"/> other pulmonary disease<br><input type="checkbox"/> chronic liver disease<br><input type="checkbox"/> hematological disease<br><input type="checkbox"/> tumor disease<br><input type="checkbox"/> AIDS/HIV<br><input type="checkbox"/> rheumatic disease<br><input type="checkbox"/> dementia<br><input type="checkbox"/> atrial fibrillation<br><input type="checkbox"/> coronary artery disease<br><input type="checkbox"/> PAVK<br><input type="checkbox"/> allergies<br><input type="checkbox"/> other concurrent diagnosis |
| 4.2.1  | <b>If 'Concurrent diagnosis' is equal to 'other concurrent diagnosis' answer this question:</b><br>What other concurrent diagnosis? | <input type="text"/>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

## 5. Admission - Medication at admission

| Number | Question                | Answers |
|--------|-------------------------|---------|
| 5.1    | Medication at admission |         |

## 6. Admission - Cardiovascular risk factors

| Number | Question                                                                                                | Answers                                                                                                                              |
|--------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 6.1    | Family history of cardiovascular disease                                                                | <input type="radio"/> No<br><input type="radio"/> Yes<br><input type="radio"/> Unknown                                               |
| 6.2    | History of diabetes                                                                                     | <input type="radio"/> No<br><input type="radio"/> Yes<br><input type="radio"/> Unknown                                               |
| 6.3    | History of smoking                                                                                      | <input type="radio"/> No<br><input type="radio"/> Yes, former<br><input type="radio"/> Yes, current<br><input type="radio"/> Unknown |
| 6.3.1  | <b>If 'History of smoking' is equal to 'Yes, current' answer this question:</b><br>Year smoking started | <input type="text"/> (yyyy)                                                                                                          |
| 6.3.2  | <b>If 'History of smoking' is not equal to 'No' answer this question:</b><br>Packyears                  | <input type="text"/> packyears                                                                                                       |
| 6.4    | History of arterial hypertension                                                                        | <input type="radio"/> No<br><input type="radio"/> Yes<br><input type="radio"/> Unknown                                               |
| 6.5    | History of dyslipidemia                                                                                 | <input type="radio"/> No<br><input type="radio"/> Yes<br><input type="radio"/> Unknown                                               |
| 6.6    | Adipositas                                                                                              | <input type="radio"/> No<br><input type="radio"/> Yes<br><input type="radio"/> Unknown                                               |

## 7. Admission - Vital signs at admission

| Number | Question    | Answers |
|--------|-------------|---------|
| 7.1    | Vital signs |         |

## 8. Admission - Laboratory

| Number | Question   | Answers |
|--------|------------|---------|
| 8.1    | Laboratory |         |



## 9. Examination reports - Microbiology

| Number      | Question                                                                                          | Answers                                                                                                                      |
|-------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|             | Please add the most important pathogens.                                                          |                                                                                                                              |
| 9.1         | Co-/Superinfection                                                                                | <input type="radio"/> Bacterial<br><input type="radio"/> Viral<br><input type="radio"/> Fungal<br><input type="radio"/> None |
| 9.1.1       | <i>If 'Co-/Superinfection' is not equal to 'None' answer this question:</i><br>pathogen           | <input type="text"/>                                                                                                         |
| 9.1.2       | <i>If 'Co-/Superinfection' is not equal to 'None' answer this question:</i><br>Co-/Superinfection | <input type="radio"/> Bacterial<br><input type="radio"/> Viral<br><input type="radio"/> Fungal<br><input type="radio"/> None |
| 9.1.2.1     | <i>If 'Co-/Superinfection' is not equal to 'None' answer this question:</i><br>pathogen           | <input type="text"/>                                                                                                         |
| 9.1.2.2     | <i>If 'Co-/Superinfection' is not equal to 'None' answer this question:</i><br>Co-/Superinfection | <input type="radio"/> Bacterial<br><input type="radio"/> Viral<br><input type="radio"/> Fungal<br><input type="radio"/> None |
| 9.1.2.2.1   | <i>If 'Co-/Superinfection' is not equal to 'None' answer this question:</i><br>pathogen           | <input type="text"/>                                                                                                         |
| 9.1.2.2.2   | <i>If 'Co-/Superinfection' is not equal to 'None' answer this question:</i><br>Co-/Superinfection | <input type="radio"/> Bacterial<br><input type="radio"/> Viral<br><input type="radio"/> Fungal<br><input type="radio"/> None |
| 9.1.2.2.2.1 | <i>If 'Co-/Superinfection' is not equal to 'None' answer this question:</i><br>pathogen           | <input type="text"/>                                                                                                         |

## 10. Examination reports - Pulmonary imaging

| Number | Question                                                                                        | Answers                                                          |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
|        | In case of more than one examination per condition, chose most significant results.             |                                                                  |
| 10.1   | CT thorax                                                                                       | <input type="radio"/> yes<br><input type="radio"/> no            |
| 10.1.1 | <i>If 'CT thorax' is equal to 'yes' answer this question:</i><br>Ground-glass opacity?          | <input type="radio"/> quoted<br><input type="radio"/> not quoted |
| 10.1.2 | <i>If 'CT thorax' is equal to 'yes' answer this question:</i><br>Full CT thorax report          | <div></div>                                                      |
| 10.1.3 | <i>If 'CT thorax' is equal to 'yes' answer this question:</i><br>CT thorax upload               |                                                                  |
| 10.2   | Chest x-ray                                                                                     | <input type="radio"/> yes<br><input type="radio"/> no            |
| 10.2.1 | <i>If 'Chest x-ray' is equal to 'yes' answer this question:</i><br>Chest x-ray report           | <div></div>                                                      |
| 10.2.2 | <i>If 'Chest x-ray' is equal to 'yes' answer this question:</i><br>Chest x-ray upload           |                                                                  |
| 10.3   | Chest sonography                                                                                | <input type="radio"/> yes<br><input type="radio"/> no            |
| 10.3.1 | <i>If 'Chest sonography' is equal to 'yes' answer this question:</i><br>Chest sonography report | <div></div>                                                      |
| 10.3.2 | <i>If 'Chest sonography' is equal to 'yes' answer this question:</i><br>Chest sonography upload |                                                                  |

## 11. Examination reports - Cardiac imaging

| Number   | Question                                                                                                                        | Answers                                                                                |
|----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
|          | In case of more than one examination per condition, chose most significant results.                                             |                                                                                        |
| 11.1     | Echocardiography                                                                                                                | <input type="radio"/> yes<br><input type="radio"/> no                                  |
| 11.1.1   | <b>If 'Echocardiography' is equal to 'yes' answer this question:</b><br>Ejection fraction                                       | <input type="text"/> %                                                                 |
| 11.1.2   | <b>If 'Echocardiography' is equal to 'yes' answer this question:</b><br>Diastolic dysfunction?                                  | <input type="radio"/> No<br><input type="radio"/> Yes<br><input type="radio"/> Unknown |
| 11.1.3   | <b>If 'Echocardiography' is equal to 'yes' answer this question:</b><br>Echocardiography report                                 | <input type="text"/>                                                                   |
| 11.1.4   | <b>If 'Echocardiography' is equal to 'yes' answer this question:</b><br>Echocardiography upload                                 |                                                                                        |
| 11.2     | Coronary angiography                                                                                                            | <input type="radio"/> yes<br><input type="radio"/> no                                  |
| 11.2.1   | <b>If 'Coronary angiography' is equal to 'yes' answer this question:</b><br>Coronary artery disease?                            | <input type="radio"/> No<br><input type="radio"/> Yes<br><input type="radio"/> Unknown |
| 11.2.1.1 | <b>If 'Coronary artery disease?' is equal to 'Yes' answer this question:</b><br>Percutaneous transluminal coronary angioplasty? | <input type="radio"/> No<br><input type="radio"/> Yes<br><input type="radio"/> Unknown |
| 11.2.2   | <b>If 'Coronary angiography' is equal to 'yes' answer this question:</b><br>Coronary angiography report                         | <input type="text"/>                                                                   |
| 11.2.3   | <b>If 'Coronary angiography' is equal to 'yes' answer this question:</b><br>Coronary angiography upload                         |                                                                                        |

11.3 Cardiac MRI

☐ yes  
☐ no

11.3.1 *If 'Cardiac MRI' is equal to 'yes' answer this question:*  
Cardiac MRI report



11.3.2 *If 'Cardiac MRI' is equal to 'yes' answer this question:*  
MRT upload

## 12. Intensive Care Medicine - General information

| Number | Question                                                                                                                                                                                                                          | Answers                                                                                |
|--------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| 12.1   | Has the patient been admitted to the ICU?<br><i>Notice shown if field's value is equal to No: 'Please complete the "drug therapy" form, even when your patient was not admitted to the ICU!'</i>                                  | <input type="radio"/> Yes<br><input type="radio"/> No<br><input type="radio"/> Unknown |
| 12.1.1 | <b>If 'Has the patient been admitted to the ICU?' is equal to 'Yes' answer this question:</b><br>Date of first admission to ICU<br><i>Warning shown if field's value is larger than NOW: 'This date cannot be in the future.'</i> | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> (dd-mm-yyyy)            |
| 12.1.2 | <b>If 'Has the patient been admitted to the ICU?' is equal to 'Yes' answer this question:</b><br>Date of last discharge from ICU                                                                                                  | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> (dd-mm-yyyy)            |
| 12.1.3 | <b>If 'Has the patient been admitted to the ICU?' is equal to 'Yes' answer this question:</b><br>Length of ICU stay                                                                                                               |                                                                                        |

## 13. Intensive Care Medicine - Laboratory

| Number | Question                                                                                                    | Answers |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| 13.1   | <i>If 'Has the patient been admitted to the ICU?' is equal to 'Yes' answer this question:</i><br>Laboratory |         |

## 14. Intensive Care Medicine - Ventilation parameters

| Number   | Question                                                                                                      | Answers                                                                                                                                                                                                 |
|----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 14.1     | <b>If 'Has the patient been admitted to the ICU?' is equal to 'Yes' answer this question:</b><br>Ventilation  | <input type="checkbox"/> spontaneously<br><input type="checkbox"/> nasal high-flow oxygen therapy<br><input type="checkbox"/> non-invasive ventilation<br><input type="checkbox"/> invasive ventilation |
| 14.1.1   | <b>If 'Ventilation' is equal to 'invasive ventilation' answer this question:</b><br>Ventilation mode          | <input type="checkbox"/> Volume controlled ventilation<br><input type="checkbox"/> Pressure controlled ventilation<br><input type="checkbox"/> Unknown                                                  |
| 14.1.2   | <b>If 'Ventilation' is equal to 'invasive ventilation' answer this question:</b><br>Tracheotomy               | <input type="radio"/> No<br><input type="radio"/> Yes<br><input type="radio"/> Unknown                                                                                                                  |
| 14.1.3   | <b>If 'Ventilation' is equal to 'invasive ventilation' answer this question:</b><br>Prone position            | <input type="radio"/> yes<br><input type="radio"/> no                                                                                                                                                   |
| 14.1.3.1 | <b>If 'Prone position' is equal to 'yes' answer this question:</b><br>Total time of prone position            | <input type="text"/> hours                                                                                                                                                                              |
| 14.1.4   | <b>If 'Ventilation' is equal to 'invasive ventilation' answer this question:</b><br>Maximum PEEP              | <input type="text"/> mbar                                                                                                                                                                               |
| 14.1.5   | <b>If 'Ventilation' is equal to 'invasive ventilation' answer this question:</b><br>Maximum P <sub>insp</sub> | <input type="text"/> mbar                                                                                                                                                                               |
| 14.1.6   | <b>If 'Ventilation' is not equal to 'spontaneously' answer this question:</b><br>Maximum FiO <sub>2</sub>     | <input type="text"/> %                                                                                                                                                                                  |
| 14.1.7   | <b>If 'Ventilation' is equal to 'nasal high-flow oxygen therapy' answer this question:</b><br>Maximum Flow    | <input type="text"/> L/min                                                                                                                                                                              |
| 14.1.8   | <b>If 'Ventilation' is equal to 'invasive ventilation' answer this question:</b><br>Maximum Respiratory Rate  | <input type="text"/> breaths/min                                                                                                                                                                        |
| 14.1.9   | <b>If 'Ventilation' is equal to 'invasive ventilation' answer this question:</b><br>Special ventilation       | <input type="checkbox"/> inhalative nitric oxide<br><input type="checkbox"/> inhalative iloprost                                                                                                        |

