

Epidemiologischer Steckbrief zu SARS-CoV-2 und COVID-19

Stand: 9.2.2021

1. Erreger
2. Übertragungswege
3. Übertragung durch asymptomatische, präsymptomatische und symptomatische Infizierte
4. Reproduktionszahl
5. Inkubationszeit und serielles Intervall
6. Manifestationsindex
7. Diagnostik
8. Demografische Faktoren, Symptome und Krankheitsverlauf
9. Manifestationen, Komplikationen und Langzeitfolgen
10. Dauer der Ansteckungsfähigkeit (Kontagiosität)
11. Zeitintervalle bei der Behandlung
12. Angaben zu hospitalisierten COVID-19-Erkrankten
13. Fall-Verstorbenen-Anteil, Letalität
14. Therapie
15. Risikogruppen für schwere Verläufe
16. Kinder und Jugendliche
17. Immunität
18. Impfung
19. Besondere Aspekte

Literatur

Änderungen gegenüber der Version vom 25.1.2021:

Folgende Kapitel und Themen wurden angepasst:

14. Therapie

17. Immunität

19. besondere Aspekte (Tenazität)

Der Steckbrief beleuchtet wesentliche epidemiologische und Public Health-relevante Aspekte von COVID-19 und dem Erreger SARS-CoV-2. Er basiert auf der laufenden Sichtung der wissenschaftlichen Literatur, inklusive der methodischen Bewertung der entsprechenden Quellen. Der Steckbrief dient damit als orientierende Literatur-Zusammenfassung, kann aber nicht für jeden Gliederungspunkt die Detailtiefe einer systematischen Übersichtsarbeit darstellen. Für weiterführende Informationen zu spezifischen Fragestellungen verweisen wir auch auf die entsprechenden medizinischen Fachgesellschaften. Einige der referenzierten Veröffentlichungen sind bisher nur als Vorab-Publikation („preprint“) verfügbar. Das heißt, sie wurden zwar schon der (Fach-) Öffentlichkeit zur Verfügung gestellt, wurden aber noch nicht in einem Peer Review-Verfahren begutachtet. Da sich die Datenlage sehr rasch erweitert, kann nicht ausgeschlossen werden, dass Publikationen in der aktuellen Version des Steckbriefs noch nicht berücksichtigt wurden. Auch ist es möglich, dass einzelne Quellen von anderen Personen anders bewertet werden. Dieser Erregersteckbrief ist ein „dynamisches Dokument“, d. h. es werden laufend Erweiterungen, Präzisierungen und Kürzungen vorgenommen. Anmerkungen oder Ergänzungsvorschläge sind daher willkommen. Der Steckbrief erscheint im zweiwöchentlichen Rhythmus zu dem jeweils angegebenen Stand.

Tabelle 1: Wesentliche Parameter zu COVID-19 im Überblick. Lageabhängige Parameter wie z. B. Altersmedian und Fall-Verstorbenen-Anteil sind dem Lagebericht zu entnehmen

Parameter	Wert
Hauptübertragungsweg	Tröpfchen/Aerosole
Häufige Symptome	Husten, Fieber, Schnupfen, Störung des Geruchs- und/oder Geschmackssinns, Pneumonie
Risikogruppen	insbesondere Ältere, Vorerkrankte
Basisreproduktionszahl R_0 (Median)	2,8–3,8
Inkubationszeit (Median)	5–6 Tage
Manifestationsindex	55–85 %
Dauer des Krankenhausaufenthaltes (Median)	8-10 Tage
Medikamentöse Behandlung	Remdesivir, Dexamethason
Impfung	verfügbar

1. Erreger

SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2) ist ein neues Beta-Coronavirus, das Anfang 2020 als Auslöser von COVID-19 identifiziert wurde. Zu den Beta-Coronaviren gehören u.a. auch SARS-CoV und MERS-CoV.

Coronaviren sind unter Säugetieren und Vögeln weit verbreitet. Sie verursachen beim Menschen vorwiegend milde Erkältungskrankheiten, können aber mitunter schwere Lungenentzündungen hervorrufen. SARS-CoV-2 verwendet das Enzym ACE-2 als Rezeptor, um in die Wirtszellen zu gelangen. Eine hohe ACE-2-Dichte besteht im Atemwegstrakt, sowie im Darm, in Gefäßzellen, in der Niere, im Herzmuskel und in anderen Organen.

Weiterführende Informationen zu den Erregereigenschaften finden sich in Abschnitt 19 „Besondere Aspekte“ unter „Tenazität und Inaktivierung des Virus“ sowie im Dokument **Virologische Basisdaten sowie Virusvarianten** des Robert Koch-Instituts.

Neuartige Virusvarianten

Seit Mitte Dezember 2020 wird aus dem Vereinigten Königreich (VK) über die zunehmende Verbreitung der SARS-CoV-2 Linie B.1.1.7 (VOC 202012/01; VOC: variant of concern) berichtet, die sich durch eine ungewöhnlich hohe Zahl an Mutationen insbesondere im viralen S-Protein auszeichnet (1, 2). Man geht mittlerweile davon aus, dass diese Variante erhöhte Übertragbarkeit aufweist, die in einer höheren Reproduktionszahl resultiert (3-6). Experimentelle Studien zur weiteren Bestätigung der erhöhten Übertragbarkeit dieser Variante sind im Gange, aber von Natur aus zeitintensiv. Derzeit gibt es keinen Anhalt für erhöhten klinischen Schweregrad einer Infektion mit der B.1.1.7 Variante. Erste laborexperimentelle Untersuchungen deuten darauf hin, dass die derzeit in Deutschland zugelassenen Impfstoffe gegen Viren der Linie B1.1.7 wirksam sind (7).

