

Aus der
Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik Tübingen
Abteilung Innere Medizin II
(Schwerpunkt: Hämatologie, Onkologie, Klinische Immunologie,
Rheumatologie)

Tübinger COVID-19 Rheuma Befragung (Tü-CORA)

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

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

vorgelegt von

Dahm, Simon

2023

Dekan: Professor Dr. rer. nat. B. Pichler
1. Berichterstatter: Professor Dr. J. Henes
2. Berichterstatter: Professor Dr. J. Leibold

Tag der Disputation: 21.12.2021

Widmung

Meinen Eltern und Großeltern gewidmet.

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	VII
Tabellenverzeichnis	VIII
Abkürzungsverzeichnis	XI
1 Einleitung	1
1.1 Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)	1
1.1.1 Definition	1
1.1.2 Epidemiologie	1
1.1.3 Übertragungsweg	2
1.1.4 Pathophysiologie und Pathogenese	2
1.1.5 Symptome/Klinik	4
1.1.6 Krankheitsverläufe und Risikofaktoren	5
1.1.7 Diagnostik	10
1.1.8 Therapie	10
1.1.9 Prävention	11
1.2 Rheumatologische Erkrankungen	11
1.3 Entzündlich-rheumatische Gelenkerkrankungen	12
1.3.1 Rheumatoide Arthritis (RA)	12
1.3.2 Spondyloarthritis (SpA)	13
1.3.3 Juvenile idiopathische Arthritis (JIA)	14
1.4 Kollagenosen	15
1.4.1 Übersicht	15
1.4.2 Symptome und Manifestationen	16
1.5 Vaskulitiden	17
1.5.1 Klassifikation	17
1.5.2 Symptome und Manifestationen	18
1.5.3 Morbus Behçet (MB)	19
1.6 Autoinflammatorische Erkrankungen	19
1.7 Immundefekte	21

1.8	Immunsuppressiva	22
1.8.1	Glukokortikoide (GC)	22
1.8.2	Antimalarika (AMD, Antimalarial Drugs).....	24
1.8.3	Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drug (DMARD).....	25
1.9	Zusammenfassung und Fragestellung dieser Arbeit	32
2	Material und Methoden	32
2.1	Studienablauf	32
2.2	Studiendesign	32
2.2.1	Einschlusskriterien	35
2.2.2	Ausschlusskriterien	35
2.3	Datenerfassung.....	35
2.3.1	Rheumatologische Grunderkrankung	36
2.3.2	Komorbiditäten.....	38
2.3.3	Immunsuppressive Medikation	39
2.4	Statistische Auswertung	39
3	Ergebnisse	40
3.1	Allgemeines.....	40
3.1.1	Ein- und ausgeschlossene Patienten.....	40
3.1.2	Geschlechterverteilung	41
3.1.3	Altersverteilung	42
3.2	Rheumatologische Diagnose	42
3.3	Komorbiditäten	45
3.3.1	Chronische Erkrankungen	45
3.3.2	Höheres Alter	47
3.3.3	Nikotinabusus	48
3.4	Immunsuppression	48
3.5	Zwischenfazit I	51
3.6	Typische Symptome, Umfeld und Kontakte, Infektionsrate und Inzidenz	51
3.6.1	COVID-19-typische Symptome	51
3.6.2	Infektion in der engsten Familie	52

3.6.3	Kontakte zu anderen COVID-19-Erkrankten.....	53
3.6.4	Infektionsrate und Inzidenz	54
3.7	Zwischenfazit II	56
3.8	Verhalten der Patienten.....	56
3.8.1	Medikationsänderung.....	56
3.8.2	Hausarztkontrollen	57
3.8.3	Abstandsregeln	58
3.8.4	Mund-Nasen-Schutz	59
3.9	Bildungsstand.....	59
3.10	Zwischenfazit III	60
3.11	Analyse der SARS-CoV-2-Positiven	61
3.11.1	Alter und Geschlecht.....	61
3.11.2	Rheumatologische Diagnose	61
3.11.3	Komorbiditäten.....	61
3.11.4	Immunsuppression.....	62
3.11.5	Hospitalisation und schwere Verläufe	62
3.11.6	Symptome.....	62
3.11.7	Stationärer Aufenthalt und weiterführende Behandlung.....	63
3.11.8	Schub und aktuelle Beschwerden.....	63
3.11.9	Umfeld und Kontakte	64
3.11.10	Grund des Rachenabstrichs und Serologie	64
3.11.11	Subjektive Risikoeinschätzung und Verhalten	64
3.11.12	Bildungsstand	65
3.12	Vergleich von subjektiven Risikopatienten mit subjektiven Nicht-Risikopatienten	65
3.12.1	Subjektives Risiko.....	65
3.12.2	Vergleich der zwei Gruppen.....	67
3.13	Komorbiditätsstatus assoziiert mit Angst vor COVID-19	72
4	Diskussion.....	77
5	Zusammenfassung	92
6	Literaturverzeichnis	96

7	Erklärung zum Eigenanteil	110
8	Danksagung	111
9	Appendix: Fragebogen	112

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Interaktion von SARS-CoV-2 mit ACE2 und TMPRSS2.....	3
Abb. 2: Klassifikation der Spondyloarthritis	14
Abb. 3: Chapel Hill Nomenklatur der Vaskulitiden entsprechend der Gefäßgröße	17
Abb. 4: Anzahl ein- und ausgeschlossener Patienten	41
Abb. 5: Geschlechterverteilung in absoluten Häufigkeiten und Anteilen (n=877)	41
Abb. 6: Rheumatologische Diagnose nach Übergruppen in absoluten Häufigkeiten und Anteilen (n=877)	42
Abb. 7: Nikotinabusus der Population in absoluten Häufigkeiten und Anteilen (n=877).....	48
Abb. 8: Immunsupprimierte der Population in absoluten Häufigkeiten und Anteilen (n=877).....	49
Abb. 9: Patienten mit und ohne COVID-19-typische Symptome in absoluten Häufigkeiten und Anteilen (n=877)	51
Abb. 10: Vorkommen einer Infektion in der engsten Familie bzw. im gleichen Haushalt in absoluten Häufigkeiten und Anteilen (n=877).....	53
Abb. 11: Patienten mit Kontakt zu COVID-19-Erkrankten außerhalb der engsten Familie in absoluten Häufigkeiten und Anteilen (n=877)	53
Abb. 12: Patienten mit RT-PCR-gesichertem SARS-CoV-2-Nachweis in absoluten Häufigkeiten und Anteilen (n=877).....	54
Abb. 13: Grund des Rachenabstrichs in absoluten Häufigkeiten und Anteilen (n=877).....	55
Abb. 14: Selbstständige Medikationsänderung und jeweilige Gründe bei Veränderung in absoluten Häufigkeiten und Anteilen (n=877)	57

Abb. 15: Wahrnehmung der Hausarztkontrollen und jeweilige Gründe bei Nicht-Wahrnehmung in absoluten Häufigkeiten und Anteilen (n=877)	58
Abb. 16: Einhaltung der Abstandsregeln in absoluten Häufigkeiten und Anteilen (n=877).....	58
Abb. 17: Tragen eines Mund-Nasen-Schutzes bei Pflicht und ohne Pflicht in absoluten Häufigkeiten und Anteilen (n=877).....	59
Abb. 18: Bildungsstand in absoluten Häufigkeiten und Anteilen (n=877)	60
Abb. 19: Subjektive Risikoeinschätzung in absoluten Häufigkeiten und Anteilen (n=877).....	66
Abb. 20: Gründe für die Risikoeinschätzung in absoluten Häufigkeiten und Anteilen bezogen auf alle subjektiven Risikopatienten (n=632; Mehrfachnennung möglich).....	66
Abb. 21: Angstgrad in absoluten Häufigkeiten und Anteilen (n=877)	73
Abb. 22: Angstgrad anteilig in Abhängigkeit des Komorbiditätsstatus (n=849)	74
Abb. 23: Histogramm und Normalverteilung der Variable Angst (n=849)	76
Abb. 24: Mittelwerte der Variable Angst nach Komorbiditätsstatus (n=849).....	76

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Klassifikationskriterien für RA nach ACR/EULAR	13
Tab. 2: Ausgewählte AIDs	21
Tab. 3: Übersicht über die DMARDs	26
Tab. 4: Rheumatologische Diagnosen nach Übergruppe und spezifischen Diagnosen	37
Tab. 5: Komorbiditäten nach Übergruppe und genauer Erkrankungen bzw. Spezifizierung.....	38
Tab. 6: Immunsuppressiva nach Übergruppe und genauen Medikamenten bzw. Spezifizierung.....	39
Tab. 7: Entzündliche Gelenkerkrankungen aufgeschlüsselt nach spezifischen Diagnosen in absoluten Häufigkeiten und Anteilen (n=266).....	43
Tab. 8: Kollagenosen aufgeschlüsselt nach spezifischen Diagnosen in absoluten Häufigkeiten und Anteilen (n=281)	43

Tab. 9: Vaskulitiden aufgeschlüsselt nach spezifischen Diagnosen in absoluten Häufigkeiten und Anteilen (n=216)	44
Tab. 10: Autoinflammatorische Erkrankungen aufgeschlüsselt nach spezifischen Diagnosen in absoluten Häufigkeiten und Anteilen (n=92).....	44
Tab. 11: Andere Erkrankungen aufgeschlüsselt nach spezifischen Diagnosen in absoluten Häufigkeiten und Anteilen (n=22).....	45
Tab. 12: Komorbiditäten nach Übergruppen in absoluten Häufigkeiten und Anteilen (n=877; Mehrfachnennung möglich).....	46
Tab. 13: Herz-Kreislauf-Erkrankungen aufgeschlüsselt nach spezifischen Diagnosen mit absoluten Häufigkeiten und Anteilen bezogen auf alle Herz-Kreislauf-Erkrankten (n=189; Mehrfachnennung möglich)	46
Tab. 14: Chronische Lungenerkrankungen aufgeschlüsselt nach spezifischen Diagnosen in absoluten Häufigkeiten und Anteilen bezogen auf alle chronisch Lungenerkrankten (n=133; Mehrfachnennung möglich)	47
Tab. 15: Tumorerkrankungen kurativ behandelt oder palliativ bzw. metastasiert in absoluten Häufigkeiten und Anteilen bezogen auf alle Tumorerkrankten (n=51)	47
Tab. 16: Immunsuppressiva sortiert nach Substanzklassen in absoluten Häufigkeiten und Anteilen bezogen auf alle Immunsupprimierte (n=877; Mehrfachnennung möglich)	50
Tab. 17: Spezifische Symptome in absoluten Häufigkeiten und Anteilen bezogen auf alle Symptomatischen (n=117; Mehrfachnennung möglich).....	52
Tab. 18: Symptome der SARS-CoV-2-Positiven in absoluten Häufigkeiten und Anteilen (n=10).....	63
Tab. 19: Kreuztabelle aus Diagnoseübergruppen und Risikoeinschätzung (Angaben in absoluten Häufigkeiten und Anteilen bezogen auf die Risikoeinschätzung) und p-Wert des Pearson-Chi-Quadrat-Tests (n=829).....	67
Tab. 20: Kreuztabelle aus Komorbiditätsstatus und Risikoeinschätzung (Angaben in absoluten Häufigkeiten und Anteilen bezogen auf die Risikoeinschätzung) und p-Wert des Pearson-Chi-Quadrat-Tests (n=829)	68

Tab. 21: Kreuztabelle aus Immunsuppressiva und Risikoeinschätzung (Angaben in absoluten Häufigkeiten und Anteilen bezogen auf die Risikoeinschätzung) und p-Werte der Pearson-Chi-Quadrat-Tests (n=829)	69
Tab. 22: Kreuztabelle aus Angst und Risikoeinschätzung (Angaben in absoluten Häufigkeiten und Anteilen bezogen auf die Risikoeinschätzung) und p-Wert des Zusammenhangstests linear-mit-linear (n=813)	70
Tab. 23: Kreuztabelle aus Medikationsänderung und Risikoeinschätzung (Angaben in absoluten Häufigkeiten und Anteilen bezogen auf die Risikoeinschätzung; n=727)	71
Tab. 24: Kreuztabelle aus Bildungsstand und Risikoeinschätzung (Angaben in absoluten Häufigkeiten und Anteilen bezogen auf die Risikoeinschätzung; n=793)	72
Tab. 25: Chi-Quadrat-Test und Zusammenhangstest linear-mit-linear für Angst und Komorbiditätsstatus (n=849)	74
Tab. 26: Logistische Regressionsanalyse für Angstgrad und Komorbiditätsstatus (n=849).....	75

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACA	Anti-Zentromer-Antikörper
ACE2	Angiotensin-Converting-Enzym 2
ACPA	Anti-citrulliniertes-Peptid-Antikörper
ACR	American College of Rheumatology
AID	Autoinflammatorische Erkrankung
AMD	Antimalarika
ANA	Antinukleäre Antikörper
ANCA	Anti-Neutrophile zytoplasmatische Antikörper
Anti-Jo-1	Antikörper gegen Histidyl-Transfer-RNA
Anti-MDA5	Antikörper gegen Melanom-Differenzierungsantigen 5
Anti-Scl-70	Antikörper gegen Topoisomerase I
Anti-SRP	Antikörper gegen Signalerkennungspartikel
Anti-TIF-1 γ	Antikörper gegen Transcription Intermediary Factor 1 γ
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
AS	Ankylosierende Spondylitis, Morbus Bechterew
AZA	Azathioprin
bDMARD	Biologisches Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drug, Biologikum
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CAPS	Cryopyrin-assoziiertes periodisches Syndrom
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
COVID-19	Coronavirus Disease 2019
CQ	Chloroquin
CRP	C-reaktives Protein
csDMARD	Konventionelles syntethisches Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drug
CT	Computertomographie
CVID	Variables Immundefektsyndrom
DMARD	Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drug
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EGPA	Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis, Churg-Strauss-Syndrom

EMA	Europäische Arzneimittelbehörde, European Medicines Agency
EULAR	European League Against Rheumatism
FMF	Familiäres Mittelmeerfieber
GBM	Glomeruläre Basalmembran
GC	Glukokortikoide
GPA	Granulomatose mit Polyangiitis
HCQ	Hydroxychloroquin
HLA	Humanes Leukozytenantigen
IgA	Immunglobulin A
IL	Interleukin
INF	Interferon
inkl.	inklusive
IPEX	Immundysregulation-Polyendokrinopathie-Enteropathie-X-chromosomal
JIA	Juvenile idiopathische Arthritis
JKi	Januskinase-Inhibitor
KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
LACC1	Laccase Domain Containing 1
LEF	Leflunomid
m	Mittel, Mittelwert
MB	Morbus Behçet
MCTD	Mixed Connective Tissue Disease
MEFV	Mediterranean Fever
mg/d	Milligramm pro Tag
MMF	Mycophenolat-Mofetil
MTX	Methotrexat
n	Anzahl
NLRP3	Nucleotide-Binding Oligomerization Domain-Like Receptor Pyrin Domain Containing 3
OR	Odds Ratio
p	p-Wert
PCR	Polymerasekettenreaktion

PEQ	Prednisolon-Äquivalent
PsA	Psoriasis-Arthritis
RA	Rheumatoide Arthritis
RF	Rheumafaktor
RKI	Robert Koch-Institut
RNA	Ribonukleinsäure
RR	Relatives Risiko
RT-PCR	Reverse-Transkriptase-Polymerasekettenreaktion
RTX	Rituximab
RZA	Riesenzellerteriitis
SARS-CoV-2	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2
sJIA	Systemische juvenile idiopathische Arthritis, Morbus Still
SLE	Systemischer Lupus erythematodes
SLICC	Systemic Lupus Erythematosus International Collaborating Clinics
sNRP	Subjektiver Nicht-Risikopatient
SpA	Spondyloarthritiden
sRP	Subjektiver Risikopatient
SS	Sjögren-Syndrom
SSc	Systemische Sklerose
STD	Standardabweichung
Tab.	Tabelle
TLR	Toll-Like-Rezeptor
TMPRSS2	Transmembrane Protease Serine Subtype 2
TNF	Tumornekrosefaktor
TNFi	Tumornekrosefaktor-Inhibitor
TNFRSF1A	TNF-Rezeptor Superfamilie 1 A
TRAPS	Tumornekrosefaktor-Rezeptor-assoziiertes periodisches Syndrom
tsDMARD	Target-Specific Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drug
Tü-CORA	Tübinger COVID-19 Rheuma Befragung
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
vs.	versus
ZNS	Zentralnervensystem

1 Einleitung

Seit Ende 2019 steht die Menschheit einer neuen Bedrohung gegenüber. Ein neuartiges Coronavirus hat Einzug in den Alltag gehalten und beeinflusst ihn auf vielen Ebenen. Das öffentliche Leben, die Wirtschaft und soziale Interaktionen sind massiv eingeschränkt, um Infektionen zu verhindern und so Menschenleben zu retten. Seit Beginn der Pandemie kommt dem Schutz von Risikogruppen eine große Bedeutung zuteil. Dazu gehören laut dem Robert Koch-Institut (RKI) auch „*Patienten mit geschwächtem Immunsystem (z. B. aufgrund einer Erkrankung, die mit einer Immunschwäche einhergeht oder durch die regelmäßige Einnahme von Medikamenten, die die Immunabwehr beeinflussen und herabsetzen können, wie z. B. Cortison)*“ (1). In diesem Kontext widmet sich die „Tübinger COVID-19 Rheuma Befragung“ (Tü-CORA) dem Risiko, das durch das neue Coronavirus für Patienten mit rheumatologischen Erkrankungen und Immunsuppression entsteht.

1.1 Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)

1.1.1 Definition

COVID-19 ist eine Infektionskrankheit, die primär den Respirationstrakt betrifft (2). Auslöser ist ein neuartiges Coronavirus namens Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Die Namensgebung erfolgte aufgrund von Ähnlichkeiten zu anderen Coronaviren, welche ebenfalls ein akutes respiratorisches Syndrom hervorrufen können (3).

1.1.2 Epidemiologie

Die ersten Fälle von COVID-19 wurden in Wuhan, China, registriert (4). Im Verlauf stiegen die Fallzahlen stark an, was ein rigoroses Eingreifen der chinesischen Regierung zur Folge hatte. Die Entwicklung blieb jedoch nicht auf China beschränkt, sondern SARS-CoV-2 verbreitete sich global, sodass die Weltgesundheitsorganisation die Situation am 11. März 2020 zur Pandemie erklärte (5).

In einem Bericht des RKI (6) in Zusammenarbeit mit dem Statistischen Bundesamt wird die deutschlandweite Entwicklung der Pandemie beschrieben.

Deutschland verzeichnete am 27. Januar 2020 den ersten laborbestätigten Fall von SARS-CoV-2. Während Ausbrüche zunächst mittels Kontaktpersonennachverfolgung und Infektionsschutzmaßnahmen eingedämmt werden konnten, kam es ab Kalenderwoche zehn zu einem rasanten Anstieg der Fallzahlen, was strenge öffentliche Präventions- und Kontrollmaßnahmen zur Folge hatte. Bis Mitte Juni wurden so ca. 190.000 bestätigte Fälle an das RKI weitergegeben. Das RKI spricht von der „ersten COVID-19-Welle“ (6).

Ab dem Sommer 2020 kam es zu einem leichten Wiederanstieg der Fallzahlen, welcher einen Kulminationspunkt im November/Dezember 2020 im Sinne einer „zweiten Welle“ fand. Nach einem Rückgang der Fallzahlen im Januar/Februar 2021 sieht sich Deutschland nun im Frühjahr 2021 in einer „dritten Welle“ mit neuen Höchstwerten konfrontiert (7). Seit Anbeginn der Pandemie bis April 2021 sind deutschlandweit 3.405.266 registrierte Infektionen und 83.097 Todesfälle verzeichnet worden. Von einer hohen Dunkelziffer ist stark auszugehen. Auch noch über ein Jahr nach Beginn der Pandemie kämpft die Menschheit also gegen die Bedrohung durch SARS-CoV-2 an.

1.1.3 Übertragungsweg

Bekannte Übertragungswege sind von Mensch zu Mensch durch direkten Kontakt, Tröpfcheninfektion, aerogen durch infektiöse Aerosole und fäkal-oral; außerdem können Überträger sowohl symptomatisch als auch asymptomatisch sein (8).

Asymptomatische Trägerschaften und Infektiosität bereits ein bis drei Tage vor Symptombeginn erschweren die Verhinderung der Ausbreitung des Virus (9).

1.1.4 Pathophysiologie und Pathogenese

SARS-CoV-2 ist ein behüllter, auf einsträngiger Ribonukleinsäure (RNA) basierender β -Coronavirus. Sein Lebenszyklus besteht aus den Stadien Bindung, Penetration, Biosynthese, Reifung und Freisetzung (2).

Als zentrales Molekül zur Invasion des Virus in die Wirtszelle wurde das Angiotensin-Converting-Enzym 2 (ACE2) identifiziert. ACE2 ist ein physiologisches Enzym, welches seine zentrale Rolle im Renin-Angiotensin-

Aldosteron-System entfaltet. Es wird in vielen verschiedenen Geweben des menschlichen Körpers exprimiert. Eine starke Expression besteht in Alveolarepithelzellen in der Lunge, Dünndarm-Epithelzellen und in tubulären Zellen der Niere. Auch in Endothelzellen, glatten Muskelzellen, basalen Zellen der Epidermis und Epithelzellen der oralen und nasalen Schleimhaut wurde eine Expression nachgewiesen. Das virale Spike-Protein bindet an ACE2 mit hoher Affinität. Durch zusätzliches Priming mittels der zellulären Serinprotease namens Transmembrane Protease Serine Subtype 2 (TMPRSS2) kommt es zur Penetration (10). Abbildung (Abb.) 1 veranschaulicht diesen Prozess.

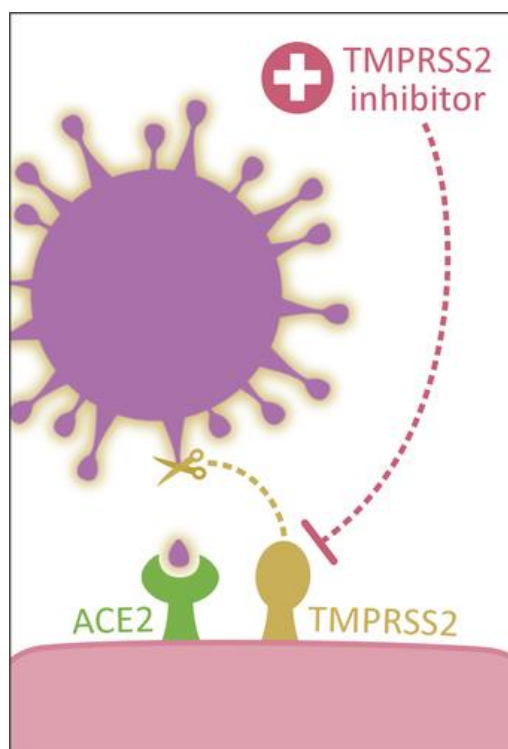


Abb. 1: Interaktion von SARS-CoV-2 mit ACE2 und TMPRSS2 (10)

Als Eintrittspforte dienen Epithelzellen des oberen und unteren Respirationstrakts, aber auch Dünndarm-Epithelzellen als Oberfläche zur „Außenwelt“ werden von Bourgonje et al. (10) diskutiert. Über die Lunge kann das Virus Zugang zum Blutstrom erlangen und so eine Virämie auslösen. Auf diesem Wege können dann andere Organe mit ACE2-Expression befallen werden.

Doch nicht nur durch den direkten Virusbefall können Organe in Mitleidenschaft gezogen werden, sondern auch durch die darauffolgende Immunantwort. Durch die Infektion kommt es zu einer körpereigenen Immunreaktion mit höheren Spiegeln von pro-inflammatorischen Zytokinen. Artet diese Reaktion aus, spricht man von einem „Zytokinsturm“ im Sinne einer exzessiven systemischen Immunreaktion. Dies stellt einen lebensbedrohlichen Zustand dar und viele Studien legen einen Zusammenhang zwischen Zytokinsturm und schweren COVID-19 Verläufen nahe (11).

Der genaue pathophysiologische und pathogenetische Mechanismus ist Gegenstand intensiver Forschung und wird in Zukunft noch genauer verstanden sein.

1.1.5 Symptome/Klinik

Mehrere Metaanalysen widmen sich dem klinischen Erscheinungsbild von COVID-19. Die häufigsten von Li et al. (12) erfassten Symptome waren Fieber (88,5%), gefolgt von Husten (68,6%). Weitere mäßig häufige Symptome waren Myalgien oder Fatigue und verstärkte Expektorationen (28,2%) und Dyspnoe (21,9%) als weitere respiratorische Symptome. Untergeordnete Symptome waren Kopfschmerzen oder Schwindel (12,1%), Diarrhö (4,8%) sowie Übelkeit und Erbrechen (3,9%).

Fu et al. (13) produzierten kohärente Ergebnisse in ihrer Metaanalyse von Juni 2020. Die häufigsten Symptome waren ebenfalls Fieber (83,3%) und Husten (60,3%). Auch zeigten sich Fatigue (38,0%), Myalgien (28,5%), verstärkte Expektorationen (26,9%) und Dyspnoe (24,9%) mäßig oft. Mit geringerer Prävalenz (unter 20%) gingen Symptome wie Thoraxschmerz, Schüttelfrost, Kopfschmerzen, Halsschmerzen, Schwindel, Diarrhö, Schnupfen, Übelkeit und Erbrechen und weitere einher.

Anosmie oder Hyposmie sind ebenfalls charakteristische Symptome bei SARS-CoV-2-Infektion, was mehrere Studien und Umfragen feststellen konnten (14).

Auch von Hautmanifestationen im Sinne von Urtikaria, Ausschlag, Exanthem und anderem wird berichtet (15).

In einem systematischen Review von Aggarwal et al. (16) werden okuläre Symptome wie Augenschmerzen, -rötung und Konjunktivitis als mögliche Symptome bei COVID-19 genannt.

Für kardiovaskuläre Manifestationen von COVID-19 gibt es viele Indizien und Mechanismen. Direkter Myokardschaden durch das Virus, systemische Entzündungsreaktion, Zytokinsturm, Hypoxie, Interferon(INF)-vermittelte Immunantwort und Plaquedestabilisierung werden in Bezug auf Myokardschaden diskutiert (17).

Von neurologischen Symptomen, die sowohl das Zentralnervensystem (ZNS) als auch das periphere Nervensystem betreffen, wird ebenfalls berichtet. Sie kommen auch isoliert ohne andere typische Symptome vor, eine Kausalität ist jedoch noch unklar (18).

Als Hauptsymptome gelten somit Fieber und Husten. Insgesamt zeigt sich jedoch eine große Breite im klinischen Erscheinungsbild und auch asymptomatische Verläufe müssen bedacht werden.

1.1.6 Krankheitsverläufe und Risikofaktoren

Pascarella et al. (19) beschreiben in einem Review den Ausprägungsgrad der Infektion als variabel. Einen milden Verlauf oder asymptomatisch sind 80-90% der Erkrankten. In ca. 10% der Fälle entwickelt sich jedoch ein schwerer Verlauf. Dieser ist charakterisiert durch Dyspnoe, Hypoxämie und deutlichen dazu passenden radiologischen Ergebnissen. Kritische Verläufe präsentieren sich in etwa 5% der Fälle. Hierbei sind führende Komplikationen Pneumonie, respiratorische Insuffizienz, Schock, Multiorganversagen und letztlich Tod. Dabei wird der Tod fast immer herbeigeführt durch eine Zustandsverschlechterung im Sinne eines Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) und Multiorganversagen (19-22).

Für diese Arbeit von besonderem Interesse sind Komorbiditäten als Risikofaktoren, welche zur Inzidenz einer SARS-CoV-2-Infektion und schweren bzw. kritischen Verläufen beitragen.

1.1.6.1 Alter und Geschlecht

Kang et al. (23) erstellten ein Review aus epidemiologischen Daten verschiedener Länder. Während die Sterblichkeitsraten in den jeweiligen Ländern variierten, so fand sich allgemein ein deutlicher exponentieller Anstieg der Sterblichkeitsrate mit höherem Alter. Auch höhere Fallsterblichkeitsraten wurden beobachtet und folglich ist die Mortalität in hohem Alter größer. Außerdem konnte eine höhere Anfälligkeit für eine symptomatische COVID-19-Erkrankung aufgefunden werden. Zudem hätten auch andere Studien Alter als Risikofaktor für die COVID-19-Mortalität identifiziert (23-25).

Männliches Geschlecht wurde ebenfalls als Risikofaktor identifiziert, in vielen Ländern zeigte sich für Männer konstant eine höhere Fallsterblichkeitsrate als bei Frauen (26).

1.1.6.2 Herz-Kreislauf-Erkrankungen

Li et al. (27) ermittelten in einer Metaanalyse Herz-Kreislauf-Erkrankungen wie Hypertonie, Diabetes sowie kardio- und zerebrovaskuläre Erkrankung als Risikofaktoren für einen schweren Verlauf im Zusammenhang mit einer Intensivpflichtigkeit. In der Gruppe intensivpflichtiger Patienten waren diese Komorbiditäten deutlich häufiger als in nicht-intensivpflichtigen Patienten aufzufinden.

Wang et al. (28) untersuchten in ihrer Metaanalyse verschiedene Komorbiditäten als Risikofaktoren. Dabei stellten sich Hypertonie, kardio- und zerebrovaskuläre Erkrankungen sowie Diabetes als signifikante Risikofaktoren für exazerbierte COVID-19-Verläufe heraus.

Auch Yang et al. (29) nennen in ihrem systematischen Review und Metaanalyse Hypertension und kardiovaskuläre Erkrankung als mögliche Risikofaktoren für eine schwere COVID-19-Erkrankung.

Drager et al. (30) sehen in ihrem Review Hypertonie als unklaren Risikofaktor. Sie diskutieren die Rolle von Hypertonie auf Immunität und ACE2-Expression, die Therapie als Mediator für Komplikationen unter Hypertonie und außerdem

das Alter als parallel zu Hypertonie vorliegenden Faktor. Zusammenfassend bewerten sie die Evidenzlage als unklar.

Tadic et al. (31) beschreiben die Prävalenz von Hypertonie und kardiovaskulärer Erkrankung als relevant in Bezug auf Patienten mit COVID-19. Für sie ist der Einfluss auf den Verlauf aber nicht gesichert. In einer anderen Arbeit von Tadic et al. (32) wird nochmals konkret für arterielle Hypertonie die Datenlage als unzureichend beschrieben. Es könnten so keine verlässlichen Aussagen zu Outcome oder Mortalität getroffen werden.

In der Summe werden Herz-Kreislauf-Erkrankungen von vielen Studien als Risikofaktoren gesehen. Die Literaturlage ist hier jedoch gespalten, es bestehen Forderungen nach klarerer Evidenz für den Sachverhalt. Es ist anzunehmen, dass in Zukunft hierzu eindeutigere Aussagen getroffen werden können.

1.1.6.3 Diabetes mellitus

Neben Li et al. (27) identifizierten auch Wang et al. (28) in einer Metaanalyse das Vorliegen eines Diabetes als Risikofaktor.

Auch Singh et al. (33) konnten in der Sichtung von mehreren Studien und Metaanalysen eine Assoziation zwischen Diabetes und erhöhter Inzidenz und Schwere einer COVID-19-Erkrankung auffinden.

Während viele Autoren hier also einen Zusammenhang sehen, bemängeln Tadic et al. (34) eine schwache Evidenz in vielen Studien und Metaanalysen. Der Krankheitszustand und die Therapie seien nicht klar gewesen und andere Komorbiditäten wie Alter und Übergewicht seien nicht zu genüge berücksichtigt worden. Daher sehen sie einen Einfluss auf den Verlauf bei COVID-19 als nicht gesichert.

Abdi et al. (35) fassen die derzeitige Evidenz in einem systematischen Review zusammen. Sie fanden eine schlechtere ARDS-Prognose, schwerere Symptome und eine höhere Sterblichkeitsrate heraus und kommen so zu dem Schluss, dass Diabetes ein Risikofaktor in Bezug auf den Verlauf und die Mortalität bei COVID-19 darstellt.

Insgesamt gehen die Meinungen auseinander, eine Vielzahl von Autoren sehen Diabetes mellitus jedoch als klaren Risikofaktor.

1.1.6.4 Adipositas

Übergewicht und Adipositas haben eine hohe Prävalenz in der westlichen Welt und gehen oftmals mit Hypertonie und Diabetes mellitus einher. Für virale Infektionen wie z. B. Influenza ist Adipositas als Risikofaktor für Hospitalisierung und Letalität bereits etabliert (36). Mehrere Reviews sehen Adipositas ebenfalls als Risikofaktor für COVID-19, wobei verschiedenste Mechanismen dafür diskutiert werden (37-39).

1.1.6.5 Chronische Lungenerkrankungen

Yang et al. (29) ermittelten in einer Metaanalyse allgemein eine Erkrankung des respiratorischen Systems als Risikofaktor für einen schweren Verlauf.

Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) als Risikofaktor für einen exazerbierten Verlauf fanden Wang et al. (28) und Zhao et al. (40) in ihren Metaanalysen heraus. Für Asthma bronchiale wird von Liu et al. (41) die Evidenzlage in ihrem Review als gering beschrieben.

1.1.6.6 Rauchen

Der Zusammenhang zwischen Nikotinabusus und COVID-19 ist derzeit noch nicht gänzlich geklärt. Zum einen gibt es einige Daten, die eine positive Assoziation darlegen. Mehrere chinesische Kohortenstudien fanden schlimmere COVID-19-Verläufe unter Rauchern im Vergleich zu Nichtrauchern (42-44). Auch konnten zwei Metaanalysen eine statistische Signifikanz für eine Assoziation zwischen Rauchen und Schweregrad einer SARS-CoV-2-Infektion nachweisen (40, 45).

Doch gleichermaßen liegen Daten vor, die keine solche Assoziation auffinden konnten (46). Diese Metaanalyse wurde jedoch stark in Bezug auf die Datenakquise kritisiert (47). Auch konnte bisher ein Zusammenhang zwischen Rauchen und einer höheren Prävalenz von COVID-19-Erkrankungen nicht beobachtet werden (48).

Somit können zum jetzigen Zeitpunkt in puncto Rauchen und COVID-19 keine gesicherten Aussagen getroffen werden. Die Datenlage tendiert jedoch zum Vorliegen einer Assoziation zwischen Rauchen und höherem Schweregrad von COVID-19-Erkrankungen.

1.1.6.7 Tumorerkrankungen

In einem Review von Addeo et al. (49) wird das Zugrundeliegen einer malignen Erkrankung mit einer erhöhten Mortalitätsrate und mehr schweren Infektionen in Verbindung gebracht. Das größte Risiko geben sie für Lungenkrebs und hämatologische Krebsarten an.

Liu et al. (50) sehen die Situation gemischt aufgrund von Limitationen vieler Kohortenstudien. Zudem führen sie eine Studie an, welche keinen Unterschied zwischen Krebserkrankten und der globalen Bevölkerung in Bezug auf Prävalenz, Komplikationen und Mortalität ermitteln konnte (51). Auch eine Studie zu Brustkrebspatientinnen produzierte ähnliche Ergebnisse und sah eher Komorbiditäten ursächlich für eine höhere Mortalität (52).

Künftige Forschung ist von Nöten, um eindeutige Schlüsse ziehen zu können.

1.1.6.8 Chronische Nierenerkrankung

Oyelade et al. (53) berichten in ihrer Metaanalyse von einem potenziell erhöhten Risiko für Schwere und Mortalität bei Patienten mit einer chronischen Nierenerkrankung.

Chronische Nierenerkrankungen sind für Farouk et al. (54) ein unklarer Risikofaktor für die Infizierung mit SARS-CoV-2. Aber die Entwicklung einer akuten Nierenschädigung im Rahmen eines Krankenhausaufenthalts sei mit höherer Mortalität assoziiert.

1.1.6.9 Rheumatologische Erkrankungen und Immunsuppressiva

Rheumatologischen Erkrankungen und Immunsuppressiva als potenzielle Risikofaktoren und deren Einfluss auf Inzidenz/Prävalenz, Hospitalisationen und Outcome wurde von vielen Autoren Aufmerksamkeit gewidmet. Eine genaue Analyse und ein Vergleich mit den Ergebnissen dieser Arbeit findet in der Diskussion statt.

1.1.7 Diagnostik

Zur Diagnostik von COVID-19 steht die Polymerasekettenreaktion (PCR) im Mittelpunkt. Nachgewiesen wird die RNA von SARS-CoV-2, daher handelt es sich um eine Reverse-Transkriptase-PCR (RT-PCR). Als Material kommen hauptsächlich nasopharyngeale und oropharyngeale Abstriche oder Trachealsekret zum Einsatz. Die Sensitivität wird auf 66-80% geschätzt (19). Durch einfache Probengewinnung und flächendeckende Verfügbarkeit findet die RT-PCR breite Anwendung.

Radiologisch stellt die Computertomographie (CT) einen wichtigen komplementären Faktor dar. Typische Befunde sind Milchglastrübung und bilaterale multiple Konsolidierungen. Diese lassen sich vor allem bei intensivpflichtigen Patienten erheben. Es scheint eine hohe Sensitivität von 86-97% bei Patienten mit positiver RT-PCR zu bestehen. Aus Zeit-, Kosten- und Strahlenschutzgründen wird eine CT-Diagnostik zur Differentialdiagnose und für Patienten mit unspezifischem klinischem Erscheinungsbild empfohlen (19).