## 15. Intensive Care Medicine - ECLS parameters

| Number | Question                                                                                              | Answers                                                                                                                                                                                     |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 15.1   | <b>If 'Has the patient been admitted to the ICU?' is equal to 'Yes' answer this question:</b><br>ECLS | <input type="radio"/> yes<br><input type="radio"/> no                                                                                                                                       |
| 15.1.1 | <b>If 'ECLS' is equal to 'yes' answer this question:</b><br>Type of ECLS                              | <input type="checkbox"/> vvECMO<br><input type="checkbox"/> vaECMO<br><input type="checkbox"/> triple cannulation ECMO<br><input type="checkbox"/> Impella<br><input type="checkbox"/> IABP |
| 15.1.2 | <b>If 'ECLS' is equal to 'yes' answer this question:</b><br>Start of ECLS therapy                     | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> (dd-mm-yyyy)                                                                                                                 |
| 15.1.3 | <b>If 'ECLS' is equal to 'yes' answer this question:</b><br>End of ECLS therapy                       | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> (dd-mm-yyyy)                                                                                                                 |
| 15.1.4 | <b>If 'ECLS' is equal to 'yes' answer this question:</b><br>Length of ECLS therapy                    |                                                                                                                                                                                             |



## 16. Intensive Care Medicine - Dialysis parameters

| Number | Question                                                                                                                 | Answers                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 16.1   | <b>If 'Has the patient been admitted to the ICU?' is equal to 'Yes' answer this question:</b><br>Dialysis/Hemofiltration | <input type="radio"/> Yes<br><input type="radio"/> No<br><input type="radio"/> Pre-existing dialysis therapy                                                                                                                                                                                                              |
| 16.1.1 | <b>If 'Dialysis/Hemofiltration' is equal to 'Yes' answer this question:</b><br>Type of dialysis/hemofiltration           | <input type="checkbox"/> Hemodialysis<br><input type="checkbox"/> Peritoneal dialysis<br><input type="checkbox"/> Immunadsorption<br><input type="checkbox"/> Plasmapheresis<br><input type="checkbox"/> Seraph<br><input type="checkbox"/> Cytosorb<br><input type="checkbox"/> EMIC-2<br><input type="checkbox"/> Other |
| 16.1.2 | <b>If 'Dialysis/Hemofiltration' is equal to 'Yes' answer this question:</b><br>Start of dialysis/hemofiltration          | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> (dd-mm-yyyy)                                                                                                                                                                                                                                               |
| 16.1.3 | <b>If 'Dialysis/Hemofiltration' is equal to 'Yes' answer this question:</b><br>End of dialysis/hemofiltration            | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> (dd-mm-yyyy)                                                                                                                                                                                                                                               |
| 16.1.4 | <b>If 'Dialysis/Hemofiltration' is equal to 'Yes' answer this question:</b><br>Length of dialysis/hemofiltration therapy |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |

## 17. Intensive Care Medicine - Drug therapy

| Number                                                                             | Question                                                                                                              | Answers                                                                                |
|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| Please complete this form, even when the patient has not been admitted to the ICU! |                                                                                                                       |                                                                                        |
| 17.1                                                                               | Prednisolone/Hydrocortisone                                                                                           | <input type="radio"/> No<br><input type="radio"/> Yes<br><input type="radio"/> Unknown |
| 17.2                                                                               | Dexamethason                                                                                                          | <input type="radio"/> No<br><input type="radio"/> Yes<br><input type="radio"/> Unknown |
| 17.3                                                                               | <b><i>If 'Has the patient been admitted to the ICU?' is equal to 'Yes' answer this question:</i></b><br>Levosimendan  | <input type="radio"/> No<br><input type="radio"/> Yes<br><input type="radio"/> Unknown |
| Vasopressors                                                                       |                                                                                                                       |                                                                                        |
| 17.4                                                                               | <b><i>If 'Has the patient been admitted to the ICU?' is equal to 'Yes' answer this question:</i></b><br>Noradrenaline | <input type="radio"/> No<br><input type="radio"/> Yes<br><input type="radio"/> Unknown |
| 17.5                                                                               | <b><i>If 'Has the patient been admitted to the ICU?' is equal to 'Yes' answer this question:</i></b><br>Suprarenine   | <input type="radio"/> No<br><input type="radio"/> Yes<br><input type="radio"/> Unknown |
| 17.6                                                                               | <b><i>If 'Has the patient been admitted to the ICU?' is equal to 'Yes' answer this question:</i></b><br>Dobutamine    | <input type="radio"/> No<br><input type="radio"/> Yes<br><input type="radio"/> Unknown |
| 17.7                                                                               | <b><i>If 'Has the patient been admitted to the ICU?' is equal to 'Yes' answer this question:</i></b><br>Dopamine      | <input type="radio"/> No<br><input type="radio"/> Yes<br><input type="radio"/> Unknown |
| Repurposed antiviral therapy                                                       |                                                                                                                       |                                                                                        |
| 17.8                                                                               | Hydroxychloroquine                                                                                                    | <input type="radio"/> No<br><input type="radio"/> Yes<br><input type="radio"/> Unknown |
| 17.9                                                                               | Chloroquine                                                                                                           | <input type="radio"/> No<br><input type="radio"/> Yes<br><input type="radio"/> Unknown |

|        |                     |                                                                                        |
|--------|---------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| 17.10  | Remdesivir          | <input type="radio"/> No<br><input type="radio"/> Yes<br><input type="radio"/> Unknown |
| 17.11  | Lopinavir/Ritonavir | <input type="radio"/> No<br><input type="radio"/> Yes<br><input type="radio"/> Unknown |
| 17.12  | Baricitinib         | <input type="radio"/> No<br><input type="radio"/> Yes<br><input type="radio"/> Unknown |
| Others |                     |                                                                                        |
| 17.13  | Zinc                | <input type="radio"/> No<br><input type="radio"/> Yes<br><input type="radio"/> Unknown |
| 17.14  | Vitamine D          | <input type="radio"/> No<br><input type="radio"/> Yes<br><input type="radio"/> Unknown |

## 18. Adverse Events/Serious Adverse events - Adverse Events/Serious Adverse Events

| Number | Question                              | Answers                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|--------|---------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 18.1   | Adverse events/Serious adverse events | <input type="checkbox"/> bacterial pneumonia<br><input type="checkbox"/> pneumothorax<br><input type="checkbox"/> pleural effusion<br><input type="checkbox"/> bronchiolitis<br><input type="checkbox"/> heart failure<br><input type="checkbox"/> endocarditis/myocarditis/pericarditis<br><input type="checkbox"/> arrhythmia<br><input type="checkbox"/> cardial ischemia<br><input type="checkbox"/> cardiac arrest<br><input type="checkbox"/> meningitis<br><input type="checkbox"/> stroke<br><input type="checkbox"/> seizure<br><input type="checkbox"/> DIC<br><input type="checkbox"/> anemia<br><input type="checkbox"/> rhabdomyolysis<br><input type="checkbox"/> acute renal failure<br><input type="checkbox"/> GI bleeding<br><input type="checkbox"/> hepatic failure<br><input type="checkbox"/> intracranial bleeding<br><input type="checkbox"/> other thrombembolic event<br><input type="checkbox"/> none |

## 19. Discharge - Outcome

| Number | Question                                                                                                                            | Answers                                                                                                                                                                                                                      |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 19.1   | Outcome                                                                                                                             | <input type="checkbox"/> discharged alive<br><input type="checkbox"/> hospitalized<br><input type="checkbox"/> transfer to other facility<br><input type="checkbox"/> death<br><input type="checkbox"/> palliative discharge |
| 19.1.1 | <b>If 'Outcome' is not equal to 'hospitalized' answer this question:</b><br>Discharge date                                          | <div> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> </div> (dd-mm-yyyy)                                                                                                                                     |
| 19.1.2 | <b>If 'Outcome' is not equal to 'hospitalized' answer this question:</b><br>Length of hospital stay                                 |                                                                                                                                                                                                                              |
| 19.1.3 | <b>If 'Outcome' is not equal to 'death' answer this question:</b><br>Hemodialysis/LTOT at outcome                                   | <input type="checkbox"/> hemodialysis<br><input type="checkbox"/> LTOT<br><input type="checkbox"/> other<br><input type="checkbox"/> none                                                                                    |
| 19.1.4 | <b>If 'Outcome' is equal to 'discharged alive' answer this question:</b><br>Ability to self-care at discharge versus before illness | <input type="radio"/> same as before illness<br><input type="radio"/> worse<br><input type="radio"/> better<br><input type="radio"/> unknown                                                                                 |

## 20. Discharge - Laboratory

| Number | Question   | Answers |
|--------|------------|---------|
| 20.1   | Laboratory |         |

## 21. Discharge - Medication

| Number | Question               | Answers |
|--------|------------------------|---------|
| 21.1   | Mediation at discharge |         |

14.03.23, 10:59

Reports of COVID-19 HOsitalized patients RegisTry (COHORT)

Reports of COVID-19  
HOsitalized patients  
RegisTry (COHORT) - version 84.11



*Printed on 14-03-2023 10:58:31 by Fabian Seebauer*



# Repeating Data 'Laboratory results'

## Form Laboratory

| Number             | Question             | Answers                                                                     |
|--------------------|----------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| 1.1                | Date of blood sample | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> (dd-mm-yyyy) |
| Clinical Chemistry |                      |                                                                             |
| 1.2                | Sodium               | <input type="text"/> mmol/l                                                 |
| 1.3                | Potassium            | <input type="text"/> mmol/l                                                 |
| 1.4                | Blood CRP            | <input type="text"/> mg/L                                                   |
| 1.5                | PCT                  | <input type="text"/> µg/l                                                   |
| 1.6                | Bilirubin            | <input type="text"/> µmol/l                                                 |
| 1.7                | ASAT                 | <input type="text"/> µkat/l                                                 |
| 1.8                | ALAT                 | <input type="text"/> µkat/l                                                 |
| 1.9                | LDH                  | <input type="text"/> µkat/l                                                 |
| 1.10               | CK                   | <input type="text"/> µkat/l                                                 |
| 1.11               | CK-MB                | <input type="text"/> µkat/l                                                 |
| 1.12               | hsTroponin T         | <input type="text"/> ng/l                                                   |
| 1.13               | Myoglobin            | <input type="text"/> µg/l                                                   |
| 1.14               | NT-proBNP            | <input type="text"/> pg/mL                                                  |
| 1.15               | Blood creatinine     | <input type="text"/> umol/l                                                 |
| 1.16               | eGFR                 | <input type="text"/> ml/min                                                 |
| 1.17               | Blood urea           | <input type="text"/> mmol/l                                                 |
| 1.18               | Blood glucose        | <input type="text"/> mmol/L                                                 |
| 1.19               | HbA1c                | <input type="text"/> mmol/mol                                               |
| 1.20               | Cholesterol          | <input type="text"/> mmol/l                                                 |
| 1.21               | LDL                  | <input type="text"/> mmol/l                                                 |
| 1.22               | HDL                  | <input type="text"/> mmol/l                                                 |

14.03.23, 10:59

## Reports of COVID-19 HOspitalized patients RegisTry (COHORT)

|                    |                              |                                                                                                   |                     |
|--------------------|------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| 1.23               | Triglyceride                 | <input type="text"/>                                                                              | mmol/l              |
| 1.24               | Interleukin-6                | <input type="text"/>                                                                              | pg/ml               |
| 1.25               | Interleukin -1               | <input type="text"/>                                                                              |                     |
| Hematology         |                              |                                                                                                   |                     |
| 1.26               | Haemoglobin concentration    | <input type="text"/>                                                                              | mmol/l              |
| 1.27               | Hematocrit value             | <input type="text"/>                                                                              | l/l                 |
| 1.28               | Blood red blood cell count   | <input type="text"/>                                                                              | Tpt/l               |
| 1.29               | MCV                          | <input type="text"/>                                                                              | fl                  |
| 1.30               | MCH                          | <input type="text"/>                                                                              | fmol                |
| 1.31               | MCHC                         | <input type="text"/>                                                                              | mmol/l              |
| 1.32               | Blood white blood cell count | <input type="text"/>                                                                              | *10 <sup>9</sup> /L |
| 1.33               | Neutrophile Granulocytes     | <input type="text"/>                                                                              |                     |
| 1.34               | Eosinophile Granulocytes     | <input type="text"/>                                                                              |                     |
| 1.35               | Monocytes                    | <input type="text"/>                                                                              |                     |
| 1.36               | Basophile Granulocytes       | <input type="text"/>                                                                              |                     |
| 1.37               | Lymphocytes                  | <input type="text"/>                                                                              |                     |
| 1.38               | Blood trombocyte count       | <input type="text"/>                                                                              | *10 <sup>9</sup> /L |
| Coagulation        |                              |                                                                                                   |                     |
| 1.39               | INR                          | <input type="text"/>                                                                              |                     |
| 1.40               | PTT                          | <input type="text"/>                                                                              | Sec                 |
| 1.41               | Quick                        | <input type="text"/>                                                                              | %                   |
| 1.42               | D-Dimer                      | <input type="text"/>                                                                              | µg/mlFEU            |
| Blood Gas Analysis |                              |                                                                                                   |                     |
| 1.43               | BGA Type                     | <input type="radio"/> Arterial<br><input type="radio"/> Venous<br><input type="radio"/> Capillary |                     |
| 1.44               | pH                           | <input type="text"/>                                                                              |                     |