Ebenfalls im Dezember 2020 wurde erstmals vom vermehrten Auftreten einer SARS-CoV-2 Variante in Südafrika berichtet, die acht Aminosäureaustausche im S-Protein aufweist. Diese Variante, 501Y.V2, gehört zur Linie B.1.351. Auch diese Variante hat andere Varianten verdrängt, so dass erhöhte Transmissibilität denkbar ist (8). In vitro experimentelle (s.u.) Untersuchungen deuten darauf hin, dass zumindest zwei der kennzeichnenden Aminosäureänderungen (K417N und E484K) die Wirksamkeit bestimmter neutralisierender Antikörper verringern. In praxi kann dies bedeuten, dass eine Komponente der Immunantwort gegen Viren weniger wirksam ist, die diese Änderung aufweisen. Das allein bedeutet nicht, dass derartige Viren impfesistent sind, denn die Immunantwort besteht aus mehreren Komponenten (9-12).

Ebenfalls unter Beobachtung steht die kürzlich aus Brasilien berichtete Virusvariante B.1.1.28.P1 (auch: 501Y.V3) mit 10 Änderungen im S-Protein, von denen einige mit den o.g. S-Protein- Mutationen der 501Y.V2 Variante nahezu übereinstimmen (K417T, E484K, N501Y) (9, 11, 12).

Die Wirksamkeit von Impfstoffen bezüglich der drei genannten Varianten wird aktuell geprüft.

Weiterführende Informationen zu den Virusvarianten B1.1.7 und B.1.351 finden sich im Online-Dokument [Virologische Basisdaten sowie Virusvarianten](#).

2. Übertragungswege

In der Allgemeinbevölkerung (gesellschaftlicher Umgang)

Der Hauptübertragungsweg für SARS-CoV-2 ist die respiratorische Aufnahme virushaltiger Partikel, die beim Atmen, Husten, Sprechen, Singen und Niesen entstehen (13, 14). Je nach Partikelgröße bzw. den physikalischen Eigenschaften unterscheidet man zwischen den größeren Tröpfchen und kleineren Aerosolen, wobei der Übergang zwischen beiden Formen fließend ist. Während insbesondere größere respiratorische Partikel schnell zu Boden sinken, können Aerosole auch über längere Zeit in der Luft schweben und sich in geschlossenen Räumen verteilen. Ob und wie schnell die Tröpfchen und Aerosole absinken oder in der Luft schweben bleiben, ist neben der Größe der Partikel von einer Vielzahl weiterer Faktoren, u. a. der Temperatur und der Luftfeuchtigkeit, abhängig (14).

Beim Atmen und Sprechen, aber noch stärker beim Schreien und Singen, werden Aerosole ausgeschieden (15-24); beim Husten und Niesen entstehen zusätzlich deutlich vermehrt größere Partikel (25-27). Neben der steigenden Lautstärke können auch individuelle Unterschiede zu einer verstärkten Freisetzung beitragen (16). Grundsätzlich ist die Wahrscheinlichkeit einer Exposition gegenüber infektiösen Partikeln jeglicher Größe im Umkreis von 1-2 m um eine infizierte Person herum erhöht (28). Eine Maske (Mund-Nasen-Schutz oder Mund-Nasen-Bedeckung) kann das Risiko einer Übertragung durch Partikel jeglicher Größe im unmittelbaren Umfeld um eine infizierte Person reduzieren.

Bei längerem Aufenthalt in kleinen, schlecht oder nicht belüfteten Räumen kann sich die Wahrscheinlichkeit einer Übertragung durch Aerosole auch über eine größere Distanz als 1,5 m erhöhen, insbesondere dann, wenn eine infektiöse Person besonders viele kleine Partikel (Aerosole) ausstößt, sich längere Zeit in dem Raum aufhält und exponierte Personen besonders tief oder häufig einatmen. Durch die Anreicherung und Verteilung der Aerosole im Raum ist das Einhalten des Mindestabstandes zur Infektionsprävention ggf. nicht mehr ausreichend. Ein Beispiel dafür ist das gemeinsame Singen in geschlossenen Räumen über einen längeren Zeitraum, wo es z. T. zu hohen Infektionsraten kam, die sonst nur selten beobachtet werden (29, 30). Auch schwere körperliche Arbeit bei mangelnder Lüftung hat, beispielsweise in fleischverarbeitenden Betrieben, zu hohen Infektionsraten geführt (31). Ein effektiver Luftaustausch kann die Aerosolkonzentration in einem Raum vermindern (32). Übertragungen im Außenbereich kommen insgesamt selten vor (33). Bei Wahrung des Mindestabstandes ist die Übertragungswahrscheinlichkeit im Außenbereich aufgrund der Luftbewegung sehr gering.

Kontaktübertragung

Eine Übertragung durch kontaminierte Oberflächen ist insbesondere in der unmittelbaren Umgebung der infektiösen Person nicht auszuschließen (34), da vermehrungsfähige SARS-CoV-2-Viren unter Laborbedingungen auf Flächen einige Zeit infektiös bleiben können (35, 36) (siehe unter Abschnitt 19 „Tenazität und Inaktivierung des Virus“). Bei COVID-19-Patienten wurden auch PCR-positive Stuhlproben (37-39) identifiziert. Für eine Ansteckung über Stuhl müssen Viren jedoch vermehrungsfähig sein. Dies wurde in Studien bisher nur selten gezeigt (40, 41).

Konjunktiven als Eintrittspforte

In drei (von 63 untersuchten) Patienten mit COVID-19-Pneumonie waren Konjunktivalproben PCR-positiv (42). Dies ist jedoch kein Beleg, dass Konjunktiven als Eintrittspforte fungieren können.

Übertragungen durch Nahrungsmittel

Nach jetzigem Wissensstand sind bislang keine Übertragungen durch den Verzehr kontaminierter Nahrungsmittel nachgewiesen. Weitere Informationen dazu finden Sie auf den Seiten des Bundesinstituts für Risikobewertung.