Serologische Tests können zur Diagnosesicherung beitragen. Zugleich sind sie wichtig zur Einschätzung einer Immunitätslage nach durchgemachter Infektion oder Impfung (55).

1.1.8 Therapie

Seit Beginn der Pandemie fehlt ein wirksames Therapeutikum gegen COVID-19. In der Konsequenz stehen supportive Maßnahmen im Vordergrund und zahlreiche alte, bereits für andere Erkrankungen zugelassene Medikamente werden getestet („Drug Repurposing“). Darunter befinden sich beispielsweise antivirale Medikamente wie Remdesivir, Lopinavir/Ritonavir und Medikamente, die bei rheumatologischen Erkrankungen zum Einsatz kommen, wie z. B. Tocilizumab, Anakinra oder Chloroquin/Hydroxychloroquin (56). In diesem Zuge war Remdesivir das erste durch die Europäische Arzneimittelbehörde (EMA) zugelassene Medikament gegen COVID-19, da Studiendaten eine verkürzte Erholungszeit aufwiesen (57). Auch der Einsatz von Dexamethason konnte bereits positive Ergebnisse erzielen (58, 59).

Zudem werden neue Medikamente mit verschiedensten Ansätzen momentan entwickelt und getestet. Doch insgesamt steht ein richtiger Durchbruch in der spezifischen Therapie von COVID-19 noch aus.

1.1.9 Prävention

Statt in der Therapie konnte in der Prävention ein bedeutender Durchbruch verzeichnet werden. Lange Zeit waren öffentliche Präventionsmaßnahmen im Sinne von Social-Distancing und dem Tragen eines Mund-Nasen-Schutzes die einzig verfügbaren präventive Ansätze. Doch von Anfang an waren Impfstoffe wichtige Hoffnungsträger in der Bekämpfung der Pandemie. So kommt es dazu, dass mittlerweile bereits mehrere wirksame Impfstoffe zur Verfügung stehen. Auch Schnelltests wurden entwickelt und kommen breit zum Einsatz. Neue Mutationen wie z. B. die britische Variante B.1.1.7 (60) u. a. sind jedoch durch virulentere Eigenschaften und Infragestellung der Wirksamkeit von Impfungen eine weitere Herausforderung. Daher sind Kontaktbeschränkungen weiterhin maßgeblicher Bestandteil in der Prävention vor COVID-19.

1.2 Rheumatologische Erkrankungen

Bei rheumatologischen Erkrankungen handelt es sich um akute oder chronische entzündliche Multisystemerkrankungen, „*die sich sowohl am Bewegungsapparat als auch [...] extraartikulär am Bindegewebe manifestieren können*“ (61). Demnach vereint der Fachbereich der Rheumatologie eine Vielzahl an sehr heterogenen Erkrankungen mit teilweise deutlichen Unterschieden in Ätiologie, Lokalisation und klinischem Verlauf. In den meisten Fällen sind die genaue Ätiologie und Pathogenese nicht vollständig geklärt. Dabei ist jedoch oft eine genetische Prädisposition von Bedeutung.

Die meisten rheumatologischen Erkrankungen besitzen als gemeinsames Merkmal ein pathologisch agierendes Immunsystem, welches sich in der Konsequenz gegen Bestandteile des eigenen Körpers richtet (62). Es handelt sich folglich um Autoimmunerkrankungen, bei denen eine Fehlrichtung der körpereigenen zellulären und humoralen Abwehr vorliegt. Normalerweise erfolgt im Thymus die T-Zell-Reifung unter anderem mit dem Ziel der Selbsttoleranz. Bei diesem Vorgang der negativen Selektion werden Thymozyten körpereigene

Antigene präsentiert. Findet ein Erkennen ohne notwendige kostimulatorische Signale statt, so wird eine Apoptose eingeleitet und das Überleben von autoimmunen Zellen verhindert. Das Versagen dieses Mechanismus wird daher bei der Entstehung von Autoimmunerkrankungen diskutiert. Ein Umgehen der Selbsttoleranz, indem im Rahmen von Infektionen neben körpereigenen oder körperähnlichen Antigenen zusätzlich kostimulatorische Signale präsentiert werden, wird ebenfalls erwogen (63).

Im Folgenden sind diese autoentzündlichen Erkrankungen von Bedeutung, da hier häufig immunsuppressive Medikamente zum Einsatz kommen, um eine Remission oder möglichst niedrige Krankheitsaktivität zu erreichen.

1.3 Entzündlich-rheumatische Gelenkerkrankungen

Unter den rheumatologischen Erkrankungen spielen entzündliche Gelenkerkrankungen eine wesentliche Rolle. Eine Gemeinsamkeit der im Folgenden dargestellten Diagnosen ist eine autoimmune Entzündungsreaktion, die sich an den Gelenken manifestiert, also Arthritiden in verschiedener Zahl, Ausprägung und Lokalisation. Dadurch resultieren typische Beschwerden, wie z. B. Schmerzen, Schwellung oder Steifigkeit.

1.3.1 Rheumatoide Arthritis (RA)

Epidemiologisch von hoher Relevanz ist die RA mit einer Prävalenz von 0,5 bis 1%. Zudem sind Frauen dreimal häufiger betroffen als Männer (64). Klinisch imponiert die RA typischerweise als chronische Polyarthrititis mit vorzugsweise symmetrischem Befall der Gelenke. Prinzipiell kann jedes Gelenk betroffen sein, doch klassischerweise sind die Metacarpophalangealgelenke, die Metatarsophalangealgelenke, die proximalen Interphalangealgelenke, die Handgelenke und die Kniegelenke betroffen (65). Eine extraartikuläre Manifestation in Form von Rheumaknoten, Pleuritis, Lungenfibrose, Vaskulitis u. a. ist möglich (64). Zur Diagnosestellung können die in Tabelle (Tab.) 1 dargestellten Klassifikationskriterien des American College of Rheumatology (ACR) und der European League Against Rheumatism (EULAR) herangezogen werden. Voraussetzung zur Anwendung dieser Kriterien ist das Vorliegen einer gesicherten Synovialitis in einem typischen Gelenk, ohne dass sie durch eine andere Genese erklärt

werden könnte (66). Dabei kommen zum Nachweis bildgebende Verfahren wie (Doppler-)Sonographie und Magnetresonanztomographie zum Einsatz. Mittels dieser Techniken können außerdem Tendinitiden und Bursitiden als weitere entzündliche Korrelate der Arthritis festgestellt werden (67). Die RA kann seropositiv und seronegativ auftreten. Entsprechende Antikörper sind der Rheumafaktor (RF) und anti-citrulliniertes-Peptid-Antikörper (ACPA), wobei letztere etwas sensitiver und spezifischer in ihrer Aussage sind.

Tab. 1: Klassifikationskriterien für RA nach ACR/EULAR (66)
 Sechs oder mehr Punkte erlauben die Diagnose einer RA.
 CRP: C-reaktives Protein
 BSG: Blutsenkungsgeschwindigkeit

Klassifikationskriterien für rheumatoide Arthritis (ACR/EULAR)	
Gelenkbeteiligung	
1 großes Gelenk	0
2-10 große Gelenke	1
1-3 kleine Gelenke	2
4-10 kleine Gelenke	3
>10 Gelenke (mindestens 1 kleines)	5
Serologie	
RF- und ACPA negativ	0
RF- und ACPA positiv	2
RF- und ACPA hoch positiv	3
Akutphaseproteine	
CRP und BSG normal	0
CRP oder BSG erhöht	1
Symptombdauer	
<6 Wochen	0
>6 Wochen	1

1.3.2 Spondyloarthritis (SpA)

Die Gruppe der SpA hat eine gemeinsame genetische Veranlagung in der Assoziation zum humanen Leukozytenantigen (HLA) B27 und besteht aus verschiedenen Subentitäten: Die Psoriasis-Arthritis (PsA), die ankylosierende

Spondylitis (AS, früher Morbus Bechterew), die reaktive Arthritis, die Arthritis bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen sowie die SpA bei anteriorer Uveitis fallen darunter. Eine Übersicht ist in Abb. 2 aufgeführt. Je nach Befallsmuster lässt sich zudem eine Einteilung in peripher und axial vornehmen. Eine periphere Spondyloarthritis zeigt vor allem eine Arthritis der peripheren Gelenke, die klassische AS dagegen überwiegend einen axialen Befall der Wirbelsäule. Diagnostisch spielen die Klinik, Genetik und Bildgebung eine Rolle und im Gegensatz zur RA sind hier Autoantikörper nicht von Bedeutung (68).

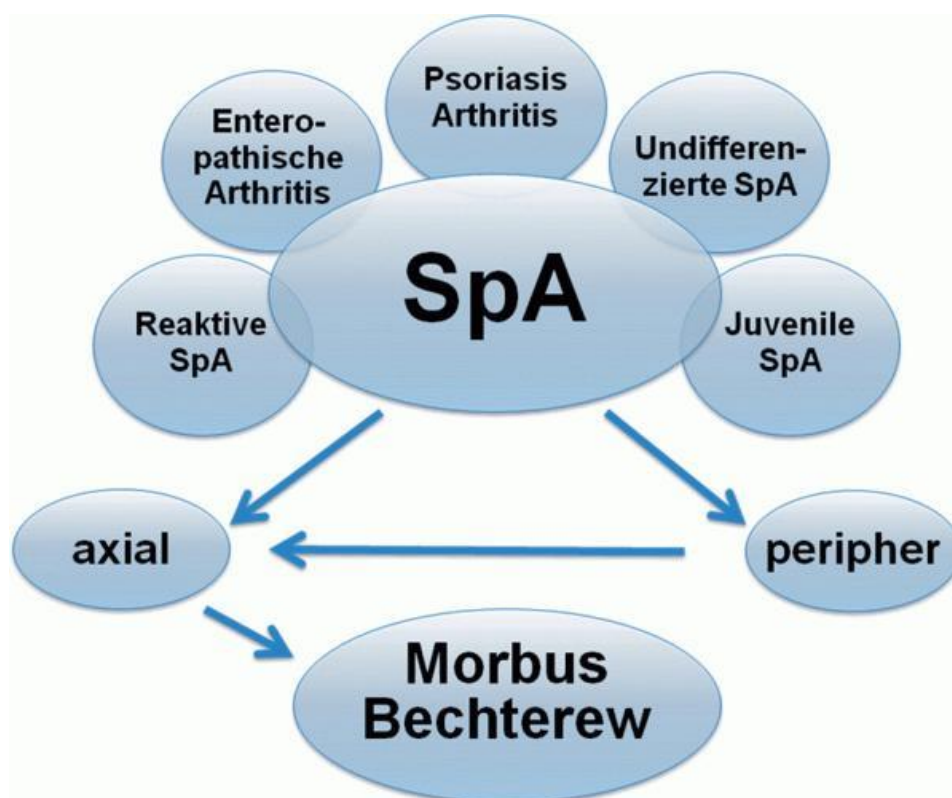


Abb. 2: Klassifikation der Spondyloarthritiden (69)

1.3.3 Juvenile idiopathische Arthritis (JIA)

Eine Sonderstellung unter den entzündlich-rheumatischen Gelenkerkrankungen hat die JIA. Dieser Sammelbegriff beinhaltet mehrere Erkrankungen, bei denen eine Arthritis unklaren Ursprungs vor dem 16. Lebensjahr auftritt. Unterscheidet werden Oligoarthritis, seropositive und -negative Polyarthritis, systemische juvenile idiopathische Arthritis (sJIA, Morbus Still), juvenile Psoriasis-Arthritis, Enthesitis-assoziierte Arthritis und undifferenzierte Arthritis (70).

1.4 Kollagenosen

1.4.1 Übersicht

Den prominentesten Vertreter der Kollagenosen stellt der systemische Lupus erythematodes (SLE) dar. Weitere Kollagenosen sind das Sjögren-Syndrom (SS), die systemische Sklerose (SSc) und Myositiden. Zudem kann es zu einem Überlappen mehrerer Kollagenosen kommen, wie z. B. beim Sharp-Syndrom bzw. der Mixed Connective Tissue Disease (MCTD).

Kollagenosen sind Autoimmunerkrankungen des Bindegewebes. Die Ätiologien sind sehr komplex und meist ein Mischbild von genetischen Faktoren im Zusammenspiel mit Umweltfaktoren. Alleine beim SLE werden mehrere Gene, der Hormonstatus, fehlerhafte Entsorgung von apoptotischen Zellen und Immunkomplexen, eine Dysregulation des Immunsystems, die Produktion von Autoantikörpern und Umweltfaktoren im Rahmen der Pathogenese diskutiert (71). Von zentraler Bedeutung bei Kollagenosen allgemein sind antinukleäre Antikörper (ANA), die sich bei den allermeisten Patienten nachweisen lassen. Dabei handelt es sich um Autoantikörper, die gegen Strukturen des Zellkerns gerichtet sind. In 20-30% der Bevölkerung sind ANAs bestimmbar und finden sich somit auch bei Gesunden. Doch erhöhte Titer oder spezifische ANAs, wie z. B. Antikörper gegen doppelsträngige Desoxyribonukleinsäure (DNA) oder Smith-Antikörper beim SLE, spielen eine entscheidende Rolle bei der Diagnose von Kollagenosen (72). Für die SSc sind anti-Zentromer-Antikörper (ACA), Antikörper gegen die Topoisomerase I (anti-Scl-70), gegen die RNA-Polymerase III und den Nukleolus typisch (73). Beim Sharp-Syndrom ist der Nachweis von U1-RNP-Antikörpern für die Diagnosestellung maßgeblich. Dabei handelt es sich um Antikörper, gerichtet gegen Ribonukleoproteine (74). Auch bei Myositiden kommen Myositis-spezifische Autoantikörper vor z. B. gegen Histidyl-Transfer-RNA (anti-Jo-1), Signalerkennungspartikel (anti-SRP), Transcription Intermediary Factor 1 γ (anti-TIF-1 γ) und Melanom-Differenzierungsantigen 5 (anti-MDA5) (75).

1.4.2 Symptome und Manifestationen

Die Symptome der einzelnen Kollagenosen sind sehr heterogen und reichen von lokaler Symptomatik bis hin zu verschiedensten Organmanifestationen. Der SLE hat ein sehr breites klinisches Erscheinungsbild. Am häufigsten findet sich eine muskuloskelettale Komponente in Form von Arthralgien (in 95% der Patienten) und Myalgien (76), gefolgt von Hautmanifestationen. Typisch sind z. B. ein Schmetterlingserythem oder Photosensibilität. Je nach Unterform des kutanen Lupus ist eine große Vielfalt an Hautläsionen zu beobachten (77). Zudem können verschiedenste Organmanifestationen auftreten. Eine Lungenbeteiligung im Sinne einer Pleuritis und interstitieller Lungenerkrankung tritt beispielsweise auf, sowie eine Herzbeteiligung mit Perikarditis oder Myokarditis (78). Eine Lupusnephritis ist in 50% der Fälle präsent und ist ein wichtiger Faktor in Bezug auf Morbidität und Mortalität. Auch eine zentralnervöse Beteiligung ist möglich (79). Grundsätzlich kann jedes Organ betroffen sein, was sich auch in der Vielseitigkeit der ACR-Kriterien von 1997 oder den neueren und sensitiveren Systemic Lupus Erythematosus International Collaborating Clinics (SLICC)-Kriterien für die Diagnosestellung des SLE widerspiegelt (80).

Das SS präsentiert sich in 80% aller Patienten durch Xerophthalmie und/oder Xerostomie, also als Sicca-Syndrom. Daraus folgt jedoch, dass ein Sicca-Syndrom für die Diagnose nicht vorliegen muss und es in den übrigen 20% zu unüblichen klinischen Präsentationen kommt. Dabei sind eine Arthritis, interstitielle Lungenerkrankung, Vaskulitis, Neuropathien, eine inflammatorische Myositis und Weiteres denkbar. Auch die erhöhte Gefahr der Entwicklung eines Non-Hodgkin-B-Zell-Lymphoms gilt es zu beachten (81).

Typische Symptome der SSc sind ein sekundäres Raynaud-Syndrom und Hautmanifestationen in Form von Ödembildung, Verhärtung und Atrophie oder Nekrosen. Letztere sind häufig an den Fingern als digitale Ulzerationen oder Fingerkuppennekrosen aufzufinden, andere Lokalisationen wie z. B. das Gesicht sind ebenfalls möglich. Auch bei dieser Erkrankung sind schwere Organmanifestationen möglich: Lungenfibrose, pulmonale Hypertonie, gastrointestinale Symptome und Niereninsuffizienz stellen eine Herausforderung in der Behandlung dar (82).

Myositiden sind vor allem geprägt durch eine chronische Entzündung der Skelettmuskeln mit daraus resultierender Muskelschwäche. Doch auch Haut, Gelenke, Lunge, Gastrointestinaltrakt und Herz können mitbeteiligt sein, eine bloße Reduktion auf muskuläre Symptome wird den Myositiden nicht gerecht (83).

1.5 Vaskulitiden

1.5.1 Klassifikation

Bei Vaskulitiden handelt es sich um Autoimmunerkrankungen, welche die Blutgefäße betreffen. Sie werden anhand der Größe der im Fokus stehenden Gefäßabschnitte entsprechend der Chapel-Hill-Nomenklatur eingeteilt (Abb. 3).

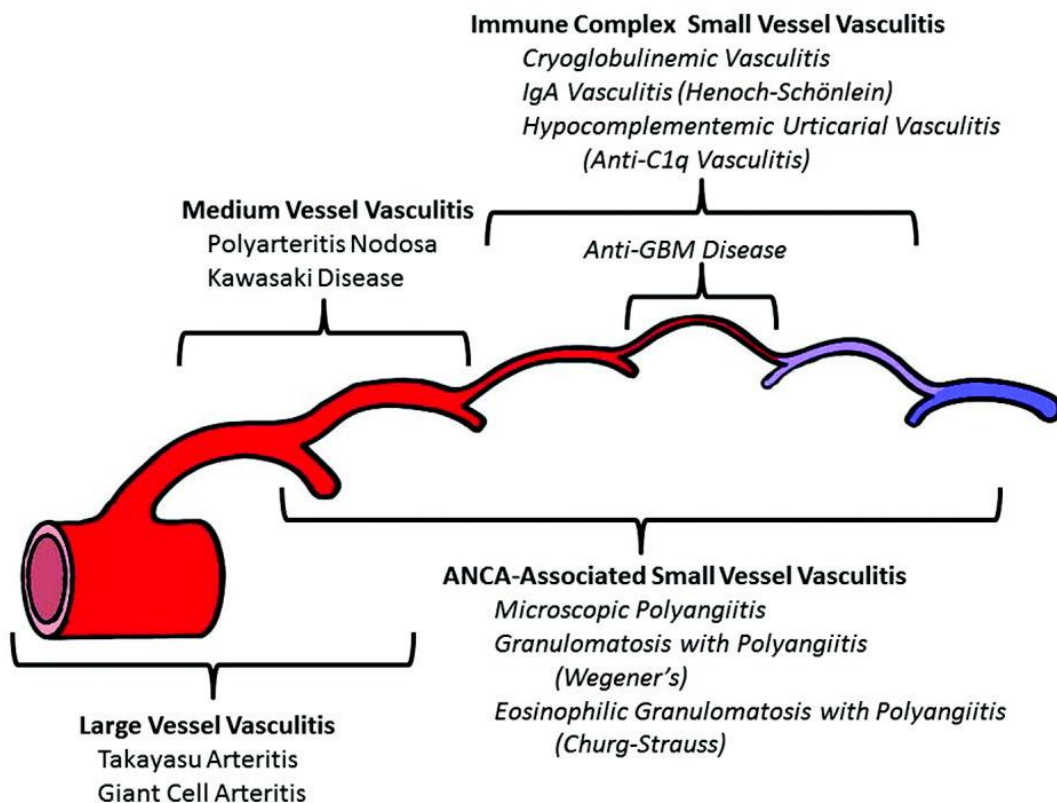


Abb. 3: Chapel Hill Nomenklatur der Vaskulitiden entsprechend der Gefäßgröße (84)

IgA: Immunglobulin A

GBM: Glomeruläre Basalmembran

Zu den Großgefäßvaskulitiden zählen die Riesenzellarteriitis (RZA) und die Takayasu-Arteriitis. Bei der Polyarteriitis nodosa und dem Kawasaki-Syndrom sind überwiegend die mittelgroßen Gefäße betroffen. Kleingefäßvaskulitiden sind

beispielsweise anti-Neutrophile zytoplasmatische Antikörper (ANCA)-assoziierte Vaskulitiden wie die Granulomatose mit Polyangiitis (GPA, früher Morbus Wegener), die mikroskopische Polyangiitis und die eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA, früher Churg-Strauss-Syndrom) und viele mehr. Daneben gibt es Vaskulitiden mit variablem Gefäßbefall, systemische Vaskulitiden und Vaskulitiden assoziiert mit Infektionen, Medikamenten und Tumoren.

1.5.2 Symptome und Manifestationen

Auch hier sind die Symptome sehr variabel je nach Organmanifestation. Im Folgenden werden einige Symptome und Manifestationen vorgestellt, mit Fokus auf Lungenschäden, Nierenschäden und kardiovaskulärem Risiko im Sinne einer systemischen Begleiterkrankung.

Bei Großgefäßvaskulitiden kommt es durch die Interaktion von Gefäßwandzellen, T-Lymphozyten und Makrophagen zu Schäden in der Gefäßwand. Dadurch besteht ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko. Aneurysma, Ruptur und Dissektion sind als klinische Manifestationen an der Aorta möglich (84).

Eine Lungenbeteiligung ist bei vielen Vaskulitiden häufig. Klassischerweise wird die Lunge bei ANCA-assoziierten Kleingefäßvaskulitiden befallen. Im Fokus stehen die klinischen Erscheinungsbilder interstitielle Lungenerkrankung, Asthma, nekrotisierende, granulomatöse Entzündung, tracheobronchiale Entzündung und pulmonale Kapillaritis (85). Aber auch Mittel- und Großgefäßvaskulitiden und Vaskulitiden mit variablem Gefäßbefall können eine Lungenmanifestation aufweisen: Aneurysmen der Pulmonalarterien, pulmonale Hypertension, Lungenknoten, diffuse alveoläre Hämorrhagie und Lungeninfiltrate sind mögliche Ausprägungen (86).

Weitergehend typisch und von prognostischer Relevanz sind Nierenschädigungen im Rahmen einer Vaskulitis. ANCA-assoziierte Vaskulitiden zeigen eine Nierenbeteiligung in der Mehrzahl der Fälle. Beispielsweise kann die nekrotisierende Glomerulonephritis bei der mikroskopischen Polyangiitis und bei der GPA bis zur terminalen Niereninsuffizienz führen und stellt folglich eine prognoserelevante Komplikation dar (87). Mittel- und Großgefäßvaskulitiden

zeigen üblicherweise keine im Zentrum der Erkrankung stehende Nierenbeteiligung. Sie verursachen keine Glomerulonephritiden, von immunvermittelten glomerulären Schäden und tubulointerstitiellen Nephritiden wird jedoch berichtet. Häufig ist die Nierenarterie betroffen: Nierenarterienstenose, renale Ischämie oder Hämorrhagie und Weiteres treten auf (88).

1.5.3 Morbus Behçet (MB)

Eine in der rheumatologischen Ambulanz der Medizinischen Klinik Tübingen häufig gesehene Vaskulitis ist der MB. Es handelt sich um eine systemische Vaskulitis und betrifft Arterien und Venen jeglicher Größe. Er wird teilweise auch zu den autoinflammatorischen Erkrankungen zugeordnet, Übergänge sind hier fließend. Epidemiologisch ist der MB selten, tritt jedoch gehäuft in Bevölkerungsgruppen auf, die aus Regionen der früheren Seidenstraße stammen. Auf molekulargenetischer Ebene ist das Allel HLA-B51 auf Chromosom 6p der größte Risikofaktor für Menschen dieser Herkunft. Klinisch sind orale Aphthose und genitale Ulzerationen sowie eine Augenbeteiligung typisch. Der Befall eines großen Gefäßes oder ZNS-Beteiligung sind maßgebliche Faktoren für die Morbidität bei MB (89).

1.6 Autoinflammatorische Erkrankungen

Autoinflammatorische Erkrankungen (AID) sind gekennzeichnet durch eine Dysregulation der angeborenen Immunität. Da bei intaktem spezifischen Immunsystem Autoantikörper und autoreaktive T-Zellen nicht vorhanden sind, werden sie von den Autoimmunerkrankungen abgegrenzt. Klinisch kommt es zu periodischen Anfällen von systemischer Entzündung. Es werden monogenetische AIDs und multifaktorielle AIDs unterschieden. Die nachfolgend vorgestellten AIDs sind in Tab. 2 aufgeführt.

Die am häufigsten vorkommende monogenetische AID ist das familiäre Mittelmeerfieber (FMF) mit charakteristischen periodischen Fieberschüben und Peritonitis. Es wird autosomal-rezessiv vererbt, die zugehörige Mutation befindet sich im Mediterranean Fever (MEFV) Gen auf Chromosom 16.

Das Tumornekrosefaktor(TNF)-Rezeptor-assoziierte periodische Syndrom (TRAPS) entsteht durch eine Mutation der TNF-Rezeptor Superfamilie 1 A.

Dadurch kommt es klassischerweise zu prolongierten Fieberepisoden mit einer Dauer von bis zu vier Wochen.

Ebenfalls monogenetisch ist das Cryopyrin-assoziierte periodische Syndrom (CAPS). Durch einen hyperinflammatorischen Status kommt es zu kälteinduzierten Anfällen mit Fieber, Urtikaria, Arthralgie und Konjunktivitis.

Die unter den entzündlich-rheumatischen Erkrankungen bereits erwähnte sJIA kann auch hier eingeordnet werden, da eine systemische Komponente mit Fieber, Hautausschlag, Lymphadenopathie und Serositis besteht. Ätiologisch wird der Morbus Still überwiegend als ein Zusammenspiel von Polygenetik und Umweltfaktoren angesehen, monogenetische Fälle werden jedoch auch beschrieben. Pathogenetisch kommt es zu einer Überproduktion spezieller Zytokine. Manifestiert sich diese Erkrankung im Erwachsenenalter, so spricht man vom Morbus Still des Erwachsenen bzw. dem adulten Morbus Still (90).

Tab. 2: Ausgewählte AIDs (90)

TNFRSF1A: TNF-Rezeptor Superfamilie 1 A

NLRP3: Nucleotide-Binding Oligomerization Domain-Like Receptor Pyrin Domain Containing 3

IL: Interleukin

LACC1: Laccase Domain Containing 1

Ausgewählte autoinflammatorische Syndrome			
	Mutation/Vererbung	Protein	Pathogenese
FMF	MEFV, autosomal-rezessiv	Pyrin	Überschießende Inflammasomaktivierung durch Pyrin
TRAPS	TNFRSF1A, autosomal- dominant	TNF- Rezeptor Superfamilie 1 A	Produktion reaktiver Sauerstoffspezies und dadurch NLRP3 Inflammasomaktivierung
CAPS	NLRP3, autosomal- dominant	Cryopyrin	Überaktivierung von IL- 1 β durch Cryopyrin- induzierte Caspase 1 Aktivierung
Adulter Morbus Still	Polygenetisch, monogenetisch bei early onset assoziiert mit LACC1 Mutation	-	Aberrante Phagozytenaktivierung mit Überproduktion von IL-1, IL-6 und IL-18 und weiteren inflammatorischen Proteinen

1.7 Immundefekte

Der häufigste Immundefekt ist das variable Immundefektsyndrom (CVID, Common Variable Immunodeficiency). Mit einer Inzidenz von 1:10.000 bis 1:50.000 in Europa und Nordamerika ist es jedoch insgesamt selten aufzufinden. Beim CVID führt ein Defekt der B-Lymphozyten zu einem Mangel an Antikörpern. Dieser Umstand lässt sich im Serum quantifizieren und führt klinisch

typischerweise zu Atemwegsinfektionen, Infektionen des Gastrointestinaltraktes und des Urogenitaltraktes. Rekurrende Infektionen der Lunge können dabei zu einer chronischen Lungenerkrankung im Sinne von Bronchiektasen und interstitieller Lungenerkrankung führen. Zudem besteht eine Assoziation zwischen COVID und anderen Autoimmunerkrankungen. Dabei sind die Immuntrombozytopenie und die RA führend (91).

Die Sarkoidose hat eine Inzidenz von <10:100.000 bis 60:100.000 in Europa und tritt bei Frauen häufiger auf. Es handelt sich um eine Erkrankung auf Basis einer gestörten T-Lymphozyten-Funktion. In der Folge entstehen Granulome mit CD4+ Lymphozyten und aktivierten Makrophagen. In den meisten Fällen ist die Lunge betroffen. Doch viele andere Organe können auch befallen werden, der klinische Phänotyp ist hochvariabel und unvorhersehbar. Daher handelt es sich um eine Multisystemerkrankung. Die Mortalität wird auf 2-4% geschätzt, vor allem aufgrund einer Lungenfibrose. Die Ätiologie sowie das ursächliche Antigen, welches die Immunreaktion auslöst, sind bis heute unbekannt (92).

1.8 Immunsuppressiva

1.8.1 Glukokortikoide (GC)

1.8.1.1 Formen von Glukokortikoiden

GC finden eine breite Anwendung in der Therapie von rheumatologischen Erkrankungen. Sie werden in der Nebennierenrinde gebildet und stellen ein lebenswichtiges Hormon dar (93). Deshalb gilt es zwischen physiologischen Formen, wie Cortisol (Hydrocortison) und dessen inaktiverer Form Cortison, von synthetischen und chemisch modifizierten Präparaten zu unterscheiden. Wichtige Unterschiede bestehen in ihrer Potenz und Wirkdauer (94). Zur Vergleichbarkeit wird normalerweise die Dosierung als Prednisolon-Äquivalent (PEQ) in Milligramm pro Tag (mg/d) angegeben. Prednisolon ist viermal potenter als das körpereigene Cortisol (95).

1.8.1.2 Anti-inflammatorische Wirkung von Glukokortikoiden

GC führen über verschiedene Wege zu einer Immunsuppression. Aufgrund dessen finden sie breite therapeutische Anwendung. Die meisten Effekte werden

intrazellulär durch Beeinflussung der Genexpression herbeigeführt. Zunächst diffundieren GC aus dem Blut ins Zytosol und binden hier an den zytoplasmatischen Glukokortikoidrezeptor. Dieser aktivierte Komplex transloziert anschließend in den Zellkern und moduliert die Transkription von bestimmten Genen. Dabei können Gene zum einen supprimiert, und zum anderen verstärkt transkribiert werden. Auch post-transkriptionelle Modifikationen kommen zum Tragen (96). Als Resultat gibt es anti-inflammatorische und immunsuppressive Effekte und quasi alle Immunzelltypen sind betroffen. Konkret wird z. B. die Produktion von IL-1, IL-6, TNF und von proinflammatorischen Prostaglandinen und Leukotrienen in Makrophagen heruntergefahren. Zudem werden Neutrophile gehemmt, indem die Adhäsion an Endothelzellen unterdrückt und lysosomale Enzymfreisetzung und Chemotaxis gestört werden. T-Lymphozyten werden durch Inhibition spezieller IL in ihrer Aktivierung gehemmt (97). Zusätzlich sind doppelt positive T-Lymphozyten (CD₄⁺ und CD₈⁺) besonders zugänglich für GC-induzierte Apoptose (98). Dies sind nur einige Beispiele der vielen entzündungshemmenden Effekte der GC.

1.8.1.3 Unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW)

Doch GC wirken nicht nur auf die Immunitätslage, sondern haben noch andere Auswirkungen auf den Organismus. So kann es neben gewünschter Immunsuppression zugleich zu UAW kommen. Durch breite und lange Anwendung von GC in vielen Feldern der Medizin sind diese gut bekannt.

1.8.1.4 Infektionsrisiko

Durch die immunsuppressive Wirkung von GC stellt sich die Frage nach einem erhöhten Infektionsrisiko bei Einnahme dieser.

In diesem Kontext konnten Dixon et al. (99) in einer Metaanalyse von mehreren randomisierten, kontrollierten Studien kein erhöhtes Infektionsrisiko durch GC-Einnahme bei RA aufzeigen. Als problematisch für die Interpretation des Ergebnisses gaben die Autoren an, dass es nur eine geringe Anzahl an registrierten Infektionen gab. Ein standardisierter Prozess zum Melden von Infektionen fehlte. Aufgrund dessen konnte ein klinisch relevantes erhöhtes (oder erniedrigtes) Risiko letztlich nicht ausgeschlossen werden.

Im Gegensatz dazu haben Beobachtungsstudien ein konstant erhöhtes Risiko für schwere bakterielle Infektionen durch GC-Einnahme bei RA nachweisen können (99-110). Schwere Infektionen waren hierbei im Allgemeinen definiert als Infektionen, welche einen stationären Aufenthalt nach sich zogen, welche intravenöse Antibiotikagabe erforderten, oder zu Behinderung oder zum Tode führten. Es ist anzumerken, dass es widersprüchliche Literatur in Bezug auf die notwendige Dosis von GC gibt, um ein erhöhtes Infektionsrisiko herbeizuführen. Einige Studien konnten ein erhöhtes Infektionsrisiko nur bei hohen GC-Dosen auffinden. Andere hingegen zeigten ein erhöhtes Risiko bereits bei geringen Dosen von 5mg/d PEQ oder weniger. In vielen Fällen ließ sich eine Abhängigkeit zwischen Dosis und Infektionsrisiko aufzeigen. Je höher die Dosis, desto höher war das relative Risiko für Infektionen (97).

Auch ein erhöhtes Risiko für opportunistische Infektionen besteht. In der Therapie für Autoimmunerkrankungen wurde für hohe Dosen von GC (im Median 30 bis 50mg/d PEQ) von mehreren Autoren (111-114) ein erhöhtes Risiko für Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie festgestellt. Ein erhöhtes Risiko konnte ebenfalls für Herpes zoster ermittelt werden (115-117).

1.8.2 Antimalarika (AMD, Antimalarial Drugs)

Die AMDs Chloroquin (CQ) und Hydroxychloroquin (HCQ) werden wegen ihrer immunmodulatorischen Wirkung bei vielen rheumatologischen Erkrankungen eingesetzt. Im Folgenden sind mit dem Begriff der AMDs obige Medikamente gemeint.

1.8.2.1 Wirkmechanismus

AMDs wirken auf molekularer Ebene, indem sie die Aktivität von Lysosomen und Autophagie hemmen. Da Lysosomen und Autophagie an der Antigenpräsentation beteiligt sind, kann es dadurch zu Störungen dieser kommen. Daraus können immunmodulatorische Effekte folgen. Weitere Wirkungen bestehen in der Inhibition von Toll-Like-Rezeptor(TLR)-Signalwegen und Beeinflussung der zyklischen Guanosinmonophosphat-Adenosinmonophosphat-Synthase (118).

Auf zellulärer Ebene haben AMDs Einfluss auf den Zytokinhaushalt. Verschiedene Studien offenbaren eine Inhibition der Produktion von IL-1, IL-6, TNF, INF- γ , INF- α und Tetrachlormethan in unterschiedlichen Zellen (118).

Der genaue Wirkmechanismus ist derzeit noch Bestandteil momentaner Forschung.

1.8.2.2 Unerwünschte Arzneimittelwirkung

AMDs haben generell ein sehr gutes Sicherheitsprofil. UAW sind jedoch auch hier präsent. Allen voran ist hier als häufigste Ursache für eine Dosislimitierung ein erhöhtes Risiko für Retinopathie zu nennen (119).

1.8.2.3 Infektionsrisiko

AMDs sind nicht mit einem erhöhten Infektionsrisiko in Verbindung zu bringen. Stattdessen war es für SLE-Patienten unter AMD-Einnahme sogar weniger wahrscheinlich eine schwere Infektion zu erlangen (120). Aus diesem Grund spricht man eher von einer immunmodulatorischen anstatt einer immunsuppressiven Wirkung.

1.8.3 Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs (DMARDs)

Zu den DMARDs werden eine heterogene Gruppe an Medikamenten gezählt. Sie kommen bei der RA und einer Vielzahl von anderen entzündlich-rheumatischen Erkrankungen zum Einsatz mit dem Ziel, die Krankheitsprogression zu verhindern. Man unterscheidet zwischen konventionellen synthetischen DMARDs (csDMARDs), zielgerichteten synthetischen DMARDs (tsDMARDs) und biologischen DMARDs (bDMARDs), auch Biologika genannt (Tab. 3).

Tab. 3: Übersicht über die DMARDs

csDMARDs	tsDMARDs	bDMARDs
<ul style="list-style-type: none"> • Methotrexat • Leflunomid • Mycophenolat-Mofetil • Sulfasalazin • Azathioprin • Ciclosporin A • Cyclophosphamid • Apremilast 	<ul style="list-style-type: none"> • Tofacitinib • Baricitinib • Upadacitinib • Filgotinib 	<ul style="list-style-type: none"> • Abatacept • Rituximab • Belimumab • IL-1-Blocker: <ul style="list-style-type: none"> – Anakinra – Canakinumab • IL-6-Blocker: <ul style="list-style-type: none"> – Tocilizumab – Sarilumab • IL12/23-Blocker: <ul style="list-style-type: none"> – Ustekinumab – Guselkumab • IL-17-Blocker: <ul style="list-style-type: none"> – Secukinumab – Ixekizumab • TNF-Inhibitoren: <ul style="list-style-type: none"> – Infliximab – Adalimumab – Etanercept – Certolizumab – Golimumab

1.8.3.1 Infektionsrisiko bei csDMARDs

Im Folgenden sollen die csDMARDs vor allem in Hinblick auf ihr Infektionsrisiko betrachtet werden.