14.03.23, 10:59

Reports of COVID-19 Hospitalized patients Registry (COHORT)

|      |                  |                      |        |
|------|------------------|----------------------|--------|
| 1.45 | pO <sub>2</sub>  | <input type="text"/> | kPa    |
| 1.46 | pCO <sub>2</sub> | <input type="text"/> | kPa    |
| 1.47 | Base Excess      | <input type="text"/> | mmol/L |

# Repeating Data 'Medication'

## Form Medication

| Number | Question | Answers                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|--------|----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1.1    | Class    | <input type="radio"/> ACE inhibitor (ACEi)<br><input type="radio"/> Angiotensin receptor blocker (ARB)<br><input type="radio"/> Loop diuretics<br><input type="radio"/> Anti-aldosterone diuretics<br><input type="radio"/> Thiazide diuretics<br><input type="radio"/> Other diuretics<br><input type="radio"/> Lipid lowering drugs<br><input type="radio"/> Anti-platelets<br><input type="radio"/> Anti-coagulants<br><input type="radio"/> Prednisolone (oral administration)<br><input type="radio"/> Methylprednisolone (IV pulse therapy)<br><input type="radio"/> Cyclophosphamide<br><input type="radio"/> Cyclosporin A<br><input type="radio"/> Tacrolimus<br><input type="radio"/> Mycophenolate Mofetil (MMF)<br><input type="radio"/> Azathioprine<br><input type="radio"/> Chloorambucil<br><input type="radio"/> Rituximab<br><input type="radio"/> Oral anti-diabetics<br><input type="radio"/> Insulin s.c.<br><input type="radio"/> Anti-Blyss (belumimab)<br><input type="radio"/> ACTH<br><input type="radio"/> Ofatumumab<br><input type="radio"/> NSAID<br><input type="radio"/> Eculizumab<br><input type="radio"/> Bortezomib<br><input type="radio"/> Daratumumab<br><input type="radio"/> IVIG<br><input type="radio"/> Electrolyte supplements<br><input type="radio"/> Other antihypertensives<br><input type="radio"/> Proton pump inhibitors (PPIs)<br><input type="radio"/> Antiviral drugs<br><input type="radio"/> Antibiotics<br><input type="radio"/> Chloroquine<br><input type="radio"/> Dexamethasone<br><input type="radio"/> Zinc<br><input type="radio"/> Vitamine D<br><input type="radio"/> Antipsychotics<br><input type="radio"/> Other medication |

|     |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-----|-------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1.2 | Name  | <input type="text"/>                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 1.3 | Dose  | <input type="text"/>                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 1.4 | Units | <input type="radio"/> Unknown<br><input type="radio"/> ug/day<br><input type="radio"/> mg/day<br><input type="radio"/> g/day<br><input type="radio"/> ug/week<br><input type="radio"/> mg/week<br><input type="radio"/> g/week<br><input type="radio"/> I.E./day<br><input type="radio"/> I.E./week |

## Repeating Data 'Vital signs'

### Form Vital signs

| Number | Question                     | Answers                                                                                                                            |
|--------|------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1.1    | Date and time of measurement | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> (dd-mm-yyyy)<br><input type="text"/> : <input type="text"/> (hh:mm) |
| 1.2    | Systolic pressure            | <input type="text"/> mmHg                                                                                                          |
| 1.3    | Diastolic pressure           | <input type="text"/> mmHg                                                                                                          |
| 1.4    | Heart Rate                   | <input type="text"/> bpm                                                                                                           |
| 1.5    | Respiratory Rate             | <input type="text"/> breaths/min                                                                                                   |
| 1.6    | Body temperature             | <input type="text"/> °C                                                                                                            |
| 1.7    | SpO2                         | <input type="text"/> %                                                                                                             |

## Antragsformular

zur Beurteilung eines Forschungsvorhabens am Menschen durch die Ethik-Kommission  
der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg  
(Forschungsvorhaben, die nicht dem Arzneimittel- oder dem Medizinproduktegesetz unterliegen)

### I. Allgemeine Angaben

1. Datum der Antragstellung: 16.03.2020

2. Name und Kontaktdaten der Antragstellerin / des Antragstellers:

|           |                                          |
|-----------|------------------------------------------|
| Name      | Sedding, Prof. Dr. Daniel                |
| Anschrift | Ernst-Grube-Str. 40, 06120 Halle (Saale) |
| Telefon   | 0345/557-2601                            |
| Fax       | 0345/557-2072                            |
| E-Mail    | daniel.sedding@uk-halle.de               |

3. Titel des Vorhabens:

*neu:* Charakterisierung des Virus SARS-CoV-2 sowie des klinischen Verlaufs  
und von Biomarkern in PatientInnen mit Covid-19

*alt:* Charakterisierung von „Immune escape“-Mechanismen des Virus SARS-  
CoV-2 und von Biomarkern in PatientInnen mit Covid-19

Studiennummer:

4. Weitere beteiligte Wissenschaftlerinnen/Wissenschaftler:

Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin III  
Prof. Dr. Daniel Sedding  
Dr. Jochen Dutzmann  
Dr. Sebastian Nuding

Institut für Medizinische Immunologie  
Prof. Dr. Barbara Seliger

Klinische Infektiologie  
Dr. Stefan Moritz

Institut für Molekulare Medizin, Sektion Zellbiologie  
Prof. Dr. Stefan Hüttelmaier

Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin I  
Dr. Stephan Eisenmann

5. Einrichtung, an der das Vorhaben durchgeführt werden soll:  
Universitätsklinikum Halle (Saale)

6. Leiterin/Leiter der Einrichtung:  
Prof. Dr. Daniel Sedding  
Prof. Dr. Barbara Seliger

Dr. Stefan Moritz  
Prof. Dr. Patrick Michl

7. Handelt es sich um eine retrospektive Studie? ☐ ja ☒ nein  
Handelt es sich um eine prospektive Studie? ☒ ja ☐ nein
8. Wurde das Projekt biometrisch beraten? ☐ ja ☒ nein
- 9a. Handelt es sich um eine multizentrische Studie? ☒ ja ☐ nein
- 9b. (ggf.) Leiterin/Leiter der multizentrischen Studie:  
Prof. Dr. Sascha David, Medizinische Hochschule Hannover (Teilprojekt)
- 9c. (ggf.) erstberatende Ethik-Kommission (deren Votum bitte beifügen):  
entfällt
10. Kostenträger:  
☐ kommerzieller Mittelgeber (bitte nennen):  
  
☒ öffentliche Förderung / sonstiger Mittelgeber (bitte nennen): Bundesministerium für Bildung und Forschung (beantragt)  
  
☒ Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

| Rechnungsempfänger (sofern kommerzieller Kostenträger vorhanden) |  |
|------------------------------------------------------------------|--|
| Name                                                             |  |
| Anschrift                                                        |  |
| Telefon                                                          |  |
| Fax                                                              |  |
| E-Mail                                                           |  |

## II. Hinweise, Erklärungen und Unterschriften

1. Dem Antragsformular sind folgende Unterlagen beizufügen:
- ausführliches Studienprotokoll, unterschrieben von der Antragstellerin / von dem Antragsteller und ggf. von der beratenden Biometrikerin / von dem beratenden Biometriker
  - Probanden-/Patienteninformation
  - Einwilligungserklärung
  - ggf. Versicherungsnachweis(e)
  - Befund- und Dokumentationsbögen (CRF)
  - ggf. Fragebögen
  - ggf. Votum der erstberatenden Ethik-Kommission (bei multizentrischen Studien)

- ggf. bei Studien, die bereits von einer Ethik-Kommission beraten worden sind, an hallesche Gegebenheiten (Briefkopf der hiesigen Einrichtung, hiesige Ansprechpartner usw.) angepasste Patienten-/Probandeninformation und Einwilligungserklärung
- Rekrutierungsmaterial
- bei Anträgen aus Einrichtungen der Universitätsmedizin Halle ohne kommerziellen Kostenträger: Formular zur innerbetrieblichen Leistungsverrechnung
- bei Anträgen mit kommerziellen Mittelgeber: Vertrag mit dem kommerziellen Mittelgeber, einschließlich Vollkostenkalkulation
- unterschriebene Erklärung der Kenntnisnahme der Hinweise zur Datenverarbeitung (siehe Anhang 1 zum Antragsformular)

Alle Unterlagen sind in Papierform (einfach) **und** in elektronischer Form (CD-ROM oder E-Mail, für jedes Dokument eine Datei im Word-Format [docx] oder als PDF) einzureichen.

## 2. Hinweis zur Registrierungspflicht

Die Ethik-Kommission weist ausdrücklich darauf hin, dass Forschungsvorhaben am Menschen gemäß der revidierten Deklaration von Helsinki (Fortaleza 2013) vor Einschluss des ersten Probanden/Patienten in einer öffentlich zugänglichen Datenbank zu registrieren sind. In Deutschland besteht das Deutsche Register Klinische Studien ([www.drks.de](http://www.drks.de)).

## 3. Erklärung der Antragstellerin / des Antragstellers:

Ich weiß, dass auch bei einer positiven Beurteilung des Vorhabens durch die Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg die ärztliche und juristische Verantwortung für die Durchführung des Projektes uneingeschränkt bei mir als Studienleiter/in verbleibt.

.....  
Datum / Unterschrift der Antragstellerin / des Antragstellers

## 4. Erklärung der Einrichtungsleiterin / des Einrichtungsleiters:

Ich habe das Forschungsvorhaben zur Kenntnis genommen und bin mit dessen Durchführung in der von mir geleiteten Einrichtung einverstanden.

.....  
Datum / Unterschrift der Einrichtungsleiterin / des Einrichtungsleiters

## 5. Liste der beigefügten Unterlagen (mit Versionsnummern und Versionsdaten)

Studienprotokoll v1 vom 16.03.2020  
Innerbetriebliche Leistungsverrechnung  
Einwilligung v1 vom 16.03.2020  
Patientenaufklärung v1 vom 16.03.2020  
Probandenaufklärung v1 vom 16.03.2020



**Anhang 4: Votum der Ethik-Kommission vom 26.03.2020 zum Ethikantrag 2020-039, Medizinische Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg**



MARTIN-LUTHER-UNIVERSITÄT  
HALLE - WITTENBERG

Medizinische Fakultät  
Ethik-Kommission

Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, 06097 Halle (Saale)

Herrn Prof. Dr. D. Sedding  
Universitätsklinik und Poliklinik  
für Innere Medizin III  
Universitätsklinikum Halle (Saale)  
Ernst-Grube-Straße 40  
06120 Halle

Ihre Zeichen

Ihr Schreiben vom

Unsere Zeichen

Datum

st-bü

26.03.2020

Postanschrift:  
06097 Halle (Saale)

**Bearbeitungs-Nummer: 2020-039**

**Titel der Studie: Charakterisierung von "Immune escape"-Mechanismen des Virus SARS-CoV-2 und von Biomarkern in PatientInnen mit Covid-19**

Hausanschrift:  
Magdeburger Straße 16  
06112 Halle (Saale)

Geschäftsstelle:  
Tel. 0345 557-4476  
Fax 0345 557-4477  
E-Mail [ethik-kommission@uk-halle.de](mailto:ethik-kommission@uk-halle.de)  
Internet: [www.medizin.uni-halle.de/](http://www.medizin.uni-halle.de/)

Sehr geehrter Herr Professor Sedding,

mit Schreiben vom 24.03.2020 zur oben genannten Studie haben Sie ausführlich zum Votum der Ethik-Kommission vom 20.03.2020 Stellung genommen sowie folgende Unterlagen übersandt:

Bankverbindung:  
Deutsche Bundesbank,  
Filiale Magdeburg  
IBAN: DE37810000000000001530  
BIC: MARKDEF1810

Steuernummer: 111/144/02550  
(Finanzamt Halle-Nord)

- Studienprotokoll Version 2.0 vom 23.03.2020 (mit Markierung der Änderungen),
- Patienteninformation Version 2.0 vom 23.03.2020 (mit Markierung der Änderungen),
- Einwilligungserklärung Version 2.0 vom 23.03.2020 (mit Markierung der Änderungen),
- Information für Betreuer und Bevollmächtigte von nicht einwilligungsfähigen Patienten Version 1.0 vom 23.03.2020,
- Einwilligungserklärung für Bevollmächtigte/Betreuer Version 1.0 vom 23.03.2020,
- Probandeninformation Version 2.0 vom 23.03.2020 (mit Markierung der Änderungen).