Vertikale Übertragung von der (erkrankten) Mutter auf ihr Kind (vor und während der Geburt sowie über die Muttermilch)

Nur wenige Studien haben diese Fragestellung untersucht (37, 43-52). Bislang sind nur einzelne Erkrankungsfälle als mögliche (50, 51, 53) und einmal als bestätigte (54) Folge einer Infektion im Mutterleib beschrieben. Eine Studie aus Texas beobachtete eine Infektionsrate bei Neugeborenen SARS-CoV-2-positiver Mütter von 3% (53). Meist zeigen Kinder SARS-CoV-2-positiver Mütter nach der Geburt keine Krankheitszeichen (48, 52, 53, 55).

In Muttermilch gelang in einigen Fällen der Nachweis von Virus RNA (52). Eine erfolgreiche Virusanzucht aus Muttermilch ist bislang nicht beschrieben, daher ist nicht abschließend geklärt, ob SARS-CoV-2 durch Muttermilch übertragbar ist. Übereinstimmend mit der WHO (56) sprechen sich auch die deutschen Fachgesellschaften für das Stillen unter Einhaltung adäquater Hygienemaßnahmen aus (57).

Medizinischer Sektor

Im medizinischen Sektor sind alle potenziellen Übertragungswege von Bedeutung und müssen durch entsprechende Maßnahmen verhindert werden. Ein Hochrisikosetting sind Aerosol-produzierende Vorgänge, wie z. B. Intubation, Bronchoskopie oder bestimmte zahnärztliche Prozeduren. Zur Verhinderung einer Übertragung werden bei diesen Tätigkeiten spezielle Atemschutzmasken durch die betroffenen Berufsgruppen getragen.

3. Übertragung durch asymptomatische, präsymptomatische und symptomatische Infizierte

Generell wird unterschieden, ob eine ansteckende Person zum Zeitpunkt der Übertragung bereits erkrankt (symptomatisch) war, ob sie noch keine Symptome entwickelt hatte (präsymptomatisches Stadium) oder ob sie auch später nie symptomatisch wurde (asymptomatische Infektion). Eine große Bedeutung haben die Übertragungen von infektiösen Personen, wenn sie bereits Krankheitszeichen (Symptome) entwickelt haben (58, 59). Dabei können diese Symptome relativ subtil sein, wie z. B. Kopf- und Halsschmerzen. Eine solche Phase mit leichteren Symptomen kann einer späteren Phase mit „typischeren“ Symptomen, wie z. B. Fieber oder Husten, um ein oder zwei Tage vorausgehen (60). „Typischere“ Symptome können aber auch ausbleiben.

Darüber hinaus steckt sich ein relevanter Anteil von Personen bei infektiösen Personen innerhalb von 1-2 Tagen vor deren Symptombeginn an (58, 61). Wie groß dieser Anteil ist, kann nicht genau beziffert werden, da in vielen der Studien der „Symptombeginn“ nicht oder nicht gut definiert wurde.

Die Dauer von der Ansteckung (Infektion) bis zum Beginn der eigenen Ansteckungsfähigkeit (Infektiosität) ist genauso variabel wie die Inkubationszeit. Aus Einzelbeobachtungen lässt sich jedoch schließen, dass auch sehr kurze Intervalle bis zum Beginn der Ansteckungsfähigkeit möglich sind, d. h. eine Ansteckung anderer Personen am Tag nach der eigenen Infektion, möglicherweise sogar am selben Tag (60).

Schließlich gibt es vermutlich auch Ansteckungen durch Personen, die zwar infiziert und infektiös waren, aber gar nicht erkrankten (asymptomatische Übertragung). Diese Ansteckungen spielen vermutlich jedoch eine untergeordnete Rolle (62).

Zur Verminderung des Übertragungsrisikos sind in allen drei Konstellationen die schnelle Isolierung von positiv getesteten Personen, die Identifikation und die frühzeitige Quarantäne enger Kontaktpersonen wirksam. Das Abstandhalten zu anderen Personen, das Einhalten von Hygieneregeln, das Tragen von (Alltags-) Masken sowie Lüften (AHA + L-Regel) sind Maßnahmen, die insbesondere auch die Übertragung von (noch) nicht erkannten Infektionen verhindern.

4. Reproduktionszahl

Die Basisreproduktionszahl R_0 gibt an, wie viele Personen von einer infizierten Person durchschnittlich angesteckt werden, vorausgesetzt, dass in der Bevölkerung keine Immunität besteht und keine infektionspräventiven Maßnahmen ergriffen wurden. Eine Infektion breitet sich langfristig nur dann aus, wenn ihr R_0 über 1 liegt. Für die Basisreproduktionszahl von SARS-CoV-2 wurde in mehreren systematischen Reviews (48-50) ein mittlerer Wert (Median) von 2,8 bis 3,8 ermittelt, es wurden aber auch kleinere und größere Werte geschätzt. Neue Virusvarianten weisen wahrscheinlich eine höhere Übertragbarkeit auf (siehe hierzu Abschnitt „neue Virusvarianten“).

In Studien zu Pandemiebeginn kann es zu einer Überschätzung des Wertes gekommen sein, da sich die Infektion zu Beginn meist v.a. unter Personen ausbreitet, die überdurchschnittlich viele Kontakte haben.