Methotrexat (MTX) wirkt über eine Inhibition der DNA-Synthese (121). Es wird standardmäßig als csDMARD in der Therapie von RA eingesetzt. Mehrere Studien (104, 105, 122-129) konnten für MTX eine höhere Rate an Infektionen ermitteln. Dagegen konnten andere Studien (100, 130-132) kein assoziiertes

Risiko beobachten. Die Studienlage ist folglich widersprüchlich. In einer aktuellen Metaanalyse von 2019, die viele oben genannter Studien einbezog, konnte ein erhöhtes Infektionsrisiko gezeigt werden. Dies galt für MTX-Behandlung bei RA und auch für andere entzündlich-rheumatischen Erkrankungen (PsA, AS und SSc) (121). Nach aktuellem Stand ist ein erhöhtes Infektionsrisiko also wahrscheinlich, jedoch noch nicht vollständig gesichert.

Leflunomid (LEF) wirkt als Immunsuppressivum, indem es die Dihydroorotatdehydrogenase inhibiert und somit die DNA- und RNA-Synthese stört. Ein Review von Wu et al. (133) untersuchte mehrere LEF-Studien in Hinblick auf UAW und stuft LEF generell als sicher ein. Neben transienter Elevation von Leberenzymen, Hypertension, transienter Leukopenie und Alopezie werden von manchen Autoren auch Infektionen als UAW genannt. Wang et al. (134) beobachteten Infektionen bei 13 von 70 Patienten unter LEF-Behandlung. Ungefähr die Hälfte war auf eine rekurrente Herpes zoster Infektion zurückzuführen und eine schwere Lungeninfektion trat auf. Stimmige Ergebnisse fanden Cui et al. (135) vor. Herpes Zoster war die häufigste Infektion und es wurde ebenfalls ein Fall von schwerer Lungeninfektion beobachtet.

Mycophenolat-Mofetil (MMF) ist ein konventionelles DMARD und greift in den Purinstoffwechsel ein, wodurch die Zellproliferation gehemmt wird (136). In einem systematischen Review zur Sicherheit und Effektivität von MMF bei SSc waren die häufigsten UAW den Gastrointestinaltrakt betreffend (47,7%). Infektionen traten in 26% der Patienten auf und hatten hauptsächlich den Respirationstrakt als Fokus (137). Passend dazu berichten Chen et al. (138) in einem systematischen Review bzgl. MMF-Therapie bei Immunglobulin A-Nephropathie von gastrointestinalen Beschwerden, Anstieg von Aminotransferasen, Infektionen, Leukopenie und Anämie als Nebenwirkungen. Schwere Infektionen wurden nicht beobachtet.

Azathioprin (AZA) hat als Immunsuppressivum seine Ursprünge in der Organtransplantation, um Abstoßungsreaktionen vorzubeugen. Heute wird es auch bei einigen rheumatologischen Erkrankungen eingesetzt. Wie MMF hemmt AZA die Purinsynthese und wirkt so immunsuppressiv (136). Eine Metaanalyse,

die AZA mit MMF bei der Erhaltungstherapie von Lupusnephritis vergleicht, äußert sich auch zu Unterschieden in Bezug auf UAW. Leukopenie trat unter AZA häufiger auf. Dagegen kamen gastrointestinale Symptome unter MMF öfter vor. Keine relevanten Unterschiede wurden in Hinblick auf Infektionen und schwere Infektionen festgestellt (139). Daher ist ein mit MMF vergleichbares Infektionsrisiko unter AZA-Therapie anzunehmen.

Ciclosporin A ist ein Immunsuppressivum, das als Calcineurin-Inhibitor die Synthese von Interleukinen hemmt, wodurch wiederum die Aktivierung von T-Lymphozyten vermindert wird (140). Es wird zur Verhinderung von Abstoßungsreaktionen nach Organtransplantation angewendet, ist aber auch bei RA und Psoriasis zugelassen. Ein Review zu Ciclosporin A bei Organtransplantation führt eine erhöhte Infektionsrate als mögliche schwere UAW auf (141).

Cyclophosphamid ist ein Alkylans und stört so die DNA-Synthese (142). Eine Metaanalyse von Jiang et al. (143) untersuchte MMF und Cyclophosphamid in Bezug auf ihre Sicherheit bei Lupusnephritis. Dabei stellte sich eine Überlegenheit von MMF gegenüber Cyclophosphamid bei der Rate an Infektionen bei Kaukasiern heraus. Eine weitere Metaanalyse verglich Tacrolimus kombiniert mit GC mit intravenöser Cyclophosphamid-Applikation bei membranöser Glomerulonephritis. Auch hier war das Gegenstück zu Cyclophosphamid überlegen, was die Infektionsrate angeht (144). Somit ist für Cyclophosphamid prinzipiell ein erhöhtes Infektionsrisiko festzuhalten.

Die folgenden zwei Substanzen haben eine Sonderstellung unter den csDMARDs, da sie nicht wirklich Immunsuppressiva sind.

Sulfasalazin ist ein Medikament, das schon jahrzehntelang im Einsatz ist. Es ist zugelassen für die RA, JIA und Colitis ulcerosa. Off-label kommt es selten auch bei anderen chronisch-entzündlichen Erkrankungen zum Einsatz. Der genaue Wirkmechanismus von Sulfasalazin ist noch unklar. Verschiedene immunmodulatorische Effekte werden diskutiert, z. B. die Inhibition des Transkriptionsfaktors Nuclear Factor Kappa-B oder die Inhibition der TNF-Expression. Ein erhöhtes Infektionsrisiko wurde nicht beobachtet. Gewöhnlich

auftretende UAW sind gastrointestinaler Natur, Infertilität, Ausschlag und Kopfschmerz. Weniger häufig treten hämatologische Zytopenien auf (145).

Apremilast wird bei Psoriasis eingesetzt und eine Anwendung bei oraler Ulzeration im Rahmen des MB wird momentan diskutiert. Es handelt sich um einen Inhibitor der Phosphodiesterase 4. Dadurch wirkt es immunmodulatorisch auf Immunzellen und Zytokinlevels (146). Apremilast hat ein gutes Sicherheitsprofil, die gepoolten UAW aus drei großen Studien waren mild und beliefen sich auf Diarrhö, Schwindel, Kopfschmerzen und Infektionen der oberen Atemwege (147).

1.8.3.2 Infektionsrisiko bei tsDMARDs

Bei Tofacitinib, Upadacitinib, Filgotinib und Baricitinib handelt es sich um kleine Moleküle, welche Januskinase-Enzyme inhibieren (148, 149). Daher werden sie auch als Januskinase-Inhibitoren (Jki) bezeichnet.

Wang et al. (150) vergleichen in einer Metaanalyse Tofacitinib, Baricitinib und Upadacitinib bei RA. Für Tofacitinib stellte sich mit einem relativen Risiko (RR) von 2,75 das größte Infektionsrisiko heraus. Weniger Risiko hatten Upadacitinib (RR: 1,35) und Baricitinib (RR: 1,28). Die Dosierungen waren jeweils unterschiedlich. Bechman et al. (151) untersuchten für RA-Patienten unter Jki in einem systematischen Review bzw. einer Metaanalyse speziell das Risiko für schwere Infektionen und Herpes zoster. Als Ergebnis zeigten sich niedrige Raten an schweren Infektionen. Das Risiko für Herpes zoster jedoch war höher als erwartet.

1.8.3.3 Infektionsrisiko bei bDMARDs

Im Vergleich zu csDMARDs konnte für Biologika in einer groß angelegten Metaanalyse bereits bei Standarddosierung ein höheres Risiko für schwere Infektionen ermittelt werden. In der Analyse wurden neun verschiedene Biologika (Infliximab, Adalimumab, Etanercept, Golimumab, Certolizumab, Anakinra, Tocilizumab, Abatacept, Rituximab) einbezogen und mit traditionellen DMARDs verglichen. Ferner wurden 106 randomisierte, kontrollierte Studien mit einer totalen Anzahl von 42.330 Patienten als Datengrundlage herangezogen (152). Auch Ozen et al. (153) konnten in einer Beobachtungsstudie kohärente

Ergebnisse aufweisen. Hier wurden ebenfalls verschiedene Biologika (TNFi, Abatacept, Rituximab, Tocilizumab, and Anakinra) mit csDMARDs verglichen.

Im Folgenden sollen die einzelnen Gruppen der Biologika in Hinblick auf ihr Infektionsrisiko genauer betrachtet werden.

Abatacept wirkt immunsuppressiv, indem es die Kostimulation und so Aktivierung von T-Lymphozyten stört (154). Simon et al. (155) betrachteten Infektionen unter Abatacept im Vergleich zu csDMARDs. Die Inzidenzraten an Infektionen, die zu Pneumonie oder einem Krankenhausaufenthalt führten, waren im selben Bereich wie bei csDMARDs.

Rituximab (RTX) ist ein Antikörper gegen das CD20-Molekül, das von B-Lymphozyten exprimiert wird (156). Eine retrospektive Studie von Barmettler et al. (156) fand signifikant gesteigertes Infektionsrisiko und Mortalität nach der Therapie mit RTX. Henry et al. (157) konnten aufzeigen, dass eine Dosisreduktion von RTX mit einer Verringerung an schweren Infektionen einhergeht. Salliot et al. (158) fanden in ihrer Metaanalyse dagegen kein erhöhtes Risiko für schwere Infektionen unter RTX-Behandlung. In einer neuen Metaanalyse wurde eine MTX-Therapie versus (vs.) einer MTX- und RTX-Therapie bei RA verglichen. Dabei wurden keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf Infektionen gefunden (159).

Belimumab greift als monoklonaler Antikörper einen Differenzierungsfaktor von B-Lymphozyten an und beeinflusst so ihre Überlebensdauer (160). Wise et al. (160) untersuchten mehrere klinische Studien zu Belimumab unter anderem hinsichtlich der Sicherheit. Dabei waren die Raten an schweren Infektionen und opportunistischen Infektionen unter Belimumab jeweils nicht erhöht.

Anakinra antagonisiert den IL-1-Rezeptor und Canakinumab inhibiert IL-1b (161). Auf diese Weise greifen sie ins Immunsystem ein. Laut einer Metaanalyse von Singh et al. (162) ist Anakinra mit einem statistisch signifikant höheren Risiko für schwere Infektionen vergesellschaftet.

Tocilizumab und Sarilumab blockieren den IL-6-Rezeptor (163). Ein Review von Machado et al. (164) zu Tocilizumab-Therapie bei JIA gibt ein höheres Risiko für

Infektionen an. Hierbei waren vor allem der Respirations- und Gastrointestinaltrakt betroffen.

Guselkumab (IL-23-Blocker), Ustekinumab (IL-12/23-Blocker), Secukinumab (IL-17-Blocker) und Ixekizumab (IL-17-Blocker) greifen ebenfalls in den IL-Haushalt ein und werden zur Behandlung von Plaque-Psoriasis angewandt (165).

TNF-Inhibitoren (TNFi) hemmen das proinflammatorische Zytokin Tumornekrosefaktor (166) und greifen so in das Immunsystem ein. Unter den Biologika werden TNFi oft angewandt und die Frage nach einem erhöhten Infektionsrisiko besteht schon lange. In einem Review von 2008 wird das Infektionsrisiko bei Therapie mit TNFi beleuchtet. Insgesamt wird hervorgehoben, dass durch die Einrichtung von Registern Risiken und Vorteile von TNFi sehr gut untersucht sind, verglichen mit anderen neuen Substanzen. Auf der einen Seite wurde ein erhöhtes allgemeines Infektionsrisiko beobachtet (167-169). Gleichzeitig konnten andere Studien jedoch keinen solchen Effekt feststellen (170, 171). Eine kombinierte Analyse der Daten von Studien und Registern konnte für spezielle Infektionen ein gesteigertes Risiko nach Therapie mit TNFi aufzeigen (167, 168, 172-175). Es handelt sich dabei vor allem um reaktivierte Tuberkulose und andere durch intrazelluläre Erreger vermittelte Infektionen. Unter Etanercept trat die Tuberkulose später in Erscheinung als unter Infliximab und Adalimumab (166). Eine aktuellere Metaanalyse stellte für TNFi und hier vor allem für Infliximab ein erhöhtes Infektionsrisiko fest. Dies galt ebenfalls für Tuberkulose. Unter den viralen Erregern werden Hepatitis B- und C-Infektionen genannt, das Risiko aber kontrovers diskutiert. Im Weiteren sind opportunistische Infektionen, wie z. B. Herpes zoster, *Listeria monocytogenes* und *Pneumocystis jirovecii*, häufiger unter TNFi-Therapie (176). Somit ist festzuhalten, dass es widersprüchliche Studienergebnisse in Bezug auf das Infektionsrisiko gibt. Im Allgemeinen scheint ein erhöhtes Infektionsrisiko, jedoch nur für bestimmte Infektionskrankheiten, zu bestehen. Erreger, die latent sein und reaktivieren können, stehen hier im Fokus.

1.9 Zusammenfassung und Fragestellung dieser Arbeit

COVID-19 stellt die Menschheit im 21. Jahrhundert vor ungeahnte Herausforderungen. Größte Anstrengungen werden weltweit unternommen, um dem Virus Paroli zu bieten und mit dieser Arbeit soll ein Teil dazu beigetragen werden. Rheumatologische Erkrankungen sind in der Regel Autoimmunerkrankungen, die immunsuppressive Therapien nach sich ziehen. Diese wiederum führen häufig zu einem erhöhten Infektionsrisiko. Für dieses Kollektiv soll die Datenlage verbessert und mit aktueller Forschung verglichen werden, um so eine bessere Risikoeinschätzung durchführen zu können und um die Ängste und das Verhalten der Patienten hierbei ebenfalls zu berücksichtigen. Zu diesem Zwecke wurde die „Tübinger COVID-19 Rheuma Befragung“ in der Rheumatologie der Medizinischen Klinik Tübingen unter der Leitung von Herrn Professor Dr. Jörg Henes durchgeführt.

2 Material und Methoden

2.1 Studienablauf

Alle Patienten, welche die Einschlusskriterien erfüllten und im Verlauf der Erfassung unsere Sprechstunde besuchten, wurden um eine Teilnahme an der Tü-CORA gebeten. Die Rekrutierung erfolgte von Mai 2020 bis Oktober 2020.

2.2 Studiendesign

Ein Studienprotokoll wurde im Voraus angefertigt und der Ethikkommission vorgelegt. Unter der Projektnummer 46012020B0 ist dies hinterlegt und bewilligt worden. Alle Studienteilnehmer wurden in Bezug auf Verwendung und Widerruf ihrer Daten aufgeklärt und stimmten mit ihrer Unterschrift zu. Ursprünglich wurde ein Zeitraum bis Januar 2021 und eine Patientenzahl von 1000 Personen angestrebt. Durch den Beginn der „zweiten Welle“ wurde mit Ausbruch der dritten Pandemiestufe in Baden-Württemberg am 17. Oktober 2020 die Erfassung beendet. Folglich erhielten alle Patienten, welche sich zwischen 1. Mai und 17. Oktober 2020 in der rheumatologischen Ambulanz der Universitätsklinik Tübingen vorstellten, nach Aufklärung und Einverständnis einen Fragebogen. Erfragt wurden eine mögliche Infektion mit SARS-CoV-2 sowie das Verhalten

während der „ersten Welle“ in Bezug auf Kontakte, Abstandsregeln, Medikationsänderung, ärztliche Kontrollen und Weiteres. Der gesamte Fragebogen kann im Appendix eingesehen werden und wird im Folgenden stichpunktartig vorgestellt.

Prospektiv wurden folgende Daten von den Patienten erfragt und erhoben:

- Infektionen im gleichen Haushalt
 - Ja/nein
- Wissentlicher Kontakt zu Infizierten
 - Ja/nein
- COVID-19-typische Symptome während der Hochphase
 - Nein/ja: Fieber, trockener Husten, Muskel-/Gelenkschmerzen, Verlust Geruch oder Geschmack, Durchfall, Kurzatmigkeit
- Nachweis einer Infektion
 - Ja/nein
 - PCR
 - Serologie
- Grund eines Rachenabstrichs
 - Ja/nein/Freitext als „anderer Grund“ (kein extra Feld vorhanden)
- Risikoeinschätzung im Falle einer Infektion
 - Nein/ja, aufgrund von: Alter, Rheumaerkrankung, Rheumamedikation, Begleiterkrankungen (Diabetes, Bluthochdruck, Übergewicht), Raucher, Sonstiges (hier angegebene Begleiterkrankungen oder rheumatologische Diagnosen wurden unter obigen Punkten gewertet)
- Größe und Gewicht
- Ängste der Patienten
 - Sehr große Angst/große Angst/nicht mehr als sonst auch/wenig Angst/gar keine Angst
- Selbst getroffene Maßnahmen, wie Reduktion oder Pausieren der immunsuppressiven Therapie

- Reduktion der Medikamente/Pausieren der Medikamente/alles wurde weitergenommen/andere eigenständige Maßnahmen
- Wahrnehmung der empfohlenen Hausarztkontrollen
 - Ja/nein, wenn nein, warum: Angst, sich in der Hausarztpraxis anzustecken, keinen Termin beim Hausarzt bekommen, andere Gründe
- Einhaltung der Abstandsregeln
 - Sehr streng/streng/weniger streng/gar nicht
- Tragen eines Mund-Nasen-Schutzes auch ohne Mundschutzpflicht
 - Ja/Nein
- Bildungsstatus
 - Schule nie besucht oder ohne Abschluss verlassen/Hauptschule, Realschule oder abgeschlossene Lehre/Allgemeine Hochschulreife, Abitur oder Fachhochschulreife/Abschluss einer Fachhochschule, Techniker- oder Meisterschule/ Hochschulabschluss (Magister, Diplom, Staatsexamen)
- Raucherstatus aktuell oder während der Corona-Pandemie
 - Ja/nein
- Ausprägung, Diagnostik und Therapie im Falle einer SARS-CoV-2-Infektion
 - Symptome: Keine Symptome, Fieber, trockener Husten, Krankheitsgefühl, Muskel-/Gelenkschmerzen, Schnupfen, Verlust Geruch oder Geschmack, Durchfall, Kurzatmigkeit, anderes
 - Stationärer Aufenthalt: Ja/nein
 - Behandlung auf Intensivstation: Ja/nein
 - Röntgenbild der Lunge: Ja/nein
 - Computertomographie der Lunge: Ja/nein
 - Zeit zwischen Auftreten der Symptome und der stationären Aufnahme
 - Medikamente zur Behandlung: Nein/ja: Antibiotika, Hydroxychloroquin, Chloroquin, Tocilizumab, Anakinra

- Aktuelle Beschwerden von der Infektion: Atembeschwerden/ Leistungsminderung/Konzentrationsstörungen
- Schub der Rheumaerkrankung im Rahmen der Infektion: Ja/nein

Zusätzlich wurden aus dem Arztbrief folgende Informationen extrahiert:

- Rheumatologische Grunderkrankung
- Komorbiditäten
- Geschlechterverteilung
- Immunsuppressive Medikation (in den letzten drei Monaten vor und während der COVID Pandemie)
- Alter

2.2.1 Einschlusskriterien

- Patienten mit gesicherter rheumatologischer Erkrankung
- Alter ≥ 18 Jahre
- Vorliegende Einverständniserklärung

Zusätzlich wurden zur genaueren Abbildung der Inzidenz und Auswertung von Infizierten auch zwei SARS-CoV-2-positive Patienten eingeschlossen, welche nicht in der ambulanten Sprechstunde erscheinen konnten. Beide Patienten wurden auf der rheumatologischen Station der Medizinischen Klinik II behandelt.

2.2.2 Ausschlusskriterien

- Alter < 18 Jahre
- Fehlende Einverständniserklärung

2.3 Datenerfassung

Im Folgenden wird für einige obige Punkte das detaillierte Vorgehen bei der Datenerfassung beschrieben.

2.3.1 Rheumatologische Grunderkrankung

Nur Patienten mit gesicherter rheumatologischer Grunderkrankung wurden in die Studie eingeschlossen. Lagen mehrere rheumatologische Diagnosen vor, so wurde die erstgenannte Diagnose vermerkt. Ein Einschluss erfolgte auch bei einem Verdacht auf eine rheumatologische Diagnose. Zunächst wurde grob in Übergruppen unterteilt:

- Entzündliche Gelenkerkrankungen
- Kollagenosen
- Vaskulitiden
- Autoinflammatorische Erkrankungen
- Andere

In Tab. 4 ist dargestellt, welche spezifischen Diagnosen zu welcher Übergruppe zugeordnet wurden. In Klammern sind jeweils inklusive (inkl.) Diagnosen vermerkt, welche ebenfalls als die vor der Klammer stehende Erkrankung gewertet wurden.

Tab. 4: Rheumatologische Diagnosen nach Übergruppe und spezifischen Diagnosen
IPEX: Immundysregulation-Polyendokrinopathie-Enteropathie-X-chromosomal

Übergruppe	Spezifische Diagnosen
Entzündliche Gelenkerkrankungen	Rheumatoide Arthritis (inkl. undifferenzierte Oligoarthritis), Psoriasis-Arthritis (inkl. SAPHO-Syndrom), juvenile idiopathische Arthritis, axiale Spondyloarthritis (inkl. chronische, nicht-bakterielle Osteomyelitis), periphere Spondyloarthritis
Kollagenosen	Systemischer Lupus erythematoses (inkl. Sneddon-Syndrom), Sjögren-Syndrom, systemische Sklerose, Dermato-/Polymyositis (inkl. Antisynthetase-Syndrom, immunvermittelte nekrotisierende Myositis), Mixed Connective Tissue Disease, undifferenzierte Kollagenosen (inkl. Antiphospholipid-Syndrom)
Vaskulitiden	Mikroskopische Polyangiitis, Granulomatose mit Polyangiitis, eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis, Morbus Behçet, Takayasu-Arteriitis, Riesenzellerteriitis (inkl. Polymyalgia rheumatica, Aortitis, Arteriitis von Arteria subclavia oder axillaris), andere Vaskulitiden (inkl. retroperitoneale Fibrose, Panarteriitis nodosa, Polychondritis)
Autoinflammatorische Erkrankungen	Familiäres Mittelmeerfieber, Morbus Still, Cryopyrin-assoziierte Fiebersyndrome (inkl. Muckle-Wells-Syndrom), Tumornekrosefaktor-Rezeptor-assoziierte Syndrome, undifferenziertes autoinflammatorisches Syndrom
Andere	Sarkoidose, variables Immundefektsyndrom, X-Linked Severe Combined Immunodeficiency, IPEX-Like-Syndrom

2.3.2 Komorbiditäten

Die Erfassung der Komorbiditäten erfolgte ebenfalls in Übergruppen und zudem spezifisch. In Tab. 5 ist die jeweilige Zuordnung dargestellt.

Tab. 5: Komorbiditäten nach Übergruppe und genauer Erkrankungen bzw. Spezifizierung

Übergruppe	Erkrankungen/Spezifizierung
Tumorerkrankung	Kurativ behandelt (über fünf Jahre kein Anhalt auf Rezidiv), metastasiert oder palliativ, Basalzellkarzinom und zervikale intraepitheliale Neoplasie 1-3 wurden nicht als Tumorerkrankung gewertet
Herz-Kreislauf-Erkrankungen	Koronare Herzkrankheit, Zustand nach Apoplex, periphere arterielle Verschlusskrankheit, Hypertonie mit mehr als einem Hypertensivum (zwei Hypertensiva ohne andere kardiovaskuläre Indikation oder systemische Sklerose wurden auch ohne explizite Erwähnung im Arztbrief als Hypertonie gewertet), höhergradige Klappenstenose/-insuffizienz, Herzinsuffizienz, eingeschränkte linksventrikuläre Pumpfunktion, pulmonale Hypertonie
Chronische Niereninsuffizienz	Jegliche chronische Niereninsuffizienz mit eingeschränkter glomerulärer Filtrationsrate
Chronische Lungenerkrankung	Lungenfibrose, chronisch obstruktive Lungenerkrankung, Asthma bronchiale, Bronchiektasen, Lungenemphysem, chronische Bronchitis
Diabetes	Jeglicher Diabetes

2.3.3 Immunsuppressive Medikation

Eine immunsuppressive Medikation wurde erfasst, sofern sie drei Monate vor und/oder während der COVID-19-Pandemie vorlag. Es wurde das genaue Medikament erfasst und zu groben Übergruppen zugeordnet (Tab. 6).

Tab. 6: Immunsuppressiva nach Übergruppe und genauen Medikamenten bzw. Spezifizierung

Übergruppe	Medikamente/Spezifizierung
Prednisolon	>5mg/d PEQ in den letzten drei Monaten, ≤5mg/d PEQ in den letzten drei Monaten
Antimalarika	Chloroquin, Hydroxychloroquin
Konventionelle Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs	Methotrexat, Leflunomid, Azathioprin, Ciclosporin A, Mycophenolat-Mofetil, Sulfasalazin, Cyclophosphamid, Apremilast, Tacrolimus
Biologika	IL-1-Blocker (Anakinra, Canakinumab), TNFi (Adalimumab, Etanercept, Infliximab, Certolizumab, Golimumab), IL-6-Blocker (Tocilizumab, Sarilumab), IL-5-Blocker (Mepolizumab, Reslizumab), IL-17-Blocker (Secukinumab, Ixekizumab), IL-12/23-Blocker (Ustekinumab), Abatacept, Rituximab, Belimumab
Januskinase-Inhibitoren	Tofacitinib, Baricitinib, Upadacitinib

2.4 Statistische Auswertung

Alle erfassten Daten wurden mittels IBM® SPSS® Statistics (Version 26) ausgewertet. Die Diagrammerstellung erfolgte durch Microsoft® Excel (Version 2011) und IBM® SPSS® Statistics (Version 26). Für alle Daten wurden eine deskriptive Analyse durchgeführt und die Häufigkeiten und Anteile bestimmt.

Um die Assoziation bestimmter Variablen untereinander zu prüfen, wurden weitere statistische Tests durchgeführt, bei denen fehlende Werte bzw. keine Angaben in der Auswertung nicht berücksichtigt wurden. So wurden Patienten

mit subjektiv erhöhtem Risiko verglichen mit Patienten, welche sich nicht als Risikopatient im Falle einer COVID-19-Erkrankung sahen. In diesem Kontext wurde gegen die Risikoeinschätzung jeweils für die rheumatologische Diagnose, den Komorbiditätsstatus, das Vorliegen einer Immunsuppression bzw. keiner Immunsuppression ein Pearson-Chi-Quadrat-Test durchgeführt. Für die Angst und Risikoeinschätzung wurde ein Zusammenhangstest linear-mit-linear angewandt. Zudem wurden die Medikationsänderung und der Bildungsgrad je nach Risikoeinschätzung deskriptiv ausgewertet, dabei wurden fehlende Werte bzw. keine Angaben nicht berücksichtigt.

Des Weiteren wurden komorbide und nicht-komorbide Patienten auf eine Assoziation mit dem Angstgrad vor COVID-19 untersucht. Auch hierbei wurden fehlende Werte bzw. keine Angaben von der Auswertung ausgeschlossen. Es wurden zum einen ein Zusammenhangstest linear-mit-linear und zum anderen eine logistische Regressionsanalyse durchgeführt. Die Kategorie 1 (gar keine Angst) diente als Referenzkategorie. Außerdem wurde aufgrund von bestehender Normalverteilung der Variable Angst ein T-Test für unabhängige Stichproben durchgeführt.

Die Inzidenzberechnung für unsere Kohorte erfolgte nach Tenny et al. (177).

3 Ergebnisse

3.1 Allgemeines

3.1.1 Ein- und ausgeschlossene Patienten

Insgesamt ergaben sich 1.166 potenzielle Patienten für unsere Studie (Abb. 4). Ausgeschlossen wurden 281 Patienten. Davon waren 52 Patienten ohne eine konkrete rheumatologische Diagnose. Darunter fielen Diagnosen wie Gicht, primäres Raynaud-Syndrom, Heterozygotie im MEFV-Gen, Arthrose ohne rheumatologische Grunderkrankung, unspezifische Arthralgien, Fibromyalgie-Syndrom und inflammatorisches abdominelles Aortenaneurysma. In 229 Fällen lag ein nicht verwertbarer Fragebogen vor, der nicht ausgefüllt war oder eine Unterschrift zur Verwendung der Daten fehlte. In acht Fällen wurde der

Fragebogen im Erhebungszeitraum doppelt abgegeben und diese Patienten nur einfach berücksichtigt. In 875 Fällen lag ein Fragebogen vor und zwei SARS-CoV-2-positive stationäre Patienten ohne Fragebogen wurden inkludiert, sodass insgesamt die Anzahl (n) der in die Studie eingeschlossenen Patienten 877 betrug.

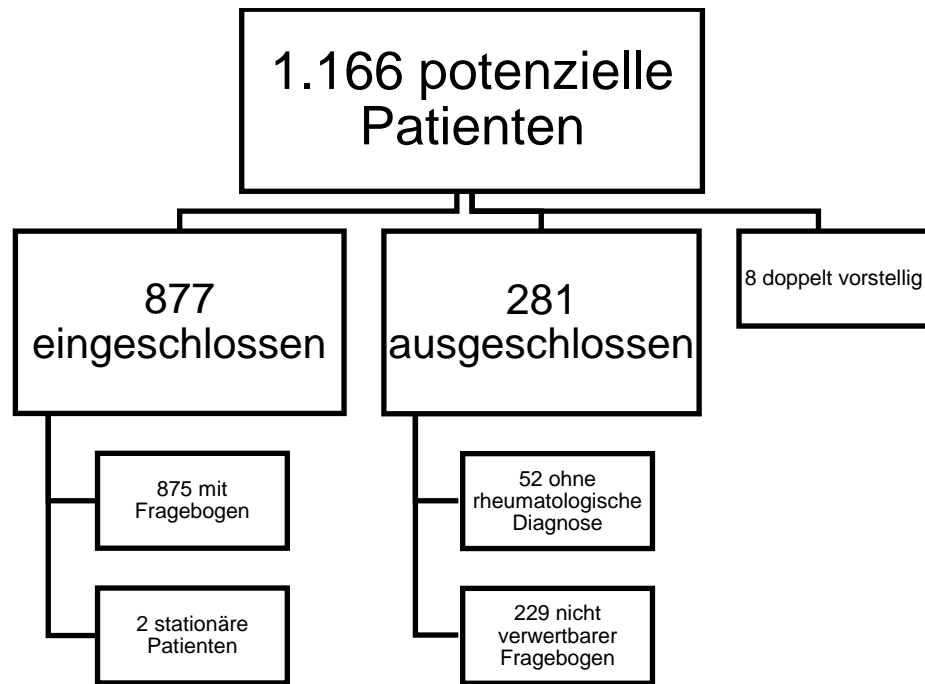


Abb. 4: Anzahl ein- und ausgeschlossener Patienten

3.1.2 Geschlechterverteilung

Wie in Abb. 5 zu sehen, waren 563 (64,2%) der eingeschlossenen Patienten weiblich und 314 (35,8%) männlich.

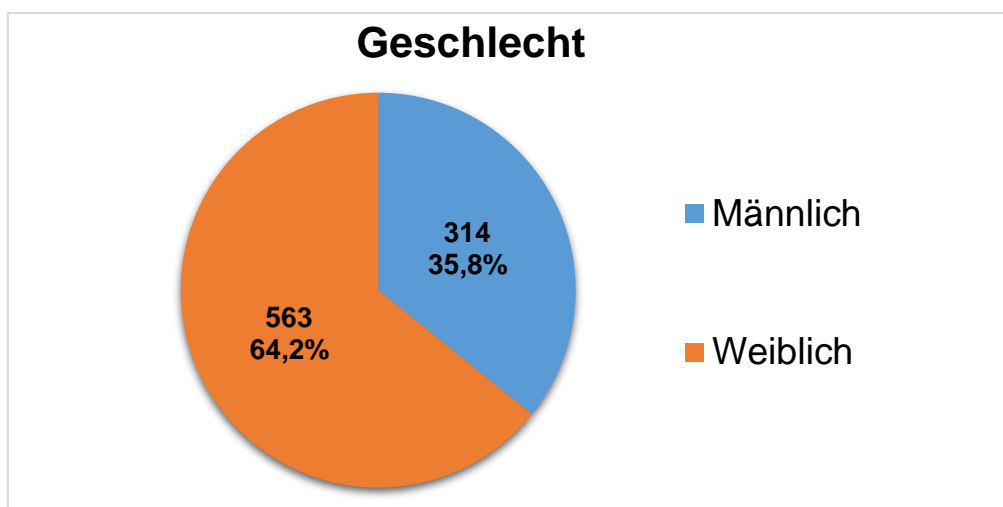


Abb. 5: Geschlechterverteilung in absoluten Häufigkeiten und Anteilen (n=877)

3.1.3 Altersverteilung

Das Alter der Population hatte ein Minimum von 18 Jahren und ein Maximum von 86 Jahren. Im Mittel (m) betrug das Alter 48,6 Jahre mit einer Standardabweichung (STD) von $\pm 16,4$ Jahren.

3.2 Rheumatologische Diagnose

Abb. 6 veranschaulicht die Verteilung der rheumatologischen Diagnosen. Mit einer Anzahl von 281 (32,0%) kamen Kollagenosen am häufigsten vor, gefolgt von 266 (30,3%) Fällen von entzündlichen Gelenkerkrankungen. Eine Vaskulitis hatten 216 (24,6%) Patienten und 92 (10,5%) eine autoinflammatorische Erkrankung. Eine andere Erkrankung, die nicht obigen Übergruppen zugeordnet werden konnte, hatten 22 (2,5%) Patienten.

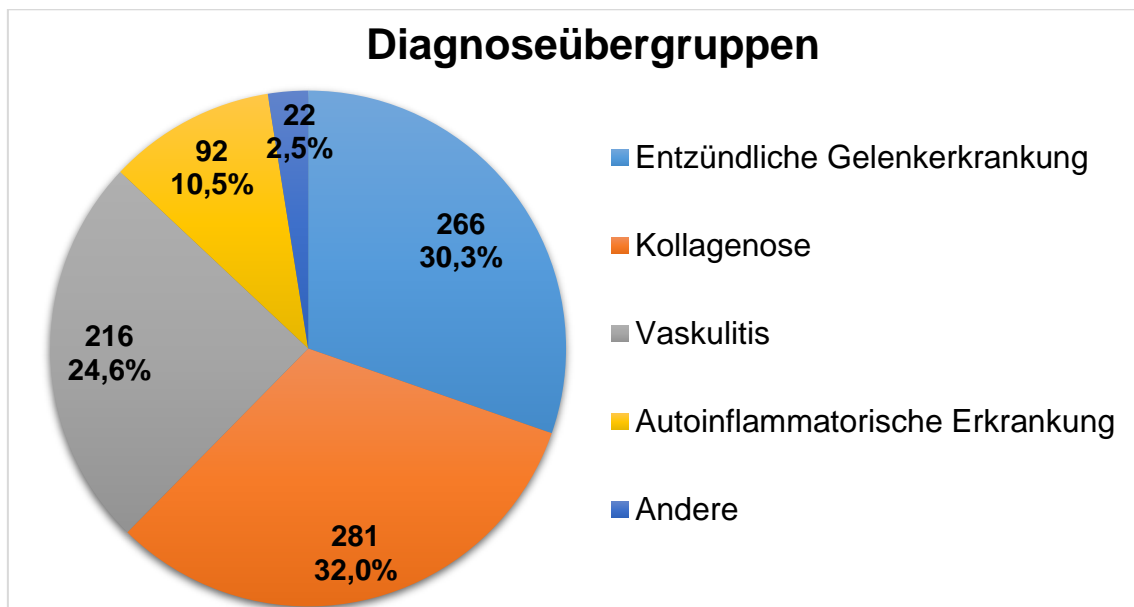


Abb. 6: Rheumatologische Diagnose nach Übergruppen in absoluten Häufigkeiten und Anteilen (n=877)

Im Folgenden wird das Vorkommen der spezifischen Erkrankungen entsprechend der jeweiligen Übergruppe dargestellt.

Unter den entzündlichen Gelenkerkrankungen (Tab. 7) machte die RA mit 125 (47,0%) Patienten fast die Hälfte und damit den größten Anteil aus. Die PsA, JIA und SpA kamen weniger und alle in etwa gleich häufig vor.

Tab. 7: Entzündliche Gelenkerkrankungen aufgeschlüsselt nach spezifischen Diagnosen in absoluten Häufigkeiten und Anteilen (n=266)

Entzündliche Gelenkerkrankungen	Häufigkeit	Prozent
Rheumatoide Arthritis	125	47,0
Psoriasis-Arthritis	38	14,3
Axiale Spondyloarthritis	38	14,3
Periphere Spondyloarthritis	35	13,2
Juvenile idiopathische Arthritis	30	11,3
Insgesamt	266	100,0

Unter den Kollagenosen (Tab. 8) war die SSc mit 108 (38,4%) Patienten am öftesten vertreten. An nächster Stelle fand sich der SLE mit 94 (33,5%) Patienten. In kleinerem Umfang waren Dermato-/Polymyositis (9,3%), das SS (8,9%), die MCTD (5,3%) und sonstige undifferenzierte Kollagenosen (4,6%) vorliegend.