Die Auflagen des Votums der Ethik-Kommission vom 20.03.2020 sind erfüllt. Ich kann Ihnen bestätigen, dass seitens der Kommission keine ethischen Bedenken gegen die Durchführung der Studie bestehen:

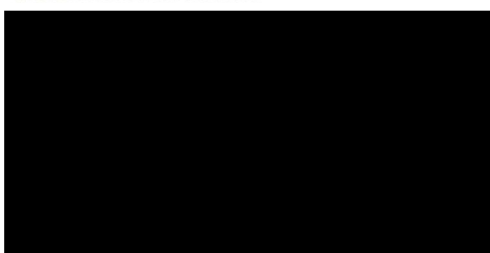
Die Ethik-Kommission gibt der Vollständigkeit halber noch die folgenden Hinweise:

...

1. Auf den Einwilligungserklärungen sollte das Geburtsdatum der Personen (Patient/Proband/Betreuer) aufgenommen werden, um eine sichere Identifizierung zu ermöglichen.
2. Beim Einschluss nichteinwilligungsfähiger Patienten sollten sich die aufklärenden Ärzte den Betreuerausweis bzw. die Vorsorgevollmacht zeigen lassen um sicherzugehen, dass die Gesundheitssorge von der Vollmacht/Betreuung umfasst ist. Bestenfalls sollte eine Kopie der Berechtigung mit der Einwilligungserklärung archiviert werden (und - aber das erscheint selbstverständlich - die Einwilligungsunfähigkeit in der Krankenakte dokumentiert werden).

Gemäß Abschnitt 23 der revidierten Deklaration von Helsinki (2013) bittet die Ethik-Kommission um die Vorlage eines Abschlussberichts oder einer Publikation nach Beendigung des Forschungsvorhabens.

Mit freundlichen Grüßen



Die Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg arbeitet auf der Grundlage deutschen Rechts sowie in Anlehnung an die ICH-GCP-Richtlinien.

Die Ethik-Kommission weist darauf hin, dass die ärztliche und juristische Verantwortung für die Durchführung des Vorhabens unabhängig vom Beratungsergebnis bei den durchführenden Ärzten und Wissenschaftlern verbleibt.

Datenschutzrechtliche Aspekte von Forschungsvorhaben werden durch die Ethikkommission grundsätzlich nur kursorisch geprüft. Dieses Votum / diese Bewertung ersetzt mithin nicht die Konsultation des zuständigen betrieblichen oder behördlichen Datenschutzbeauftragten.

**Anhang 5: Addendum zum Ethikantrag 2020-039 der Ethik-Kommission vom 23.04.2020, Medizinische Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg**



Universitätsklinikum Halle (Saale) | Postfach | 06097 Halle (Saale)

Department für Innere Medizin

**Ethikkommission der  
Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg**  
- im Hause -



Universitätsklinik und Poliklinik  
für Innere Medizin III  
Direktor:  
Prof. Dr. med. D. G. Sedding

| Ihre Zeichen    | Ihr Schreiben vom | Unser Zeichen | Datum      |
|-----------------|-------------------|---------------|------------|
| 2020-039; st-bü |                   |               | 23.04.2020 |

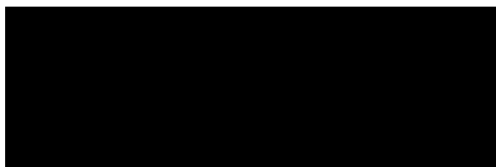
Hausanschrift:  
Ernst-Grube-Str. 40  
06120 Halle  
Telefon +49 345 557-2601/2621  
Telefax +49 345 557-2072  
[direktion-kardiologie@uk-halle.de](mailto:direktion-kardiologie@uk-halle.de)

**Addendum zum Ethikantrag 2020-039**

Sehr geehrte Damen und Herren,

vor dem Hintergrund der wachsenden Größe der Studiengruppe und damit auch der Anzahl an Fragestellungen und der zu erhebenden Items, haben wir uns dazu entschlossen die erhobenen Daten in ausschließlich pseudonymisierter Form in elektronischen Case Report Forms (eCRF) mittels Plattform CastorEDC zu verwalten. Das entsprechend veränderte Protokoll reichen wir Ihnen hiermit ein. Patienten- und Probandeninformation bedürfen aus unserer Sicht keiner Änderung.

Mit freundlichen Grüßen und bestem Dank für Ihre Bemühungen



**Stationen**

Intensivstation 1  
Telefon +49 345 557 2795  
Telefax +49 345 557 2636  
Intensivstation 2  
Telefon +49 345 557-2667  
Telefax +49 345 557-2731  
Station 3  
Telefon +49 345 557-2722  
Telefax +49 345 557-3382  
Station 8  
Telefon +49 345 557-2629  
Telefax +49 345 557-3378  
Kurzliegerstation (IKL)  
Telefon +49 345 557-3047  
Telefax +49 345 557-3026

**Ambulanzen**

Kardiologie  
Telefon +49 345 557-2755  
Telefax +49 345 557-3359

**Arbeitsbereich Angiologie**

Telefon +49 345 557-3355  
Telefax +49 345 557-3352

**Herzkatheterlabor**

Telefon +49 345 557-4939

**Funktionsdiagnostik**

Telefon +49 345 557-2180  
Telefax +49 345 557-2142



Medizinische Fakultät  
der Martin-Luther-Universität  
Halle-Wittenberg



MARTIN-LUTHER-UNIVERSITÄT  
HALLE WITTENBERG

Medizinische Fakultät  
Ethik-Kommission

Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, 06097 Halle (Saale)

Herrn Prof. Dr. D. Sedding  
Universitätsklinik und Poliklinik  
für Innere Medizin III  
Universitätsklinikum Halle (Saale)  
Ernst-Grube-Straße 40  
06120 Halle

Ihre Zeichen

Ihr Schreiben vom

Unsere Zeichen

Datum

st-bü

11.05.2020

Postanschrift:  
06097 Halle (Saale)

**Bearbeitungs-Nummer: 2020-039**

**Titel der Studie: Charakterisierung von "Immune escape"-Mechanismen des Virus SARS-CoV-2 und von Biomarkern in PatientInnen mit Covid-19**

Hausanschrift:  
Magdeburger Straße 16  
06112 Halle (Saale)

Geschäftsstelle:  
Tel 0345 557-4476  
Fax 0345 557-4477  
E-Mail [ethik-kommission@uk-halle.de](mailto:ethik-kommission@uk-halle.de)  
Internet: [www.medicin.uni-halle.de/](http://www.medicin.uni-halle.de/)

Sehr geehrter Herr Professor Sedding,

mit Schreiben vom 23.04.2020 zur oben genannten Studie haben Sie das aktualisierte Studienprotokoll Version 3.0 vom 30.03.2020 übersandt.

Das Addendum vom 23.04.2020 wird zustimmend zur Kenntnis genommen. Ich kann Ihnen bestätigen, dass seitens der Kommission keine ethischen Bedenken gegen die Fortführung der Studie bestehen.

Gemäß Abschnitt 23 der revidierten Deklaration von Helsinki (2013) bittet die Ethik-Kommission um die Vorlage eines Abschlussberichts oder einer Publikation nach Beendigung des Forschungsvorhabens.

Mit freundlichen Grüßen

Bankverbindung:  
Deutsche Bundesbank,  
Filiale Magdeburg  
IBAN: DE3781000000080001530  
BIC: MARKDEF1810

Steuernummer: 111/144/02550  
(Finanzamt Halle-Nord)