R_0 ist eine Größe, die für eine bestimmte Bevölkerung zu einem bestimmten Zeitpunkt spezifisch ist, es kann somit kein allgemeingültiger Wert angegeben werden. Sie kann verstanden werden als das Produkt aus der durchschnittlichen Zahl der Kontakte mit anderen Personen pro Zeiteinheit, der Übertragungswahrscheinlichkeit und der Dauer der Infektiosität. Daraus leiten sich direkt infektionspräventive Maßnahmen ab. Die Reduktion von Kontaktpersonen, die Isolation Erkrankter und die Quarantäne von engen Kontaktpersonen wirkt auf die Zahl der Kontakte pro Zeiteinheit. Die Übertragungswahrscheinlichkeit wird durch das Tragen von Masken, durch Abstand halten oder das Lüften vermindert. Auch eine zunehmende Immunisierung (infolge von durchgemachten Infektionen oder Impfung) wirkt mindernd auf R , weil dadurch die effektive Anzahl an suszeptiblen Kontaktpersonen sinkt. Den aus ergriffenen Maßnahmen bzw. einer zunehmenden Immunisierung resultierenden Wert nennt man effektive Reproduktionszahl (R_{eff}). Bei niedriger Neuerkrankungsrate kann die Reproduktionszahl durch einzelne Ausbruchsgeschehen stark beeinflusst werden und ist dann weniger aussagekräftig. In diesem Fall ist ein Wert über die gepoolten Daten aus mehreren Tagen weniger für Ausreißer anfällig. Die Reproduktionszahl ist eine von mehreren Maßzahlen, die Auskunft darüber geben, wie gut eine Infektionskrankheit kontrolliert werden kann.

5. Inkubationszeit und serielles Intervall

Die Inkubationszeit gibt die Zeit von der Ansteckung bis zum Beginn der Erkrankung an. Die mittlere Inkubationszeit (Median) wird in den meisten Studien mit 5-6 Tagen angegeben. In verschiedenen Studien wurde berechnet, zu welchem Zeitpunkt 95% der Infizierten Symptome entwickelt hatten, dabei lag das 95. Perzentil der Inkubationszeit bei 10-14 Tagen (63-69).

Das serielle Intervall definiert das durchschnittliche Intervall vom Beginn der Erkrankung eines ansteckenden Falles bis zum Erkrankungsbeginn eines von diesem angesteckten Falles. Das serielle Intervall ist bei vielen Infektionskrankheiten länger als die Inkubationszeit, weil die Ansteckung oft erst dann erfolgt, wenn ein Fall symptomatisch geworden ist. Letzteres scheint auf SARS-CoV-2-Infektionen nicht zuzutreffen (70), was auch Studien zu asymptomatischen Übertragungen belegen (siehe oben). Das Robert Koch-Institut schätzt das serielle Intervall für SARS-CoV-2 im Median auf vier Tage (Interquartilsabstand: 3–5 Tage), was durch verschiedene Studien gestützt wird (60,

61, 71, 72). Prinzipiell ist das serielle Intervall jedoch keine stabile Eigenschaft eines Erregers, sondern hängt (wie die Reproduktionszahl, s. Abschnitt 4) ebenso von den Eigenschaften der Gesellschaft ab, in der sich ein Virus verbreitet.

6. Manifestationsindex

Der Manifestationsindex beschreibt den Anteil der Infizierten, die auch tatsächlich erkrankt sind. In der Literatur wird von unterschiedlichen Manifestationsindizes berichtet. Das hängt u. a. damit zusammen, dass Untersuchungssituationen in unterschiedlichen Settings sowie die untersuchten Populationen stark differieren. So könnten beispielsweise jüngere Personen ohne Vorerkrankungen nur einmal untersucht worden sein, und das u. U. auch nur während einer frühen Phase der Infektion und ohne Kenntnis darüber, ob sich im weiteren Verlauf noch Symptome entwickelten. Manifestationsindizes werden in verschiedenen Übersichtsarbeiten auf 55-85% geschätzt (62, 73, 74).

7. Diagnostik

Die Infektion mit dem SARS-CoV-2 präsentiert sich mit einem breiten aber unspezifischen Symptomspektrum (siehe 9. „Manifestationen, Komplikationen und Folgeerkrankungen“), sodass die virologische Diagnostik die tragende Säule im Rahmen der Erkennung der Infektion, des Meldewesens und der Steuerung von Maßnahmen ist. Umfassende Informationen zur Indikation und Durchführung der Tests sowie zur Bewertung der Ergebnisse finden sich in den „Hinweisen zur Testung von Patienten auf Infektion mit dem neuartigen Coronavirus SARS-CoV-2“. In der Rubrik "Diagnostik und Teststrategie" (unter www.rki.de/covid-19) finden sich ferner hilfreiche Informationen zur Zahl der durchgeführten Tests und zur Nationalen Teststrategie.

Siehe auch die FAQs des RKI zur Diagnostik.

8. Demografische Faktoren, Symptome und Krankheitsverlauf

Frauen und Männer sind von einer SARS-CoV-2-Infektion etwa gleich häufig betroffen. Männer erkranken jedoch häufiger schwer und sterben laut einer Übersichtsarbeit doppelt so häufig wie Frauen (75, 76).

Zu den im deutschen Meldesystem am häufigsten erfassten Symptomen zählen Husten, Fieber, Schnupfen, sowie Geruchs- und Geschmacksverlust (s. Tab. 2). Der Krankheitsverlauf variiert in Symptomatik und Schwere, es können symptomlose Infektionen bis hin zu schweren Pneumonien mit Lungenversagen und Tod auftreten. Insgesamt sind 2,6% aller Personen, für die bestätigte SARS-CoV-2-Infektionen in Deutschland übermittelt wurden, im Zusammenhang mit einer COVID-19-Erkrankung verstorben.

An Besonderheiten in der Schwangerschaft zeigen die bisherigen Studien, dass Schwangere vergleichsweise seltener Symptome entwickeln (53, 55, 77-79). Eine begrenzte Zahl an Studien zeigt, dass die Wahrscheinlichkeit für einen schweren Verlauf mit Aufnahme auf eine Intensivstation und für eine invasive Beatmung möglicherweise höher ist (55). Für symptomatische Schwangere sehen die Autoren einer US-amerikanischen Studie dies für ihr Patientenkontext im Vergleich zu nicht-schwangeren COVID-19-Patientinnen bestätigt (80). Eine monozentrische Kohortenstudie aus Texas betrachtete alle auf SARS-CoV-2 getesteten Schwangeren, einschließlich ambulant getesteter und asymptomatisch Infizierter. Infizierte und nicht-infizierte Schwangere unterschieden sich hier nicht hinsichtlich mütterlichem oder kindlichem Outcome und die Rate an schwereren COVID-19-Verläufen von 5% entsprach der in der Allgemeinbevölkerung erwarteten. Eine Hospitalisierung erfolgte i.d.R. aus geburtshilflicher Indikation und nur in 6% wegen COVID-19 (53). Auch erste Auswertungen der Daten des CRONOS-Registers legen bei den untersuchten Schwangeren in Deutschland einen überwiegend