Tab. 8: Kollagenosen aufgeschlüsselt nach spezifischen Diagnosen in absoluten Häufigkeiten und Anteilen (n=281)

Kollagenosen	Häufigkeit	Prozent
Systemische Sklerose	108	38,4
Systemischer Lupus erythematodes	94	33,5
Dermato- / Polymyositis	26	9,3
Sjögren-Syndrom	25	8,9
Mixed Connective Tissue Disease	15	5,3
Undifferenzierte Kollagenosen	13	4,6
Insgesamt	281	100,0

Die Vaskulitiden sind in Tab. 9 aufgeschlüsselt. Vorherrschend war der MB mit 86 (39,8%) Patienten. Eine RZA war am zweithäufigsten mit 48 (22,2%) Patienten und die GPA mit 32 (14,8%) Patienten am dritthäufigsten. Die EGPA

(5,6%), die Takayasu-Arteriitis (3,7%) und andere Vaskulitiden (10,2%) kamen in geringerer Anzahl vor.

Tab. 9: Vaskulitiden aufgeschlüsselt nach spezifischen Diagnosen in absoluten Häufigkeiten und Anteilen (n=216)

Vaskulitiden	Häufigkeit	Prozent
Morbus Behçet	86	39,8
Riesenzellarteriitis	48	22,2
Granulomatose mit Polyangiitis	32	14,8
Andere Vaskulitiden	22	10,2
Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis	12	5,6
Takayasu-Arteriitis	8	3,7
Insgesamt	216	100,0

Unter den autoinflammatorischen Erkrankungen führte das FMF mit 59 (64,1%) Patienten (Tab. 10) an. Der adulte Morbus Still kam 19-mal (20,7%) vor. Cryopyrin-assoziierte Fiebersyndrome (8,7%), Tumornekrosefaktor-Rezeptor-assoziierte Syndrome (2,2%) und undifferenzierte autoinflammatorische Syndrome (4,3%) kamen in kleinerer Anzahl vor.

Tab. 10: Autoinflammatorische Erkrankungen aufgeschlüsselt nach spezifischen Diagnosen in absoluten Häufigkeiten und Anteilen (n=92)

Autoinflammatorische Erkrankungen	Häufigkeit	Prozent
Familiäres Mittelmeerfieber	59	64,1
Adulter Morbus Still	19	20,7
Cryopyrin-assoziierte Fiebersyndrome	8	8,7
Undifferenziertes autoinflammatorisches Syndrom	4	4,3
Tumornekrosefaktor-Rezeptor-assoziierte Syndrome	2	2,2
Insgesamt	92	100,0

In Bezug auf andere rheumatologische Erkrankungen (Tab. 11), die sich nicht obigen Kategorien zuordnen ließen, war die Sarkoidose mit 15 (68,2%) Patienten am häufigsten. Das variable Immundefektsyndrom kam fünfmal (22,7%) vor.

Tab. 11: Andere Erkrankungen aufgeschlüsselt nach spezifischen Diagnosen in absoluten Häufigkeiten und Anteilen (n=22).

Andere Erkrankungen	Häufigkeit	Prozent
Sarkoidose	15	68,2
Variables Immundefektsyndrom	5	22,7
X-linked Severe Combined Immunodeficiency	1	4,5
IPEX-Like-Syndrom	1	4,5
Insgesamt	22	100,0

3.3 Komorbiditäten

3.3.1 Chronische Erkrankungen

Insgesamt 421 (48,0%) Studienteilnehmer hatten mindestens eine der folgenden Komorbiditäten. Die am meisten vorkommenden Komorbiditäten waren Herz-Kreislauf-Erkrankungen (21,6%), Adipositas (18,6%) und chronische Lungenerkrankungen (15,2%). Chronische Niereninsuffizienz (6,2%), Tumorerkrankungen (5,8%) und Diabetes (5,2%) waren in geringerem Maße vorhanden. Die Anteile beziehen sich auf die Gesamtheit der Patienten, für jeden Patienten wurden alle vorhandenen Komorbiditäten erfasst (Mehrfachnennung möglich). Eine Adipositas war per definitionem bei 163 (18,6%) Patienten vorliegend. Hierzu wurde aus dem Körpergewicht und der Körpergröße der Body-Mass-Index anhand der Formel Körpergewicht in Kilogramm/(Körpergröße in Meter)² berechnet. Patienten ab einem Body-Mass-Index von 30,0 Kilogramm/Meter² wurden als adipös gewertet. In Tab. 12 ist die Prävalenz der Komorbiditäten aufgeführt.

Tab. 12: Komorbiditäten nach Übergruppen in absoluten Häufigkeiten und Anteilen (n=877; Mehrfachnennung möglich)

Komorbidität	Häufigkeit	Prozent
Herz-Kreislauf-Erkrankung	189	21,6
Adipositas	163	18,6
Chronische Lungenerkrankung	133	15,2
Chronische Niereninsuffizienz	54	6,2
Tumorerkrankung	51	5,8
Diabetes	46	5,2

Im Folgenden werden die eben genannten Übergruppen vertieft.

In Hinblick auf die Herz-Kreislauf-Erkrankungen war arterielle Hypertonie mit einem Anteil von 64,0% am häufigsten vorhanden. Eine koronare Herzkrankheit (KHK) war in etwa einem Viertel (25,4%) der Herz-Kreislauf-Erkrankten präsent. Die weiteren aufgenommenen Herz-Kreislauf-Erkrankungen kamen in kleinerem Umfang vor. Genauere Informationen lassen sich Tab. 13 entnehmen.

Tab. 13: Herzkreislauferkrankungen aufgeschlüsselt nach spezifischen Diagnosen mit absoluten Häufigkeiten und Anteilen bezogen auf alle Herz-Kreislauf-Erkrankten (n=189; Mehrfachnennung möglich)

Herz-Kreislauf-Erkrankung	Häufigkeit	Prozent
Arterielle Hypertonie	121	64,0
Koronare Herzkrankheit	48	25,4
Höhergradige Klappenstenose/-insuffizienz	20	10,6
Zustand nach Apoplex	18	9,5
Pulmonale Hypertonie	12	6,3
Eingeschränkte linksventrikuläre Pumpfunktion	11	5,8
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	9	4,8
Herzinsuffizienz	2	1,1

Unter den chronischen Lungenerkrankungen (Tab. 14) war die Lungenfibrose mit 80 (60,2%) Fällen am öftesten vertreten. Darauf folgte Asthma bronchiale, das in 45 (33,8%) Fällen verzeichnet wurde. Marginal vorkommend waren Lungenemphyseme (4,5%), COPD (3,8%) und chronische Bronchitiden (1,5%).

Tab. 14: Chronische Lungenerkrankungen aufgeschlüsselt nach spezifischen Diagnosen in absoluten Häufigkeiten und Anteilen bezogen auf alle chronisch Lungenerkrankten (n=133; Mehrfachnennung möglich)

Chronische Lungenerkrankung	Häufigkeit	Prozent
Lungenfibrose	80	60,2
Asthma bronchiale	45	33,8
Lungenemphysem	6	4,5
Chronisch obstruktive Lungenerkrankung	5	3,8
Chronische Bronchitis	2	1,5

Betrachtet man die Tumorerkrankungen in Tab. 15 genauer, so waren 24 (47,1%) der 51 Patienten kurativ behandelt worden und 27 (52,9%) in einer palliativen bzw. metastasierten Situation.

Tab. 15: Tumorerkrankungen kurativ behandelt oder palliativ bzw. metastasiert in absoluten Häufigkeiten und Anteilen bezogen auf alle Tumorerkrankten (n=51)

Tumorerkrankung	Häufigkeit	Prozent
Palliativ bzw. metastasiert	27	52,9
Kurativ behandelt	24	47,1

3.3.2 Höheres Alter

Ungefähr ein Viertel der Population (27,4%; n=240) war 60 Jahre alt oder älter.

3.3.3 Nikotinabusus

Die Mehrheit (83,1%) der Studienteilnehmer verneinte einen Nikotinabusus. Während der Corona-Pandemie geraucht zu haben, wurde von 116 (13,2%) Patienten angegeben (Abb. 7).

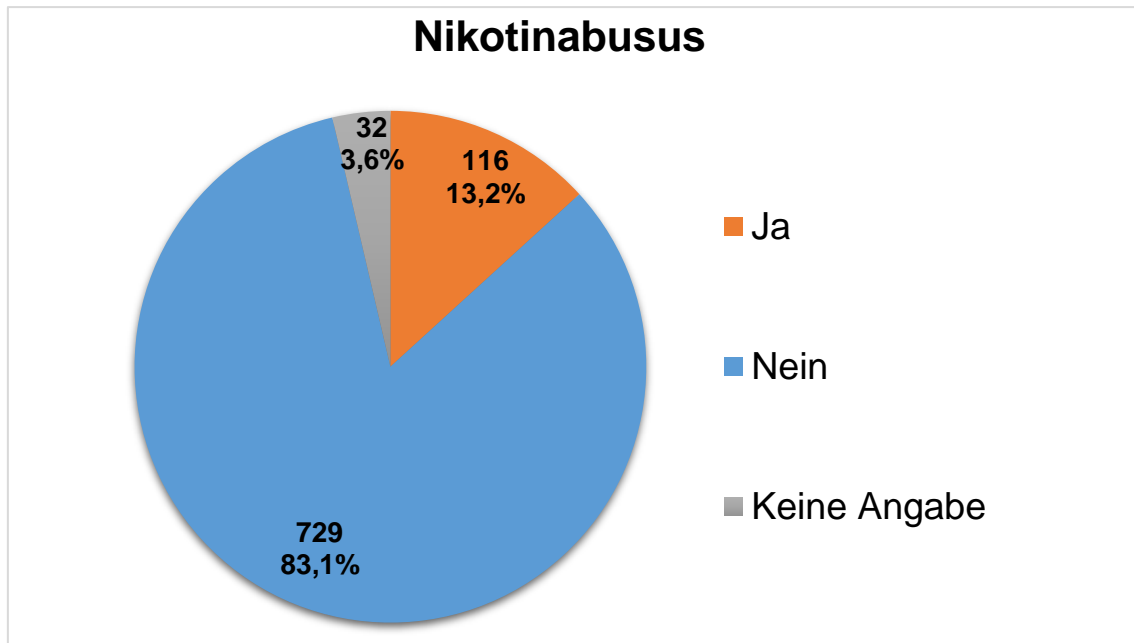


Abb. 7: Nikotinabusus der Population in absoluten Häufigkeiten und Anteilen (n=877)

3.4 Immunsuppression

Von allen 877 Patienten hatten insgesamt 659 also ca. 75% irgendeine Form der Immunsuppression drei Monate vor oder während der „ersten Welle“ der Pandemie (Abb. 8). Es sei angemerkt, dass Colchizin in der Auswertung nicht als Immunsuppressivum geführt wurde. Die geführten Medikamente mit Häufigkeiten und Anteilen sind in Tab. 16 zu sehen. Außerdem sind die Medikamente je nach Substanzklasse aufgelistet. Die Anteile beziehen sich jeweils auf alle Immunsupprimierten, da für jeden Patienten alle Medikamente erfasst wurden (Mehrfachnennung möglich).

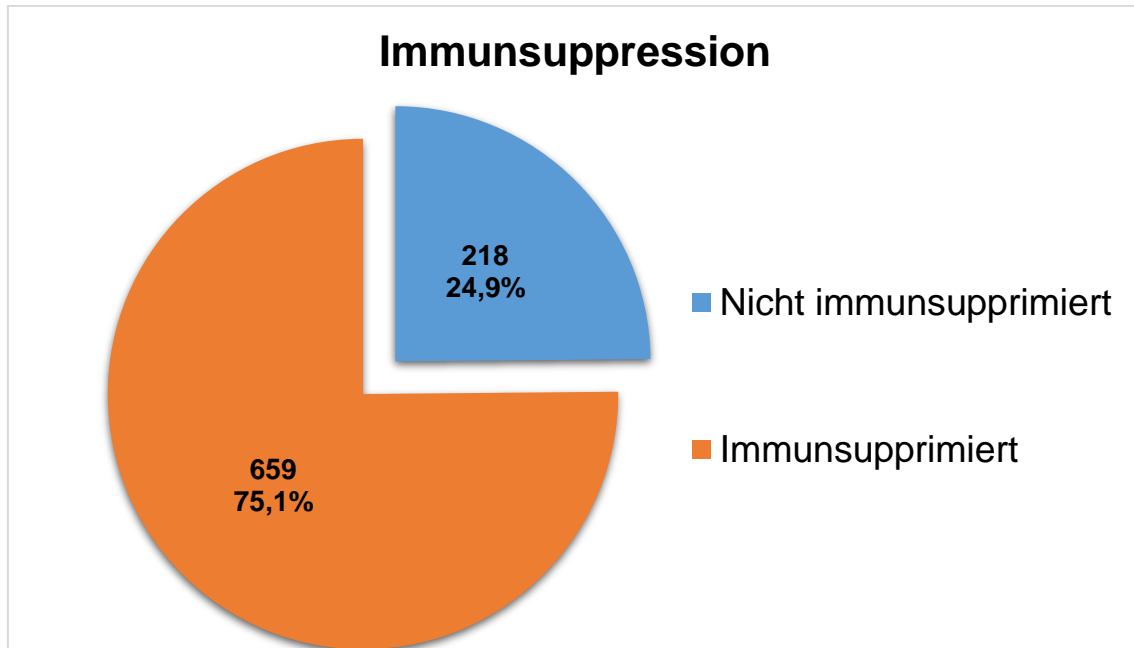


Abb. 8: Immunsupprimierte der Population in absoluten Häufigkeiten und Anteilen (n=877)

In etwa 50% wurde ein csDMARD eingenommen, wobei MTX mit 169 (25,6%) Fällen am häufigsten vorkam. AZA und MMF spielten eine moderate Rolle unter den csDMARDs. Alle anderen Medikamente kamen in kleinerer Anzahl vor.

Auch wurde von ca. 50% (n=347) der Immunsupprimierten Prednisolon eingenommen. Davon nahmen 275 (41,7%) Patienten Prednisolon in einer Dosierung von kleiner oder gleich 5mg/d PEQ ein. Dies entspricht 79,3% der Patienten mit einer Prednisolontherapie. In 72 (10,9%) Fällen wurde Prednisolon in einer Dosierung von mehr als 5mg/d PEQ eingenommen, was 20,7% der Patienten mit Prednisolontherapie entspricht.

Biologika waren mit 210 Fällen und 31,9% ebenfalls häufig verschriebene Medikamente. Darunter waren TNFi mit 103 (15,6%) Fällen die größte Gruppe. IL-1-Blocker lagen mit 35 Fällen in 5,3% vor. Die weiteren bDMARDs waren in geringerem Ausmaß präsent.

AMDs wurden bei 124 (18,8%) Patienten verzeichnet. Den Hauptteil machte HCQ mit 122 (18,5%) Fällen aus.

JKi und hier vor allem Tofacitinib und Baricitinib waren insgesamt 25-mal (3,8%) als Therapie angesetzt.

Tab. 16: Immunsuppressiva sortiert nach Substanzklassen in absoluten Häufigkeiten und Anteilen bezogen auf alle Immunsupprimierte (n=877; Mehrfachnennung möglich)

Substanzklasse	Häufigkeit	Prozent
csDMARDs	351	53,3
Methotrexat	169	25,6
Azathioprin	82	12,4
Mycophenolat-Mofetil	56	8,5
Leflunomid	23	3,5
Sulfasalazin	18	2,7
Cyclophosphamid	6	0,9
Tacrolimus	3	0,5
Ciclosporin A	2	0,3
Apremilast	2	0,3
Prednisolon	347	52,7
≤5mg	275	41,7
>5mg	72	10,9
bDMARDs	210	31,9
TNF-Inhibitoren	103	15,6
IL-1-Blocker	35	5,3
IL-6-Blocker	20	3,0
Rituximab	17	2,6
IL-17-Blocker	10	1,5
Belimumab	9	1,4
Abatacept	8	1,2
IL-12/23-Blocker	6	0,9
IL-5-Blocker	2	0,3
Antimalarika	124	18,8
Hydroxychloroquin	122	18,5
Chloroquin	2	0,3
Januskinase-Inhibitoren	25	3,8
Tofacitinib	14	2,1
Baricitinib	10	1,5
Upadacitinib	1	0,2

3.5 Zwischenfazit I

Unter den rheumatologischen Diagnosen machten entzündliche Gelenkerkrankungen (30%), Kollagenosen (32%) und Vaskulitiden (25%) den größten Teil aus. Am häufigsten kamen RA (n=125), SSc (n=108), SLE (n=94) und MB (n=86) vor. Bei knapp der Hälfte (48,0%) der Patienten lag mindestens eine Komorbidität vor. Ca. 75% aller Patienten hatten irgendeine Form der Immunsuppression.

3.6 Typische Symptome, Umfeld und Kontakte, Infektionsrate und Inzidenz

3.6.1 COVID-19-typische Symptome

Wie in Abb. 9 verdeutlicht, hatten 117 (13,3%) Patienten während der ersten Hochphase COVID-19-typische Symptome. Dagegen gaben 641 (73,1%) Personen an, keinerlei Symptome gehabt zu haben. In 119 (13,6%) Fällen wurde keine Angabe gemacht.

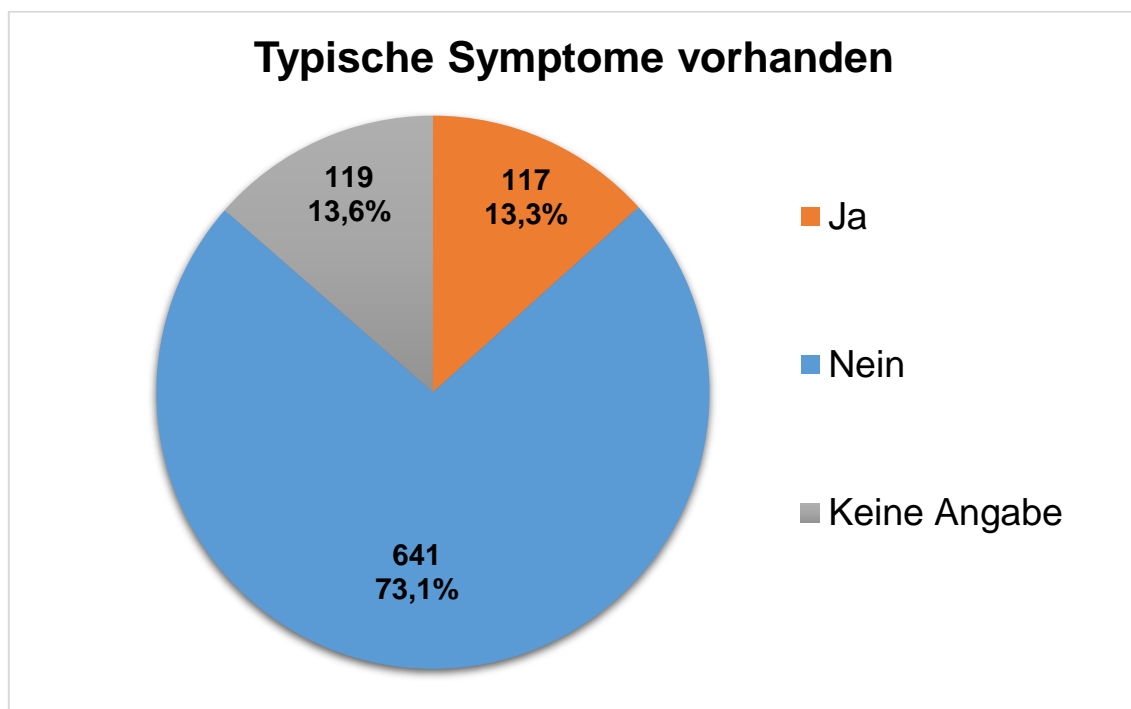


Abb. 9: Patienten mit und ohne COVID-19-typische Symptome in absoluten Häufigkeiten und Anteilen (n=877)

Die genauen Symptome in jeweiliger Häufigkeit und ihr Anteil an allen Symptomatischen sind in Tab. 17 aufgeführt (Mehrfachnennung möglich).

Trockener Husten war mit 72 (30,5%) Fällen das am häufigsten erfasste Symptom. Danach folgten Muskel- oder Gelenkschmerzen und Fieber. Beides kam etwa gleich häufig vor, ca. 25% der Symptomatischen gaben dies an. Kurzatmigkeit (12,3%), Durchfall (9,3%) und der Verlust des Geruchs- oder Geschmackssinns (7,6%) wurden weniger häufig verzeichnet. In 21 (8,9%) Fällen wurden andere Symptome angegeben.

Tab. 17: Spezifische Symptome in absoluten Häufigkeiten und Anteilen bezogen auf alle Symptomatischen (n=117; Mehrfachnennung möglich)

Symptom	Häufigkeit	Prozent
Trockener Husten	72	30,5
Muskel-/Gelenkschmerzen	59	25,0
Fieber	55	23,3
Kurzatmigkeit	29	12,3
Durchfall	22	9,3
Verlust von Geruch/Geschmack	18	7,6
Anderes	21	8,9

3.6.2 Infektion in der engsten Familie

Abb. 10 zeigt, wie viele Studienteilnehmer einen COVID-19-Fall oder positiven Rachenabstrich innerhalb der engsten Familie bzw. im gleichen Haushalt hatten. Diesen Umstand bejahten zwölf (1,4%) Patienten, 845 (96,4%) Patienten verneinten ihn. Bei 20 (2,3%) Patienten wurde keine Angabe gemacht.

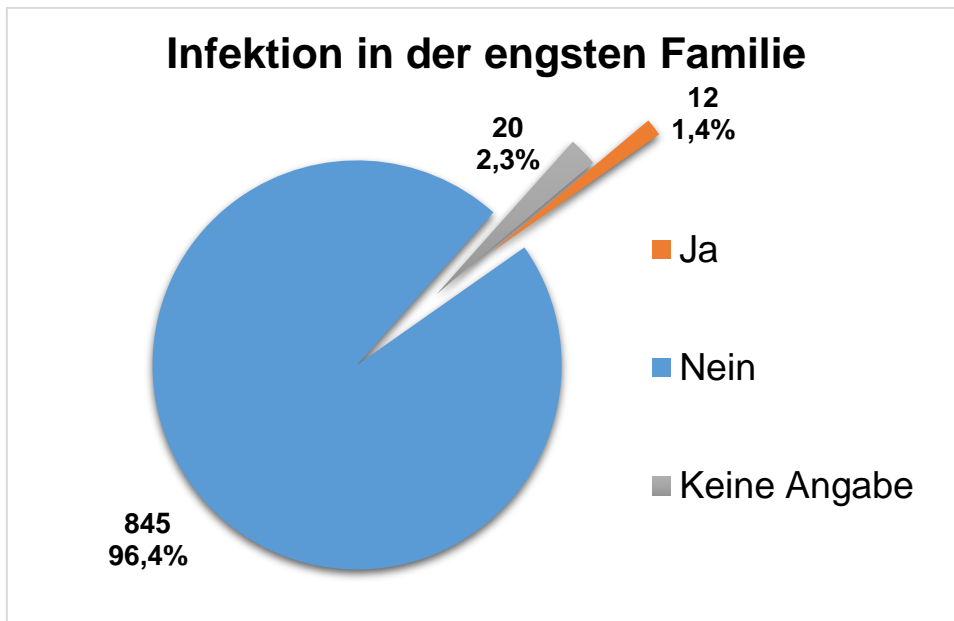


Abb. 10: Vorkommen einer Infektion in der engsten Familie bzw. im gleichen Haushalt in absoluten Häufigkeiten und Anteilen (n=877)

3.6.3 Kontakte zu anderen COVID-19-Erkrankten

Außer Kontakten innerhalb der engsten Familie wurden auch sonstige wissentliche Kontakte zu COVID-19-Erkrankten erfasst. Einen Kontakt zu einer SARS-CoV-2-positiven Person gaben 22 (2,5%) Personen an. Ebenso viele machten keine Angabe und 833 (95%) Patienten hatten keinen wissentlichen Kontakt (Abb. 11).

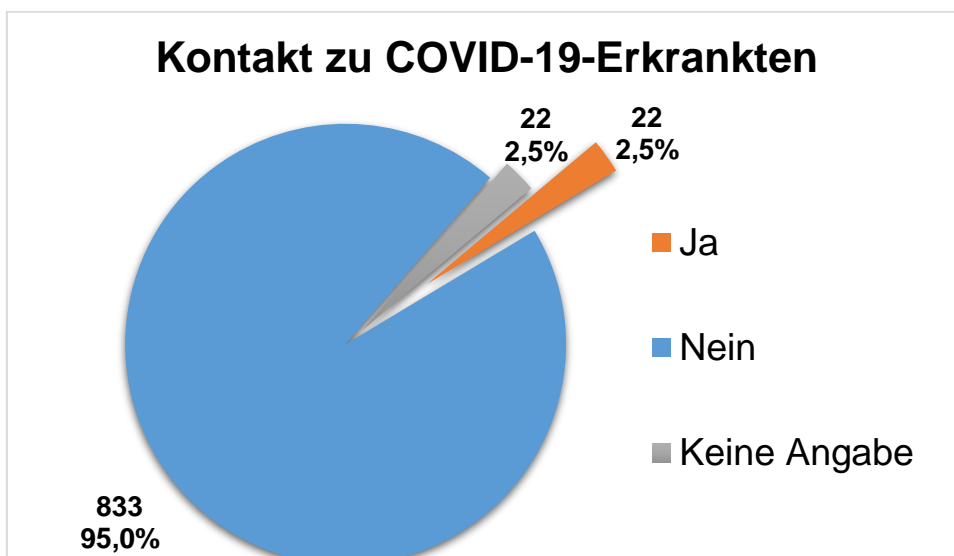


Abb. 11: Patienten mit Kontakt zu COVID-19-Erkrankten außerhalb der engsten Familie in absoluten Häufigkeiten und Anteilen (n=877)

3.6.4 Infektionsrate und Inzidenz

Die Anzahl der SARS-CoV-2-Infizierten belief sich innerhalb der gesamten erfassten Population auf zwölf (1,4%) von insgesamt 877 Patienten (Abb. 12). In diesen Fällen wurde bei allen eine Infektion mittels RT-PCR nachgewiesen. Dagegen verneinten 836 (95,3%) Patienten eine Infektion und 29 (3,3%) machten keine Angabe.

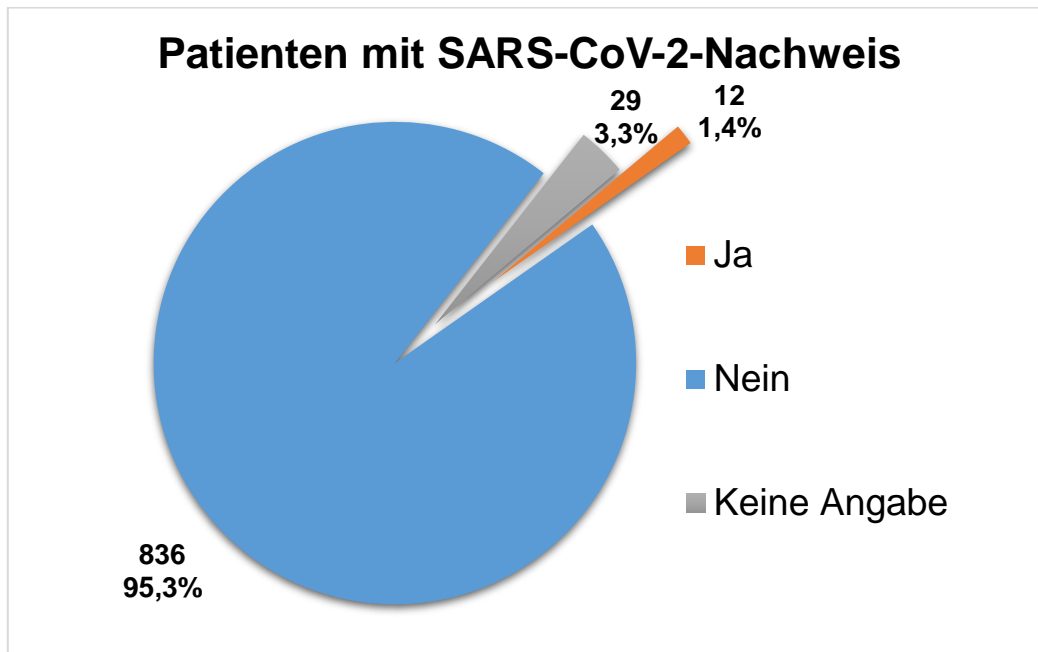


Abb. 12: Patienten mit RT-PCR-gesichertem SARS-CoV-2-Nachweis in absoluten Häufigkeiten und Anteilen (n=877)

Zusätzlich wurde der Grund des Rachenabstrichs erfragt (Abb. 13). Symptome passend zu COVID-19 führten 40 (4,6%) Patienten als Grund an. In 19 (2,2%) Fällen indizierte ein Kontakt zu einem COVID-19-Erkrankten den Rachenabstrich. Keine Angabe machten hier 799 (91,0%) Patienten. Zudem gaben 19 (2,2%) Patienten als Freitext andere Gründe an wie z. B. einen Abstrich aus Eigeninteresse, aufgrund von einer Rückreise aus einem Risikogebiet oder wegen eines zufälligen Krankenhausaufenthaltes. Möglicherweise hatten noch mehr Patienten andere Gründe, diese Option war jedoch offiziell nicht im Fragebogen vorhanden. Durch die Erfassung der anderen Gründe lässt sich so jedoch bei insgesamt 78 (8,9%) Patienten mit Sicherheit sagen, dass ein Abstrich gemacht wurde.

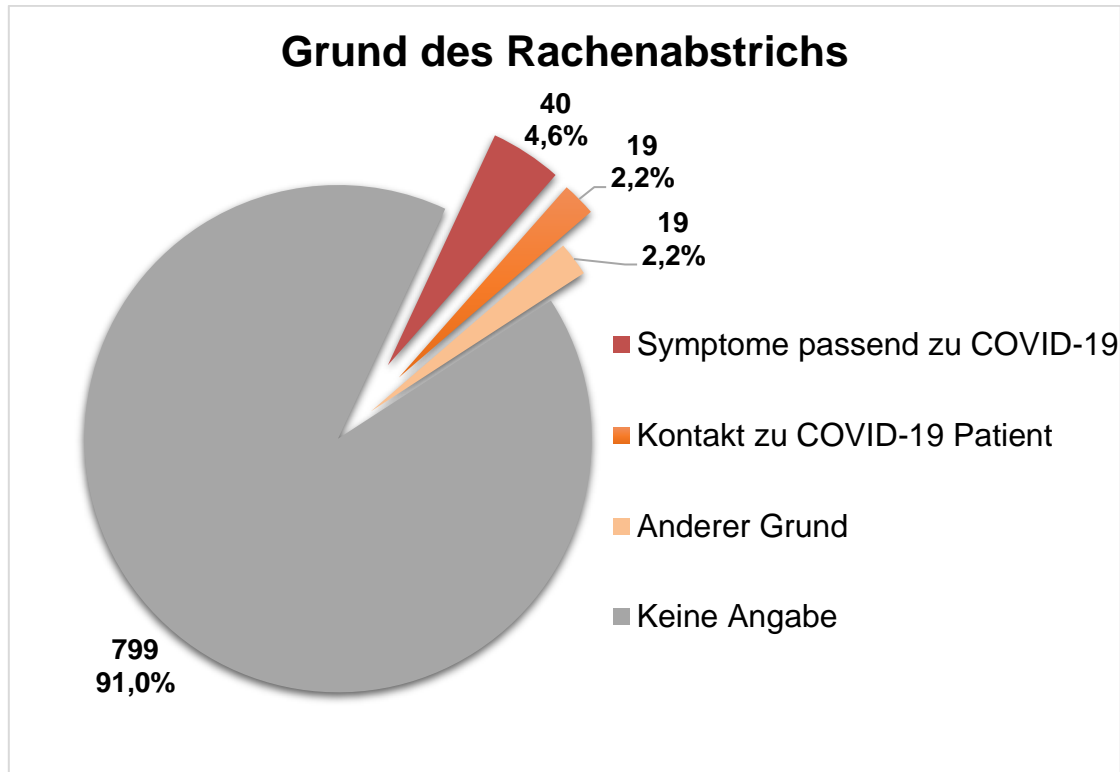


Abb. 13: Grund des Rachenabstrichs in absoluten Häufigkeiten und Anteilen (n=877)

Wird als Startpunkt für eine Inzidenzberechnung der 27. Januar 2020 gewählt (erster laborbestätigter Fall in Deutschland) und als Endpunkt der deutliche Wiederanstieg der Infektionszahlen am 17. Oktober 2020 als Ende der „ersten Welle“, so ergibt sich ein Zeitraum von ungefähr neun Monaten, in denen zwölf Infektionen auftraten:

$$\begin{aligned}
 & \frac{12 \text{ neue Fälle}}{877 \text{ Studienteilnehmer} \times 9 \text{ Monate}} \\
 = & \frac{12 \text{ neue Fälle}}{7893 \text{ Studienteilnehmer} \times \text{Monate}} \\
 \sim & \frac{0,0015 \text{ neue Fälle}}{\text{Studienteilnehmer} \times \text{Monate}}
 \end{aligned}$$

Die monatliche Inzidenz entsprach somit 0,0015 neuen Fällen. Anhand dessen wurde unter der Annahme eines stabilen Verhaltens der Inzidenz eine jährliche Inzidenz berechnet:

$$\begin{aligned}
& \left(\frac{0,0015 \text{ neue Fälle}}{\text{Studienteilnehmer} \times \text{Monate}} \right) \times 12 \text{ Monate} \\
& = \frac{0,018 \text{ neue Fälle}}{\text{Studienteilnehmer} \times \text{Jahr}} \\
& = \frac{18 \text{ neue Fälle}}{1000 \text{ Studienteilnehmer} \times \text{Jahr}} \\
& = \frac{1.800 \text{ neue Fälle}}{100.000 \text{ Studienteilnehmer} \times \text{Jahr}}
\end{aligned}$$

Den Berechnungen zufolge wäre die hypothetisch erwartete Inzidenz 1.800 neue Fälle pro 100.000 Patienten pro Jahr.

3.7 Zwischenfazit II

COVID-19-typische Symptome wiesen 117 (13,3%) Patienten während der ersten Hochphase auf.

Eine Infektion in der engsten Familie hatten zwölf (1,4%) der 877 Patienten und 22 (2,5%) Patienten hatten sonstige wissentliche Kontakte zu COVID-19-Erkrankten.

Bei 78 (8,9%) Patienten wurde aus unterschiedlichen Gründen ein Rachenabstrich durchgeführt. In zwölf Fällen fiel ein Rachenabstrich positiv aus, sodass bei zwölf Patienten eine nachgewiesene SARS-CoV-2-Infektion bestand. Die Rate an SARS-CoV-2-Infektionen innerhalb unserer Population betrug somit 1,4%. Die daraus errechnete Inzidenz betrug 1.800 neue Fälle pro 100.000 Patienten pro Jahr.

3.8 Verhalten der Patienten

3.8.1 Medikationsänderung

Alle Patienten wurden zu einer selbstständigen Änderung ihrer Rheumamedikation aus Angst vor einer COVID-19-Infektion befragt (Abb. 14). Dabei wurde ersichtlich, dass 714 (81,4%) Patienten ihre Medikation weiter unverändert einnahmen. Keine Angabe hierzu machten 119 (13,6%) Patienten und 5% aller Patienten führten eine Änderung durch. Davon beliefen sich 16 (36,3%) Fälle auf eine Reduktion und 20 (45,5%) Fälle auf ein Absetzen der

Medikation. Acht (18,2%) Patienten führten andere eigenständige Maßnahmen durch.

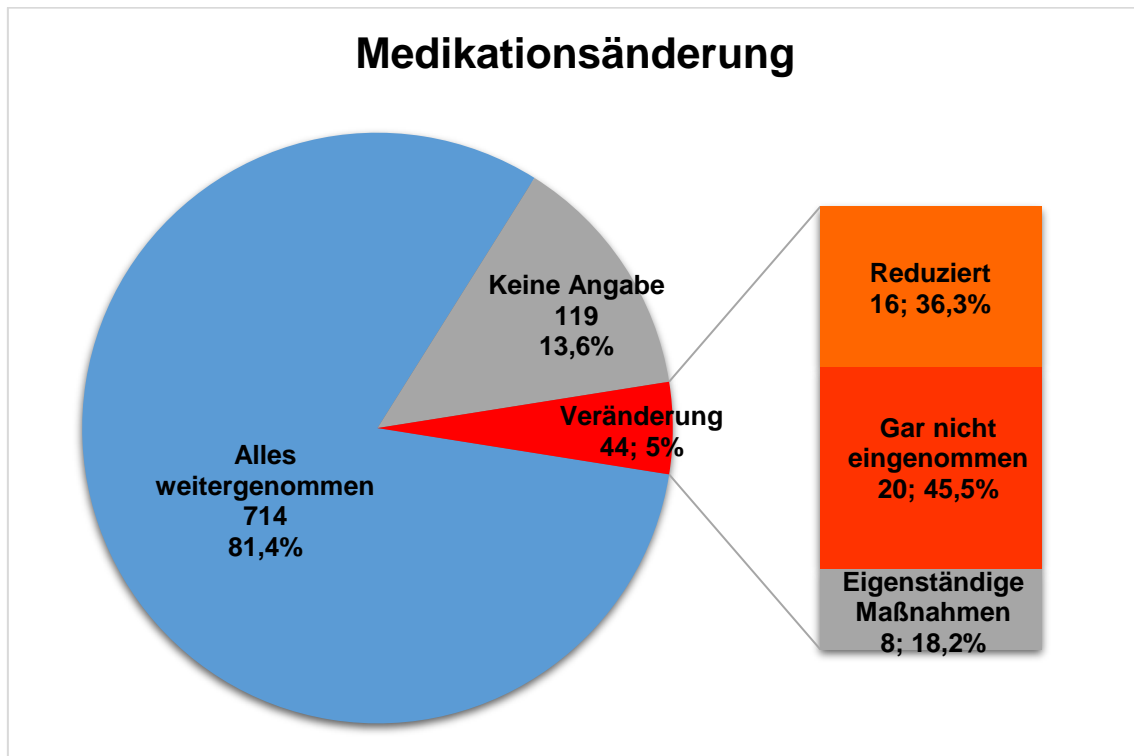


Abb. 14: Selbstständige Medikationsänderung und jeweilige Gründe bei Veränderung in absoluten Häufigkeiten und Anteilen (n=877)

3.8.2 Hausarztkontrollen

Abb. 15 widmet sich den empfohlenen Routine-Hausarztkontrollen. Laut eigener Aussage nahmen 576 (65,7%) Patienten die Kontrollen regelmäßig wahr, 140 (16,0%) Patienten gaben hierzu keine Auskunft. Rund ein Fünftel (18,4%) aller Patienten nahm die Kontrollen nicht wahr. Davon nannten 58 (36,0%) Patienten als Grund Angst, sich in der Hausarztpraxis anzustecken. Keinen Termin bekamen 20 (12,4%) Patienten und 83 (51,6%) Patienten hatten andere Gründe.