## Anhang 6: SPSS Statistic Syntax File, Auswertung COHORT-Studie, exportiert am 05.05.2023

```
FREQUENCIES VARIABLES=pat_sex dx_concurrent_admission#heart_failure_with_reduced_ejection_
dx_concurrent_admission#heart_failure_with_preserved_ejection Heart_Failure lung_illness
dx_concurrent_admission#atrial_fibrillation dx_concurrent_admission#coronary_artery_disease
dx_concurrent_admission#other_chronic_cardiac_conditions
dx_concurrent_admission#chronic_renal_disease dx_concurrent_admission#COPD
dx_concurrent_admission#asthma dx_concurrent_admission#other_pulmonary_disease lung_illness
dx_concurrent_admission#chronic_liver_disease dx_concurrent_admission#hematological_disease
dx_concurrent_admission#tumor_disease dx_concurrent_admission#AIDSHIV
dx_concurrent_admission#rheumatic_disease dx_concurrent_admission#dementia
dx_concurrent_admission#atrial_fibrillation dx_concurrent_admission#coronary_artery_disease
dx_concurrent_admission#PAVK dx_concurrent_admission#allergies
dx_concurrent_admission#other_concurrent_diagnosis
dx_his_cvd_1 dx_his_diabetes_1 dx_his_smoke_1 smoking dx_his_aht dx_his_dyslip dx_adipositas
admission_ICU ventilation#invasive_ventilation ventilation_no_invasive eclis outcome_alive
outcome#transfer_to_other_facility outcome#palliative_discharge
outcome#death mutation_type SAE_number SAE_classification SAE_yes_no symptoms_number
symptoms_classification cv_rf_rf_classif_new age_classification
ae_sae#bacterial_pneumonia ae_sae#pneumothorax ae_sae#pleural_effusion
ae_sae#bronchiolitis ae_sae#heart_failure ae_sae#endocarditismyocarditispericarditis
ae_sae#arrhythmia ae_sae#cardiac_ischemia ae_sae#cardiac_arrest ae_sae#meningitis ae_sae#stroke
ae_sae#seizure ae_sae#DIC ae_sae#anemia ae_sae#rhabdomyolysis ae_sae#acute_renal_failure
ae_sae#GI_bleeding ae_sae#hepatic_failure ae_sae#intracranial_bleeding
ae_sae#other_thrombotic_event ae_sae#none SAE_number SAE_classification SAE_number_new
SAE_yes_no
/STATISTICS=STDDEV VARIANCE MINIMUM MAXIMUM SEMEAN MEAN MEDIAN MODE SKEWNESS SESKEW KURTOSIS
SEKURT
/ORDER=ANALYSIS.

DESCRIPTIVES VARIABLES=age_admission pat_bmi length_ICU length_ECLS length_hospital unslab_CK
unslab_CKMB unslab_TroponinT unslab_Myoglobin unslab_BNP discharge_CK discharge_CKMB
discharge_TroponinT discharge_Myoglobin discharge_BNP cLAB_CK cLAB_CKMB cLAB_TroponinT
cLAB_Myoglobin cLAB_BNP sys_bp dias_bp heart_rate resp_rate temp spo2
/STATISTICS=MEAN STDDEV VARIANCE MIN MAX SEMEAN KURTOSIS SKEWNESS.

LOGISTIC REGRESSION VARIABLES outcome#death
/METHOD=ENTER age_admission
/CLASSPLOT
/PRINT=GOODFIT CORR CI(95)
/CRITERIA=PIN(0.05) POUT(0.10) ITERATE(20) CUT(0.5).

LOGISTIC REGRESSION VARIABLES outcome#death
/METHOD=ENTER pat_sex
/CLASSPLOT
/PRINT=GOODFIT CORR CI(95)
/CRITERIA=PIN(0.05) POUT(0.10) ITERATE(20) CUT(0.5).

LOGISTIC REGRESSION VARIABLES admission_ICU
/METHOD=ENTER age_admission
/CLASSPLOT
/PRINT=GOODFIT CORR CI(95)
/CRITERIA=PIN(0.05) POUT(0.10) ITERATE(20) CUT(0.5).

LOGISTIC REGRESSION VARIABLES admission_ICU
/METHOD=ENTER pat_sex
/CLASSPLOT
/PRINT=GOODFIT CORR CI(95)
/CRITERIA=PIN(0.05) POUT(0.10) ITERATE(20) CUT(0.5).

LOGISTIC REGRESSION VARIABLES ventilation#invasive_ventilation
/METHOD=ENTER age_admission
/CLASSPLOT
/PRINT=GOODFIT CORR CI(95)
/CRITERIA=PIN(0.05) POUT(0.10) ITERATE(20) CUT(0.5).

LOGISTIC REGRESSION VARIABLES ventilation#invasive_ventilation
/METHOD=ENTER pat_sex
/CLASSPLOT
/PRINT=GOODFIT CORR CI(95)
/CRITERIA=PIN(0.05) POUT(0.10) ITERATE(20) CUT(0.5).

LOGISTIC REGRESSION VARIABLES eclis
/METHOD=ENTER age_admission
/CLASSPLOT
/PRINT=GOODFIT CORR CI(95)
/CRITERIA=PIN(0.05) POUT(0.10) ITERATE(20) CUT(0.5).

LOGISTIC REGRESSION VARIABLES eclis
/METHOD=ENTER pat_sex
/CLASSPLOT
/PRINT=GOODFIT CORR CI(95)
/CRITERIA=PIN(0.05) POUT(0.10) ITERATE(20) CUT(0.5).

LOGISTIC REGRESSION VARIABLES outcome#death
/METHOD=ENTER cv_rf_classif_new
/CONTRAST (cv_rf_classif_new)=Indicator(1)
/CLASSPLOT
/PRINT=GOODFIT CORR CI(95)
/CRITERIA=PIN(0.05) POUT(0.10) ITERATE(20) CUT(0.5).

LOGISTIC REGRESSION VARIABLES outcome_alive
/METHOD=ENTER cv_rf_classif_new
/CONTRAST (cv_rf_classif_new)=Indicator(1)
/CLASSPLOT
/PRINT=GOODFIT CORR CI(95)
/CRITERIA=PIN(0.05) POUT(0.10) ITERATE(20) CUT(0.5).
```

```

LOGISTIC REGRESSION VARIABLES admission_ICU
/METHOD=ENTER cv_rf_classif_new
/CONTRAST (cv_rf_classif_new)=Indicator(1)
/CLASSPLOT
/PRINT=GOODFIT CORR CI(95)
/CRITERIA=PIN(0.05) POUT(0.10) ITERATE(20) CUT(0.5).

LOGISTIC REGRESSION VARIABLES ventilation#invasive_ventilation
/METHOD=ENTER cv_rf_classif_new
/CONTRAST (cv_rf_classif_new)=Indicator(1)
/CLASSPLOT
/PRINT=GOODFIT CORR CI(95)
/CRITERIA=PIN(0.05) POUT(0.10) ITERATE(20) CUT(0.5).

LOGISTIC REGRESSION VARIABLES eclis
/METHOD=ENTER cv_rf_classif_new
/CONTRAST (cv_rf_classif_new)=Indicator(1)
/CLASSPLOT
/PRINT=GOODFIT CORR CI(95)
/CRITERIA=PIN(0.05) POUT(0.10) ITERATE(20) CUT(0.5).

LOGISTIC REGRESSION VARIABLES outcome#death
/METHOD=ENTER dx_his_cvd_1
/CONTRAST (dx_his_cvd_1)=Indicator(1)
/CLASSPLOT
/PRINT=GOODFIT CORR CI(95)
/CRITERIA=PIN(0.05) POUT(0.10) ITERATE(20) CUT(0.5).

LOGISTIC REGRESSION VARIABLES outcome#death
/METHOD=ENTER dx_his_diabetes_1
/CONTRAST (dx_his_diabetes_1)=Indicator(1)
/CLASSPLOT
/PRINT=GOODFIT CORR CI(95)
/CRITERIA=PIN(0.05) POUT(0.10) ITERATE(20) CUT(0.5).

LOGISTIC REGRESSION VARIABLES outcome#death
/METHOD=ENTER smoking
/CONTRAST (smoking)=Indicator(1)
/CLASSPLOT
/PRINT=GOODFIT CORR CI(95)
/CRITERIA=PIN(0.05) POUT(0.10) ITERATE(20) CUT(0.5).

LOGISTIC REGRESSION VARIABLES outcome#death
/METHOD=ENTER dx_his_aht
/CONTRAST (dx_his_aht)=Indicator(1)
/CLASSPLOT
/PRINT=GOODFIT CORR CI(95)
/CRITERIA=PIN(0.05) POUT(0.10) ITERATE(20) CUT(0.5).

LOGISTIC REGRESSION VARIABLES outcome#death
/METHOD=ENTER dx_his_dyslip
/CONTRAST (dx_his_dyslip)=Indicator(1)
/CLASSPLOT
/PRINT=GOODFIT CORR CI(95)
/CRITERIA=PIN(0.05) POUT(0.10) ITERATE(20) CUT(0.5).

LOGISTIC REGRESSION VARIABLES outcome#death
/METHOD=ENTER dx_adipositas
/CONTRAST (dx_adipositas)=Indicator(1)
/CLASSPLOT
/PRINT=GOODFIT CORR CI(95)
/CRITERIA=PIN(0.05) POUT(0.10) ITERATE(20) CUT(0.5).

LOGISTIC REGRESSION VARIABLES outcome#death
/METHOD=ENTER Heart_Failure
/CONTRAST (Heart_Failure)=Indicator(1)
/CLASSPLOT
/PRINT=GOODFIT CORR CI(95)
/CRITERIA=PIN(0.05) POUT(0.10) ITERATE(20) CUT(0.5).

LOGISTIC REGRESSION VARIABLES outcome#death
/METHOD=ENTER lung_illness
/CONTRAST (lung_illness)=Indicator(1)
/CLASSPLOT
/PRINT=GOODFIT CORR CI(95)
/CRITERIA=PIN(0.05) POUT(0.10) ITERATE(20) CUT(0.5).

LOGISTIC REGRESSION VARIABLES outcome#death
/METHOD=ENTER dx_concurrent_admission#atrial_fibrillation
/CONTRAST (dx_concurrent_admission#atrial_fibrillation)=Indicator(1)
/CLASSPLOT
/PRINT=GOODFIT CORR CI(95)
/CRITERIA=PIN(0.05) POUT(0.10) ITERATE(20) CUT(0.5).

LOGISTIC REGRESSION VARIABLES outcome#death
/METHOD=ENTER dx_concurrent_admission#coronary_artery_disease
/CONTRAST (dx_concurrent_admission#coronary_artery_disease)=Indicator(1)
/CLASSPLOT
/PRINT=GOODFIT CORR CI(95)
/CRITERIA=PIN(0.05) POUT(0.10) ITERATE(20) CUT(0.5).

LOGISTIC REGRESSION VARIABLES admission_ICU
/METHOD=ENTER dx_his_cvd_1
/CONTRAST (dx_his_cvd_1)=Indicator(1)
/CLASSPLOT
/PRINT=GOODFIT CORR CI(95)
/CRITERIA=PIN(0.05) POUT(0.10) ITERATE(20) CUT(0.5).

```

```

LOGISTIC REGRESSION VARIABLES admission_ICU
/METHOD=ENTER dx_his_diabetes_1
/CONTRAST (dx_his_diabetes_1)=Indicator(1)
/CLASSPLOT
/PRINT=GOODFIT CORR CI(95)
/CRITERIA=PIN(0.05) POUT(0.10) ITERATE(20) CUT(0.5).

LOGISTIC REGRESSION VARIABLES admission_ICU
/METHOD=ENTER smoking
/CONTRAST (smoking)=Indicator(1)
/CLASSPLOT
/PRINT=GOODFIT CORR CI(95)
/CRITERIA=PIN(0.05) POUT(0.10) ITERATE(20) CUT(0.5).

LOGISTIC REGRESSION VARIABLES admission_ICU
/METHOD=ENTER dx_his_aht
/CONTRAST (dx_his_aht)=Indicator(1)
/CLASSPLOT
/PRINT=GOODFIT CORR CI(95)
/CRITERIA=PIN(0.05) POUT(0.10) ITERATE(20) CUT(0.5).

LOGISTIC REGRESSION VARIABLES admission_ICU
/METHOD=ENTER dx_his_dyslip
/CONTRAST (dx_his_dyslip)=Indicator(1)
/CLASSPLOT
/PRINT=GOODFIT CORR CI(95)
/CRITERIA=PIN(0.05) POUT(0.10) ITERATE(20) CUT(0.5).

LOGISTIC REGRESSION VARIABLES admission_ICU
/METHOD=ENTER dx_adipositas
/CONTRAST (dx_adipositas)=Indicator(1)
/CLASSPLOT
/PRINT=GOODFIT CORR CI(95)
/CRITERIA=PIN(0.05) POUT(0.10) ITERATE(20) CUT(0.5).

LOGISTIC REGRESSION VARIABLES admission_ICU
/METHOD=ENTER Heart_Failure
/CONTRAST (Heart_Failure)=Indicator(1)
/CLASSPLOT
/PRINT=GOODFIT CORR CI(95)
/CRITERIA=PIN(0.05) POUT(0.10) ITERATE(20) CUT(0.5).

LOGISTIC REGRESSION VARIABLES admission_ICU
/METHOD=ENTER lung_illness
/CONTRAST (lung_illness)=Indicator(1)
/CLASSPLOT
/PRINT=GOODFIT CORR CI(95)
/CRITERIA=PIN(0.05) POUT(0.10) ITERATE(20) CUT(0.5).

LOGISTIC REGRESSION VARIABLES admission_ICU
/METHOD=ENTER dx_concurrent_admission#atrial_fibrillation
/CONTRAST (dx_concurrent_admission#atrial_fibrillation)=Indicator(1)
/CLASSPLOT
/PRINT=GOODFIT CORR CI(95)
/CRITERIA=PIN(0.05) POUT(0.10) ITERATE(20) CUT(0.5).

LOGISTIC REGRESSION VARIABLES admission_ICU
/METHOD=ENTER dx_concurrent_admission#coronary_artery_disease
/CONTRAST (dx_concurrent_admission#coronary_artery_disease)=Indicator(1)
/CLASSPLOT
/PRINT=GOODFIT CORR CI(95)
/CRITERIA=PIN(0.05) POUT(0.10) ITERATE(20) CUT(0.5).

LOGISTIC REGRESSION VARIABLES ventilation#invasive_ventilation
/METHOD=ENTER dx_his_cvd_1
/CONTRAST (dx_his_cvd_1)=Indicator(1)
/CLASSPLOT
/PRINT=GOODFIT CORR CI(95)
/CRITERIA=PIN(0.05) POUT(0.10) ITERATE(20) CUT(0.5).

LOGISTIC REGRESSION VARIABLES ventilation#invasive_ventilation
/METHOD=ENTER dx_his_diabetes_1
/CONTRAST (dx_his_diabetes_1)=Indicator(1)
/CLASSPLOT
/PRINT=GOODFIT CORR CI(95)
/CRITERIA=PIN(0.05) POUT(0.10) ITERATE(20) CUT(0.5).

LOGISTIC REGRESSION VARIABLES ventilation#invasive_ventilation
/METHOD=ENTER smoking
/CONTRAST (smoking)=Indicator(1)
/CLASSPLOT
/PRINT=GOODFIT CORR CI(95)
/CRITERIA=PIN(0.05) POUT(0.10) ITERATE(20) CUT(0.5).

LOGISTIC REGRESSION VARIABLES ventilation#invasive_ventilation
/METHOD=ENTER dx_his_aht
/CONTRAST (dx_his_aht)=Indicator(1)
/CLASSPLOT
/PRINT=GOODFIT CORR CI(95)
/CRITERIA=PIN(0.05) POUT(0.10) ITERATE(20) CUT(0.5).

LOGISTIC REGRESSION VARIABLES ventilation#invasive_ventilation
/METHOD=ENTER dx_his_dyslip
/CONTRAST (dx_his_dyslip)=Indicator(1)
/CLASSPLOT
/PRINT=GOODFIT CORR CI(95)
/CRITERIA=PIN(0.05) POUT(0.10) ITERATE(20) CUT(0.5).