günstigen Verlauf einer Infektion mit SARS-CoV-2 nahe (79). Bei der Bewertung des relativen Risikos Schwangerer ist zu beachten, dass das Risiko für schwerere Krankheitsverläufe für Frauen im gebärfähigen Alter grundsätzlich gering ist. Die Mortalität ist insgesamt sehr gering, insbesondere die bekannten Risikofaktoren (s. auch Abschnitt 15) erhöhen jedoch auch bei Schwangeren das Risiko für einen schwereren Verlauf und das Risiko nimmt mit steigendem maternalen Alter zu (55).

Weitere Informationen und Stellungnahmen zu SARS-CoV-2/COVID-19 und Schwangerschaft, Geburt und Wochenbett wurden von den Fachgesellschaften zusammengestellt (57).

Tabelle 2: Erfasste Symptome für COVID-19-Fälle in Deutschland (Meldedaten)

Husten	40 %
Fieber	27 %
Schnupfen	28 %
Störung des Geruchs- und/oder Geschmackssinns*	22 %
Pneumonie	1,0 %

Weitere Symptome:
Halsschmerzen, Atemnot, Kopf- und Gliederschmerzen, Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust, Übelkeit, Bauchschmerzen, Erbrechen, Durchfall, Konjunktivitis, Hautausschlag, Lymphknotenschwellung, Apathie, Somnolenz.

* In Deutschland werden seit der 17. KW für die COVID-19-Fälle Geruchs- und Geschmacksverlust als Symptome erfasst. In vielen internationalen Studien wurde bei über der Hälfte der Probanden ein Geruchs- und/oder Geschmacksverlust beschrieben (81-83). Diese deutlich höhere Prävalenz resultiert vermutlich aus der intensiveren Ermittlung solcher Symptome unter Studienbedingungen im Vergleich zu den im Meldewesen übermittelten Angaben.

9. Manifestationen, Komplikationen und Langzeitfolgen

COVID-19 kann sich in vielfältiger Weise und nicht nur in der Lunge, sondern auch in anderen Organsystemen manifestieren. Die Manifestationsorte sind u. a. von der Dichte der ACE-2 Rezeptoren in den Geweben abhängig, die dem Virus den Eintritt in die Zelle ermöglichen. Neben direkten zytopathischen (zellverändernden) Effekten werden überschießende Immunreaktionen sowie Durchblutungsstörungen in Folge einer Hyperkoagulabilität beobachtet (84, 85).

Pulmonale Erkrankungen

SARS-CoV-2 verursacht sehr häufig Atemwegsinfektionen. Meist in der zweiten Krankheitswoche kann sich eine Pneumonie entwickeln, die in ein beatmungspflichtiges ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrome) fortschreiten kann, das u. U. eine Sauerstoffaufsättigung des Blutes außerhalb des Körpers (ECMO) erforderlich macht (86-88).

Neurologische Symptome und Erkrankungen

Als neurologische Symptome werden Kopfschmerzen, Schwindel, Verwirrtheit und andere Beeinträchtigungen beschrieben, die neuroinvasive Eigenschaften des Virus vermuten lassen (89-93). Dazu zählen auch neuropsychiatrische Symptome bzw. Krankheitsbilder (94, 95) sowie einzelne Fälle möglicherweise SARS-CoV-2-assoziiertes akuter nekrotisierender hämorrhagischer Enzephalopathie (96) und Meningitis (97). Darüber hinaus sind Fälle eines Guillain-Barré- und Miller-Fisher-Syndroms beschrieben worden (98).

Gastrointestinale Symptome

Eine SARS-CoV-2-Infektion kann mit gastrointestinalen Symptomen (Übelkeit, Appetitlosigkeit, Erbrechen, abdominelle Schmerzen, Durchfälle) und Leberfunktionsstörungen einhergehen (99, 100).

Herz-Kreislauf-Symptome und Erkrankungen

Eine kardiale Beteiligung ließ sich anhand erhöhter Herzenzyme bzw. Troponin bei einem Teil der Patienten nachweisen, darunter auch Kinder und Patienten mit mildem oder moderatem Verlauf (101-104). Insbesondere bei schweren Infektionen der Atemwege erleidet eine Reihe von Patienten kardiovaskuläre Erkrankungen,

einschließlich Myokardschädigungen, Myokarditis, akutem Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen und venösen thromboembolischen Ereignissen (105, 106). Die pathologisch erhöhte Blutgerinnung geht bei schweren COVID-19-Verläufen mit einem erhöhten Risiko für Thromboembolien, u. a. in den unteren Extremitäten, sowie Lungenarterien- und zerebrovaskulären Embolien und möglichen Folgeschäden einher (107-110).

Nierenerkrankungen

Insbesondere bei schwer erkrankten beatmungspflichtigen COVID-19-Patienten wird das Auftreten von akutem, u. U. dialysepflichtigem, Nierenversagen beobachtet (38, 86, 111-118).

Dermatologische Manifestationen

Es ist eine relativ große Bandbreite an dermatologischen Manifestationen beschrieben, die jedoch insgesamt selten sind (0,2-1,2%) (38). Dazu zählen juckende, morbilliforme Ausschläge, Papeln, Rötungen und ein Nesselsucht-ähnliches Erscheinungsbild sowie Hautbläschen und Frostbeulen-ähnliche Hautläsionen. In seltenen Fällen sind schwere Durchblutungsstörungen in den Akren bis hin zum Gangrän beschrieben (119-127). Das Auftreten dieser Hautmanifestationen wird sowohl am Anfang des Krankheitsverlaufs (noch vor anderen bekannten Symptomen) als auch im späteren Erkrankungsverlauf beobachtet.