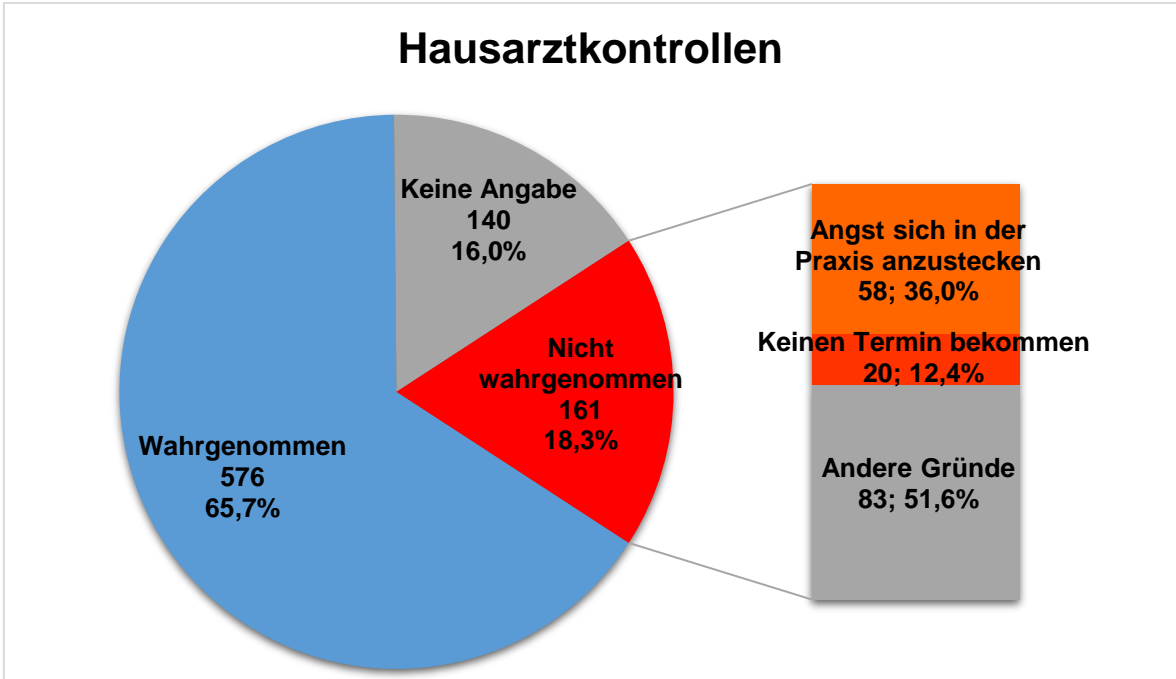


Abb. 15: Wahrnehmung der Hausarztkontrollen und jeweilige Gründe bei Nicht-Wahrnehmung in absoluten Häufigkeiten und Anteilen (n=877)

3.8.3 Abstandsregeln

Wie in Abb. 16 zu sehen, hielten 767 (87,5%) Patienten die Abstandsregeln streng oder sehr streng ein. Weniger streng verhielten sich 64 (7,3%) Patienten. Gar nicht an die Abstandsregeln hielten sich 16 (1,8%) Patienten.

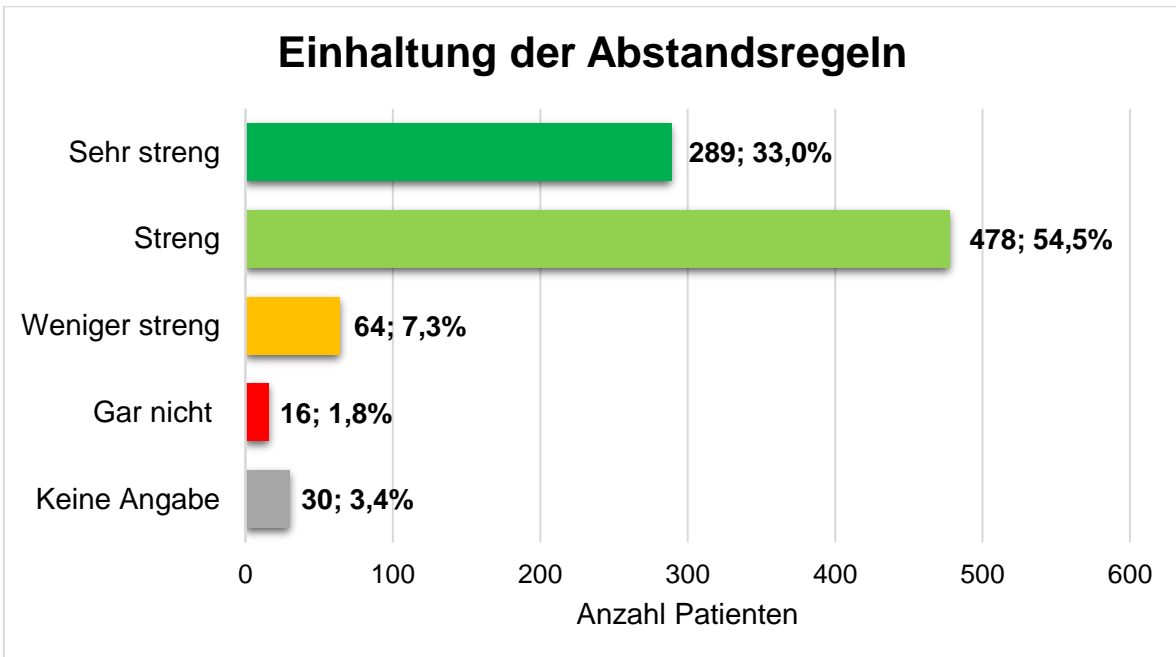


Abb. 16: Einhaltung der Abstandsregeln in absoluten Häufigkeiten und Anteilen (n=877)

3.8.4 Mund-Nasen-Schutz

Fast zwei Drittel (61,3%) aller Befragten gaben an, einen Mund-Nasen-Schutz nur in Bereichen mit Mundschutzpflicht zu tragen (Abb. 17). Ungefähr ein Drittel (35,0%) trug einen Mund-Nasen-Schutz außerhalb der Wohnung auch in Bereichen ohne Mundschutzpflicht.

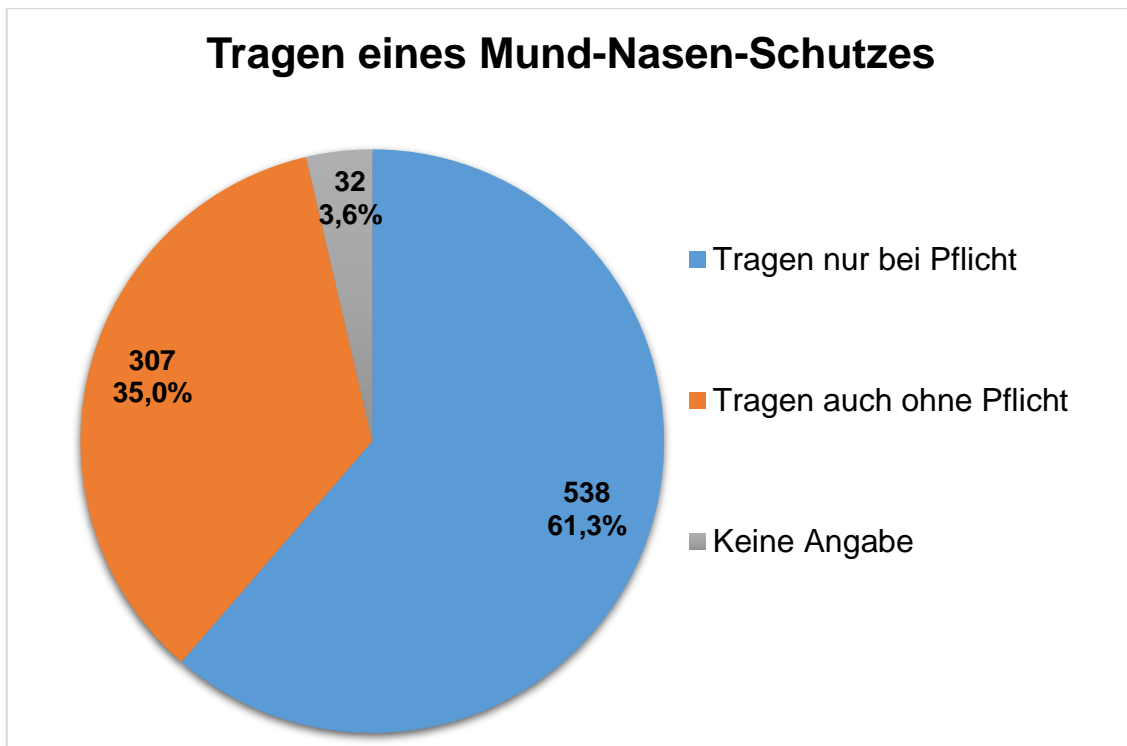


Abb. 17: Tragen eines Mund-Nasen-Schutzes bei Pflicht und ohne Pflicht in absoluten Häufigkeiten und Anteilen (n=877)

3.9 Bildungsstand

Der Bildungsstand zeigte sich durchmischelt (Abb. 18). Keine Angabe machten 48 (5,5%) Patienten und 15 (1,7%) hatten die Schule nie besucht oder ohne Abschluss verlassen. Fast die Hälfte (46,1%) hatte einen eher niedrigen Bildungsstand mit dem Abschluss von Hauptschule, Realschule oder einer Lehre. In etwa gleich viele Personen gehörten der mittleren bis hohen Bildungsschicht an. Die Allgemeine Hochschulreife oder eine Fachhochschulreife besaßen 132 (15,1%) Patienten. Eine Fachhochschulreife oder eine abgeschlossene Techniker- oder Meisterschule hatten 102 (11,6%) Patienten. Die Zahl derjenigen mit einem Hochschulabschluss belief sich auf 176 (20,1%) Personen.

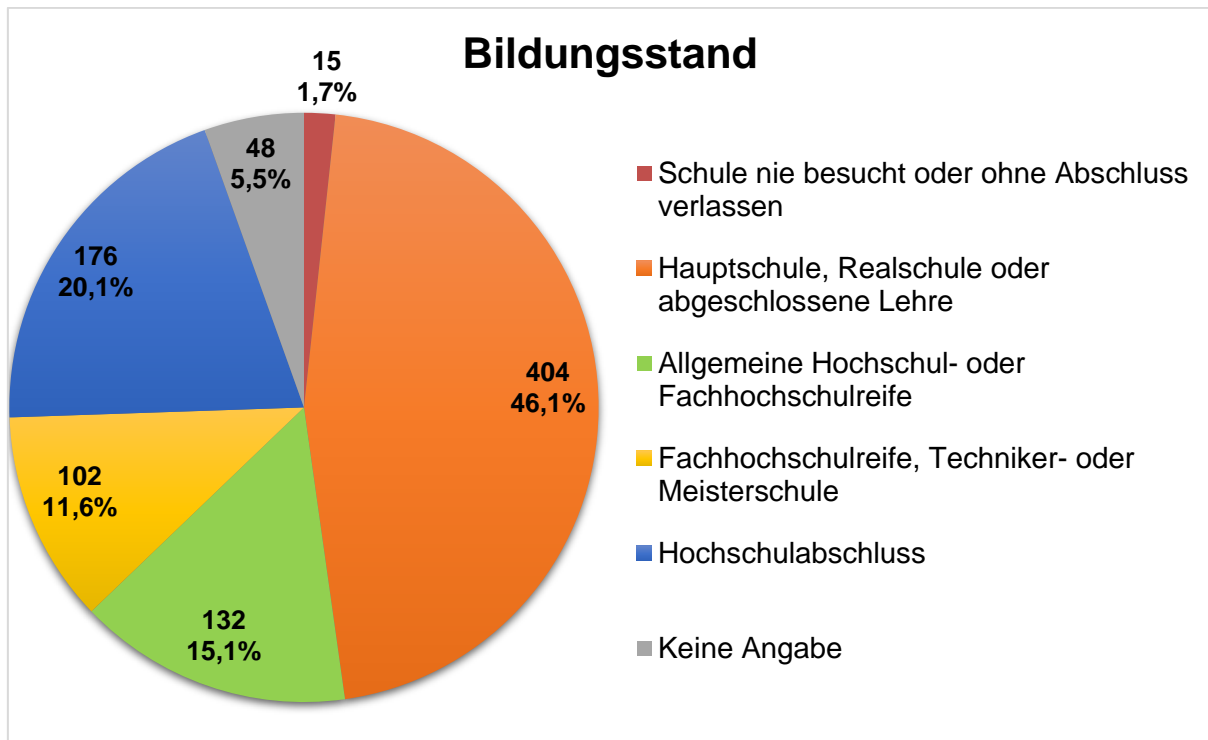


Abb. 18: Bildungsstand in absoluten Häufigkeiten und Anteilen (n=877)

3.10 Zwischenfazit III

Der Großteil (81,4%) der Patienten nahm die Medikation unverändert ein. Von 5% aller Patienten wurde eine Änderung durchgeführt. Davon wurde die Medikation von 16 (36,3%) Patienten reduziert und von 20 (45,5%) gar nicht eingenommen. In acht (18,2%) Fällen wurden andere eigenständige Maßnahmen durchgeführt. Die Routine-Hausarztkontrollen wurden von ca. zwei Dritteln (65,7%) der Population wahrgenommen. Rund ein Fünftel (18,4%) nahm die Kontrollen nicht wahr. Ursächlich war für 58 (36,0%) Patienten Angst, sich in der Hausarztpraxis zu infizieren, 20 (12,4%) Patienten erhielten keinen Termin und 83 (51,6%) hatten andere Gründe.

Die Abstandsregeln wurden von 87,5% (n=767) aller Patienten streng oder sehr streng eingehalten. Weniger streng hielten sie 64 (7,3%) Personen, gar nicht 16 (1,8%) ein. Knapp zwei Drittel (61,3%) trugen einen Mund-Nasen-Schutz nur in Bereichen mit Mundschutzpflicht. Etwa ein Drittel (35,0%) trug ihn auch in Bereichen ohne Mundschutzpflicht.

In Hinblick auf das Bildungsniveau hatten 15 (1,7%) Patienten die Schule nie besucht oder ohne Abschluss verlassen. Einem eher niedrigen Bildungsstand gehörte fast die Hälfte (46,1%) an. Ein ungefähr gleich großer Anteil war dem mittleren bis hohen Bildungsstand zugehörig.

3.11 Analyse der SARS-CoV-2-Positiven

In diesem Abschnitt werden die zwölf nachweislich Erkrankten genauer beleuchtet. Darunter befanden sich zehn Patienten unserer rheumatologischen Ambulanz und zwei Patienten der rheumatologischen Station.

3.11.1 Alter und Geschlecht

Das durchschnittliche Alter betrug 47,8 Jahre mit einer STD von $\pm 18,9$ Jahren. Das Minimum waren 22 Jahre und das Maximum 77 Jahre.

Weiblichen Geschlechts waren acht (66,7%) und männlichen Geschlechts vier (33,3%) Patienten.

3.11.2 Rheumatologische Diagnose

Die rheumatologischen Diagnosen der SARS-CoV-2-Positiven waren RA, zweimal SLE, SS, zweimal SSc, EGPA, MB, Takayasu-Arteriitis, zweimal FMF und Morbus Still. Sofern nicht explizit erwähnt kamen obige Diagnosen nur einmal vor.

3.11.3 Komorbiditäten

Bei fünf Patienten lag keinerlei Komorbidität vor. Bei sieben fand sich jedoch mindestens eine Begleiterkrankung.

Vier Patienten litten unter einer Herz-Kreislauf-Erkrankung. Jeweils drei Patienten hatten eine KHK und eine arterielle Hypertonie, ein Patient hatte zudem eine höhergradige Klappenstenose bzw. -insuffizienz. Zwei der Erkrankten hatten eine chronische Niereninsuffizienz als Komorbidität. Ebenfalls zwei hatten eine chronische Lungenerkrankung. Darunter einmal Lungenfibrose und einmal Asthma bronchiale. Ein Patient hatte einen Diabetes als Begleiterkrankung. Drei Patienten erfüllten die Kriterien einer Adipositas. Außerdem hatten drei Patienten einen positiven Raucherstatus. Ein Alter von 60 Jahren oder älter lag bei vier Patienten vor.

3.11.4 Immunsuppression

Keinerlei immunsuppressive Therapie hatten vier der Patienten. Folglich waren acht (66,7%) Patienten immunsupprimiert.

In zwei Fällen wurde Prednisolon eingenommen, beide Male in einer Dosis von unter 5mg/d. Eine Person nahm HCQ ein. In sechs Fällen wurde ein csDMARD eingenommen. Darunter waren zweimal MTX, einmal LEF, einmal AZA, zweimal MMF. In zwei Fällen wurde mit einem bDMARD therapiert und in beiden Fällen handelte es sich um einen TNFi.

3.11.5 Hospitalisation und schwere Verläufe

In drei Fällen der Befragten wurde eine stationäre Behandlung wegen der COVID-19-Erkrankung durchgeführt. Davon entwickelte jedoch niemand eine Intensivpflichtigkeit. Zusätzlich befanden sich zwei Patienten nur auf unserer Station. In der Summe wurde somit in fünf Fällen eine Hospitalisation notwendig. Daraus ergibt sich eine Hospitalisationsrate von 41,7% in Bezug auf die nachweislich Erkrankten.

In einem unserer stationären Fälle kam es im späteren Verlauf (es bestand bereits SARS-CoV-2-Negativität) zum Exitus letalis. Man muss jedoch indirekt von einer Assoziation mit der Infektion sprechen.

Die nachfolgenden Auswertungen beziehen sich nur auf die zehn nachweislich Erkrankten der rheumatologischen Ambulanz mit zusätzlichen Informationen durch den Fragebogen.

3.11.6 Symptome

Die Symptome wurden bei positivem Nachweis nochmals in intensiver Form im Fragebogen erfasst (Tab. 18). Dabei litten sieben Patienten unter Muskel- oder Gelenkschmerzen und sechs Patienten unter Fieber. Vier fühlten sich krank und jeweils drei gaben trockenen Husten, Schnupfen und Durchfall als Symptome an. Zwei verloren den Geruchs- oder Geschmackssinn und bei einer Person trat Kurzatmigkeit auf. Außerdem war eine Person asymptomatisch. Insgesamt waren folglich neun von zehn der SARS-CoV-2-Positiven symptomatisch.

Tab. 18: Symptome der SARS-CoV-2-Positiven in absoluten Häufigkeiten und Anteilen (n=10)

Symptom	Häufigkeit	Prozent
Muskel-/Gelenkschmerzen	7	70
Fieber	6	60
Krankheitsgefühl	4	40
Trockener Husten	3	30
Schnupfen	3	30
Durchfall	3	30
Verlust von Geruch/Geschmack	2	20
Anderes	2	20
Kurzatmigkeit	1	10
Symptomatisch	9	90
Asymptomatisch	1	10

3.11.7 Stationärer Aufenthalt und weiterführende Behandlung

Drei von zehn der befragten Patienten wurden wegen ihrer COVID-19-Erkrankung stationär behandelt. Keiner davon entwickelte eine Intensivpflichtigkeit.

Bei vier von zehn Patienten wurde ein Röntgen durchgeführt. In drei Fällen wurde auch eine CT-Bildgebung gemacht.

Keiner der Patienten wurde zur Behandlung ihrer COVID-19-Erkrankung mit Antibiotika, HCQ, Tocilizumab oder Anakinra therapiert.

3.11.8 Schub und aktuelle Beschwerden

Neun der zehn Patienten gaben an, keinen Schub ihrer Rheumaerkrankung im Rahmen der Infektion gehabt zu haben. In einem Fall wurde keine Angabe gemacht.

Zum Zeitpunkt der Befragung hatten zwei der zehn Patienten noch Beschwerden. In einem Fall wurde Leistungsminderung, im anderen Konzentrationsstörungen angegeben. Sieben Patienten fühlten sich bereits nicht mehr beeinträchtigt. In einem Fall wurde keine Angabe gemacht.

3.11.9 Umfeld und Kontakte

In sieben von zehn Fällen gab es einen Krankheitsfall in der engsten Familie bzw. im gleichen Haushalt. Zudem hatten vier der sieben Personen zusätzlich außerhalb der Familie wissentlich Kontakt zu einer COVID-19-Erkrankten Person.

Bei drei Patienten gab es weder einen Krankheitsfall innerhalb des engsten Kreises noch hatten sie wissentlich Kontakt zu Erkrankten.

3.11.10 Grund des Rachenabstrichs und Serologie

In allen zehn Fällen lag ein positiver Rachenabstrich vor. Bei acht Patienten indizierten die Symptome die Durchführung des Abstrichs. In nur einem Fall war der Kontakt zu einer erkrankten Person als Grund genannt. Einmal wurde keine Angabe gemacht.

Des Weiteren lag in drei Fällen eine positive Antikörper-Serologie aus dem Labor des Universitätsklinikums Tübingen vor. In diesen Fällen kann man daher von einer doppelt gesicherten Infektion sprechen.

3.11.11 Subjektive Risikoeinschätzung und Verhalten

Drei der positiven Patienten sahen sich nicht als Risikopersonen im Falle einer Erkrankung, die restlichen sieben schon.

Die Angst vor COVID-19 war ähnlich wie in der gesamten Population ausgeprägt. Drei Personen gaben an, gar keine Angst gehabt zu haben. Fünf Personen hatten nicht mehr Angst als sonst auch und zwei Patienten hatten sehr große Angst.

Eine Medikationsänderung im Sinne eines Absetzens wurde von zwei Patienten durchgeführt. Außerdem nahmen acht Patienten ihre Hausarztkontrollen nicht wahr.

Die Abstandsregelung wurde von fünf Personen streng und von vier Personen sehr streng eingehalten. Ein Mund-Nasen-Schutz wurde von vier Personen auch in Bereichen ohne Mundschutzpflicht getragen und von sechs Personen nicht.

3.11.12 Bildungsstand

Der Bildungsstand der Positiven war wie im Kollektiv zugunsten eines niedrigeren Bildungsniveaus ausgeprägt. Ein Patient hatte die Schule nie besucht oder ohne Abschluss verlassen. Fünf Personen hatten die Haupt- oder Realschule besucht oder eine abgeschlossene Lehre. Die restlichen vier Patienten waren der mittleren oder höheren Bildungsschicht zuzuordnen.

3.12 Vergleich von subjektiven Risikopatienten mit subjektiven Nicht-Risikopatienten

3.12.1 Subjektives Risiko

Abb. 19 verdeutlicht die subjektive Risikoeinschätzung. Keinem erhöhten Risiko ausgesetzt, sahen sich 197 (22,5%) Personen (subjektive Nicht-Risikopatienten, sNRP). Keine Angabe machten 48 (5,5%) Patienten. Der Großteil des Kollektivs sah sich mit 632 (72,0%) Patienten als Risikopatient im Falle einer COVID-19-Erkrankung (subjektive Risikopatienten, sRP). Die genauen Gründe sind in Abb. 20 visualisiert (Mehrfachnennung möglich). Stärker gefährdet aufgrund ihrer rheumatologischen Erkrankung sahen sich 511 (80,9%) Patienten. Für 266 (42,1%) Patienten war die Rheumamedikation der Grund. Für 185 (29,3%) Patienten war das Alter, für 158 (25,0%) Patienten Begleiterkrankungen ein Faktor, um sich als sRP zu sehen.

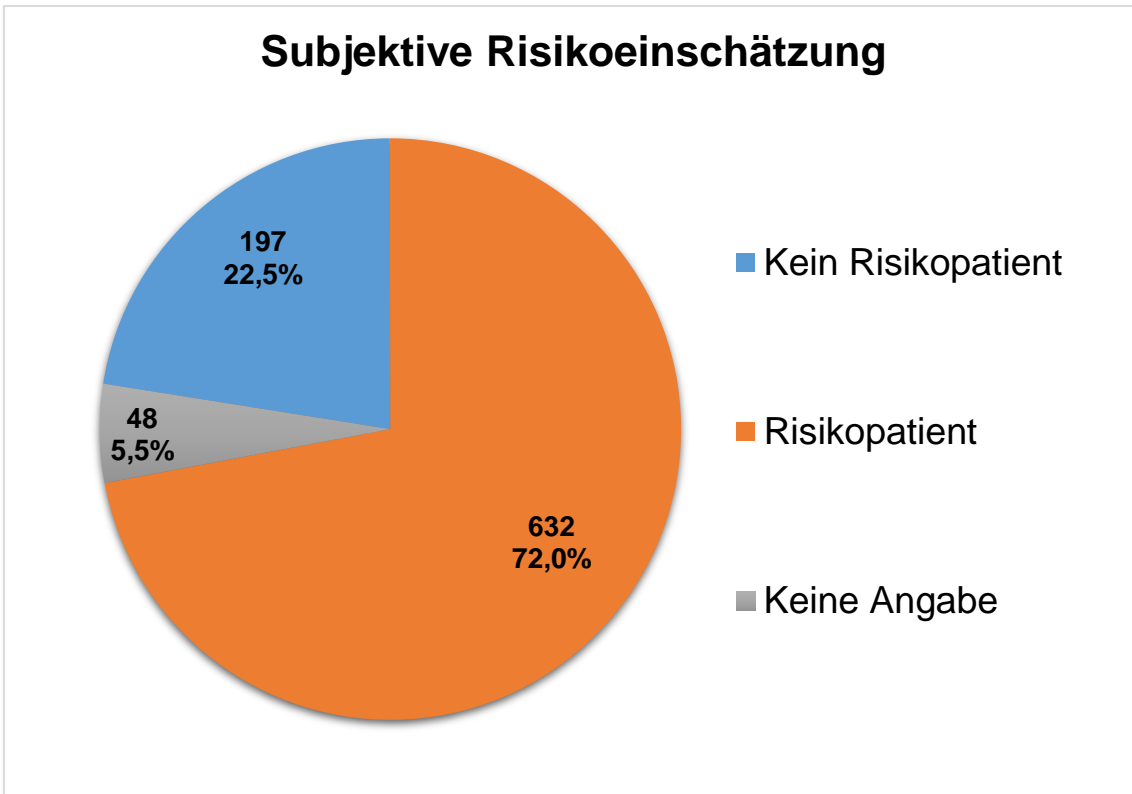


Abb. 19: Subjektive Risikoeinschätzung in absoluten Häufigkeiten und Anteilen (n=877)

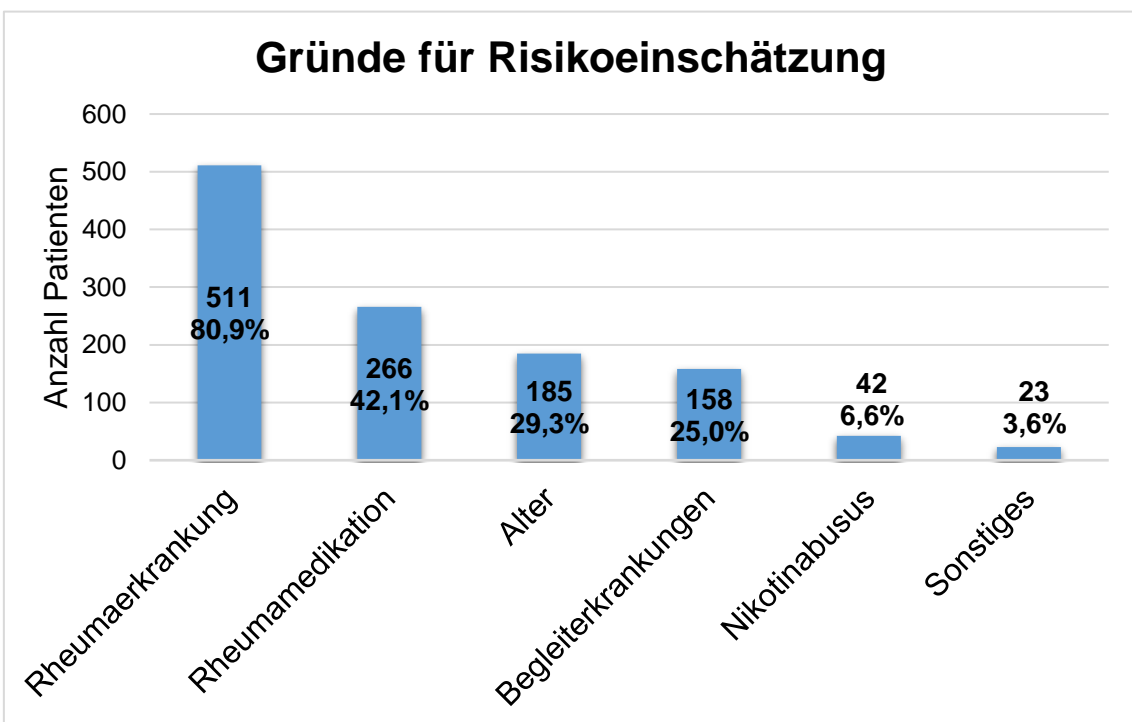


Abb. 20: Gründe für die Risikoeinschätzung in absoluten Häufigkeiten und Anteilen bezogen auf alle subjektiven Risikopatienten (n=632; Mehrfachnennung möglich)

3.12.2 Vergleich der zwei Gruppen

Als sNRP im Falle einer COVID-19-Infektion sahen sich 197 (22,5%) der Befragten. Es stellt sich die Frage, ob diese Gruppe bestimmte Merkmale oder Unterschiede im Vergleich mit den 632 (72,0%) Patienten, die sich als sRP sahen, aufweist.

Tab. 19 vergleicht die rheumatologische Diagnoseübergruppe der zwei Gruppen. Dabei ergibt sich ein erkennbarer Unterschied bei allen Übergruppen. Patienten mit beispielsweise entzündlicher Gelenkerkrankung schätzten sich häufiger als sRP anstatt als sNRP (75% vs. 25%) ein. Dieser Trend war durchgehend für alle rheumatologischen Diagnoseübergruppen zu verzeichnen. Zudem konnte für die rheumatologische Diagnoseübergruppe und die Risikoeinschätzung mittels Pearson-Chi-Quadrat-Test mit einem p-Wert (p) von 0,002 ein signifikanter Zusammenhang gefunden werden.

Tab. 19: Kreuztabelle aus Diagnoseübergruppen und Risikoeinschätzung (Angaben in absoluten Häufigkeiten und Anteilen bezogen auf die Risikoeinschätzung) und p-Wert des Pearson-Chi-Quadrat-Tests (n=829)

Diagnoseübergruppe (n=829)	Einschätzung als Risikopatient		Einschätzung als Nicht-Risikopatient		p- Wert
	Häufigkeit	Prozent	Häufigkeit	Prozent	
Entzündliche Gelenkerkrankung	195	75,0	65	25,0	0,002
Kollagenose	216	81,8	48	18,2	
Vaskulitis	154	77,4	45	22,6	
Autoinflammatorische Erkrankung	52	60,5	34	39,5	
Andere	15	75,0	5	25,0	

Als nächstes wurden die zwei Gruppen in Hinblick auf den Komorbiditätsstatus verglichen (Tab. 20). Patienten mit mindestens einer Komorbidität schätzten sich

zu 83,1% als sRP und in 16,9% als sNRP. Im Vergleich sahen sich Patienten ohne jegliche Komorbidität in 70,0% als potenzielle Risikopatienten. Entsprechend sahen sich 30% nicht als Risikopatienten. Um einen Zusammenhang zwischen dem Vorliegen und Nicht-Vorliegen von Komorbiditäten und der Risikoeinschätzung zu untersuchen, wurde zudem ein Pearson-Chi-Quadrat-Test durchgeführt. Hierbei ergab sich in Bezug auf die Risikoeinschätzung ein signifikanter Unterschied bei Patienten mit keiner bzw. mindestens einer Komorbidität ($p < 0,001$).

Tab. 20: Kreuztabelle aus Komorbiditätsstatus und Risikoeinschätzung (Angaben in absoluten Häufigkeiten und Anteilen bezogen auf die Risikoeinschätzung) und p-Wert des Pearson-Chi-Quadrat-Tests ($n=829$)

	Einschätzung als Risikopatient		Einschätzung als Nicht-Risikopatient		p-Wert
	Häufigkeit	Prozent	Häufigkeit	Prozent	
Komorbidität ($n=829$)					
Mindestens eine Komorbidität	329	83,1	67	16,9	<0,001
Ohne jegliche Komorbidität	303	70,0	130	30,0	

Tab. 21 zeigt für immunsupprimierte Studienteilnehmer die Häufigkeiten und Prozentwerte der sRP und sNRP. Es stellte sich für das Vorliegen mancher Immunsuppressiva ein größerer Unterschied in Anbetracht der Risikoeinschätzung heraus. Am deutlichsten war er für Prednisolon ja/nein (85,5% vs. 70,0%), csDMARD ja/nein (86,1% vs. 69,5%) und generelle Immunsuppression ja/nein (83,1% vs. 55,2%). Patienten mit Vorliegen dieser Immunsuppressiva bzw. einer generellen Immunsuppression sahen sich häufiger als Risikopatienten als Patienten ohne. Für Prednisolon ja/nein ($p < 0,001$), csDMARD ja/nein ($p < 0,001$), bDMARD ja/nein ($p = 0,049$) und generelle Immunsuppression ja/nein ($p < 0,001$) jeweils bezogen auf die Risikoeinschätzung konnte ein statistisch signifikanter Zusammenhang gefunden werden.

Tab. 21: Kreuztabelle aus Immunsuppressiva und Risikoeinschätzung (Angaben in absoluten Häufigkeiten und Anteilen bezogen auf die Risikoeinschätzung) und p-Werte der Pearson-Chi-Quadrat-Tests (n=829)

	Einschätzung als Risikopatient		Einschätzung als Nicht-Risikopatient		p-Wert
	Häufigkeit	Prozent	Häufigkeit	Prozent	
Immunsuppressiva(n=829)					
Prednisolon ja	284	85,5	48	14,5	<0,001
Prednisolon nein	348	70,0	149	30,0	
AMD ja	88	77,2	26	22,8	0,796
AMD nein	544	76,1	171	23,9	
csDMARD ja	290	86,1	47	13,9	<0,001
csDMARD nein	342	69,5	150	30,5	
bDMARD ja	162	81,4	37	18,6	0,049
bDMARD nein	470	74,6	160	25,4	
JKi ja	21	84,0	4	16,0	0,354
JKi nein	611	76,0	193	24,0	
Immunsupprimiert	520	83,1	106	16,9	<0,001
Nicht immunsupprimiert	112	55,2	91	44,8	

Weitere Betrachtungen wurden für den Angstgrad vorgenommen (Tab. 22). Patienten mit hohem Angstgrad (vier oder fünf) sahen sich hauptsächlich als sRP (78,6% der Patienten mit sehr großer Angst und 93,0% der Patienten mit großer Angst). Dieser Trend war auch für die niedrigeren Angstgrade zu verzeichnen, jedoch in abgeschwächter Form. Der Zusammenhangstest linear-mit-linear konnte einen statistisch signifikanten Unterschied mit linearem Trend zwischen Angstgrad und Risikoeinschätzung ermitteln ($p < 0,001$).

Tab. 22: Kreuztabelle aus Angst und Risikoeinschätzung (Angaben in absoluten Häufigkeiten und Anteilen bezogen auf die Risikoeinschätzung) und p-Wert des Zusammenhangstests linear-mit-linear (n=813)

	Einschätzung als Risikopatient		Einschätzung als Nicht-Risikopatient		p-Wert
	Häufigkeit	Prozent	Häufigkeit	Prozent	
Angst (n=813)					
Sehr große Angst	55	78,6	15	21,4	<0,001
Große Angst	132	93,0	10	7,0	
Nicht mehr als sonst auch	295	79,5	76	20,5	
Wenig Angst	79	61,7	49	38,3	
Gar keine Angst	59	57,8	43	42,2	

In der folgenden Tab. 23 wurde die Medikationsänderung für beide Gruppen verglichen. Patienten, die ihre Medikation reduzierten, pausierten oder andere eigenständige Maßnahmen durchführten, schätzten sich auch prozentual häufiger als sRP ein. Gleichzeitig ist dieser Umstand jedoch auch für Patienten zu sehen, die ihre Medikation weiter einnahmen. Für letztere drei Kategorien wurden insgesamt sehr geringe Häufigkeiten verzeichnet, genaue Aussagen sind hier schwierig.