```

```

LOGISTIC REGRESSION VARIABLES ventilation#invasive_ventilation
/METHOD=ENTER dx_adipositas
/CONTRAST (dx_adipositas)=Indicator(1)
/CLASSPLOT
/PRINT=GOODFIT CORR CI(95)
/CRITERIA=PIN(0.05) POUT(0.10) ITERATE(20) CUT(0.5).

LOGISTIC REGRESSION VARIABLES ventilation#invasive_ventilation
/METHOD=ENTER Heart_Failure
/CONTRAST (Heart_Failure)=Indicator(1)
/CLASSPLOT
/PRINT=GOODFIT CORR CI(95)
/CRITERIA=PIN(0.05) POUT(0.10) ITERATE(20) CUT(0.5).

LOGISTIC REGRESSION VARIABLES ventilation#invasive_ventilation
/METHOD=ENTER lung_illness
/CONTRAST (lung_illness)=Indicator(1)
/CLASSPLOT
/PRINT=GOODFIT CORR CI(95)
/CRITERIA=PIN(0.05) POUT(0.10) ITERATE(20) CUT(0.5).

LOGISTIC REGRESSION VARIABLES ventilation#invasive_ventilation
/METHOD=ENTER dx_concurrent_admission#atrial_fibrillation
/CONTRAST (dx_concurrent_admission#atrial_fibrillation)=Indicator(1)
/CLASSPLOT
/PRINT=GOODFIT CORR CI(95)
/CRITERIA=PIN(0.05) POUT(0.10) ITERATE(20) CUT(0.5).

LOGISTIC REGRESSION VARIABLES ventilation#invasive_ventilation
/METHOD=ENTER dx_concurrent_admission#coronary_artery_disease
/CONTRAST (dx_concurrent_admission#coronary_artery_disease)=Indicator(1)
/CLASSPLOT
/PRINT=GOODFIT CORR CI(95)
/CRITERIA=PIN(0.05) POUT(0.10) ITERATE(20) CUT(0.5).

LOGISTIC REGRESSION VARIABLES ecls
/METHOD=ENTER dx_his_cvd_1
/CONTRAST (dx_his_cvd_1)=Indicator(1)
/CLASSPLOT
/PRINT=GOODFIT CORR CI(95)
/CRITERIA=PIN(0.05) POUT(0.10) ITERATE(20) CUT(0.5).

LOGISTIC REGRESSION VARIABLES ecls
/METHOD=ENTER dx_his_diabetes_1
/CONTRAST (dx_his_diabetes_1)=Indicator(1)
/CLASSPLOT
/PRINT=GOODFIT CORR CI(95)
/CRITERIA=PIN(0.05) POUT(0.10) ITERATE(20) CUT(0.5).

LOGISTIC REGRESSION VARIABLES ecls
/METHOD=ENTER smoking
/CONTRAST (smoking)=Indicator(1)
/CLASSPLOT
/PRINT=GOODFIT CORR CI(95)
/CRITERIA=PIN(0.05) POUT(0.10) ITERATE(20) CUT(0.5).

LOGISTIC REGRESSION VARIABLES ecls
/METHOD=ENTER dx_his_ahf
/CONTRAST (dx_his_ahf)=Indicator(1)
/CLASSPLOT
/PRINT=GOODFIT CORR CI(95)
/CRITERIA=PIN(0.05) POUT(0.10) ITERATE(20) CUT(0.5).

LOGISTIC REGRESSION VARIABLES ecls
/METHOD=ENTER dx_his_dyslip
/CONTRAST (dx_his_dyslip)=Indicator(1)
/CLASSPLOT
/PRINT=GOODFIT CORR CI(95)
/CRITERIA=PIN(0.05) POUT(0.10) ITERATE(20) CUT(0.5).

LOGISTIC REGRESSION VARIABLES ecls
/METHOD=ENTER dx_adipositas
/CONTRAST (dx_adipositas)=Indicator(1)
/CLASSPLOT
/PRINT=GOODFIT CORR CI(95)
/CRITERIA=PIN(0.05) POUT(0.10) ITERATE(20) CUT(0.5).

LOGISTIC REGRESSION VARIABLES ecls
/METHOD=ENTER Heart_Failure
/CONTRAST (Heart_Failure)=Indicator(1)
/CLASSPLOT
/PRINT=GOODFIT CORR CI(95)
/CRITERIA=PIN(0.05) POUT(0.10) ITERATE(20) CUT(0.5).

LOGISTIC REGRESSION VARIABLES ecls
/METHOD=ENTER lung_illness
/CONTRAST (lung_illness)=Indicator(1)
/CLASSPLOT
/PRINT=GOODFIT CORR CI(95)
/CRITERIA=PIN(0.05) POUT(0.10) ITERATE(20) CUT(0.5).

LOGISTIC REGRESSION VARIABLES ecls
/METHOD=ENTER dx_concurrent_admission#atrial_fibrillation
/CONTRAST (dx_concurrent_admission#atrial_fibrillation)=Indicator(1)
/CLASSPLOT
/PRINT=GOODFIT CORR CI(95)
/CRITERIA=PIN(0.05) POUT(0.10) ITERATE(20) CUT(0.5).

```



```
LOGISTIC REGRESSION VARIABLES ecl
/METHOD=ENTER dx_concurrent_admission#coronary_artery_disease
/CONTRAST (dx_concurrent_admission#coronary_artery_disease)=Indicator(1)
/CLASSPLOT
/PRINT=GOODFIT CORR CI(95)
/CRITERIA=PIN(0.05) POUT(0.10) ITERATE(20) CUT(0.5).
```

```
KM pcr#discharge_adj BY cv_rf_classif_new
/STATUS=outcome#death(1)
/PRINT TABLE MEAN
/PERCENTILES
/PLOT SURVIVAL.
```

```
KM length#hospital_adj BY cv_rf_classif_new
/STATUS=outcome#death(1)
/PRINT TABLE MEAN
/PERCENTILES
/PLOT SURVIVAL.
```

```
LOGISTIC REGRESSION VARIABLES outcome#death
/METHOD=ENTER SAE_yes_no
/CONTRAST (SAE_yes_no)=Indicator(1)
/CLASSPLOT
/PRINT=GOODFIT CORR CI(95)
/CRITERIA=PIN(0.05) POUT(0.10) ITERATE(20) CUT(0.5).
```

```
LOGISTIC REGRESSION VARIABLES admission_ICU
/METHOD=ENTER SAE_yes_no
/CONTRAST (SAE_yes_no)=Indicator(1)
/CLASSPLOT
/PRINT=GOODFIT CORR CI(95)
/CRITERIA=PIN(0.05) POUT(0.10) ITERATE(20) CUT(0.5).
```

```
LOGISTIC REGRESSION VARIABLES ventilation#invasive_ventilation
/METHOD=ENTER SAE_yes_no
/CONTRAST (SAE_yes_no)=Indicator(1)
/CLASSPLOT
/PRINT=GOODFIT CORR CI(95)
/CRITERIA=PIN(0.05) POUT(0.10) ITERATE(20) CUT(0.5).
```

```
LOGISTIC REGRESSION VARIABLES ecl
/METHOD=ENTER SAE_yes_no
/CONTRAST (SAE_yes_no)=Indicator(1)
/CLASSPLOT
/PRINT=GOODFIT CORR CI(95)
/CRITERIA=PIN(0.05) POUT(0.10) ITERATE(20) CUT(0.5).
```

```
LOGISTIC REGRESSION VARIABLES outcome#death
/METHOD=ENTER SAE_number
/CLASSPLOT
/PRINT=GOODFIT CORR CI(95)
/CRITERIA=PIN(0.05) POUT(0.10) ITERATE(20) CUT(0.5).
```

```
LOGISTIC REGRESSION VARIABLES admission_ICU
/METHOD=ENTER SAE_number
/CLASSPLOT
/PRINT=GOODFIT CORR CI(95)
/CRITERIA=PIN(0.05) POUT(0.10) ITERATE(20) CUT(0.5).
```

```
LOGISTIC REGRESSION VARIABLES ventilation#invasive_ventilation
/METHOD=ENTER SAE_number
/CLASSPLOT
/PRINT=GOODFIT CORR CI(95)
/CRITERIA=PIN(0.05) POUT(0.10) ITERATE(20) CUT(0.5).
```

```
LOGISTIC REGRESSION VARIABLES ecl
/METHOD=ENTER SAE_number
/CLASSPLOT
/PRINT=GOODFIT CORR CI(95)
/CRITERIA=PIN(0.05) POUT(0.10) ITERATE(20) CUT(0.5).
```

```
LOGISTIC REGRESSION VARIABLES outcome#death
/METHOD=ENTER any_disease
/CONTRAST (any_disease)=Indicator(1)
/CLASSPLOT
/PRINT=GOODFIT CORR CI(95)
/CRITERIA=PIN(0.05) POUT(0.10) ITERATE(20) CUT(0.5).
```

```
LOGISTIC REGRESSION VARIABLES admission_ICU
/METHOD=ENTER any_disease
/CONTRAST (any_disease)=Indicator(1)
/CLASSPLOT
/PRINT=GOODFIT CORR CI(95)
/CRITERIA=PIN(0.05) POUT(0.10) ITERATE(20) CUT(0.5).
```

```
LOGISTIC REGRESSION VARIABLES ventilation#invasive_ventilation
/METHOD=ENTER any_disease
/CONTRAST (any_disease)=Indicator(1)
/CLASSPLOT
/PRINT=GOODFIT CORR CI(95)
/CRITERIA=PIN(0.05) POUT(0.10) ITERATE(20) CUT(0.5).
```

```
LOGISTIC REGRESSION VARIABLES ecl
/METHOD=ENTER any_disease
/CONTRAST (any_disease)=Indicator(1)
/CLASSPLOT
/PRINT=GOODFIT CORR CI(95)
/CRITERIA=PIN(0.05) POUT(0.10) ITERATE(20) CUT(0.5).
```

[LX]