PIMS

Siehe Abschnitt 16 unter „Komplikationen“.

Hyperinflammationssyndrom

Einige Patienten mit schwerer SARS-CoV-2-Infektion entwickeln 8-15 Tage nach Erkrankungsbeginn eine Verschlechterung im Sinne eines Hyperinflammationssyndroms, in dessen Folge es zu Multiorganversagen kommen kann, das mit einer hohen Mortalität assoziiert ist. Weitere Informationen hierzu finden Sie hier.

Ko-Infektionen

Insbesondere schwer erkrankte COVID-19-Patienten können unter weiteren Infektionen leiden (86, 103, 111, 128-132). Zu den nachgewiesenen Erregern zählen u. a. *Mycoplasma pneumoniae*, *Candida albicans* und *Aspergillus* spp. Zudem wurden in einigen Fällen Superinfektionen mit multiresistenten Bakterien (z. B. resistente Varianten von *Klebsiella pneumoniae* (133) oder *Acinetobacter baumannii*) festgestellt.

Langzeitfolgen

Bei Infektionen mit Pneumonien werden grundsätzlich längere Genesungszeiten beobachtet und sind prinzipiell nicht ungewöhnlich. Auch bei COVID-19 können Wochen bzw. Monate nach der akuten Erkrankung noch Symptome vorhanden sein oder neu auftreten (104, 134, 135). Allerdings existiert aufgrund der Neuartigkeit des Krankheitsbildes und den sehr unterschiedlichen klinischen Präsentationen bis jetzt keine einheitliche Definition für Langzeitfolgen (Englisch: „Long Covid“). In einer Übersichtsarbeit wurde daher vorgeschlagen, Langzeitfolgen einer COVID-19-Erkrankung nicht als einheitliches Phänomen zu betrachten, sondern verschiedene Krankheitsbilder zu beschreiben, die sowohl zeitversetzt als auch parallel in verschiedenen Ausprägungen auftreten können (136, 137).

Zum Beispiel lassen sich organspezifische Langzeitfolgen nach Intensivbehandlungen beobachten. Darüber hinaus kommen, auch bei mildereren Verläufen, längerfristige Müdigkeitserscheinungen, Merkstörungen, Gedächtnisprobleme oder Wortfindungsstörungen vor. Auch wird in der Literatur von ungewöhnlichen Symptomen wie plötzlichem Erbrechen und starkem Schwindel berichtet. Über den klinischen Verlauf von COVID-19 nach sehr milden Krankheitsverläufen oder asymptomatischen Infektionen ist bislang wenig bekannt. Verlässliche, repräsentative Daten zum Anteil der Erkrankten mit Langzeitfolgen liegen derzeit nicht vor.

In einer prospektiven Studie zu COVID-Symptomen hatten 13,3% der Erkrankten länger als 4 Wochen Symptome, 4,5% länger als 8 Wochen, und 2,3% länger als 12 Wochen (138). Die Hauptrisikofaktoren für Langzeitfolgen waren ein höheres Alter, ein höherer Body-Mass-Index (BMI), sowie weibliches Geschlecht. Bei schweren Verläufen ist dieser Anteil höher - Daten aus England deuten darauf hin, dass etwa 40% der hospitalisierten Erkrankten längerfristige Unterstützung benötigen (137).

10. Dauer der Ansteckungsfähigkeit (Kontagiosität)

Der genaue Zeitraum, in dem Ansteckungsfähigkeit besteht, ist noch nicht klar definiert. Als sicher gilt, dass die Ansteckungsfähigkeit in der Zeit um den Symptombeginn am größten ist (58, 60, 139, 140) und dass ein erheblicher Teil von Transmissionen bereits vor dem Auftreten erster klinischer Symptome erfolgt (58, 139, 141-145). Zudem ist gesichert, dass bei normalem Immunstatus die Kontagiosität im Laufe der Erkrankung abnimmt, und dass schwer erkrankte Patienten mitunter länger infektiöses Virus ausscheiden als Patienten mit leichter bis moderater Erkrankung (58, 139, 140, 146). Nach derzeitigem Kenntnisstand geht bei leichter bis moderater Erkrankung die Kontagiosität 10 Tage nach Symptombeginn deutlich zurück (140, 141, 147-150). Bei schweren Krankheitsverläufen und bei Vorliegen einer Immunschwäche können Patienten auch noch erheblich länger als 10 Tage nach Symptombeginn ansteckend sein (146, 151).

Im Gegensatz zu replikationsfähigem Virus ist die RNA von SARS-CoV-2 bei vielen Patienten noch Wochen nach Symptombeginn mittels PCR-Untersuchung nachweisbar (152, 153). Diese positiven PCR- Ergebnisse sind jedoch nicht mit Ansteckungsfähigkeit gleichzusetzen (140, 141, 147, 148, 154).

Die Angaben zur Ansteckungsfähigkeit variieren. Eine Ursache hierfür sind uneinheitliche (oder fehlende) Definitionen des Symptombeginns; außerdem wird eine unspezifische Initialsymptomatik nicht von allen Patienten als Krankheitsbeginn erkannt und mitgeteilt.