Tab. 23: Kreuztabelle aus Medikationsänderung und Risikoeinschätzung (Angaben in absoluten Häufigkeiten und Anteilen bezogen auf die Risikoeinschätzung; n=727)

Medikationsänderung (n=727)	Einschätzung als Risikopatient		Einschätzung als Nicht-Risikopatient	
	Häufigkeit	Prozent	Häufigkeit	Prozent
Alles weitergenommen	543	79,4	141	20,6
Reduziert	11	73,3	4	26,7
Gar nicht eingenommen	17	85,0	3	15,0
Eigenständige Maßnahmen	6	75,0	2	25,0

Als letztes wurde der Bildungsstand in Bezug auf die Risikoeinschätzung verglichen (Tab. 24). Patienten, welche die Schule nie besucht oder ohne Abschluss verlassen hatten, schätzen sich gleichermaßen als sRP und sNRP ein (50% vs. 50%). Alle Studienteilnehmer mit anderen Bildungsgraden sahen sich zu größeren Anteilen als sRP.

Tab. 24: Kreuztabelle aus Bildungsstand und Risikoeinschätzung (Angaben in absoluten Häufigkeiten und Anteilen bezogen auf die Risikoeinschätzung; n=793)

Bildungsstand (n=793)	Einschätzung als Risikopatient		Einschätzung als Nicht-Risikopatient	
	Häufigkeit	Prozent	Häufigkeit	Prozent
Schule nie besucht oder ohne Abschluss verlassen	7	50,0	7	50,0
Hauptschule, Realschule oder abgeschlossene Lehre	293	77,7	84	22,3
Allgemeine Hochschul- oder Fachhochschulreife	108	83,1	22	16,9
Fachhochschulreife, Techniker- oder Meisterschule	75	75,8	24	24,2
Hochschulabschluss	128	74,0	45	26,0

3.13 Komorbiditätsstatus assoziiert mit Angst vor COVID-19

Die subjektive Angst vor einer COVID-19-Erkrankung aller Patienten ist in Abb. 21 dargestellt. Fast die Hälfte (44,4%) der Patienten hatte nicht mehr Angst als sonst auch. Große oder sehr große Angst hatten insgesamt 25,1% des Kollektivs. Ähnlich viele Patienten (27,4%) hatten wenig oder gar keine Angst.

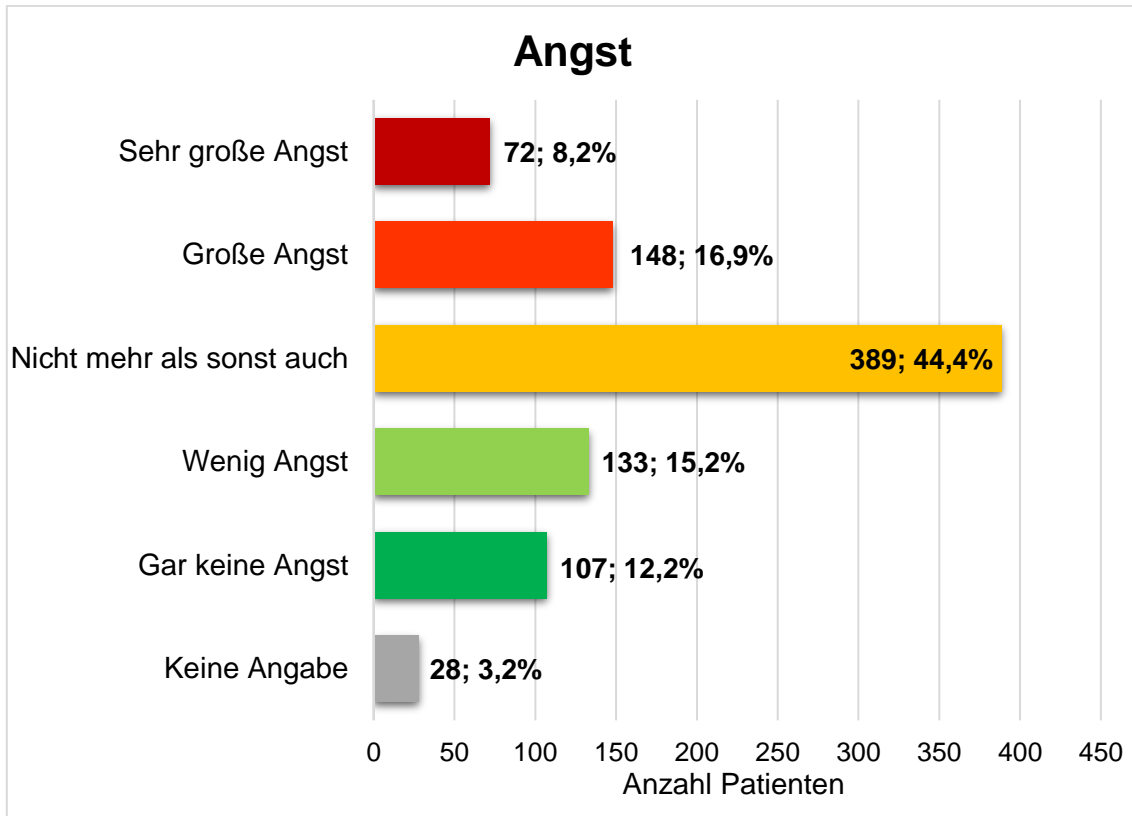


Abb. 21: Angstgrad in absoluten Häufigkeiten und Anteilen (n=877)

Insgesamt 421 (48,0%) Patienten hatten mindestens eine der eingeschlossenen Komorbiditäten und 456 (52,0%) hatten demnach keine.

Um eine Assoziation zwischen diesen zwei Variablen (Angstgrad und Komorbiditätsstatus) zu untersuchen, wurde ein Zusammenhangstest linear-mit-linear durchgeführt. Als Ergebnis wurde ein p-Wert von 0,001 ermittelt (Tab. 25). Folglich gab es einen signifikanten Unterschied mit linearem Trend zwischen Patienten mit bzw. ohne Komorbidität(en) in Bezug auf die Angstgrade.

Tab. 25: Chi-Quadrat-Test und Zusammenhangstest linear-mit-linear für Angst und Komorbiditätsstatus (n=849)

	Wert	Freiheits- -grad	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)	Exakte Signifikanz (zweiseitig)
Pearson-Chi-Quadrat	13.424	4	0,009	0,009
Zusammenhang linear- mit-linear	11.728	1	0,001	0,001

Die folgende Abb. 22 visualisiert die Verteilung der Angst in Abhängigkeit des Komorbiditätsstatus. Es ist zu sehen, dass bei vorhandener Komorbidität häufiger höhere Angstgrade angegeben wurden.

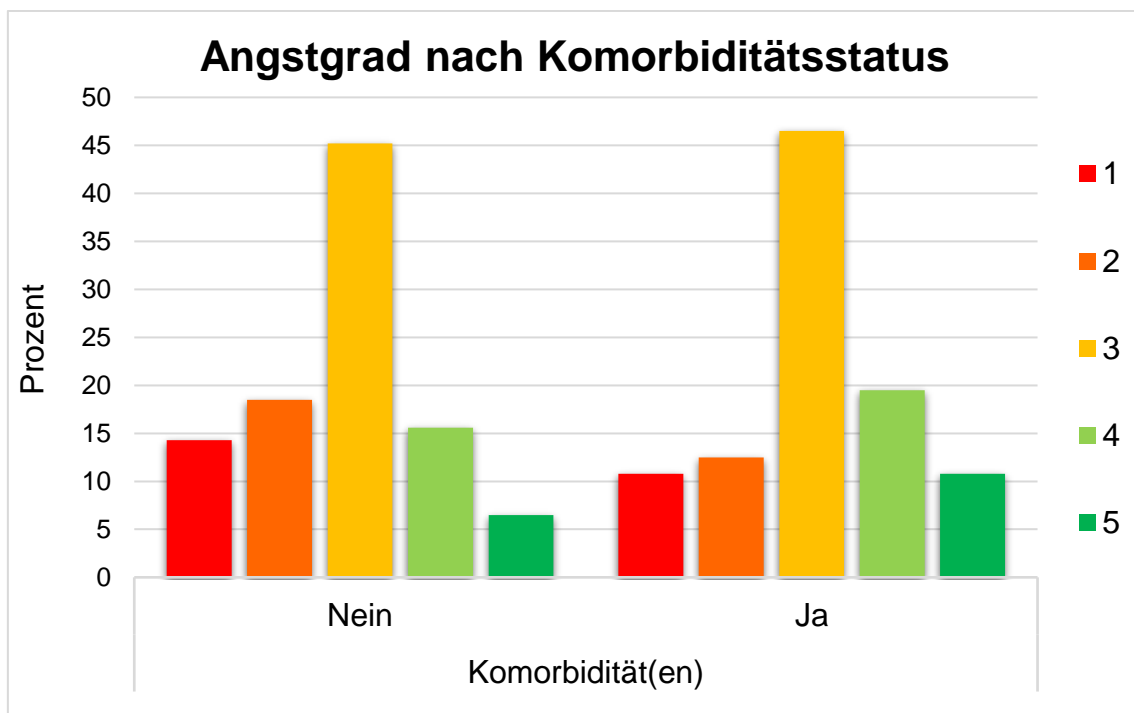


Abb. 22: Angstgrad anteilig in Abhängigkeit des Komorbiditätsstatus (n=849)

Zusätzlich wurde eine logistische Regressionsanalyse durchgeführt (Tab. 26). Patienten mit einer sehr starken Angst hatten eine 2,2-mal höhere Wahrscheinlichkeit (Odds Ratio, OR: 2,207; Konfidenzintervall, KI: 1,20-4,06; $p=0,011$) als Patienten mit der niedrigsten Angstkategorie (Referenzkategorie),

um (mindestens) eine Komorbidität zu haben. Bei Patienten mit einer starken Angst war die Wahrscheinlichkeit 65,8% höher (OR: 1,658; KI: 1,00-2,74; $p=0,049$).

Tab. 26: Logistische Regressionsanalyse für Angstgrad und Komorbiditätsstatus (n=849)

	OR	95% KI	p-Wert
Angst 1 (Referenz)			
Angst 2	0,897	0,53-1,51	0,682
Angst 3	1,364	0,88-2,11	0,162
Angst 4	1,658	1,00-2,74	0,049
Angst 5	2,207	1,20-4,06	0,011

Da die Variable Angst eine Normalverteilung aufzeigte (Abb. 23), wurden beide Gruppen mit einem T-Test verglichen. Als Resultat ergab sich für Patienten ohne Komorbidität ein Mittelwert der Angst von 2,82 mit einer STD von $\pm 1,067$. Für Patienten mit Komorbidität(en) betrug der Mittelwert 3,07 mit einer STD von $\pm 1,085$. Dazu war der p-Wert mit $<0,001$ zweiseitig signifikant. Es lässt sich hier also sagen, dass es hinsichtlich der Angst vor COVID-19 einen signifikanten Unterschied im Mittelwert gab und dieser bei Patienten mit Komorbidität(en) entsprechend höher war. Dieser Umstand ist in Abb. 24 grafisch dargestellt.

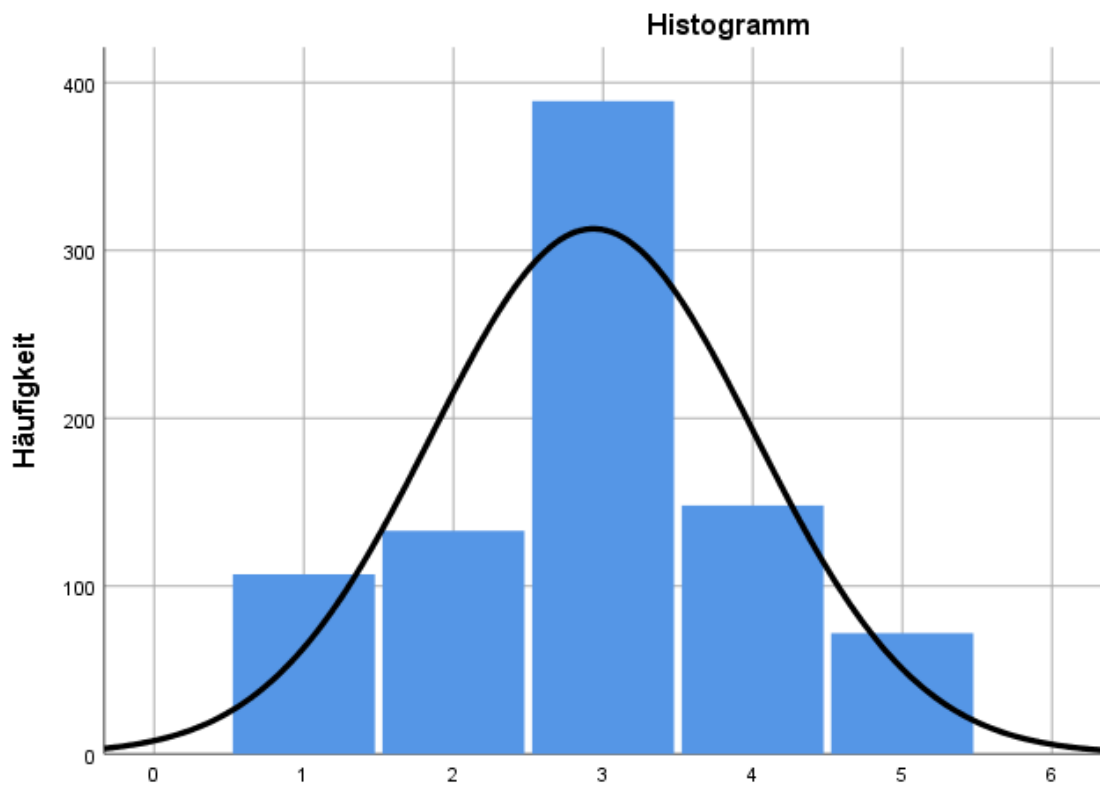


Abb. 23: Histogramm und Normalverteilung der Variable Angst (n=849)

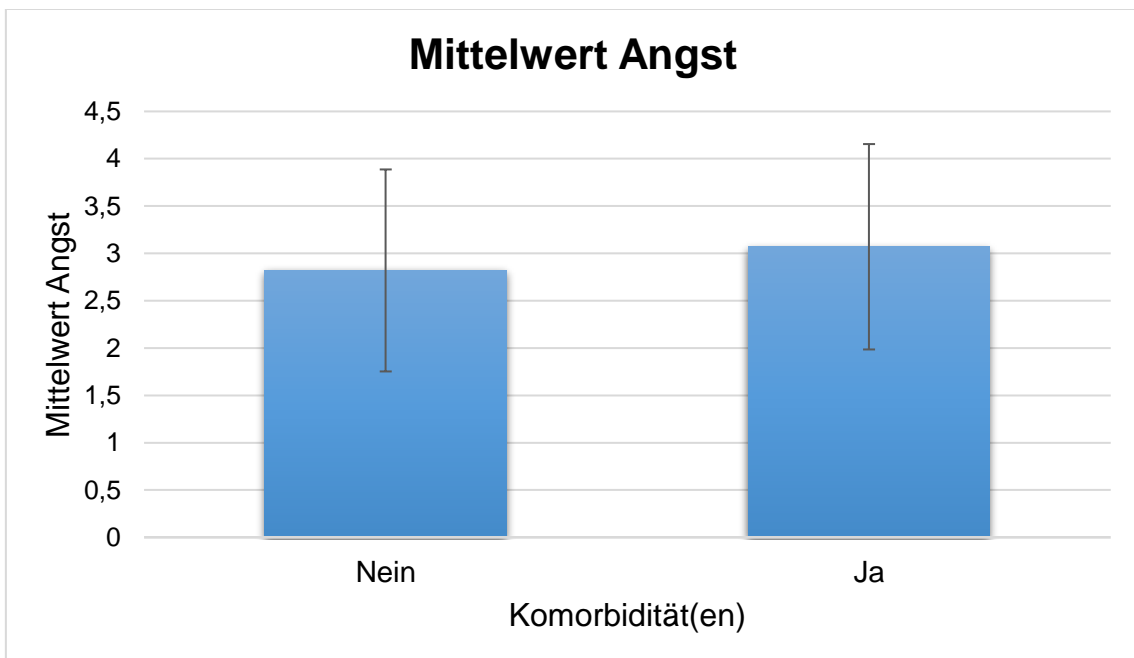


Abb. 24: Mittelwerte der Variable Angst nach Komorbiditätsstatus (n=849)

4 Diskussion

In diesem Teil werden die Ergebnisse der Arbeit mit dem aktuellen wissenschaftlichen Kenntnisstand diskutiert.

Wir ermittelten für unsere spezielle Kohorte zwölf nachgewiesene SARS-CoV-2-Infektionen und damit einhergehend eine Infektionsrate von 1,4%. Eine daraus hochgerechnete Inzidenz pro 100.000 Patienten pro Jahr betrug 1.800 neue Fälle. Diese Inzidenz hat Limitationen. Zum einen wurde der Zeitraum für die Berechnung bewusst so ausgewählt, dass die „erste Welle“ abgebildet und die „zweite Welle“ ausgeblendet wird. Würde man hier einen anderen Zeitraum wählen und hätte man die Datenakquise verkürzt bzw. verlängert, hätte dies auch eine Auswirkung auf die Inzidenz gehabt. Zum anderen ist sie nur repräsentativ für unsere spezielle Population (nur rheumatologische Patienten) und somit nicht übertragbar auf die Allgemeinbevölkerung. Gerade deshalb soll nun ein Vergleich mit anderen Infektionsraten in Deutschland bzw. Tübingen stattfinden.

Im Landkreis Tübingen belief sich die Zahl der SARS-CoV-2-Infizierten auf 1.755 bis zum 16. Oktober 2020 (178) von insgesamt 227.992 Einwohnern (179). Daraus ergibt sich eine Infektionsrate von 0,77%. Deutschlandweit belief sich die Zahl der SARS-CoV-2-Infizierten bis zum 17. Oktober 2020 auf 364.664 (7). Insgesamt wurde bis zum 30. September 2020 eine Einwohnerzahl von 83.190.556 vom Statistischen Bundesamt (180) registriert. Setzt man diese Zahlen ins Verhältnis, so ergibt sich eine Infektionsrate von 0,44%. Wir ermittelten eine im Vergleich zu beiden Zahlen höhere Infektionsrate von 1,4%. Dies könnte einen Hinweis darauf geben, dass Menschen mit rheumatologischen Erkrankungen öfter infiziert werden. Einerseits könnte die Erkrankung, andererseits damit einhergehende Therapien dazu beigetragen haben. Für RA als Autoimmunerkrankung z. B. konnte grundsätzlich bereits ein höheres Infektionsrisiko beobachtet werden (102, 130). Und wie in der Einleitung ausführlich betrachtet, ist dies auch bei vielen Immunsuppressiva der Fall. Eine Übertragbarkeit auf ein höheres Infektionsrisiko für SARS-CoV-2 anhand dieser Tatsachen ist schwierig, trotzdem können sie als mögliche Indizien dafür dienen. Außerdem wurde nicht jeder Patient konsequent abgestrichen, sichere Kenntnis

haben wir nur bei 78 (8,9%) Patienten. Hier könnten uns wichtige Daten fehlen. Die tatsächliche Infektionsrate könnte demnach sogar höher sein.

Auch andere Einflussfaktoren könnten auf den ermittelten Unterschied eingewirkt haben. Beispielsweise betrug die Gesamtzahl der in unserer Studie eingeschlossenen Patienten 877, eine im Vergleich zur Gesamtbevölkerung Deutschlands und dem Landkreis Tübingens sehr geringe Zahl. Je kleiner die Stichprobe, desto größer ist die Ungenauigkeit. Die zwölf nachweislich Infizierten sind absolut gesehen sehr wenig, fallen bei 877 Patienten jedoch relativ gesehen stark ins Gewicht. Zudem muss die Funktion der Rheumatologie des Universitätsklinikum Tübingens als Zentrum beachtet werden. Dadurch ergibt sich ein großer Einzugsbereich, ein relativ hohes Vorkommen an seltenen Erkrankungen und eine Zuweisung von besonders schweren Fällen, was einen Einfluss auf die Ergebnisse gehabt haben könnte.

Aries et al. (181) führten zu Beginn der Pandemie ein SARS-CoV-2-Register in Hamburg ein, in welchem COVID-19-Fälle von allen Rheumatologen der Stadt gesammelt wurden. Eine bestätigte und symptomatische SARS-CoV-2-Infektion wiesen 30 (0,25%) von 11.771 Rheumapatienten bis zum 9. Juni auf. Im Vergleich dazu wurden 5.120 (0,28%) bestätigte Fälle in der gesamten Stadt registriert. Hier wurde demnach im Kontrast zu obiger Diskrepanz eine vergleichbare Infektionsrate zwischen Rheumapatienten und der Allgemeinbevölkerung in Hamburg gefunden. Anhand der ähnlichen Infektionsraten kann man in diesem Fall nicht von einem höheren Risiko für eine Infektion sprechen.

Eine prospektive Online-Umfrage von Murray et al. (182) untersuchte für 1.381 irische Rheumapatienten die Rate an SARS-CoV-2-Infektionen. Dabei standen 74,8% unter Immunsuppression. Dieser Anteil an Immunsupprimierten war bei uns nahezu identisch (75,1%). Als Resultat wurde wie bei Aries et al. (181) eine mit der Allgemeinbevölkerung vergleichbare Rate an positiven Testergebnissen ermittelt.

Die in unserer Population häufigste Diagnoseübergruppe war mit 32% (n=281) an der Gesamtheit die Gruppe der Kollagenosen. Eine entzündliche

Gelenkerkrankung hatten 30% (n=266), 25% (n=216) eine Vaskulitis, 10% (n=92) eine autoinflammatorische Erkrankung und 3% (n=22) eine Erkrankung, die sich nicht einer der obigen Gruppen zuordnen ließ. Die häufigsten genauen Diagnosen waren die RA (47% in Bezug auf die Übergruppe, n=125), die SSc (38,4%, n=108), der SLE (33,5%, n=94) und der MB (39,8%, n=86). In dieser Verteilung spiegelt sich deutlich der Schwerpunkt unserer rheumatologischen Abteilung wider.

Immunsupprimiert drei Monate vor oder während der Pandemie waren ca. 75% (n=659). In ca. 50% (n=351) aller Immunsupprimierten wurden ein csDMARD und Prednisolon (n=347) eingenommen. Ein bDMARD wurde in 31,9% (n=210) der Fälle, ein AMD in 18,8% (n=124) der Fälle eingenommen.

Die zwölf nachweislich Infizierten wiesen als Diagnosen RA, SS, EGPA, MB, Takayasu-Arteriitis, Morbus Still und je zweimal SLE, SSc und FMF auf. Davon immunsupprimiert waren acht (66,7%) Patienten. Eingenommen wurde zweimal Prednisolon <5mg/d PEQ, einmal HCQ, sechsmal ein csDMARD und zweimal ein TNFi. Insgesamt fünf der zwölf nachweislich Infizierten wurden stationär behandelt. Daraus ergab sich eine Hospitalisationsrate von 41,7% (bezogen auf alle zwölf nachweislich Infizierten). Keiner der zehn befragten Infizierten entwickelte Intensivpflichtigkeit. Auch gab kein Patient an, einen Schub der rheumatologischen Erkrankung im Rahmen der Infektion gehabt zu haben. In einem unserer stationären Fälle kam es im späteren Verlauf (es bestand bereits SARS-CoV-2-Negativität) zum Exitus letalis. Man muss jedoch indirekt von einer Assoziation mit der Infektion sprechen.

Im Kontext obiger Ergebnisse werden im Folgenden Studien betrachtet, welche sich mit rheumatologischen Erkrankungen, Immunsuppressiva und deren Einfluss auf Hospitalisation und Outcome (schwerer Verlauf, Mortalität) auseinandersetzen.

Pablos et al. (183) fanden für rheumatologische Erkrankungen eine höhere Prävalenz an PCR-gesicherten Hospitalisierungen unter COVID-19 als in der Referenzpopulation (0,76% vs. 0,58%). Einbezogen wurden die Diagnosen RA, PsA, SpA, SLE, SS, SSc, RZA, Vaskulitis und andere. Speziell für RA und PsA

gab es eine mit der Referenzpopulation vergleichbare Prävalenz und somit kein erhöhtes Risiko für COVID-19. Allerdings war das Risiko bei SpA und b/tsDMARD-Therapie beide Male erhöht (OR: 1,54 und OR: 1,60). Demnach scheinen laut den Autoren die genaue rheumatologische Erkrankung und die Therapie eine Rolle in Bezug auf das Risiko zu spielen.

Eine dänische Kohortenstudie von Cordtz et al. (184) stellte für Patienten mit rheumatologischen Erkrankungen eine erhöhte Inzidenz an Hospitalisationen unter COVID-19 fest. Als Vergleichsgruppe dienten 4,5 Millionen der Allgemeinbevölkerung. Die erhöhten Inzidenzen fanden sich vor allem bei RA (Hazard Ratio: 1,72), bei Vaskulitiden (Hazard Ratio: 1,82) und bei ausgewählten Kollagenosen (Hazard Ratio: 1,38). RA-Patienten unter HCQ, TNFi und GC zeigten keine erhöhte Inzidenzrate hinsichtlich Hospitalisation.

In einer Studie zu COVID-19 bei Patienten mit entzündlichen Gelenkerkrankungen von Haberman et al. (185) wurde für dieses Kollektiv bei zusätzlicher GC-Therapie vermehrt eine Hospitalisierung notwendig. Biologika hingegen lösten dies nicht aus.

Freites Nuñez et al. (186) ermittelten das Vorliegen einer systemischen Autoimmunerkrankung (Polymyalgia rheumatica, MCTD, SSc, SS, SLE, Vaskulits, Raynaud-Syndrom, Polymyositis, Polychondritis, Sarkoidose, Antiphospholipid-Syndrom, autoinflammatorische Syndrome) als Risikofaktor für eine Hospitalisierung unter COVID-19. Obige Erkrankungen wurden mit chronisch-entzündlichen Gelenkerkrankungen verglichen und erreichten statistische Signifikanz nach multivariabler Analyse. Eine Therapie mit DMARDs war nicht mit einem höheren Risiko assoziiert.

Eine Arbeit von Akiyama et al. (187) führte eine Metaanalyse von 62 Observationsstudien mit insgesamt 319.025 Patienten mit Autoimmunerkrankungen durch. Hierbei zeigte sich für rheumatologische Erkrankungen (RA, SLE, PsA, SpA, Vaskulitiden, Polymyalgia rheumatica, SS, SSc, u. a.) eine erhöhte COVID-19-Prävalenz von 0,9%. Speziell für SLE, SS und SSc kombiniert lag sie bei 3,4%. Des Weiteren wurden sieben Fallkontrollstudien von Patienten mit rheumatologischen Erkrankungen metaanalysiert. Es wurde ein signifikant

höheres Risiko für COVID-19 festgestellt (OR: 2,19). Die OR konkret für rheumatologische Erkrankungen lag bei 1,60. Außerdem konnte per Meta-Regressionsanalyse gezeigt werden, dass GC-Behandlung signifikant mit diesem erhöhten Risiko in Verbindung stand. Ferner wurden für alle eingeschlossenen Autoimmunerkrankungen verschiedene immunsuppressive Therapien und deren Einfluss auf das klinische Outcome (Hospitalisation und Mortalität) betrachtet. GC, csDMARDs und eine Kombination aus csDMARDs und b/tsDMARDs erhöhten jeweils das Risiko für obige Outcomes. Dagegen war eine alleinige b/tsDMARD-Therapie mit einem geringeren Risiko assoziiert.

Hyrich et al. (188) widmeten sich in einem Review der Mortalität und Hospitalisationsrate von Rheumapatienten. Dabei stellten sie zum einen eine große Studie von Williamson et al. (189) heraus, die 10.926 Tote im Zusammenhang mit COVID-19 untersuchte. Für Menschen mit RA, SLE oder Psoriasis (kombiniert) ermittelten sie ein leicht erhöhtes Risiko an einer COVID-19-Erkrankung zu versterben. Auch unter Einbezug von Kofaktoren wie Alter, Geschlecht, chronischen Erkrankungen etc. war dieser Unterschied präsent. Hyrich et al. (188) sehen diese Beobachtung als wichtig an, führen jedoch das Fehlen von Informationen z. B. über die Krankheitsaktivität der jeweiligen rheumatologischen Erkrankung als Limitation an. Zum anderen wird eine Studie von Gianfrancesco et al. (190) beleuchtet, worin 600 Fälle von SARS-CoV-2-Infektionen bei rheumatologischen Patienten ausgewertet wurden. Darunter wurde in 277 Fällen eine Krankenhausaufnahme notwendig. Vor allem Komorbiditäten waren mit einem höheren Risiko für eine Hospitalisation assoziiert. Für hochdosierte GC-Therapie ($\geq 10\text{mg/d PEQ}$) konnte ebenfalls ein höheres Risiko (adjustierte OR: 0,94) aufgefunden werden. Für csDMARD-Monotherapie oder Kombination mit b/tsDMARDs und für AMDs wurde kein erhöhtes Risiko entdeckt. Außerdem waren Patienten unter bDMARD-Monotherapie sogar weniger anfällig für eine Hospitalisation (adjustierte OR: 1,46). Aufgrund mehrerer Punkte lässt sich für Hyrich et al. (188) hier jedoch nicht im Sinne eines protektiven Effektes von bDMARDs schlussfolgern.

Laut Pablos et al. (191) bestehen für chronisch-entzündliche Gelenkerkrankungen und für immunsuppressive Therapien kein erhöhtes Risiko für eine

schwere COVID-19-Erkrankung. Dagegen führte das Vorliegen einer systemischen Autoimmunerkrankung (SLE, SS, SSc, Polymyalgia rheumatica, Vaskulitis etc.) zu einem signifikant erhöhten Risiko dafür.

Eine große Studie von Strangfeld et al. (192) untersuchte Einflussfaktoren auf COVID-19-assoziierte Mortalität bei Patienten mit rheumatologischen Erkrankungen. Als Grundlage dienten 3.729 Patientendaten aus dem COVID-19 Global Rheumatology Alliance Physician-Reported Registry. Hierbei zeigten sich krankheitsspezifische Faktoren, die Einfluss auf die COVID-19-assoziierte Mortalität hatten. Diese waren moderate und hohe Krankheitsaktivität und bestimmte antirheumatische Medikation (Rituximab, Sulfasalazin, u. a.).

Zusammenfassend kann man sagen, dass viele Studien (183-188, 191, 192) für das Vorliegen von rheumatologischen Erkrankungen oder immunsuppressive Therapien eine vermehrte Hospitalisation oder ein schlechteres Outcome herausstellten. Dabei ergaben sich häufig Unterschiede in Bezug auf die genaue rheumatologische Erkrankung und Therapie. Das Ausmaß eines erhöhten Risikos war variabel und oft konnte für spezielle Krankheitsgruppen oder Medikamente auch kein erhöhtes Risiko festgestellt werden. Eine verallgemeinernde Ableitung für alle rheumatologischen Erkrankungen und immunsuppressive Therapien ist daher nicht möglich. In der Folge sollten rheumatologische Patienten jedoch grundsätzlich als Risikogruppe betrachtet werden.

Neben dem wissenschaftlichen Kenntnisstand sind das subjektive Empfinden und die Ängste der Patienten nicht zu vernachlässigen. Beides untersuchten wir ausführlich in unserer Befragung. Betrachtungen dieser Art sind in der Literatur bisher kaum repräsentiert und deshalb eine Stärke unserer Arbeit, da wir in dieser Hinsicht neue Erkenntnisse bieten. Die klare Mehrheit des Kollektivs sah sich mit 632 (72,0%) Patienten als sRP im Falle einer COVID-19-Erkrankung. Davon sahen sich 511 (80,9% aller sRP) aufgrund ihrer rheumatologischen Erkrankung stärker gefährdet. Die Rheumamedikation nannten 266 (42,1%) als Grund. Knapp ein Viertel (22,5%) des Kollektivs sah sich als sNRP. Große oder sehr große Angst vor einer Infektion mit SARS-CoV-2 hatten insgesamt 25,1% des

Kollektivs. Auch diese Ergebnisse sollten Berücksichtigung finden, um der Selbsteinschätzung und den Ängsten der Patienten gerecht zu werden. Daher sind individuelle Risikoeinschätzungen und Aufklärung wünschenswert.

Um den Einfluss der rheumatologischen Erkrankung auf die subjektive Risikoeinschätzung zu untersuchen, wurden tiefergehende Analysen vorgenommen. In jeder Diagnoseübergruppe schätzte sich der Großteil als sRP und ein kleinerer Teil als sNRP ein (entzündliche Gelenkerkrankungen: 75,0% vs. 25,0%; Kollagenosen: 81,8% vs. 18,2%; Vaskulitiden: 77,4% vs. 22,6%; autoinflammatorische Erkrankungen: 60,5% vs. 39,5%; andere: 75,0% vs. 25,0%). Die Anteile verhielten sich ähnlich, keine Diagnoseübergruppe stach im Sinne einer starken Verschiebung in Richtung der sNRP heraus. Lediglich ein kleiner Unterschied war bei den autoinflammatorischen Erkrankungen zu sehen. Außerdem fanden wir mittels Pearson-Chi-Quadrat-Test für die rheumatologische Diagnoseübergruppe und die Risikoeinschätzung einen signifikanten Zusammenhang ($p=0,002$). Der Chi-Quadrat-Test gibt keinen konkreten Hinweis zur Ausrichtung des Zusammenhangs. In Verbindung mit obigen Daten kann man jedoch interpretieren, dass sich Patienten aufgrund ihrer rheumatologischen Erkrankung öfter als sRP einschätzten. Die Aussagekraft ist zwar limitiert, da in die subjektive Risikoeinschätzung mehrere Gründe und nicht nur die rheumatologische Erkrankung einfließen. Doch dieses Ergebnis deckt sich mit der Angabe von 80,9% aller sRP, welche sich aufgrund ihrer rheumatologischen Erkrankung als gefährdet sahen.

Für die Immunsuppression wurden analoge Betrachtungen durchgeführt. Auch hier bestand für die Substanzklassen der Immunsuppressiva ein ähnliches Verhalten wie für die Diagnoseübergruppen. Patienten mit immunsuppressiver Therapie schätzten sich deutlich häufiger als sRP und weniger häufig als sNRP ein (Prednisolon: 85,5% vs. 14,5%; AMD: 77,2% vs. 22,8%; csDMARD: 86,1% vs. 13,9%; bDMARD: 81,4% vs. 18,6%; JKi: 84,0% vs. 16,0%; generell immunsupprimiert: 83,1% vs. 16,9%). Für Prednisolon ja/nein ($p<0,001$), csDMARD ja/nein ($p<0,001$), bDMARD ja/nein ($p=0,049$) und generelle Immunsuppression ja/nein ($p<0,001$) jeweils gegen die Risikoeinschätzung gestellt, konnte ein statistisch signifikanter Zusammenhang gefunden werden, für

JKi ja/nein ($p=0,354$) und AMD ja/nein ($p=0,796$) nicht. Wegen einer primär deskriptiven Auswertung wurde an dieser Stelle auf eine Bonferroni-Korrektur verzichtet. Die p-Werte sind mit diesem Hintergrund zu betrachten. Die Ergebnisse kann man so deuten, dass sich Patienten aufgrund ihrer immunsuppressiven Therapie häufiger als sRP einschätzten. Hierbei scheint es Unterschiede je nach Substanzklasse zu geben. Die Aussagekraft ist jedoch limitiert, da in die subjektive Risikoeinschätzung mehrere Gründe und nicht nur die immunsuppressive Therapie einfließen.

Komorbiditäten waren unter den zwölf nachweislich Infizierten häufig, sieben davon hatten mindestens eine Komorbidität. In vier Fällen waren Herz-Kreislauf-Erkrankungen präsent. Zwei Patienten hatten eine chronische Niereninsuffizienz. Ebenfalls zwei hatten eine chronische Lungenerkrankung. Ein Patient hatte einen Diabetes mellitus, drei Patienten erfüllten die Kriterien einer Adipositas und drei Patienten hatten einen positiven Raucherstatus. Ein Alter von 60 Jahren oder älter wiesen vier Patienten auf. Betrachtet man die gesamte Population, so lag in fast der Hälfte (48,0%) der Population mindestens eine Komorbidität vor. Wie in der Einleitung bereits erwähnt, wurden viele Komorbiditäten als Risikofaktoren für eine Infektion bzw. einen schwereren Verlauf von COVID-19 identifiziert. Somit sind Komorbiditäten für den Verlauf einer SARS-CoV-2-Infektion von maßgeblicher Relevanz und eine zusätzliche Gefahr neben einer rheumatologischen Erkrankung und Immunsuppression.

Aufgrund von vorliegenden Begleiterkrankungen gaben 158 (25,0% der sRP) Personen an, sich im Falle einer COVID-19-Erkrankung als Risikopatient zu sehen. Des Weiteren schätzten sich Patienten mit mindestens einer Komorbidität häufiger als sRP und weniger häufig als sNRP (83,1% vs. 16,9%). Für Patienten mit keiner bzw. mindestens einer Komorbidität ergab sich ein signifikanter Unterschied in Hinblick auf die Risikoeinschätzung ($p<0,001$). Eine Komorbidität könnte demnach dazu beitragen, dass sich Patienten häufiger als Risikopatienten sahen. Die Aussagekraft ist auch hier limitiert, da in die subjektive Risikoeinschätzung mehrere Gründe und nicht nur der Komorbiditätsstatus einfließen.