## Anhang 7: SPSS Statistic Syntax File, Auswertung COHORT-Studie, adjustiert für Alter u. Geschlecht, exportiert am 05.05.2023

```
FREQUENCIES VARIABLES=pat_sex dx_concurrent_admission#heart_failure_with_reduced_ejection_
dx_concurrent_admission#heart_failure_with_preserved_ejection_Heart_Failure_lung_illness
dx_concurrent_admission#atrial_fibrillation dx_concurrent_admission#coronary_artery_disease
dx_concurrent_admission#other_chronic_cardiac_conditions
dx_concurrent_admission#chronic_renal_disease dx_concurrent_admission#COPD
dx_concurrent_admission#asthma dx_concurrent_admission#other_pulmonary_disease_lung_illness
dx_concurrent_admission#chronic_liver_disease dx_concurrent_admission#hematological_disease
dx_concurrent_admission#tumor_disease dx_concurrent_admission#AIDSHIV
dx_concurrent_admission#rheumatic_disease dx_concurrent_admission#dementia
dx_concurrent_admission#atrial_fibrillation dx_concurrent_admission#coronary_artery_disease
dx_concurrent_admission#PAVK dx_concurrent_admission#allergies
dx_concurrent_admission#other_concurrent_diagnosis
dx_his_cvd_1 dx_his_diabetes_1 dx_his_smoke_1 smoking dx_his_aht dx_his_dyslip dx_adipositas
admission_ICU_ventilation#invasive_ventilation_ventilation_no_invasive_ecls outcome_alive
outcome#transfer_to_other_facility outcome#palliative_discharge
outcome#death mutation_type SAE_number SAE_classification SAE_yes_no symptoms_number
symptoms_classification cv_rf cv_rf_classif_new age_classification
ae_sae#bacterial_pneumonia ae_sae#pneumothorax ae_sae#pleural_effusion
ae_sae#bronchiolitis ae_sae#heart_failure ae_sae#endocarditismyocarditispericarditis
ae_sae#arrhythmia ae_sae#cardiac_ischemia ae_sae#cardiac_arrest ae_sae#meningitis ae_sae#stroke
ae_sae#seizure ae_sae#DIC ae_sae#anemia ae_sae#rhabdomyolysis ae_sae#acute_renal_failure
ae_sae#GI_bleeding ae_sae#hepatic_failure ae_sae#intracranial_bleeding
ae_sae#other_thrombotic_event ae_sae#none SAE_number SAE_classification SAE_number_new
SAE_yes_no
/STATISTICS=STDDEV VARIANCE MINIMUM MAXIMUM SEMEAN MEAN MEDIAN MODE SKEWNESS SESKEW KURTOSIS
SEKURT
/ORDER=ANALYSIS.

DESCRIPTIVES VARIABLES=age_admission pat_bmi length_ICU length_ECLS length_hospital unslab_CK
unslab_CKMB unslab_TroponinT unslab_Myoglobin unslab_BNP discharge_CK discharge_CKMB
discharge_TroponinT discharge_Myoglobin discharge_BNP cLAB_CK cLAB_CKMB cLAB_TroponinT
cLAB_Myoglobin cLAB_BNP sys_bp dias_bp heart_rate resp_rate temp spo2
/STATISTICS=MEAN STDDEV VARIANCE MIN MAX SEMEAN KURTOSIS SKEWNESS.

LOGISTIC REGRESSION VARIABLES outcome#death
/METHOD=ENTER age_admission
/CLASSPLOT
/PRINT=GOODFIT CORR CI(95)
/CRITERIA=PIN(0.05) POUT(0.10) ITERATE(20) CUT(0.5).

LOGISTIC REGRESSION VARIABLES outcome#death
/METHOD=ENTER pat_sex
/CLASSPLOT
/PRINT=GOODFIT CORR CI(95)
/CRITERIA=PIN(0.05) POUT(0.10) ITERATE(20) CUT(0.5).

LOGISTIC REGRESSION VARIABLES admission_ICU
/METHOD=ENTER age_admission
/CLASSPLOT
/PRINT=GOODFIT CORR CI(95)
/CRITERIA=PIN(0.05) POUT(0.10) ITERATE(20) CUT(0.5).

LOGISTIC REGRESSION VARIABLES admission_ICU
/METHOD=ENTER pat_sex
/CLASSPLOT
/PRINT=GOODFIT CORR CI(95)
/CRITERIA=PIN(0.05) POUT(0.10) ITERATE(20) CUT(0.5).

LOGISTIC REGRESSION VARIABLES ventilation#invasive_ventilation
/METHOD=ENTER age_admission
/CLASSPLOT
/PRINT=GOODFIT CORR CI(95)
/CRITERIA=PIN(0.05) POUT(0.10) ITERATE(20) CUT(0.5).

LOGISTIC REGRESSION VARIABLES ventilation#invasive_ventilation
/METHOD=ENTER pat_sex
/CLASSPLOT
/PRINT=GOODFIT CORR CI(95)
/CRITERIA=PIN(0.05) POUT(0.10) ITERATE(20) CUT(0.5).

LOGISTIC REGRESSION VARIABLES ecls
/METHOD=ENTER age_admission
/CLASSPLOT
/PRINT=GOODFIT CORR CI(95)
/CRITERIA=PIN(0.05) POUT(0.10) ITERATE(20) CUT(0.5).

LOGISTIC REGRESSION VARIABLES ecls
/METHOD=ENTER pat_sex
/CLASSPLOT
/PRINT=GOODFIT CORR CI(95)
/CRITERIA=PIN(0.05) POUT(0.10) ITERATE(20) CUT(0.5).

LOGISTIC REGRESSION VARIABLES outcome#death
/METHOD=ENTER cv_rf_classif_new
/CONTRAST (cv_rf_classif_new)=Indicator(1)
/CLASSPLOT
/PRINT=GOODFIT CORR CI(95)
/CRITERIA=PIN(0.05) POUT(0.10) ITERATE(20) CUT(0.5).

LOGISTIC REGRESSION VARIABLES outcome_alive
/METHOD=ENTER cv_rf_classif_new age_admission pat_sex
/CONTRAST (cv_rf_classif_new)=Indicator(1)
/CLASSPLOT
/PRINT=GOODFIT CORR CI(95)
/CRITERIA=PIN(0.05) POUT(0.10) ITERATE(20) CUT(0.5).
```

```

LOGISTIC REGRESSION VARIABLES admission_ICU
/METHOD=ENTER cv_rf_classif_new age_admission pat_sex
/CONTRAST (cv_rf_classif_new)=Indicator(1)
/CLASSPLOT
/PRINT=GOODFIT CORR CI(95)
/CRITERIA=PIN(0.05) POUT(0.10) ITERATE(20) CUT(0.5).

LOGISTIC REGRESSION VARIABLES ventilation#invasive_ventilation
/METHOD=ENTER cv_rf_classif_new age_admission pat_sex
/CONTRAST (cv_rf_classif_new)=Indicator(1)
/CLASSPLOT
/PRINT=GOODFIT CORR CI(95)
/CRITERIA=PIN(0.05) POUT(0.10) ITERATE(20) CUT(0.5).

LOGISTIC REGRESSION VARIABLES eclcs
/METHOD=ENTER cv_rf_classif_new age_admission pat_sex
/CONTRAST (cv_rf_classif_new)=Indicator(1)
/CLASSPLOT
/PRINT=GOODFIT CORR CI(95)
/CRITERIA=PIN(0.05) POUT(0.10) ITERATE(20) CUT(0.5).

LOGISTIC REGRESSION VARIABLES outcome#death
/METHOD=ENTER dx_his_cvd_1 age_admission pat_sex
/CONTRAST (dx_his_cvd_1)=Indicator(1)
/CLASSPLOT
/PRINT=GOODFIT CORR CI(95)
/CRITERIA=PIN(0.05) POUT(0.10) ITERATE(20) CUT(0.5).

LOGISTIC REGRESSION VARIABLES outcome#death
/METHOD=ENTER dx_his_diabetes_1 age_admission pat_sex
/CONTRAST (dx_his_diabetes_1)=Indicator(1)
/CLASSPLOT
/PRINT=GOODFIT CORR CI(95)
/CRITERIA=PIN(0.05) POUT(0.10) ITERATE(20) CUT(0.5).

LOGISTIC REGRESSION VARIABLES outcome#death
/METHOD=ENTER smoking age_admission pat_sex
/CONTRAST (smoking)=Indicator(1)
/CLASSPLOT
/PRINT=GOODFIT CORR CI(95)
/CRITERIA=PIN(0.05) POUT(0.10) ITERATE(20) CUT(0.5).

LOGISTIC REGRESSION VARIABLES outcome#death
/METHOD=ENTER dx_his_aht age_admission pat_sex
/CONTRAST (dx_his_aht)=Indicator(1)
/CLASSPLOT
/PRINT=GOODFIT CORR CI(95)
/CRITERIA=PIN(0.05) POUT(0.10) ITERATE(20) CUT(0.5).

LOGISTIC REGRESSION VARIABLES outcome#death
/METHOD=ENTER dx_his_dyslip age_admission pat_sex
/CONTRAST (dx_his_dyslip)=Indicator(1)
/CLASSPLOT
/PRINT=GOODFIT CORR CI(95)
/CRITERIA=PIN(0.05) POUT(0.10) ITERATE(20) CUT(0.5).

LOGISTIC REGRESSION VARIABLES outcome#death
/METHOD=ENTER dx_adipositas age_admission pat_sex
/CONTRAST (dx_adipositas)=Indicator(1)
/CLASSPLOT
/PRINT=GOODFIT CORR CI(95)
/CRITERIA=PIN(0.05) POUT(0.10) ITERATE(20) CUT(0.5).

LOGISTIC REGRESSION VARIABLES outcome#death
/METHOD=ENTER Heart_Failure age_admission pat_sex
/CONTRAST (Heart_Failure)=Indicator(1)
/CLASSPLOT
/PRINT=GOODFIT CORR CI(95)
/CRITERIA=PIN(0.05) POUT(0.10) ITERATE(20) CUT(0.5).

LOGISTIC REGRESSION VARIABLES outcome#death
/METHOD=ENTER lung_illness age_admission pat_sex
/CONTRAST (lung_illness)=Indicator(1)
/CLASSPLOT
/PRINT=GOODFIT CORR CI(95)
/CRITERIA=PIN(0.05) POUT(0.10) ITERATE(20) CUT(0.5).

LOGISTIC REGRESSION VARIABLES outcome#death
/METHOD=ENTER dx_concurrent_admission#atrial_fibrillation age_admission pat_sex
/CONTRAST (dx_concurrent_admission#atrial_fibrillation)=Indicator(1)
/CLASSPLOT
/PRINT=GOODFIT CORR CI(95)
/CRITERIA=PIN(0.05) POUT(0.10) ITERATE(20) CUT(0.5).

LOGISTIC REGRESSION VARIABLES outcome#death
/METHOD=ENTER dx_concurrent_admission#coronary_artery_disease age_admission pat_sex
/CONTRAST (dx_concurrent_admission#coronary_artery_disease)=Indicator(1)
/CLASSPLOT
/PRINT=GOODFIT CORR CI(95)
/CRITERIA=PIN(0.05) POUT(0.10) ITERATE(20) CUT(0.5).

LOGISTIC REGRESSION VARIABLES admission_ICU
/METHOD=ENTER dx_his_cvd_1 age_admission pat_sex
/CONTRAST (dx_his_cvd_1)=Indicator(1)
/CLASSPLOT
/PRINT=GOODFIT CORR CI(95)
/CRITERIA=PIN(0.05) POUT(0.10) ITERATE(20) CUT(0.5).

```

```

LOGISTIC REGRESSION VARIABLES admission_ICU
/METHOD=ENTER dx_his_diabetes_1 age_admission pat_sex
/CONTRAST (dx_his_diabetes_1)=Indicator(1)
/CLASSPLOT
/PRINT=GOODFIT CORR CI(95)
/CRITERIA=PIN(0.05) POUT(0.10) ITERATE(20) CUT(0.5).

LOGISTIC REGRESSION VARIABLES admission_ICU
/METHOD=ENTER smoking age_admission pat_sex
/CONTRAST (smoking)=Indicator(1)
/CLASSPLOT
/PRINT=GOODFIT CORR CI(95)
/CRITERIA=PIN(0.05) POUT(0.10) ITERATE(20) CUT(0.5).

LOGISTIC REGRESSION VARIABLES admission_ICU
/METHOD=ENTER dx_his_aht age_admission pat_sex
/CONTRAST (dx_his_aht)=Indicator(1)
/CLASSPLOT
/PRINT=GOODFIT CORR CI(95)
/CRITERIA=PIN(0.05) POUT(0.10) ITERATE(20) CUT(0.5).

LOGISTIC REGRESSION VARIABLES admission_ICU
/METHOD=ENTER dx_his_dyslip age_admission pat_sex
/CONTRAST (dx_his_dyslip)=Indicator(1)
/CLASSPLOT
/PRINT=GOODFIT CORR CI(95)
/CRITERIA=PIN(0.05) POUT(0.10) ITERATE(20) CUT(0.5).

LOGISTIC REGRESSION VARIABLES admission_ICU
/METHOD=ENTER dx_adipositas age_admission pat_sex
/CONTRAST (dx_adipositas)=Indicator(1)
/CLASSPLOT
/PRINT=GOODFIT CORR CI(95)
/CRITERIA=PIN(0.05) POUT(0.10) ITERATE(20) CUT(0.5).

LOGISTIC REGRESSION VARIABLES admission_ICU
/METHOD=ENTER Heart_Failure age_admission pat_sex
/CONTRAST (Heart_Failure)=Indicator(1)
/CLASSPLOT
/PRINT=GOODFIT CORR CI(95)
/CRITERIA=PIN(0.05) POUT(0.10) ITERATE(20) CUT(0.5).

LOGISTIC REGRESSION VARIABLES admission_ICU
/METHOD=ENTER lung_illness age_admission pat_sex
/CONTRAST (lung_illness)=Indicator(1)
/CLASSPLOT
/PRINT=GOODFIT CORR CI(95)
/CRITERIA=PIN(0.05) POUT(0.10) ITERATE(20) CUT(0.5).

LOGISTIC REGRESSION VARIABLES admission_ICU
/METHOD=ENTER dx_concurrent_admission#atrial_fibrillation age_admission pat_sex
/CONTRAST (dx_concurrent_admission#atrial_fibrillation)=Indicator(1)
/CLASSPLOT
/PRINT=GOODFIT CORR CI(95)
/CRITERIA=PIN(0.05) POUT(0.10) ITERATE(20) CUT(0.5).

LOGISTIC REGRESSION VARIABLES admission_ICU
/METHOD=ENTER dx_concurrent_admission#coronary_artery_disease age_admission pat_sex
/CONTRAST (dx_concurrent_admission#coronary_artery_disease)=Indicator(1)
/CLASSPLOT
/PRINT=GOODFIT CORR CI(95)
/CRITERIA=PIN(0.05) POUT(0.10) ITERATE(20) CUT(0.5).

LOGISTIC REGRESSION VARIABLES ventilation#invasive_ventilation
/METHOD=ENTER dx_his_cvd_1 age_admission pat_sex
/CONTRAST (dx_his_cvd_1)=Indicator(1)
/CLASSPLOT
/PRINT=GOODFIT CORR CI(95)
/CRITERIA=PIN(0.05) POUT(0.10) ITERATE(20) CUT(0.5).

LOGISTIC REGRESSION VARIABLES ventilation#invasive_ventilation
/METHOD=ENTER dx_his_diabetes_1 age_admission pat_sex
/CONTRAST (dx_his_diabetes_1)=Indicator(1)
/CLASSPLOT
/PRINT=GOODFIT CORR CI(95)
/CRITERIA=PIN(0.05) POUT(0.10) ITERATE(20) CUT(0.5).

LOGISTIC REGRESSION VARIABLES ventilation#invasive_ventilation
/METHOD=ENTER smoking age_admission pat_sex
/CONTRAST (smoking)=Indicator(1)
/CLASSPLOT
/PRINT=GOODFIT CORR CI(95)
/CRITERIA=PIN(0.05) POUT(0.10) ITERATE(20) CUT(0.5).

LOGISTIC REGRESSION VARIABLES ventilation#invasive_ventilation
/METHOD=ENTER dx_his_aht age_admission pat_sex
/CONTRAST (dx_his_aht)=Indicator(1)
/CLASSPLOT
/PRINT=GOODFIT CORR CI(95)
/CRITERIA=PIN(0.05) POUT(0.10) ITERATE(20) CUT(0.5).

LOGISTIC REGRESSION VARIABLES ventilation#invasive_ventilation
/METHOD=ENTER dx_his_dyslip age_admission pat_sex
/CONTRAST (dx_his_dyslip)=Indicator(1)
/CLASSPLOT
/PRINT=GOODFIT CORR CI(95)
/CRITERIA=PIN(0.05) POUT(0.10) ITERATE(20) CUT(0.5).