Der derzeitige Kenntnisstand zur Zeitdauer der Ansteckungsfähigkeit basiert auf zwei Arten von Untersuchungen:

1. **Epidemiologische (Kontaktverfolgungs-) Studien:** Aus dem Bezug zwischen Symptombeginn und Übertragungseignissen lassen sich Rückschlüsse auf das Ausmaß der Ansteckungsfähigkeit im Zeitverlauf der Infektion treffen. Die ermittelte Übertragungsrate wird dabei aber auch durch die Anzahl der Kontakte beeinflusst. Aufgrund von Isolierungsmaßnahmen sinkt diese häufig, sobald Symptome auftreten, was die Bestimmung der Ansteckungsfähigkeit nach Symptombeginn erschwert. Epidemiologische Studien deuten darauf hin, dass die Ansteckungsfähigkeit zum Zeitpunkt des Symptombeginns, an den Tagen vor Symptombeginn und in der frühen Erkrankungsphase am höchsten ist. Ausserdem zeigen epidemiologische Studien, z.T. in Verbindung mit Modellierungen, dass rund die Hälfte der SARS-CoV-2-Transmissionen von prä- und asymptomatischen Personen ohne klinische Beschwerden ausgeht (58, 139, 142-145).
2. **Virologische Studien:** Eine erfolgreiche Virusanzucht aus Patientenmaterial weist auf die Präsenz replikationsfähiger Viren hin. Der Anzuchterfolg ist daher ein angemessenes Surrogat für Kontagiosität. Bei präsymptomatischen Personen wurde über eine erfolgreiche Virusanzucht sogar 6 Tage vor Symptombeginn berichtet (141, 155). Dies kann Ausdruck der unscharfen Definition des Symptombeginns sein oder auf die Möglichkeit mitunter frühzeitiger präsymptomatischer Übertragungen hinweisen. Innerhalb der ersten Woche nach Symptombeginn sinkt die Anzuchtswahrscheinlichkeit ab (140, 155), bei schwerer Erkrankung oder Immundefizienz besteht jedoch die Tendenz zur längeren Ausscheidung infektiöser Viren, zum Teil über Wochen, oder, bei schwerer Immunsuppression, sogar Monate (151, 156-158). Ob das Lebensalter die Zeitdauer der Ansteckungsfähigkeit beeinflusst, ist bislang nicht

abschließend geklärt. Hohes Alter stellt jedoch einen unabhängigen Risikofaktor für die längere Ausscheidung von SARS-CoV-2-RNA dar (152, 159). In Hochrisikoseettings wie Altenpflegeeinrichtungen bestehen daher, ebenso wie bei schwerer Erkrankung, gesonderte Regelungen zur Isolierungsdauer (160).

11. Zeitintervalle bei der Behandlung



Mediane Zeiträume bis zu verschiedenen Endpunkten sowie stationäre Aufenthaltsdauern (orientierende Angaben, basierend auf der aktuellen Studienlage)

Quelle: Robert Koch-Institut

Zeit von Symptombeginn bis Hospitalisierung

Die Dauer bis zur Hospitalisierung wird nicht allein durch den Krankheitsverlauf, sondern auch durch andere Faktoren, wie z.B. der Leistungsfähigkeit und Struktur der medizinischen Versorgung, bestimmt. In einer Untersuchung der ersten COVID-19-Welle wurden Erkrankte im Mittel (Median) nach vier Tagen stationär aufgenommen (161). Studien aus England (n=16.749) und Shanghai (n=249) berichten einen identischen Zeitraum (IQR: 1-8 Tage) (162, 163). Für Patienten mit akutem Lungenversagen wurde ein Zeitraum von sieben (IQR: 2-10) Tagen berichtet (164).

Zeit von Symptombeginn bis Pneumonie und ARDS

In einer Veröffentlichung (chinesische Fallserie [n = 1.099]) betrug die Zeitspanne von Symptombeginn bis Pneumonie vier Tage (IQR: 2-7 Tage), und bis zum akuten Lungenversagen acht Tage (IQR: 6-12) (165).

Zeit von Symptombeginn bzw. Hospitalisierung bis Aufnahme Intensivstation (ITS)

Während der ersten COVID-19-Welle in Deutschland kamen intensivpflichtig Behandelte im Median (IQR: 0-3 Tage) mit der Krankenhausaufnahme auch auf die Intensivstation (161). Die Zeitspanne von Hospitalisierung bis ITS ist im Bericht des ISARIC (International Severe Acute Respiratory and Emerging Infections Consortium) auf Basis von 51.270 Erkrankten aus 42 Ländern im Mittel (Median) mit einem Tag angegeben (IQR: 1-3 Tage) (166).

Dauer des Aufenthalts im Krankenhaus und auf der Intensivstation

In der Untersuchung der ersten COVID-19-Welle in Deutschland betrug die mittlere Gesamtdauer (Median) der Krankenhausaufenthalte 9 Tage, und für ITS-Fälle mit vorhandenen Informationen ebenfalls im Mittel (Median) 9 Tage (Median, IQR: 4-18) (161).

Im Rahmen einer deutschen Sentinel-Erhebung über 1.426 COVID-19-Patienten mit einer akuten respiratorischen Erkrankung wurde eine mittlere Hospitalisierungsdauer (Median) von 10 Tagen angegeben (IQR: 5-19 Tage) (167). COVID-19-Patienten mit einer Intensivbehandlung waren hierbei im Median 16 Tage hospitalisiert (IQR: 8-27 Tage), Patienten mit mechanischer Beatmung für 18 Tage (IQR: 8-31 Tage). Wo eine Intensivbehandlung notwendig war, dauerte sie im Median 5 Tage (IQR: 2-15 Tage), eine mechanische Beatmung dauerte im Median 10 Tage (IQR: 3-19). Patienten ohne Intensivbehandlung oder Beatmung, die nach Hause entlassen werden konnten, waren im Schnitt (Median) 7 Tage hospitalisiert.

In einer Studie mit 10.021 Erkrankten in 920 Krankenhäusern in Deutschland dauerte die Beatmung im Mittel (Median) 13,5 Tage (118).

Zeit von Symptombeginn bis zum Tod

In einer multinationalen Fallserie wird die mittlere Dauer (Median) von Symptombeginn bis zum Tod mit 18 Tagen (168) und in einer Übersichtsarbeit mit 16 Tagen angegeben (169). Während der ersten COVID-19-Welle in Deutschland betrug diese Zeitspanne im Mittel (Median) 11 Tage (161).