Ferner untersuchten wir den Zusammenhang zwischen dem Komorbiditätsstatus und der Angst vor COVID-19 genauer. In diesem Zuge wurde ein signifikanter Unterschied mit linearem Trend zwischen Patienten mit Komorbidität(en) und ohne Komorbidität in Bezug auf den Angstgrad ermittelt ($p=0,001$). In der logistischen Regressionsanalyse hatten Patienten mit einer sehr starken Angst eine 2,2-mal höhere Wahrscheinlichkeit als Patienten mit der niedrigsten Angstkategorie (Referenzkategorie), um (mindestens) eine Komorbidität zu haben (OR: 2,207; KI: 1,20-4,06; $p=0,011$). Bei Patienten mit einer starken Angst war die Wahrscheinlichkeit 65,8% höher (OR: 1,658; KI: 1,00-2,74; $p=0,049$). Für diese Auswertung besteht eine Limitation. Denn in der logischen Reihenfolge wäre eine Komorbidität der Anlass für einen höheren Angstgrad. Eine genau solche Aussage lässt sich aus Gründen der statistischen Auswertung jedoch nicht treffen, sondern nur andersherum. Dennoch konnte hier ein gewisser Zusammenhang ermittelt werden. Ergänzend wurde ein T-Test für unabhängige Stichproben durchgeführt. Es konnte ein signifikanter Unterschied ($p<0,001$) im Mittelwert für Patienten mit mindestens einer Komorbidität ($m: 3,07$; STD: $\pm 1,085$) und ohne Komorbidität ($m: 2,82$; STD: $\pm 1,067$) erzielt werden. Daraus lässt sich ableiten, dass die Angst bei Patienten mit Komorbidität(en) durchschnittlich höher ausgeprägt war. Diese Ergebnisse sprechen dafür, dass bei den Studienteilnehmern das Wissen um ein höheres Risiko bei gewissen Komorbiditäten vorlag und so möglicherweise einen Einfluss auf die Angst ausübte. Schon frühzeitig wurden derartige Erkenntnisse medial an die Bevölkerung weitergetragen, was auch für unsere Population einen Beitrag für die subjektive Risikoeinschätzung geleistet haben könnte.

Für rheumatologische Erkrankungen und Immunsuppressiva konnte oben bereits mit individuellen Unterschieden eine vermehrte Hospitalisation und schlechteres Outcome herausgestellt werden. In vielen der obigen Studien kamen die Unterschiede zustande und Effekte waren nicht mehr zu beobachten, indem Anpassungen für Komorbiditäten (und andere Faktoren) durchgeführt wurden. Beispielsweise war bei Haberman et al. (185) nach Anpassung für Alter, Geschlecht, Body-Mass-Index und Komorbiditäten (Asthma, COPD, Diabetes mellitus, Hypertonus) das erhöhte Risiko für eine Hospitalisation nicht mehr für

alle Medikamentengruppen, sondern nur noch für GC vorliegend. Patienten mit notwendiger Hospitalisation waren signifikant häufiger älter oder hatten Komorbiditäten.

Weiterhin gab es auch Studien, in welchen das Vorliegen der Komorbiditäten gänzlich ursächlich für schlechteres Outcome war oder Komorbiditäten bei Patienten mit rheumatologischen Erkrankungen zusätzlich als klare Risikofaktoren identifiziert wurden. Darauf soll nun detailliert eingegangen werden.

Eine vergleichende Kohortenstudie von D'Silva et al. (193) aus einem amerikanischen Hotspot für COVID-19 ermittelte eine mit der Referenzgruppe vergleichbare Rate an Hospitalisation und Mortalität. Ein bedeutender Unterschied wurde für den Verlauf der COVID-19-Erkrankung entdeckt. Patienten mit einer rheumatologischen Erkrankung hatten ein dreifach erhöhtes Risiko dafür, intensivpflichtig bzw. mechanisch beatmet zu werden. In einer Follow-Up-Studie sechs Monate nach Beginn der Pandemie von Serling-Boyd et al. (194) war dieser Unterschied jedoch nicht mehr festzustellen. Infizierte Patienten mit rheumatologischen und muskuloskelettalen Erkrankungen hatten nach Anpassung für Ethnizität, Rauchen und Komorbiditäten gleiche Risiken für ein schlechteres Outcome wie die Vergleichsgruppe.

Eine multizentrische, vergleichende Kohortenstudie von D'Silva et al. (195) erforschte das Outcome von Patienten mit systemischen, autoimmunbedingten Rheumaerkrankungen nach 30 Tagen. Es stellte sich dabei ein schlechteres Outcome heraus – das Risiko für Hospitalisation, Intensivpflichtigkeit, akutes Nierenversagen und venöse Thrombembolie war erhöht. Nach Berücksichtigung von Komorbiditäten wurde dieser Effekt jedoch abgeschwächt, außer für venöse Thrombembolien. Daher wurde vermutet, dass Komorbiditäten entscheidende Risikofaktoren darstellen anstatt der rheumatologischen Erkrankung selbst.

Freites Nuñez et al. (186) ermittelten Alter als Risikofaktor für eine Hospitalisation unter COVID-19.

Akiyama et al. (187) konnten in einer Meta-Regressionsanalyse für hohes Alter, Hypertension und mindestens eine Komorbidität bei COVID-19-Patienten mit Autoimmunerkrankungen ein höheres Risiko für Hospitalisation aufzeigen. Höheres Alter, Hypertonie und Diabetes waren mit einer höheren COVID-19-Mortalität assoziiert.

Bower et al. (196) fanden für die erste Pandemieperiode (März bis September 2020) für RA und andere entzündliche Gelenkerkrankungen eine erhöhte Gesamtmortalität als in früheren Jahren, die vergleichbar mit der Allgemeinbevölkerung war. Zunächst konnte für die rheumatologischen Erkrankungen eine größere Mortalität gefunden werden. Nach Anpassung für Komorbiditäten war dieser Effekt nicht mehr vorhanden.

Strangfeld et al. (192) ermittelten in der Analyse von 3.729 rheumatologischen Patienten die Komorbiditäten hohes Alter, kardiovaskuläre Erkrankungen und chronische Lungenerkrankung als Einflussfaktoren auf einen COVID-19-assoziierten Tod.

Aus diesen Studien lässt sich schlussfolgern, dass das Vorliegen von Komorbiditäten Effekte vortäuschen kann und in Risikofaktorenanalysen unbedingt berücksichtigt werden muss. In der Einleitung bereits erwähnte Komorbiditäten werden klar auch in Populationen nur aus Rheumapatienten bestehend als Risikofaktoren ermittelt. Ferner wird ersichtlich, dass eine Überlagerung aus rheumatologischer Erkrankung, Immunsuppression und Komorbiditäten häufig anzutreffen ist und die Risikoeinschätzung folglich einem komplexen Zusammenspiel aus mehreren Faktoren unterliegt.

Auf der Suche nach einem potenziellen Medikament gegen COVID-19 wurden HCQ und CQ schnell hohe Aufmerksamkeit gewidmet, denn bereits im Jahr 2003 wurde eine mögliche Wirksamkeit gegen das Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus diskutiert. Sehr schnell nahmen einige Länder und Gesellschaften HCQ/CQ ohne klare Evidenz in ihre Leitlinien auf. Insgesamt sind Immunsuppressiva wie HCQ (197-199), Tocilizumab (200-202), Anakinra (203-205), Baricitinib (206, 207) sowie GC (58, 59) im Einsatz gegen COVID-19 sehr umstritten. Die Studienlage ist für alle Substanzen widersprüchlich. Für

Dexamethason liegt mittlerweile eine Zulassung der EMA für schwere COVID-19-Verläufe vor. Von unseren zehn befragten Infizierten wurde niemand mit HCQ, Tocilizumab oder Anakinra therapiert. Allerdings kamen auch keine schweren Verläufe vor, die eine solche Therapie möglicherweise notwendig gemacht hätten.

Wir befragten unsere Patienten zu einer selbstständigen Medikationsänderung aus Angst vor einer COVID-19-Infektion. Therapieadhärent blieben 714 (81,4%) der Patienten. In 5,0% wurde eine Änderung der Medikation durchgeführt. Davon beliefen sich 16 (36,3%) Fälle auf eine Reduktion, 20 (45,5%) auf ein Absetzen und acht (18,2%) führten eigenständige Maßnahmen durch. Insgesamt nahmen somit die meisten Patienten ihre Medikation weiter ein. Die von uns erfasste Rate an Änderungen (5,0%) deckt sich mit den Ergebnissen von Fragoulis et al. (208). In 500 Befragten mit autoimmunen, rheumatologischen Erkrankungen wurde in 11 (2,2%) Fällen die Therapie aus Angst vor Immunsuppression gestoppt. Auch Pineda-Sic et al. (209) produzierten kohärente Ergebnisse. In 13 (3,8%) von 345 Befragten wurde eine Modifikation oder ein Absetzen der Medikation durchgeführt.

Folglich wurde trotz allgemeiner Sorge vor einer höheren Suszeptibilität für eine COVID-19-Erkrankung in unserer Population sowie in anderen Studien von den meisten Patienten die immunsuppressive Therapie weiter eingenommen. Dies ist angesichts großer Unsicherheiten und Ängste überraschend. Ebenso ist es positiv zu bewerten, denn eine schlechte Aktivitätskontrolle der Erkrankung kann konkret ein höheres Infektionsrisiko bedeuten. In einer von Au et al. (210) durchgeführten Analyse von 6.242 RA-Patienten war höhere Krankheitsaktivität mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für Infektionen assoziiert. Einen eindeutigen Zusammenhang zwischen moderater bis hoher Krankheitsaktivität und erhöhter Mortalität bei rheumatischen Patienten mit COVID-19 stellten Strangfeld et al. (192) heraus. Ein Absetzen der immunsuppressiven Medikation sollte daher nur in begründeten Fällen und unter Rücksprache erfolgen.

Die Routine-Hausarztkontrollen wurden inkonsequent wahrgenommen. Regelmäßig wahrgenommen wurden sie von 65,7%, nicht wahrgenommen von

18,4% aller Befragten. Darauf bezogen wurden andere Gründe (51,4%) am häufigsten angegeben, gefolgt von Angst vor Ansteckung in der Praxis (36,0%) und 12,4% erhielten keinen Termin. Gerade für rheumatologische Patienten mit oftmals immunsuppressiver Medikation ist dies kritisch zu betrachten. Eine enge Kontrolle der Krankheitsaktivität ist im hausärztlichen Setting wünschenswert und hinsichtlich dessen sollte rheumatologischen Patienten nahegelegt werden, ihre Hausarztkontrollen wahrzunehmen. Bei großem Risiko bzw. großer Angst vor einer Infektion sind ebenfalls ein Abwägen und Rücksprache mit dem Arzt anzustreben.

In 117 (13,3%) Fällen aller Befragten waren COVID-19-typische Symptome vorhanden. Am häufigsten wurden trockener Husten (30,5%), Muskel- oder Gelenkschmerzen (25,0%) und Fieber (23,3%) verzeichnet. Folglich hatten zwar viele Patienten COVID-19-typische Symptome, doch nur ein geringer Anteil (1,4%) war nachweislich infiziert. Dies könnte man dadurch erklären, dass viele der COVID-19-typischen Symptome wie z. B. Fieber, trockener Husten und Muskel- und Gelenkschmerzen sehr unspezifische Symptome sind, die auch im Rahmen zahlreicher anderer Erkrankungen auftreten. Gleichzeitig wurden nicht alle mit COVID-19-typischen Symptomen konsequent abgestrichen und getestet.

Unter den befragten Infizierten zeigte sich eine andere Verteilung. Muskel- oder Gelenkschmerzen waren in 70% und damit am häufigsten vorliegend. Fieber hatten 60% der befragten Infizierten. Trockener Husten fand sich erst an vierter Stelle und war in 30% präsent. Dies unterscheidet sich mit den Ergebnissen von Li et al. (12) und Fu et al. (13). Sie ermittelten Fieber (88,5% bzw. 83,3%) und Husten (68,6% bzw. 60,3%) als häufigste Symptome. Myalgien kamen bei ihnen nur mäßig häufig vor. Hierzu muss man anmerken, dass wir mit zehn befragten Infizierten eine sehr geringe Fallzahl hatten und ein Vergleich daher schwierig ist. Zudem untersuchten wir eine spezielle Kohorte aus rheumatologischen Patienten. Muskel- und Gelenkschmerzen sind hier ein äußerst häufiges Symptom, was zu einer möglichen Verzerrung geführt haben könnte. Anosmie oder Hyposmie wurden als charakteristisches Symptom bei COVID-19 ermittelt (14). Auch wir konnten eine Anosmie (erfasst zusammen mit Ageusie) in zwei Fällen (20%) verzeichnen.

Der Großteil unserer Population (87,5%) hielt die Abstandsregeln streng oder sehr streng ein. Ein Mund-Nasen-Schutz wurde von 35,0% aller Befragten auch in Bereichen ohne Mundschutzpflicht getragen. In dieser Hinsicht zeigte sich eine sehr stark ausgeprägte Vorsicht folglich bei etwa einem Drittel der Population. Das beschriebene Verhalten war in unserer Kohorte möglicherweise durch die rheumatologische Diagnose, Immunsuppression, Alter und das Vorliegen von Komorbiditäten beeinflusst. All dies waren die häufigsten Gründe für eine Einschätzung als sRP.

In unserem Kollektiv war der Bildungsstand zugunsten eines niedrigeren Bildungsniveaus ausgeprägt. In Bezug auf die Risikoeinschätzung wurden weiterführende Auswertungen durchgeführt und Patienten, welche die Schule nie besucht oder ohne Abschluss verlassen hatten, schätzten sich gleichermaßen als sRP und sNRP ein (50% vs. 50%). In höheren Bildungsschichten war dieses Verhältnis zugunsten der sRP ausgeprägt. Hier könnte man demnach annehmen, dass ein sehr niedriges Bildungsniveau (Schule nie besucht oder ohne Abschluss verlassen) auch mit einem geringeren Risikobewusstsein vergesellschaftet ist. Allerdings lagen nur geringe Fallzahlen vor (n=14), sodass definitive Aussagen schwer sind. Trotzdem sollte eine gute Aufklärung zu etwaigem Risiko bei entsprechendem Profil erfolgen.

Das Bildungsniveau war unter den befragten Infizierten ähnlich wie in der Gesamtheit ausgeprägt. Ein Patient hatte die Schule nie besucht oder ohne Abschluss verlassen. Fünf Personen hatten die Haupt- oder Realschule besucht oder eine abgeschlossene Lehre. Die restlichen vier Patienten waren der mittleren oder höheren Bildungsschicht zuzuordnen. Aufgrund der niedrigen Fallzahl (n=10) sind Betrachtungen hinsichtlich des Bildungsstands und einem möglicherweise höheren Risikoverhalten und dadurch erleichterte Ansteckung vorsichtig durchzuführen. Ein Zusammenhang ist hier sogar eher unwahrscheinlich, da sich 70% als Risikopatienten einschätzten und 90% der Befragten die Abstandsregeln streng oder sehr streng einhielten. Es ist anzunehmen, dass auch das weitere Verhalten eher vorsichtig ausfiel.

Abschließend lässt sich sagen, dass rheumatologische Erkrankungen und Immunsuppressiva zu einem etwas erhöhten Risiko für eine Infektion und schlechterem Outcome (Hospitalisation, Mortalität) beitragen. Dafür spricht unsere höhere Infektionsrate von 1,4% sowie die aktuelle Studienlage. Doch weil diese widersprüchlich mit teilweise kontrastären Ergebnissen ist und es Unterschiede je nach Krankheit und Immunsuppressiva gibt, bewerten wir das Risiko als gering. Ein Hauptaugenmerk sollte auch auf Komorbiditäten gelegt werden, die auch bei Patienten mit rheumatologischen Erkrankungen maßgebliche Risikofaktoren darstellen. Eine klare Trennung, ob die rheumatologische Erkrankung, die immunsuppressive Therapie oder bestehende Komorbiditäten zu einem höheren Risiko führen, ist oft schwierig. In der praktischen Konsequenz sollten rheumatologische Patienten als Risikogruppe gehandhabt werden und so gut wie möglich sollte eine individuelle Risikoeinschätzung erfolgen. Die subjektive Einschätzung und Ängste der Patienten gilt es ebenfalls zu berücksichtigen. Sie offenbaren, dass bzgl. COVID-19 von Seiten der Patienten ein hohes Risikobewusstsein vorliegt. Obgleich dies nichts zum realen Risiko beiträgt, so ist auch dies ein wichtiger Faktor für eine nachhaltige Compliance. Denn eine Veränderung der Medikation sollte nur in Sonderfällen wie z. B. einer Infektion und unter Rücksprache mit dem Rheumatologen erfolgen, da auch eine erhöhte Krankheitsaktivität neben anderen Risiken konkret mit einem schlechteren Outcome bei COVID-19 assoziiert ist. Daher empfehlen wir trotz leicht erhöhtem Risiko durch COVID-19 eine Fortsetzung der immunsuppressiven Medikation bei Einhaltung von Hygienemaßnahmen sowie ggf. die Wahrnehmung einer Impfung. Es ist anzumerken, dass mit Fortlaufen der Pandemie die Ängste und das Verhalten der Menschen stetiger Veränderung unterliegen. Wir untersuchten und berichten über die „erste Welle“, die stark von der Neuheit des SARS-CoV-2 geprägt war. Die Gefahr durch das Virus besteht jedoch weiterhin. Seit Beginn der Pandemie wurde bereits eine Vielzahl an Studien publiziert, welche sich mit der Thematik auseinandersetzen. Es ist demnach davon auszugehen, dass in Zukunft noch genauere Risikobewertungen für Patienten mit rheumatologischen Erkrankungen möglich sein werden.

5 Zusammenfassung

Die „Tübinger COVID-19 Rheuma Befragung“ (Tü-CORA) beinhaltete 877 Patienten aus der rheumatologischen Ambulanz des Universitätsklinikums Tübingen. Im Zentrum dieser Arbeit stand die Verbesserung der Datenlage zu COVID-19 für Patienten mit einer rheumatologischen Erkrankung und der meist damit einhergehenden Immunsuppression sowie der Frage nach Ängsten und Verhalten der Patienten während der „ersten Welle“.

Das Durchschnittsalter der Population lag bei 48,6 Jahren (SD: $\pm 16,4$ Jahre) und 64,2% (n=563) der Patienten waren weiblich, 35,8% (n=314) männlich.

Unter den rheumatologischen Diagnosen machten entzündliche Gelenkerkrankungen (30%), Kollagenosen (32%) und Vaskulitiden (25%) den größten Teil aus. Am häufigsten kamen RA (n=125), SSc (n=108), SLE (n=94) und MB (n=86) vor. Bei knapp der Hälfte (48,0%) der Patienten lag mindestens eine Komorbidität vor. Ca. 75% aller Patienten hatten irgendeine Form einer Immunsuppression.

COVID-19-typische Symptome wiesen 117 (13,3%) Patienten während der ersten Hochphase auf. Eine Infektion in der engsten Familie hatten zwölf (1,4%) der 877 Patienten und 22 (2,5%) Patienten hatten sonstige wissentliche Kontakte zu COVID-19-Erkrankten. Bei 78 (8,9%) Patienten wurde aus unterschiedlichen Gründen ein Rachenabstrich durchgeführt. In zwölf Fällen fiel ein Rachenabstrich positiv aus, sodass bei zwölf Patienten eine nachgewiesene SARS-CoV-2-Infektion bestand. Die Rate an SARS-CoV-2-Infektionen innerhalb unserer Population betrug somit 1,4%. Die daraus errechnete Inzidenz betrug 1.800 neue Fälle pro 100.000 Patienten pro Jahr.

Der Großteil der Patienten (81,4%) nahm die Medikation unverändert ein. Von 5% aller Patienten wurde eine Änderung durchgeführt. Davon wurde die Medikation von 16 (36,3%) Patienten reduziert und von 20 (45,5%) gar nicht eingenommen. In acht (18,2%) Fällen wurden andere eigenständige Maßnahmen durchgeführt. Die Routine-Hausarztkontrollen wurden von ca. zwei Dritteln (65,7%) der Population wahrgenommen. Rund ein Fünftel (18,4%) nahm die Kontrollen nicht wahr. Ursächlich war für 58 (36,0%) Patienten Angst, sich in

der Hausarztpraxis zu infizieren, 20 (12,4%) Patienten erhielten keinen Termin und 83 (51,6%) hatten andere Gründe. Die Abstandsregeln wurden von 87,5% (n=767) aller Patienten streng oder sehr streng eingehalten. Weniger streng hielten sie 64 (7,3%) Personen, gar nicht 16 (1,8%) ein. Knapp zwei Drittel (61,3%) trugen einen Mund-Nasen-Schutz nur in Bereichen mit Mundschutzpflicht. Etwa ein Drittel (35,0%) trug ihn auch in Bereichen ohne Mundschutzpflicht. In Hinblick auf das Bildungsniveau hatten 15 (1,7%) Patienten die Schule nie besucht oder ohne Abschluss verlassen. Einem eher niedrigen Bildungsstand gehörte fast die Hälfte (46,1%) an. Ein ungefähr gleich großer Anteil war dem mittleren bis hohen Bildungsstand zugehörig.

Die nachweislich SARS-CoV-2-Positiven waren im Durchschnitt 47,8 Jahre alt. Die rheumatologischen Diagnosen waren sehr heterogen. In sieben Fällen lag mindestens eine Begleiterkrankung vor und acht Patienten standen unter immunsuppressiver Therapie. Eine Hospitalisation wurde in fünf (41,6%) Fällen notwendig. In einem dieser Fälle kam es im späteren Verlauf zum Tode.

Der Großteil des Kollektivs sah sich mit 632 (72,0%) Patienten als Risikopatient im Falle einer COVID-19-Erkrankung. Führender angegebener Grund war die rheumatologische Erkrankung (80,9%), gefolgt von der Rheumamedikation (42,1%). Das Vorliegen einer rheumatologischen Erkrankung, von Komorbiditäten und von Immunsuppressiva führte in den meisten Fällen zu einem subjektiv erhöhten Risiko. Geringe nennenswerte Unterschiede bestanden bei Vorliegen einer autoinflammatorischen Erkrankung, keiner vorhandenen Komorbidität und bei niedrigen Angstgraden. Hier war das Verhältnis zwar weiterhin zu Gunsten der Patienten mit subjektiv erhöhtem Risiko ausgeprägt, jedoch schätzten sich anteilig mehr Patienten als Nicht-Risikopatienten ein. Außerdem sahen sich bei sehr niedrigem Bildungsstand 50% der Patienten als subjektive Risikopatienten und 50% als subjektive Nicht-Risikopatienten. In höheren Bildungsschichten lag mehr Risikobewusstsein vor.

Der Komorbiditätsstatus wurde mit der Angst vor COVID-19 hinsichtlich einer Assoziation untersucht. In diesem Kontext fanden wir einen signifikanten Unterschied mit linearem Trend ($p=0,001$). In einer logistischen Regressions-

analyse zeigte sich, dass Patienten mit einer sehr starken Angst eine 2,2-mal höhere Wahrscheinlichkeit als Patienten mit der niedrigsten Angstkategorie hatten, um (mindestens) eine Komorbidität zu haben (OR: 2,207; KI: 1,20-4,06; $p=0,011$). Mittels T-Test ergab sich zudem ein höherer Mittelwert der Angst bei Patienten mit Komorbidität. Folglich konnte eine Assoziation zwischen dem Komorbiditätsstatus ermittelt werden.

Die im Vergleich zum Landkreis Tübingen höhere Infektionsrate und viele aktuelle Studien deuten auf ein erhöhtes Risiko für eine SARS-CoV-2-Infektion und ein schlechteres Outcome für rheumatologische Patienten und Immunsuppressiva hin. Eine eindeutige Risikoeinschätzung ist aufgrund heterogener Studienlage jedoch schwierig. Komorbiditäten interferieren häufig mit einer genauen Risikoeinschätzung. Gleichzeitig wird deutlich, dass bereits etablierte Risikofaktoren auch bei rheumatologischen Patienten stets berücksichtigt werden müssen.

Ein zentraler Kern unserer Arbeit war außerdem das subjektive Empfinden und Verhalten der Patienten. Der Großteil unseres Kollektivs schätzte sich als sRP ein. Zudem stellten wir eine Assoziation zwischen dem Komorbiditätsstatus und der Angst vor einer Infektion fest. Außerdem wurde gelegentlich eine eigenständige Veränderung der Medikation aus Angst vor COVID-19 durchgeführt. Diese Punkte offenbaren, dass die subjektive Risikobewertung von Seiten der Patienten nicht vernachlässigt werden sollte.

Insgesamt schlussfolgern wir, dass rheumatologische Patienten einem etwas erhöhten Risiko für eine Infektion und für ein schlechteres Outcome ausgesetzt sind. Aufgrund der widersprüchlichen Studienlage schätzen wir das Risiko jedoch als gering ein, da sich ein eindeutig höheres Risiko auch klarer in der Literatur widerspiegeln würde. Neben objektiver Risikolage besteht zudem eine klare subjektive Risikokomponente durch die Selbsteinschätzung der Patienten. Dies sollte berücksichtigt werden, um optimale Therapieadhärenz zu gewährleisten. Denn eine Exazerbation der Grunderkrankung durch eigenständige Veränderung der Medikation ist ebenfalls mit einem hohen Risiko behaftet. Nur in begründeten Fällen wie z. B. bei einer Infektion sollte von der Therapie abgewichen werden

und unbedingt mit dem behandelnden Rheumatologen rückgesprachen werden. Grundsätzlich empfehlen wir aber ausdrücklich eine Fortsetzung der Medikation bei Einhaltung von Hygienemaßnahmen und ggf. die Wahrnehmung einer Impfung gegen SARS-CoV-2. Durch Fortbestand der Pandemie wird in Zukunft eine noch genauere Risikobewertung möglich sein. Bis dato empfehlen wir rheumatologische Patienten als Risikogruppe zu handhaben und die Fortsetzung einer immunsuppressiven Medikation.

6 Literaturverzeichnis

1. Robert Koch Institut. Epidemiologischer Steckbrief zu SARS-CoV-2 und COVID-19 2021 [02.06.2021]. Available from: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Steckbrief.html;jsessionid=BB5B2336CA1FB770B80F11F5E6BE6AD2.internet071?nn=13490888#doc13776792bodyText15.
2. Yuki K, Fujjogi M, Koutsogiannaki S. COVID-19 pathophysiology: A review. *Clin Immunol.* 2020;215:108427.
3. Tang X, Wu C, Li X, Song Y, Yao X, Wu X, et al. On the origin and continuing evolution of SARS-CoV-2. *Natl Sci Rev.* 2020;7(6):1012-23.
4. 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(8):727-33.
5. Müller O, Neuhann F, Razum O. [Epidemiology and control of COVID-19]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2020;145(10):670-4.
6. Schilling J, Lehfeld A-S, Schumacher D, Ullrich A, Diercke M, Buda S, et al. Krankheitsschwere der ersten COVID-19-Welle in Deutschland basierend auf den Meldungen gemäß Infektionsschutzgesetz. *Journal of Health Monitoring.* 2020;5(S11):1-20.
7. Statista. Anzahl Infektionen und Todesfälle in Zusammenhang mit dem Coronavirus (COVID-19) in Deutschland seit Januar 2020. 2021 [02.06.2021]. Available from: <https://de.statista.com/statistik/daten/studie/1102667/umfrage/erkrankungs-und-todesfaelle-aufgrund-des-coronavirus-in-deutschland/#professional>.
8. Hu B, Huang S, Yin L. The cytokine storm and COVID-19. *J Med Virol.* 93(1):250-6.
9. Gandhi RT, Lynch JB, del Rio C. Mild or Moderate Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383(18):1757-66.
10. Bourgonje AR, Abdulle AE, Timens W, Hillebrands J-L, Navis GJ, Gordijn SJ, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), SARS-CoV-2 and the pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Pathol.* 2020;251(3):228-48.
11. Ragab D, Salah Eldin H, Taeimah M, Khattab R, Salem R. The COVID-19 Cytokine Storm; What We Know So Far. *Front Immunol.* 2020;11:1446.
12. Li L-Q, Huang T, Wang Y-Q, Wang Z-P, Liang Y, Huang T-B, et al. COVID-19 patients' clinical characteristics, discharge rate, and fatality rate of meta-analysis. *J Med Virol.* 2020;92(6):577-83.
13. Fu L, Wang B, Yuan T, Chen X, Ao Y, Fitzpatrick T, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: A systematic review and meta-analysis. *J Infect.* 2020;80(6):656-65.
14. Meng X, Deng Y, Dai Z, Meng Z. COVID-19 and anosmia: A review based on up-to-date knowledge. *Am J Otolaryngol.* 2020;41(5):102581.
15. Genovese G, Moltrasio C, Berti E, Marzano AV. Skin Manifestations Associated with COVID-19: Current Knowledge and Future Perspectives. *Dermatology.* 2020;237(1):1-12.
16. Aggarwal K, Agarwal A, Jaiswal N, Dahiya N, Ahuja A, Mahajan S, et al. Ocular surface manifestations of coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2020;15(11):e0241661.

17. Magadum A, Kishore R. Cardiovascular Manifestations of COVID-19 Infection. *Cells*. 2020;9(11):2508.
18. Ellul MA, Benjamin L, Singh B, Lant S, Michael BD, Easton A, et al. Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurol*. 2020;19(9):767-83.
19. Pascarella G, Strumia A, Pileggo C, Bruno F, Del Buono R, Costa F, et al. COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review. *J Intern Med*. 2020;288(2):192-206.
20. He F, Deng Y, Li W. Coronavirus disease 2019: What we know? *J Med Virol*. 2020;92(7):719-25.
21. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;323(13):1239-42.
22. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 2020;8(4):420-2.
23. Kang SJ, Jung SI. Age-Related Morbidity and Mortality among Patients with COVID-19. *Infect Chemother*. 2020;52(2):154-64.
24. Leung C. Risk factors for predicting mortality in elderly patients with COVID-19: A review of clinical data in China. *Mech Ageing Dev*. 2020;188:111255.
25. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-62.
26. Scully EP, Haverfield J, Ursin RL, Tannenbaum C, Klein SL. Considering how biological sex impacts immune responses and COVID-19 outcomes. *Nat Rev Immunol*. 2020;20(7):442-7.
27. Li B, Yang J, Zhao F, Zhi L, Wang X, Liu L, et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol*. 2020;109(5):531-8.
28. Wang B, Li R, Lu Z, Huang Y. Does comorbidity increase the risk of patients with COVID-19: evidence from meta-analysis. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(7):6049-57.
29. Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2020;94:91-5.
30. Drager LF, Pio-Abreu A, Lopes RD, Bortolotto LA. Is Hypertension a Real Risk Factor for Poor Prognosis in the COVID-19 Pandemic? *Curr Hypertens Rep*. 2020;22(6):43.
31. Tadic M, Cuspidi C, Mancia G, Dell'Oro R, Grassi G. COVID-19, hypertension and cardiovascular diseases: Should we change the therapy? *Pharmacol Res*. 2020;158:104906.
32. Tadic M, Cuspidi C, Grassi G, Mancia G. COVID-19 and arterial hypertension: Hypothesis or evidence? *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2020;22(7):1120-6.
33. Singh AK, Gupta R, Ghosh A, Misra A. Diabetes in COVID-19: Prevalence, pathophysiology, prognosis and practical considerations. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(4):303-10.
34. Tadic M, Cuspidi C, Sala C. COVID-19 and diabetes: Is there enough evidence? *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2020;22(6):943-8.

35. Abdi A, Jalilian M, Sarbarzeh PA, Vlasisavljevic Z. Diabetes and COVID-19: A systematic review on the current evidences. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;166:108347-.
36. Short KR, Kedzierska K, van de Sandt CE. Back to the Future: Lessons Learned From the 1918 Influenza Pandemic. *Front Cell Infect Microbiol.* 2018;8:343.
37. Kwok S, Adam S, Ho JH, Iqbal Z, Turkington P, Razvi S, et al. Obesity: A critical risk factor in the COVID-19 pandemic. *Clin Obes.* 2020;10(6):e12403.
38. Petrakis D, Margină D, Tsarouhas K, Tekos F, Stan M, Nikitovic D, et al. Obesity - a risk factor for increased COVID-19 prevalence, severity and lethality (Review). *Mol Med Rep.* 2020;22(1):9-19.
39. Korakas E, Ikonomidis I, Kousathana F, Balampanis K, Kountouri A, Raptis A, et al. Obesity and COVID-19: immune and metabolic derangement as a possible link to adverse clinical outcomes. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2020;319(1):E105-E9.
40. Zhao Q, Meng M, Kumar R, Wu Y, Huang J, Lian N, et al. The impact of COPD and smoking history on the severity of COVID-19: A systemic review and meta-analysis. *J Med Virol.* 2020;92(10):1915-21.
41. Liu S, Zhi Y, Ying S. COVID-19 and Asthma: Reflection During the Pandemic. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2020;59(1):78-88.
42. Liu W, Tao ZW, Wang L, Yuan ML, Liu K, Zhou L, et al. Analysis of factors associated with disease outcomes in hospitalized patients with 2019 novel coronavirus disease. *Chin Med J (Engl).* 2020;133(9):1032-8.
43. Zhang JJ, Dong X, Cao YY, Yuan YD, Yang YB, Yan YQ, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy.* 2020;75(7):1730-41.
44. 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. *J Emerg Med.* 2020;58(4):711–2. [Epub ahead of print].
45. Zheng Z, Peng F, Xu B, Zhao J, Liu H, Peng J, et al. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. *J Infect.* 2020;81(2):e16-e25.
46. Lippi G, Henry BM. Active smoking is not associated with severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Eur J Intern Med.* 2020;75:107-8.
47. Guo FR. Active smoking is associated with severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19): An update of a meta-analysis. *Tob Induc Dis.* 2020;18:37.
48. Farsalinos K, Barbouni A, Niaura R. Systematic review of the prevalence of current smoking among hospitalized COVID-19 patients in China: could nicotine be a therapeutic option? Reply. *Intern Emerg Med.* 2020:235-6. [Epub ahead of print].
49. Addeo A, Friedlaender A. Cancer and COVID-19: Unmasking their ties. *Cancer Treat Rev.* 2020;88:102041.
50. Liu C, Zhao Y, Okwan-Duodu D, Basho R, Cui X. COVID-19 in cancer patients: risk, clinical features, and management. *Cancer Biol Med.* 2020;17(3):519-27.
51. Barlesi F, Foulon S, Bayle A, Gachot B, Pommeret F, Willekens C, et al. Outcome of cancer patients infected with COVID-19, including toxicity of cancer treatments. *AACR Annual Meeting 2020 Online.* 2020:Abstract CT403.

52. Vuagnat P, Frelaut M, Ramtohl T, Basse C, Diakite S, Noret A, et al. COVID-19 in breast cancer patients: a cohort at the Institut Curie hospitals in the Paris area. *Breast Cancer Res.* 2020;22(1):55.
53. Oyelade T, Alqahtani J, Canciani G. Prognosis of COVID-19 in Patients with Liver and Kidney Diseases: An Early Systematic Review and Meta-Analysis. *Trop Med Infect Dis.* 2020;5(2):80.
54. Farouk SS, Fiaccadori E, Cravedi P, Campbell KN. COVID-19 and the kidney: what we think we know so far and what we don't. *J Nephrol.* 2020;33(6):1213-8.
55. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA.* 2020;324(8):782-93.
56. Saha RP, Sharma AR, Singh MK, Samanta S, Bhakta S, Mandal S, et al. Repurposing Drugs, Ongoing Vaccine, and New Therapeutic Development Initiatives Against COVID-19. *Front Pharmacol.* 2020;11:1258.
57. Malin JJ, Suárez I, Priesner V, Fätkenheuer G, Rybniker J. Remdesivir against COVID-19 and Other Viral Diseases. *Clin Microbiol Rev.* 2020;34(1):e00162-20.
58. Ahmed MH, Hassan A. Dexamethasone for the Treatment of Coronavirus Disease (COVID-19): a Review. *SN Compr Clin Med.* 2020:1-10.
59. Group TWREaFC-TW. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA.* 2020;324(13):1330-41.
60. Davies NG, Jarvis CI, van Zandvoort K, Clifford S, Sun FY, Funk S, et al. Increased mortality in community-tested cases of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7. *Nature.* 2021;593(7858):270-4.
61. Voll RE, Baenkler H-W. Rheumatologie. In: Arastéh K, Baenkler H-W, Bieber C, Brandt R, Chatterjee TT, Dill T, et al., editors. *Duale Reihe Innere Medizin.* 3. Auflage ed: Georg Thieme Verlag; 2012. p. 1353.
62. Häfner R, Truckenbrodt H. Rheumatologie. In: Gortner L, Meyer S, Sitzmann FC, editors. *Duale Reihe Pädiatrie.* 4. Auflage ed: Georg Thieme Verlag; 2012.
63. Hoth M, Wischmeyer E. Spezifisches zelluläres Immunsystem. In: Behrends J, Bischofberger J, Deutzmann R, Ehmke H, Frings S, Grissmer S, et al., editors. *Duale Reihe Physiologie.* 3., vollständig überarbeitete Auflage ed: Georg Thieme Verlag; 2016. p. 208.
64. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TWJ. Rheumatoid arthritis. *Lancet.* 2010;376(9746):1094-108.
65. Grassi W, De Angelis R, Lamanna G, Cervini C. The clinical features of rheumatoid arthritis. *Eur J Radiol.* 1998;27:18-24.
66. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham lii CO, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2010;62(9):2569-81.
67. Boutry N, Morel M, Flipo R-M, Demondion X, Cotten A. Early Rheumatoid Arthritis: A Review of MRI and Sonographic Findings. *AJR Am J Roentgenol.* 2007;189(6):1502-9.
68. Syrbe U, Baraliakos X. [Spondylarthritiden]. *Z Rheumatol.* 2018;77(9):783-8.
69. Schirmer M, Gander A. Spondyloarthritis oder Morbus Bechterew: Neue Klassifikation der axialen Spondyloarthritis mit Morbus Bechterew als Endstadium. *J MINER STOFFWECHS.* 2011;18(2):77-80.

70. Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet*. 2007;369(9563):767-78.
71. Mok CC, Lau CS. Pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *J Clin Pathol*. 2003;56(7):481-90.
72. Nosal RS, Varacallo M. Biochemistry, Antinuclear Antibodies (ANA): StatPearls [Internet]; 2020 [02.06.2021]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537071/>.
73. Stochmal A, Czuwara J, Trojanowska M, Rudnicka L. Antinuclear Antibodies in Systemic Sclerosis: an Update. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2020;58(1):40-51.
74. Dima A, Jurcut C, Baicus C. The impact of anti-U1-RNP positivity: systemic lupus erythematosus versus mixed connective tissue disease. *Rheumatol Int*. 2018;38(7):1169-78.
75. Satoh M, Tanaka S, Ceribelli A, Calise SJ, Chan EKL. A Comprehensive Overview on Myositis-Specific Antibodies: New and Old Biomarkers in Idiopathic Inflammatory Myopathy. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2017;52(1):1-19.
76. Tani C, Carli L, Stagnaro C, Elefante E, Signorini V, Balestri F, et al. Imaging of joints in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol*. 2018;36 Suppl 114(5):68-73.
77. Ribero S, Sciascia S, Borradori L, Lipsker D. The Cutaneous Spectrum of Lupus Erythematosus. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2017;53(3):291-305.
78. Tselios K, Urowitz MB. Cardiovascular and Pulmonary Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. *Curr Rheumatol Rev*. 2017;13(3):206-18.
79. Fava A, Petri M. Systemic lupus erythematosus: Diagnosis and clinical management. *J Autoimmun*. 2019;96:1-13.
80. Hartman EAR, van Royen-Kerkhof A, Jacobs JWG, Welsing PMJ, Fritsch-Stork RDE. Performance of the 2012 Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria versus the 1997 American College of Rheumatology classification criteria in adult and juvenile systemic lupus erythematosus. A systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev*. 2018;17(3):316-22.
81. Vivino FB. Sjogren's syndrome: Clinical aspects. *Clin Immunol*. 2017;182:48-54.
82. Denton CP, Khanna D. Systemic sclerosis. *Lancet*. 2017;390(10103):1685-99.
83. Lundberg IE, de Visser M, Werth VP. Classification of myositis. *Nat Rev Rheumatol*. 2018;14(5):269-78.
84. Weyand CM, Goronzy JJ. Immune mechanisms in medium and large-vessel vasculitis. *Nat Rev Rheumatol*. 2013;9(12):731-40.
85. Sacoto G, Boukhlal S, Specks U, Flores-Suárez LF, Cornec D. Lung involvement in ANCA-associated vasculitis. *Presse Med*. 2020;49(3):104039.
86. Adams TN, Zhang D, Batra K, Fitzgerald JE. Pulmonary manifestations of large, medium, and variable vessel vasculitis. *Respir Med*. 2018;145:182-91.
87. Binda V, Moroni G, Messa P. ANCA-associated vasculitis with renal involvement. *J Nephrol*. 2018;31(2):197-208.
88. Maritati F, Iannuzzella F, Pavia MP, Pasquali S, Vaglio A. Kidney involvement in medium- and large-vessel vasculitis. *J Nephrol*. 2016;29(4):495-505.
89. Greco A, De Virgilio A, Ralli M, Ciofalo A, Mancini P, Attanasio G, et al. Behçet's disease: New insights into pathophysiology, clinical features and treatment options. *Autoimmun Rev*. 2018;17(6):567-75.
90. Marino A, Tirelli F, Giani T, Cimaz R. Periodic fever syndromes and the autoinflammatory diseases (AIDs). *J Transl Autoimmun*. 2020;3:100031.

91. Patuzzo G, Barbieri A, Tinazzi E, Veneri D, Argentino G, Moretta F, et al. Autoimmunity and infection in common variable immunodeficiency (CVID). *Autoimmun Rev*. 2016;15(9):877-82.
92. Bargagli E, Prasse A. Sarcoidosis: a review for the internist. *Intern Emerg Med*. 2018;13(3):325-31.
93. Savvidou O, Milonaki M, Goumenos S, Flevas D, Papagelopoulos P, Moutsatsou P. Glucocorticoid signaling and osteoarthritis. *Mol Cell Endocrinol*. 2019;480:153-66.
94. Caplan A, Fett N, Rosenbach M, Werth VP, Micheletti RG. Prevention and management of glucocorticoid-induced side effects: A comprehensive review: A review of glucocorticoid pharmacology and bone health. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(1):1-9.
95. Herdegen T. Glukokortikoide und Mineralokortikoide. In: Herdegen T, Böhm R, Culman J, Gohlke P, Luippold G, Wätzig W, editors. *Kurzlehrbuch Pharmakologie und Toxikologie*. 4., vollständig überarbeitete Auflage ed: Georg Thieme Verlag; 2019. p. 502.
96. Boumpas DT, Chrousos GP, Wilder RL, Cupps TR, Balow JE. Glucocorticoid Therapy for Immune-Mediated Diseases: Basic and Clinical Correlates. *Ann Intern Med*. 1993;119(12):1198-208.
97. Youssef J, Novosad SA, Winthrop KL. Infection Risk and Safety of Corticosteroid Use. *Rheum Dis Clin North Am*. 2016;42(1):157-76.
98. Coutinho AE, Chapman KE. The anti-inflammatory and immunosuppressive effects of glucocorticoids, recent developments and mechanistic insights. *Mol Cell Endocrinol*. 2011;335(1):2-13.
99. Dixon WG, Suissa S, Hudson M. The association between systemic glucocorticoid therapy and the risk of infection in patients with rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analyses. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(4):R139.
100. Wolfe F, Caplan L, Michaud K. Treatment for rheumatoid arthritis and the risk of hospitalization for pneumonia: associations with prednisone, disease-modifying antirheumatic drugs, and anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthritis Rheum*. 2006;54(2):628-34.
101. Curtis JR, Patkar N, Xie A, Martin C, Allison JJ, Saag M, et al. Risk of serious bacterial infections among rheumatoid arthritis patients exposed to tumor necrosis factor alpha antagonists. *Arthritis Rheum*. 2007;56(4):1125-33.
102. Franklin J, Lunt M, Bunn D, Symmons D, Silman A. Risk and predictors of infection leading to hospitalisation in a large primary-care-derived cohort of patients with inflammatory polyarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(3):308-12.
103. Schneeweiss S, Setoguchi S, Weinblatt ME, Katz JN, Avorn J, Sax PE, et al. Anti-tumor necrosis factor alpha therapy and the risk of serious bacterial infections in elderly patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2007;56(6):1754-64.
104. Smitten AL, Choi HK, Hochberg MC, Suissa S, Simon TA, Testa MA, et al. The risk of hospitalized infection in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2008;35(3):387-93.
105. Greenberg JD, Reed G, Kremer JM, Tindall E, Kavanaugh A, Zheng C, et al. Association of methotrexate and tumour necrosis factor antagonists with risk of infectious outcomes including opportunistic infections in the CORRONA registry. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(2):380-6.

106. Dixon WG, Abrahamowicz M, Beauchamp ME, Ray DW, Bernatsky S, Suissa S, et al. Immediate and delayed impact of oral glucocorticoid therapy on risk of serious infection in older patients with rheumatoid arthritis: a nested case-control analysis. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(7):1128-33.
107. Grijalva CG, Chen L, Delzell E, Baddley JW, Beukelman T, Winthrop KL, et al. Initiation of tumor necrosis factor- α antagonists and the risk of hospitalization for infection in patients with autoimmune diseases. *JAMA*. 2011;306(21):2331-9.
108. Xie WL, Li ZL, Xu Z, Qu HR, Xue L, Su X, et al. The risk factors for nosocomial infection in chinese patients with active rheumatoid arthritis in shanghai. *ISRN Rheumatol*. 2012;2012:215692.
109. van Dartel SA, Fransen J, Kievit W, Dutmer EA, Brus HL, Houtman NM, et al. Predictors for the 5-year risk of serious infections in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-tumour necrosis factor therapy: a cohort study in the Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring (DREAM) registry. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52(6):1052-7.
110. Widdifield J, Bernatsky S, Paterson JM, Gunraj N, Thorne JC, Pope J, et al. Serious infections in a population-based cohort of 86,039 seniors with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65(3):353-61.
111. Yale SH, Limper AH. Pneumocystis carinii pneumonia in patients without acquired immunodeficiency syndrome: associated illness and prior corticosteroid therapy. *Mayo Clin Proc*. 1996;71(1):5-13.
112. Lertnawapan R, Totemchokchayakarn K, Nantiruj K, Janwityanujit S. Risk factors of Pneumocystis jirovecii pneumonia in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int*. 2009;29(5):491-6.
113. Kermani TA, Ytterberg SR, Warrington KJ. Pneumocystis jirovecii pneumonia in giant cell arteritis: A case series. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(5):761-5.
114. Chew LC, Maceda-Galang LM, Tan YK, Chakraborty B, Thumboo J. Pneumocystis jirovecii pneumonia in patients with autoimmune disease on high-dose glucocorticoid. *J Clin Rheumatol*. 2015;21(2):72-5.
115. Veetil BM, Myasoedova E, Matteson EL, Gabriel SE, Green AB, Crowson CS. Incidence and time trends of herpes zoster in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65(6):854-61.
116. Strangfeld A, Listing J, Herzer P, Liebhaber A, Rockwitz K, Richter C, et al. Risk of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF-alpha agents. *JAMA*. 2009;301(7):737-44.
117. Wolfe F, Michaud K, Chakravarty EF. Rates and predictors of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis and non-inflammatory musculoskeletal disorders. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45(11):1370-5.
118. Schrezenmeier E, Dörner T. Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine: implications for rheumatology. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(3):155-66.
119. Jorge A, Ung C, Young LH, Melles RB, Choi HK. Hydroxychloroquine retinopathy - implications of research advances for rheumatology care. *Nat Rev Rheumatol*. 2018;14(12):693-703.
120. Ruiz-Irastorza G, Olivares N, Ruiz-Arruza I, Martinez-Berriotxo A, Egurbide M-V, Aguirre C. Predictors of major infections in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(4):R109.

121. Ibrahim A, Ahmed M, Conway R, Carey JJ. Risk of Infection with Methotrexate Therapy in Inflammatory Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2018;8(1):15.
122. van der Veen MJ, van der Heide A, Kruize AA, Bijlsma JW. Infection rate and use of antibiotics in patients with rheumatoid arthritis treated with methotrexate. *Ann Rheum Dis*. 1994;53(4):224-8.
123. Bernatsky S, Hudson M, Suissa S. Anti-rheumatic drug use and risk of serious infections in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46(7):1157-60.
124. Antonelli MA, Moreland LW, Brick JE. Herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis treated with weekly, low-dose methotrexate. *Am J Med*. 1991;90(3):295-8.
125. LeMense GP, Sahn SA. Opportunistic infection during treatment with low dose methotrexate. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;150(1):258-60.
126. Boerbooms AM, Kerstens PJ, van Loenhout JW, Mulder J, van de Putte LB. Infections during low-dose methotrexate treatment in rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 1995;24(6):411-21.
127. O'Reilly S, Hartley P, Jeffers M, Casey E, Clancy L. Invasive pulmonary aspergillosis associated with low dose methotrexate therapy for rheumatoid arthritis: a case report of treatment with itraconazole. *Tuber Lung Dis*. 1994;75(2):153-5.
128. Saha M, Shipley D, McBride S, Kennedy C, Vega-Lopez F. Atypical cutaneous leishmaniasis in two patients receiving low-dose methotrexate. *Br J Dermatol*. 2006;155(4):830-3.
129. Hernández-Cruz B, Cardiel MH, Villa AR, Alcocer-Varela J. Development, recurrence, and severity of infections in Mexican patients with rheumatoid arthritis. A nested case-control study. *J Rheumatol*. 1998;25(10):1900-7.
130. Doran MF, Crowson CS, Pond GR, O'Fallon WM, Gabriel SE. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: a population-based study. *Arthritis Rheum*. 2002;46(9):2287-93.
131. Edwards CJ, Cooper C, Fisher D, Field M, van Staa TP, Arden NK. The importance of the disease process and disease-modifying antirheumatic drug treatment in the development of septic arthritis in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2007;57(7):1151-7.
132. Lacaille D, Guh DP, Abrahamowicz M, Anis AH, Esdaile JM. Use of nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs and risk of infection in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008;59(8):1074-81.
133. Wu G-C, Xu X-D, Huang Q, Wu H. Leflunomide: friend or foe for systemic lupus erythematosus? *Rheumatol Int*. 2013;33(2):273-6.
134. Wang HY, Cui TG, Hou FF, Ni ZH, Chen XM, Lu FM, et al. Induction treatment of proliferative lupus nephritis with leflunomide combined with prednisone: a prospective multi-centre observational study. *Lupus*. 2008;17(7):638-44.
135. Cui TG, Hou FF, Ni ZH, Chen XM, Zhang FS, Zhu TY, et al. [Treatment of proliferative lupus nephritis with leflunomide and steroid: a prospective multi-center controlled clinical trial]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2005;44(9):672-6.
136. Broen JCA, van Laar JM. Mycophenolate mofetil, azathioprine and tacrolimus: mechanisms in rheumatology. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(3):167-78.
137. Omair MA, Alahmadi A, Johnson SR. Safety and effectiveness of mycophenolate in systemic sclerosis. A systematic review. *PLoS One*. 2015;10(5):e0124205.

138. Chen Y, Li Y, Yang S, Li Y, Liang M. Efficacy and safety of mycophenolate mofetil treatment in IgA nephropathy: a systematic review. *BMC Nephrol.* 2014;15:193.
139. Maneiro JR, Lopez-Canoa N, Salgado E, Gomez-Reino JJ. Maintenance therapy of lupus nephritis with mycophenolate or azathioprine: systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford).* 2013;53(5):834-8.
140. Tapia C, Nessel TA, Zito PM. Cyclosporine: StatPearls [Internet]; 2020 [02.06.2021]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482450/>.
141. Shin HS, Grgic I, Chandraker A. Novel Targets of Immunosuppression in Transplantation. *Clin Lab Med.* 2019;39(1):157-69.
142. Ahlmann M, Hempel G. The effect of cyclophosphamide on the immune system: implications for clinical cancer therapy. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2016;78(4):661-71.
143. Jiang Y-P, Zhao X-X, Chen R-R, Xu Z-H, Wen C-P, Yu J. Comparative efficacy and safety of mycophenolate mofetil and cyclophosphamide in the induction treatment of lupus nephritis: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(38):e22328.
144. Liu D, Yang Y, Kuang F, Qing S, Hu B, Yu X. Risk of infection with different immunosuppressive drugs combined with glucocorticoids for the treatment of idiopathic membranous nephropathy: A pairwise and network meta-analysis. *Int Immunopharmacol.* 2019;70:354-61.
145. Choi J, Fenando A. Sulfasalazine: StatPearls [Internet]; 2020 [02.06.2021]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557809/>.
146. Takeno M. Positioning of apremilast in treatment of Behçet's disease. *Mod Rheumatol.* 2020;30(2):219-24.
147. Reed M, Crosbie D. Apremilast in the treatment of psoriatic arthritis: a perspective review. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2017;9(2):45-53.
148. Veeravalli V, Dash RP, Thomas JA, Babu RJ, Madgula LMV, Srinivas NR. Critical Assessment of Pharmacokinetic Drug–Drug Interaction Potential of Tofacitinib, Baricitinib and Upadacitinib, the Three Approved Janus Kinase Inhibitors for Rheumatoid Arthritis Treatment. *Drug Saf.* 2020;43(8):711-25.
149. Biggioggero M, Becciolini A, Crotti C, Agape E, Favalli EG. Upadacitinib and filgotinib: the role of JAK1 selective inhibition in the treatment of rheumatoid arthritis. *Drugs Context.* 2019;8:212595.
150. Wang F, Sun L, Wang S, Davis JM, 3rd, Matteson EL, Murad MH, et al. Efficacy and Safety of Tofacitinib, Baricitinib, and Upadacitinib for Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Mayo Clin Proc.* 2020;95(7):1404-19.
151. Bechman K, Subesinghe S, Norton S, Atzeni F, Galli M, Cope AP, et al. A systematic review and meta-analysis of infection risk with small molecule JAK inhibitors in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2019;58(10):1755-66.
152. Singh JA, Cameron C, Noorbaloochi S, Cullis T, Tucker M, Christensen R, et al. Risk of serious infection in biological treatment of patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2015;386(9990):258-65.
153. Ozen G, Pedro S, England BR, Mehta B, Wolfe F, Michaud K. Risk of Serious Infection in Patients With Rheumatoid Arthritis Treated With Biologic Versus Nonbiologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs. *ACR Open Rheumatol.* 2019;1(7):424-32.
154. Blair HA, Deeks ED. Abatacept: A Review in Rheumatoid Arthritis. *Drugs.* 2017;77(11):1221-33.

155. Simon TA, Askling J, Lacaille D, Franklin J, Wolfe F, Covucci A, et al. Infections requiring hospitalization in the abatacept clinical development program: an epidemiological assessment. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(2):R67.
156. Barmettler S, Ong M-S, Farmer JR, Choi H, Walter J. Association of Immunoglobulin Levels, Infectious Risk, and Mortality With Rituximab and Hypogammaglobulinemia. *JAMA Netw Open*. 2018;1(7):e184169.
157. Henry J, Gottenberg JE, Rouanet S, Pavy S, Sellam J, Tubach F, et al. Doses of rituximab for retreatment in rheumatoid arthritis: influence on maintenance and risk of serious infection. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(3):538-47.
158. Salliot C, Dougados M, Gossec L. Risk of serious infections during rituximab, abatacept and anakinra treatments for rheumatoid arthritis: meta-analyses of randomised placebo-controlled trials. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(1):25-32.
159. Wang Z, Bao H-W, Ji Y. A systematic review and meta-analysis of rituximab combined with methotrexate versus methotrexate alone in the treatment of rheumatoid arthritis. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(8):e19193.
160. Wise LM, Stohl W. The safety of belimumab for the treatment of systemic lupus erythematosus. *Expert Opin Drug Saf*. 2019;18(12):1133-44.
161. Sánchez-Manubens J, Iglesias E, Anton J. Canakinumab for the treatment of hyperimmunoglobulin D syndrome. *Expert Rev Clin Immunol*. 2019;15(3):215-20.
162. Singh JA, Wells GA, Christensen R, Tanjong Ghogomu E, Maxwell L, Macdonald JK, et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;2011(2):CD008794.
163. Raimondo MG, Biggioggero M, Crotti C, Becciolini A, Favalli EG. Profile of sarilumab and its potential in the treatment of rheumatoid arthritis. *Drug Des Devel Ther*. 2017;11:1593-603.
164. Machado SH, Xavier RM. Safety of tocilizumab in the treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Expert Opin Drug Saf*. 2017;16(4):493-500.
165. Bai F, Li GG, Liu Q, Niu X, Li R, Ma H. Short-Term Efficacy and Safety of IL-17, IL-12/23, and IL-23 Inhibitors Brodalumab, Secukinumab, Ixekizumab, Ustekinumab, Guselkumab, Tildrakizumab, and Risankizumab for the Treatment of Moderate to Severe Plaque Psoriasis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Immunol Res*. 2019;2019:2546161.
166. Tracey D, Klareskog L, Sasso EH, Salfeld JG, Tak PP. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: A comprehensive review. *Pharmacol Ther*. 2008;117(2):244-79.
167. Listing J, Strangfeld A, Kary S, Rau R, von Hinueber U, Stoyanova-Scholz M, et al. Infections in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic agents. *Arthritis Rheum*. 2005;52(11):3403-12.
168. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan I, Matteson EL, Montori V. Anti-TNF Antibody Therapy in Rheumatoid Arthritis and the Risk of Serious Infections and Malignancies: Systematic Review and Meta-analysis of Rare Harmful Effects in Randomized Controlled Trials. *JAMA*. 2006;295(19):2275-85.
169. Askling J, Fored CM, Brandt L, Baecklund E, Bertilsson L, Feltelius N, et al. Time-dependent increase in risk of hospitalisation with infection among Swedish RA patients treated with TNF antagonists. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(10):1339-44.
170. Dixon WG, Watson K, Lunt M, Hyrich KL, Silman AJ, Symmons DPM. Rates of serious infection, including site-specific and bacterial intracellular infection, in

- rheumatoid arthritis patients receiving anti-tumor necrosis factor therapy: Results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum.* 2006;54(8):2368-76.
171. Schiff MH, Burmester GR, Kent JD, Pangan AL, Kupper H, Fitzpatrick SB, et al. Safety analyses of adalimumab (HUMIRA) in global clinical trials and US postmarketing surveillance of patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(7):889.
 172. Askling J, Forede CM, Brandt L, Baecklund E, Bertilsson L, Cöster L, et al. Risk and case characteristics of tuberculosis in rheumatoid arthritis associated with tumor necrosis factor antagonists in Sweden. *Arthritis Rheum.* 2005;52(7):1986-92.
 173. Askling J, Forede CM, Geborek P, Jacobsson LTH, van Vollenhoven R, Feltelius N, et al. Swedish registers to examine drug safety and clinical issues in RA. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(6):707-12.
 174. Carmona L, Gómez-Reino JJ, Rodríguez-Valverde V, Montero D, Pascual-Gómez E, Mola EM, et al. Effectiveness of recommendations to prevent reactivation of latent tuberculosis infection in patients treated with tumor necrosis factor antagonists. *Arthritis Rheum.* 2005;52(6):1766-72.
 175. Carmona L, Gómez-Reino JJ. Survival of TNF antagonists in spondylarthritis is better than in rheumatoid arthritis. Data from the Spanish registry BIOBADASER. *Arthritis Res Ther.* 2006;8(3):R72.
 176. Murdaca G, Negrini S, Pellicchio M, Greco M, Schiavi C, Giusti F, et al. Update upon the infection risk in patients receiving TNF alpha inhibitors. *Expert Opin Drug Saf.* 2019;18(3):219-29.
 177. Tenny S, Boktor SW. Incidence: StatPearls [Internet]; 2020 [02.06.2021]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430746/>.
 178. Landratsamt Tübingen. Übersichten über gemeldete COVID-19-infizierte Personen nach Gemeinden aus dem Jahr 2020. 2021 [02.06.2021]. Available from: <https://www.kreis-tuebingen.de/17094149.html>.
 179. Landratsamt Tübingen. Stadt- und Landkreise in Baden-Württemberg - Amtliche Bevölkerungsfortschreibung zum 30.06.2020. 2020 [02.06.2021]. Available from: <https://www.kreis-tuebingen.de/314940.html>.
 180. Statistisches Bundesamt (Destatis). Bevölkerung: Deutschland, Stichtag zum Quartalsende, Geschlecht. 2021 [02.06.2021]. Available from: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/aktuell-quartal.html>.
 181. Aries P, Iking-Konert C. No increased rate of SARS-CoV-2 infection for patients with inflammatory rheumatic diseases compared with the general population in the city of Hamburg (Germany). *Ann Rheum Dis.* 2020:annrheumdis-2020-218400.
 182. Murray K, Quinn S, Turk M, O'Rourke A, Molloy E, O'Neill L, et al. COVID-19 and rheumatic musculoskeletal disease patients: infection rates, attitudes and medication adherence in an Irish population. *Rheumatology (Oxford).* 2020;60(2):902-6.
 183. Pablos JL, Abasolo L, Alvaro-Gracia JM, Blanco FJ, Blanco R, Castrejón I, et al. Prevalence of hospital PCR-confirmed COVID-19 cases in patients with chronic inflammatory and autoimmune rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(9):1170-3.

184. Cordtz R, Lindhardsen J, Soussi BG, Vela J, Uhrenholt L, Westermann R, et al. Incidence and severeness of COVID-19 hospitalisation in patients with inflammatory rheumatic disease: a nationwide cohort study from Denmark. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;[Epub ahead of print].
185. Haberman RH, Castillo R, Chen A, Yan D, Ramirez D, Sekar V, et al. COVID-19 in Patients With Inflammatory Arthritis: A Prospective Study on the Effects of Comorbidities and Disease-Modifying Antirheumatic Drugs on Clinical Outcomes. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(12):1981-9.
186. Freites Nuñez DD, Leon L, Mucientes A, Rodriguez-Rodriguez L, Font Urgelles J, Madrid García A, et al. Risk factors for hospital admissions related to COVID-19 in patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(11):1393-9.
187. Akiyama S, Hamdeh S, Micic D, Sakuraba A. Prevalence and clinical outcomes of COVID-19 in patients with autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2020:annrheumdis-2020-218946.
188. Hyrich KL, Machado PM. Rheumatic disease and COVID-19: epidemiology and outcomes. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;17(2):71-2.
189. 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(7821):430-6.
190. Gianfrancesco M, Hyrich KL, Al-Adely S, Carmona L, Danila MI, Gossec L, et al. Characteristics associated with hospitalisation for COVID-19 in people with rheumatic disease: data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(7):859-66.
191. Pablos JL, Galindo M, Carmona L, Lledó A, Retuerto M, Blanco R, et al. Clinical outcomes of hospitalised patients with COVID-19 and chronic inflammatory and autoimmune rheumatic diseases: a multicentric matched cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(12):1544-9.
192. Strangfeld A, Schäfer M, Gianfrancesco MA, Lawson-Tovey S, Liew JW, Ljung L, et al. Factors associated with COVID-19-related death in people with rheumatic diseases: results from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry. *Ann Rheum Dis*. 2021;80:930-42.
193. D'Silva KM, Serling-Boyd N, Wallwork R, Hsu T, Fu X, Gravallesse EM, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) and rheumatic disease: a comparative cohort study from a US 'hot spot'. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(9):1156-62.
194. Serling-Boyd N, D'Silva KM, Hsu TY, Wallwork R, Fu X, Gravallesse EM, et al. Coronavirus disease 2019 outcomes among patients with rheumatic diseases 6 months into the pandemic. *Ann Rheum Dis*. 2020;80(5):660-6.
195. D'Silva KM, Jorge A, Cohen A, McCormick N, Zhang Y, Wallace ZS, et al. COVID-19 Outcomes in Patients with Systemic Autoimmune Rheumatic Diseases (SARDs) Compared to the General Population: A US Multi-Center Comparative Cohort Study. *Arthritis Rheumatol*. 2020;[Epub ahead of print].
196. Bower H, Frisell T, Di Giuseppe D, Delcoigne B, Ahlenius G-M, Baecklund E, et al. Impact of the COVID-19 pandemic on morbidity and mortality in patients with inflammatory joint diseases and in the general population: a nationwide Swedish cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2021:annrheumdis-2021-219845.

197. Ibáñez S, Martínez O, Valenzuela F, Silva F, Valenzuela O. Hydroxychloroquine and chloroquine in COVID-19: should they be used as standard therapy? *Clin Rheumatol*. 2020;39(8):2461-5.
198. Hong TS, Gonzalez J, Nahass RG, Brunetti L. Impact of Hydroxychloroquine on Mortality in Hospitalized Patients with COVID-19: Systematic Review and Meta-Analysis. *Pharmacy (Basel)*. 2020;8(4):208.
199. Fiolet T, Guihur A, Rebeaud ME, Mulot M, Peiffer-Smadja N, Mahamat-Saleh Y. Effect of hydroxychloroquine with or without azithromycin on the mortality of coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2020;27(1):19-27.
200. Ramiro S, Mostard RLM, Magro-Checa C, van Dongen CMP, Dormans T, Buijs J, et al. Historically controlled comparison of glucocorticoids with or without tocilizumab versus supportive care only in patients with COVID-19-associated cytokine storm syndrome: results of the CHIC study. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(9):1143-51.
201. Moiseev S, Avdeev S, Tao E, Brovko M, Bulanov N, Zykova A, et al. Neither earlier nor late tocilizumab improved outcomes in the intensive care unit patients with COVID-19 in a retrospective cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2020:annrheumdis-2020-219265.
202. Della-Torre E, Campochiaro C, Cavalli G, De Luca G, Napolitano A, La Marca S, et al. Interleukin-6 blockade with sarilumab in severe COVID-19 pneumonia with systemic hyperinflammation: an open-label cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(10):1277-85.
203. Cavalli G, De Luca G, Campochiaro C, Della-Torre E, Ripa M, Canetti D, et al. Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID-19, acute respiratory distress syndrome, and hyperinflammation: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2020;2(6):e325-e31.
204. Navarro-Millán I, Sattui SE, Lakhanpal A, Zisa D, Siegel CH, Crow MK. Use of Anakinra to Prevent Mechanical Ventilation in Severe COVID-19: A Case Series. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(12):1990-7.
205. González-García A, García-Sánchez I, Lopes V, Moreno-Arrones OM, Tortosa-Cabañas M, Elías-Sáenz I, et al. Successful treatment of severe COVID-19 with subcutaneous anakinra as a sole treatment. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(8):2171-3.
206. Rodriguez-Garcia JL, Sanchez-Nievas G, Arevalo-Serrano J, Garcia-Gomez C, Jimenez-Vizuet JM, Martinez-Alfaro E. Baricitinib improves respiratory function in patients treated with corticosteroids for SARS-CoV-2 pneumonia: an observational cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(1):399-407.
207. Jorgensen SCJ, Tse CLY, Burry L, Dresser LD. Baricitinib: A Review of Pharmacology, Safety, and Emerging Clinical Experience in COVID-19. *Pharmacotherapy*. 2020;40(8):843-56.
208. Fragoulis GE, Evangelatos G, Arida A, Bournia V-K, Fragiadaki K, Karamanakis A, et al. Treatment adherence of patients with systemic rheumatic diseases in COVID-19 pandemic. *Ann Rheum Dis*. 2020:annrheumdis-2020-21793 [Epub ahead of print].
209. Pineda-Sic RA, Galarza-Delgado DA, Serna-Peña G, Castillo-Torres SA, Flores-Alvarado DE, Esquivel-Valerio JA, et al. Treatment adherence behaviours in

rheumatic diseases during COVID-19 pandemic: a Latin American experience. *Ann Rheum Dis.* 2021;80:e85.

210. Au K, Reed G, Curtis JR, Kremer JM, Greenberg JD, Strand V, et al. High disease activity is associated with an increased risk of infection in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:785-91.

7 Erklärung zum Eigenanteil

Die „Tübinger COVID-19 Rheuma Befragung“ wurde in der Medizinischen Klinik Tübingen (Innere Medizin II: Hämatologie, Onkologie, klinische Immunologie und Rheumatologie) unter Betreuung von Herrn Professor Dr. Jörg Henes durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte durch Herrn Professor Dr. Jörg Henes.

Die Rekrutierung der Patienten erfolgte in Zusammenarbeit mit den Mitarbeitern der rheumatologischen Ambulanz. Die Datenerhebung mittels Fragebogen erfolgte durch mich.

Die statistische Auswertung erfolgte, nach Beratung durch das Institut für Biometrie, durch mich.

Ich versichere, das Manuskript selbstständig und unter Anleitung durch Herr Professor Dr. Jörg Henes verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den

8 Danksagung

Besonderer Dank gebührt Herrn Professor Dr. Jörg Henes, welcher mich hervorragend betreut und angeleitet hat, mir bei Fragen jeglicher Art immer zur Verfügung stand und mir auf diese Weise außerordentlich bei meiner ersten wissenschaftlichen Arbeit geholfen hat.

Auch gilt mein Dank allen Patienten, die an der Studie teilgenommen haben sowie dem Personal der rheumatologischen Ambulanz für die Hilfe bei der Rekrutierung dieser Patienten.

Von ganzem Herzen möchte ich mich bei meiner Freundin bedanken, für die stetige und wertvolle Unterstützung, die ich erfahren durfte.

Ich danke Frau Antje Dahm und Herrn Matthias Wedl für das Korrekturlesen meines Manuskriptes.

Vielen Dank an alle direkt oder indirekt Beteiligten, die mir diese Dissertation ermöglicht haben.

9 Appendix: Fragebogen

Tübinger COVID-19 Rheuma Befragung - Tü-CORA

War jemand in Ihrer engsten Familie (gleicher Haushalt) an COVID-19 erkrankt oder hatte einen positiven Rachenabstrich auf SARS-Cov2?

- Ja
- Nein

Hatten Sie sonst wissentlich Kontakt zu einem COVID-19 Erkrankten?

- Ja
- Nein

Hatten Sie während der Hochphase Februar – Mai 2020 selbst Symptome welche passend zu einer COVID-19 Erkrankungen wären?

- Nein
- Ja
 - Fieber
 - Trockener Husten
 - Muskelschmerzen oder Gelenkschmerzen
 - Verlust Geruch/Geschmack
 - Durchfall
 - Kurzatmigkeit
 - Anderes: _____

Wurde bei Ihnen SARS-Cov2 nachgewiesen?

- Ja
- Nein

Datum der Diagnose COVID-19: ____ ____ _____

Wurde das Virus in einem Rachenabstrich nachgewiesen?

- Ja
- Nein

Warum hatte man den Abstrich gemacht?

- Symptome passend zu COVID-19
- Kontakt zu COVID Patient

Zählen Sie sich selbst zu einem Risikopatienten im Falle einer COVID-19 Erkrankung?

- Nein
- Ja , aufgrund
 - Alter
 - Rheumaerkrankung
 - Rheumamedikation
 - Begleiterkrankungen (Diabetes, Bluthochdruck, Übergewicht)
 - Raucher
 - Sonstiges: _____

Wie ist ihre aktuelle Körpergröße (in Zentimetern) und ihr Körpergewicht (in Kilogramm)?

- Körpergröße: _____ cm
- Körpergewicht: _____ kg

Haben Sie Angst vor einer Infektion mit COVID 19?

- Ja, sehr große Angst
- Ja, große Angst
- Nicht mehr als sonst auch
- Wenig Angst
- Gar keine Angst

Hatten Sie aus Angst vor einer Infektion mit SARS CoV2 selbstständig Ihre Rheumamedikation verändert?

- Ja, ich habe Medikamente reduziert; wenn ja welches: _____
- Ja, ich habe Medikamente gar nicht eingenommen, wenn ja welche?

- Nein, ich habe alles weiter genommen
- Andere eigenständige Maßnahmen:

Haben Sie die von uns empfohlenen Routine-Laborkontrollen beim Hausarzt in den letzten Monaten regelmäßig wahrgenommen?

- Ja
- Nein, wenn Nein, warum:
 - Ich hatte Angst mich in der Hausarztpraxis anzustecken
 - Ich habe keinen Termin bei meinem Hausarzt bekommen
 - Andere Gründe: _____

Wie streng haben Sie die Abstandregeln befolgt?

- Sehr streng
- Streng
- Weniger streng
- Gar nicht

Tagen Sie außerhalb der Wohnung auch in Bereichen ohne Mundschutzpflicht einen Mund-Nasen-Schutz?

- Ja
- Nein

Was entspricht am ehesten Ihrem höchsten Bildungsabschluss?

- Ich habe die Schule nie besucht oder ohne Abschluss verlassen
- Hauptschule, Realschule oder abgeschlossene Lehre
- Allgemeine Hochschulreife/ Abitur oder Fachhochschulreife
- Abschluss einer Fachhochschule, Techniker- oder Meisterschule
- Hochschulabschluss (Magister, Diplom, Staatsexamen)

Rauchen Sie aktuell/hatten während der Corona Pandemie geraucht?

- Ja
- Nein

Die weiteren Fragen nur ausfüllen wenn Sie an COVID-19 selbst erkrankt waren:

Wie äußerte sich die Infektion bei Ihnen? (alles ankreuzen was auftrat)

- Keine Symptome
- Fieber
- Trockener Husten
- Krankheitsgefühl
- Muskelschmerzen oder Gelenkschmerzen
- Schnupfen
- Verlust Geruch/Geschmack
- Durchfall
- Kurzatmigkeit
- Anderes: _____

Wurden Sie stationär wegen COVID 19 behandelt?

- Ja
- Nein

Waren Sie auf einer Intensivstation?

- Ja
- Nein

Hat man ein Röntgenbild der Lunge gemacht?

- Ja
- Nein

Wurde ein CT der Lunge gemacht?

- Ja
- Nein

Zeit zwischen Auftreten der Symptome und der stationären Aufnahme: _____ Tage

Haben Sie Medikamente zur Behandlung von COVID-19 bekommen?

- Nein
- Ja:
 - Antibiotika
 - Hydroxychloroquin
 - Chloroquin
 - Tocilizumab
 - Anakinra

Haben Sie heute noch Beschwerden von der Infektion?

- Nein
- Atembeschwerden
- Leistungsminderung
- Konzentrationsstörungen

Hatten Sie einen Schub Ihrer Rheumaerkrankung im Rahmen der Infektion?

- Ja
- Nein

Vielen Dank für Ihre Mitarbeit!