```

```

LOGISTIC REGRESSION VARIABLES ventilation#invasive_ventilation
/METHOD=ENTER dx_adipositas age_admission pat_sex
/CONTRAST (dx_adipositas)=Indicator(1)
/CLASSPLOT
/PRINT=GOODFIT CORR CI(95)
/CRITERIA=PIN(0.05) POUT(0.10) ITERATE(20) CUT(0.5).

LOGISTIC REGRESSION VARIABLES ventilation#invasive_ventilation
/METHOD=ENTER Heart_Failure age_admission pat_sex
/CONTRAST (Heart_Failure)=Indicator(1)
/CLASSPLOT
/PRINT=GOODFIT CORR CI(95)
/CRITERIA=PIN(0.05) POUT(0.10) ITERATE(20) CUT(0.5).

LOGISTIC REGRESSION VARIABLES ventilation#invasive_ventilation
/METHOD=ENTER lung_illness age_admission pat_sex
/CONTRAST (lung_illness)=Indicator(1)
/CLASSPLOT
/PRINT=GOODFIT CORR CI(95)
/CRITERIA=PIN(0.05) POUT(0.10) ITERATE(20) CUT(0.5).

LOGISTIC REGRESSION VARIABLES ventilation#invasive_ventilation
/METHOD=ENTER dx_concurrent_admission#atrial_fibrillation age_admission pat_sex
/CONTRAST (dx_concurrent_admission#atrial_fibrillation)=Indicator(1)
/CLASSPLOT
/PRINT=GOODFIT CORR CI(95)
/CRITERIA=PIN(0.05) POUT(0.10) ITERATE(20) CUT(0.5).

LOGISTIC REGRESSION VARIABLES ventilation#invasive_ventilation
/METHOD=ENTER dx_concurrent_admission#coronary_artery_disease age_admission pat_sex
/CONTRAST (dx_concurrent_admission#coronary_artery_disease)=Indicator(1)
/CLASSPLOT
/PRINT=GOODFIT CORR CI(95)
/CRITERIA=PIN(0.05) POUT(0.10) ITERATE(20) CUT(0.5).

LOGISTIC REGRESSION VARIABLES eclis
/METHOD=ENTER dx_his_cvd_1 age_admission pat_sex
/CONTRAST (dx_his_cvd_1)=Indicator(1)
/CLASSPLOT
/PRINT=GOODFIT CORR CI(95)
/CRITERIA=PIN(0.05) POUT(0.10) ITERATE(20) CUT(0.5).

LOGISTIC REGRESSION VARIABLES eclis
/METHOD=ENTER dx_his_diabetes_1 age_admission pat_sex
/CONTRAST (dx_his_diabetes_1)=Indicator(1)
/CLASSPLOT
/PRINT=GOODFIT CORR CI(95)
/CRITERIA=PIN(0.05) POUT(0.10) ITERATE(20) CUT(0.5).

LOGISTIC REGRESSION VARIABLES eclis
/METHOD=ENTER smoking age_admission pat_sex
/CONTRAST (smoking)=Indicator(1)
/CLASSPLOT
/PRINT=GOODFIT CORR CI(95)
/CRITERIA=PIN(0.05) POUT(0.10) ITERATE(20) CUT(0.5).

LOGISTIC REGRESSION VARIABLES eclis
/METHOD=ENTER dx_his_aht age_admission pat_sex
/CONTRAST (dx_his_aht)=Indicator(1)
/CLASSPLOT
/PRINT=GOODFIT CORR CI(95)
/CRITERIA=PIN(0.05) POUT(0.10) ITERATE(20) CUT(0.5).

LOGISTIC REGRESSION VARIABLES eclis
/METHOD=ENTER dx_his_dyslip age_admission pat_sex
/CONTRAST (dx_his_dyslip)=Indicator(1)
/CLASSPLOT
/PRINT=GOODFIT CORR CI(95)
/CRITERIA=PIN(0.05) POUT(0.10) ITERATE(20) CUT(0.5).

LOGISTIC REGRESSION VARIABLES eclis
/METHOD=ENTER dx_adipositas age_admission pat_sex
/CONTRAST (dx_adipositas)=Indicator(1)
/CLASSPLOT
/PRINT=GOODFIT CORR CI(95)
/CRITERIA=PIN(0.05) POUT(0.10) ITERATE(20) CUT(0.5).

LOGISTIC REGRESSION VARIABLES eclis
/METHOD=ENTER Heart_Failure age_admission pat_sex
/CONTRAST (Heart_Failure)=Indicator(1)
/CLASSPLOT
/PRINT=GOODFIT CORR CI(95)
/CRITERIA=PIN(0.05) POUT(0.10) ITERATE(20) CUT(0.5).

LOGISTIC REGRESSION VARIABLES eclis
/METHOD=ENTER lung_illness age_admission pat_sex
/CONTRAST (lung_illness)=Indicator(1)
/CLASSPLOT
/PRINT=GOODFIT CORR CI(95)
/CRITERIA=PIN(0.05) POUT(0.10) ITERATE(20) CUT(0.5).

LOGISTIC REGRESSION VARIABLES eclis
/METHOD=ENTER dx_concurrent_admission#atrial_fibrillation age_admission pat_sex
/CONTRAST (dx_concurrent_admission#atrial_fibrillation)=Indicator(1)
/CLASSPLOT
/PRINT=GOODFIT CORR CI(95)
/CRITERIA=PIN(0.05) POUT(0.10) ITERATE(20) CUT(0.5).

```

```
LOGISTIC REGRESSION VARIABLES eclc
/METHOD=ENTER dx_concurrent_admission#coronary_artery_disease age_admission pat_sex
/CONTRAST (dx_concurrent_admission#coronary_artery_disease)=Indicator(1)
/CLASSPLOT
/PRINT=GOODFIT CORR CI(95)
/CRITERIA=PIN(0.05) POUT(0.10) ITERATE(20) CUT(0.5).
```

```
KM pcr#discharge_adj BY cv_rf_classif_new
/STATUS=outcome#death(1)
/PRINT TABLE MEAN
/PERCENTILES
/PLOT SURVIVAL.
/TEST LOG RANK
/TREND
/COMPARE OVERALL POOLED.
```

```
KM length#hospital_adj BY cv_rf_classif_new
/STATUS=outcome#death(1)
/PRINT TABLE MEAN
/PERCENTILES
/PLOT SURVIVAL
/TEST LOG RANK
/TREND
/COMPARE OVERALL POOLED.
```

```
LOGISTIC REGRESSION VARIABLES outcome#death
/METHOD=ENTER SAE_yes_no
/CONTRAST (SAE_yes_no)=Indicator(1)
/CLASSPLOT
/PRINT=GOODFIT CORR CI(95)
/CRITERIA=PIN(0.05) POUT(0.10) ITERATE(20) CUT(0.5).
```

```
LOGISTIC REGRESSION VARIABLES admission_ICU
/METHOD=ENTER SAE_yes_no
/CONTRAST (SAE_yes_no)=Indicator(1)
/CLASSPLOT
/PRINT=GOODFIT CORR CI(95)
/CRITERIA=PIN(0.05) POUT(0.10) ITERATE(20) CUT(0.5).
```

```
LOGISTIC REGRESSION VARIABLES ventilation#invasive_ventilation
/METHOD=ENTER SAE_yes_no
/CONTRAST (SAE_yes_no)=Indicator(1)
/CLASSPLOT
/PRINT=GOODFIT CORR CI(95)
/CRITERIA=PIN(0.05) POUT(0.10) ITERATE(20) CUT(0.5).
```

```
LOGISTIC REGRESSION VARIABLES eclc
/METHOD=ENTER SAE_yes_no
/CONTRAST (SAE_yes_no)=Indicator(1)
/CLASSPLOT
/PRINT=GOODFIT CORR CI(95)
/CRITERIA=PIN(0.05) POUT(0.10) ITERATE(20) CUT(0.5).
```

```
LOGISTIC REGRESSION VARIABLES outcome#death
/METHOD=ENTER SAE_number
/CLASSPLOT
/PRINT=GOODFIT CORR CI(95)
/CRITERIA=PIN(0.05) POUT(0.10) ITERATE(20) CUT(0.5).
```

```
LOGISTIC REGRESSION VARIABLES admission_ICU
/METHOD=ENTER SAE_number
/CLASSPLOT
/PRINT=GOODFIT CORR CI(95)
/CRITERIA=PIN(0.05) POUT(0.10) ITERATE(20) CUT(0.5).
```

```
LOGISTIC REGRESSION VARIABLES ventilation#invasive_ventilation
/METHOD=ENTER SAE_number
/CLASSPLOT
/PRINT=GOODFIT CORR CI(95)
/CRITERIA=PIN(0.05) POUT(0.10) ITERATE(20) CUT(0.5).
```

```
LOGISTIC REGRESSION VARIABLES eclc
/METHOD=ENTER SAE_number
/CLASSPLOT
/PRINT=GOODFIT CORR CI(95)
/CRITERIA=PIN(0.05) POUT(0.10) ITERATE(20) CUT(0.5).
```

```
LOGISTIC REGRESSION VARIABLES outcome#death
/METHOD=ENTER any_disease age_admission pat_sex
/CONTRAST (any_disease)=Indicator(1)
/CLASSPLOT
/PRINT=GOODFIT CORR CI(95)
/CRITERIA=PIN(0.05) POUT(0.10) ITERATE(20) CUT(0.5).
```

```
LOGISTIC REGRESSION VARIABLES admission_ICU
/METHOD=ENTER any_disease age_admission pat_sex
/CONTRAST (any_disease)=Indicator(1)
/CLASSPLOT
/PRINT=GOODFIT CORR CI(95)
/CRITERIA=PIN(0.05) POUT(0.10) ITERATE(20) CUT(0.5).
```

```
LOGISTIC REGRESSION VARIABLES ventilation#invasive_ventilation
/METHOD=ENTER any_disease age_admission pat_sex
/CONTRAST (any_disease)=Indicator(1)
/CLASSPLOT
/PRINT=GOODFIT CORR CI(95)
/CRITERIA=PIN(0.05) POUT(0.10) ITERATE(20) CUT(0.5).
```

```
LOGISTIC REGRESSION VARIABLES ecls  
/METHOD=ENTER any_disease age_admission pat_sex  
/CONTRAST (any_disease)=Indicator(1)  
/CLASSPLOT  
/PRINT=GOODFIT CORR CI(95)  
/CRITERIA=PIN(0.05) POUT(0.10) ITERATE(20) CUT(0.5).
```

## Erklärungen

(1) Ich erkläre, dass ich mich an keiner anderen Hochschule einem Promotionsverfahren unterzogen bzw. eine Promotion begonnen habe.

(2) Ich erkläre, die Angaben wahrheitsgemäß gemacht und die wissenschaftliche Arbeit an keiner anderen wissenschaftlichen Einrichtung zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht zu haben.

(3) Ich erkläre an Eides statt, dass ich die Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe. Alle Regeln der guten wissenschaftlichen Praxis wurden eingehalten; es wurden keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt und die den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht.

10.12.2024    Fabian Seebauer



## **Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich mich zunächst herzlich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Daniel G. Sedding und meinem Mentor Herrn Dr. med. Jochen Dutzmann für die Betreuung im Rahmen der Promotion, die Möglichkeit des wissenschaftlichen Arbeitens und die Umsetzung der gesamten Arbeit bedanken. Außerdem gilt mein Dank Fr. Kathrin Ludwig und Fr. Julia Mühlhaus für ihre exzellente Unterstützung im Studienbüro.

Für die Unterstützung im Rahmen der Promotion und für die Förderung der klinischen Ausbildung, insbesondere während meines Praktischen Jahres, sei dem gesamten Team der Klinik für Innere Medizin III am Universitätsklinikum Halle (Saale) gedankt.

Auch möchte ich Herrn Prof. Dr. Andreas Wienke für die ausgezeichnete statistische Beratung und die fachliche Unterstützung auch während dem Schreiben der Dissertation danken.

Ein besonderer Dank gilt meiner Familie, meinen Eltern Ingrid und Hans, meiner Oma Ingeborg, meinen Brüdern Daniel und Philipp und meiner Freundin Isabell, die mich nicht nur im Rahmen der Promotion, sondern während des gesamten Studiums immer unterstützt haben und stets ein offenes Ohr für mich hatten. Für das Lektorat und ihre Geduld bin ich meiner Großcousine Helma dankbar.

Abschließend möchte ich allen Angehörigen und Betroffenen, welche im Rahmen der Corona-Pandemie einen wichtigen Menschen aus Ihrem Leben verloren haben, mein aufrichtiges Beileid aussprechen.