12. Angaben zu hospitalisierten COVID-19-Erkrankten

Anteil der Hospitalisierten unter den Erkrankten

Laut der Daten aus dem deutschen Meldesystem wurden kumulativ ca. 10% der in Deutschland übermittelten Fälle hospitalisiert.

Anteil der Hospitalisierten, die auf ITS behandelt wurden

Im Rahmen einer Fallserie aus 12 New Yorker Krankenhäusern wurden 14% der hospitalisierten COVID-19-Erkrankten intensivmedizinisch behandelt (170). In der Auswertung der ersten COVID-19-Welle in Deutschland wurde dieser Anteil ebenfalls auf ca. 14% geschätzt, wovon die Mehrzahl der Patienten männlich war (70%) (161).

Anteil der beatmungspflichtigen Erkrankten

Laut der Studie mit 10.021 Hospitalisierten aus Deutschland wurden 17% beatmet, wobei das Risiko für eine Beatmungspflicht unter hospitalisierten Männern doppelt so hoch war wie bei Frauen (118). Laut dem von RKI und der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI) gemeinsam aufgebauten und geführten DIVI-Intensivregister werden aktuell 56% der intensivmedizinisch behandelten Erkrankten beatmet (Stand 05. Februar 2021). In einer Sentinelerhebung von hospitalisierten COVID-19-Patienten mit schwerer akuter Atemwegserkrankung wurden 22% der Patienten mechanisch beatmet (167).

Anteil der invasiv beatmeten Patienten mit extrakorporaler Membranoxygenierung (ECMO)

Hierzu liegen nur wenige Informationen vor. In einer Studie in den USA wurde bei 10% der beatmeten Patienten eine ECMO eingesetzt (171).

Anteil Verstorbener unter Hospitalisierten und ITS-Patienten

In der deutschen Studie mit 10.021 Hospitalisierten starben insgesamt 22% der Patienten. Die Letalität war bei beatmungspflichtigen Patienten höher als bei nicht-beatmeten Patienten (53% vs. 16%) (118). In einer internationalen Übersichtsarbeit wurde der Anteil der Verstorbenen unter den intensivmedizinisch behandelten Erkrankten auf 34% geschätzt (172). In der deutschen Sentinel-Erhebung wurde der Anteil Verstorbenen unter hospitalisierten COVID-19-Patienten mit schwerer akuter Atemwegserkrankung mit 21% angegeben. Unter Intensivpatienten verstarben 30% und unter mechanisch beatmeten Patienten 36% (167). Laut der Untersuchung kritischer Krankheitsverläufe während der ersten COVID-19-Welle verstarben 47% der intensivpflichtig behandelten Fälle (161).

13. Fall-Verstorbenen-Anteil, Letalität

Für die Berechnung des Fall-Verstorbenen-Anteils (engl. case fatality rate, CFR) teilt man die Zahl der gemeldeten verstorbenen Fälle durch die Zahl der gemeldeten Fälle in einer Population. Alternativ wird durch die Zahl der Fälle mit bekanntem Endpunkt (genesene und verstorbene Fälle) geteilt. Der erste Ansatz würde den endgültigen Anteil unterschätzen, der zweite Ansatz überschätzen. Die mit COVID-19 verbundenen CFRs sind vor allem altersspezifisch, variieren international stark zwischen den einzelnen Ländern und im Laufe der Zeit innerhalb der Länder (173). Wie bei SARS-CoV-1 zeigt sich jedoch ein ähnlicher Zusammenhang zwischen CFR und dem Alter – während der Fall-Verstorbenen-Anteil bei Erkrankten bis etwa 50 Jahren unter 0,1% liegt, steigt er ab 50 Jahren zunehmend an und liegt bei Personen über 80 Jahren häufig über 10%.

Die Letalität beschreibt die Anzahl der verstorbenen Fälle als Anteil der Zahl der (tatsächlich) erkrankten Fälle. Dazu liegen keine verlässlichen Daten vor, weil die tatsächliche Anzahl erkrankter Menschen unbekannt ist.

14. Therapie

Nur ein Teil der COVID-19-Erkrankungen verläuft schwer. Im Zentrum der Behandlung der Infektion stehen die optimalen unterstützenden Maßnahmen entsprechend der Schwere des Krankheitsbildes (z.B. Sauerstoffgabe, Ausgleich des Flüssigkeitshaushaltes, ggf. Antibiotikagabe zur Behandlung von bakteriellen Ko-Infektionen) sowie die Behandlung von relevanten Grunderkrankungen.

Verschiedene spezifische Therapieansätze (direkt antiviral wirksam, immunmodulatorisch wirksam) wurden und werden im Verlauf der Pandemie durch SARS-CoV-2 in Studien untersucht. Als direkt antiviral wirksames Arzneimittel erhielt Remdesivir (Veklury®) am 03. Juli 2020 eine bedingte Zulassung zur Anwendung bei schwer erkrankten Patienten durch die Europäische Kommission basierend auf den Daten aus der NIAID-ACTT-1-Studie, die eine Verkürzung der Krankenhaus-Aufenthaltsdauer zeigte. Weitere Daten müssen bei einer bedingten Zulassung durch den Hersteller noch vorgelegt werden. Die WHO hat sich am 20.11.2020 in ihrer Guideline mit einer schwachen bzw. bedingten Empfehlung gegen die Anwendung von Remdesivir ausgesprochen, unabhängig vom klinischen Stadium der COVID-19-Erkrankung (174). Diese Empfehlung beruht maßgeblich auf dem in der Solidarity-Studie und in einer Meta-Analyse der Daten aus allen kontrollierten Studien nicht gezeigten positiven Effekt von Remdesivir auf die Sterblichkeit. Ergebnisse aus Untergruppen werden hierbei nicht berücksichtigt. Eine Bewertung aller neueren Daten, auch aus dieser Studie, wurde durch die Europäische Arzneimittelkommission (EMA) durchgeführt (175). Hierbei kam es zu einer Einschränkung der bisherigen Indikation auf nicht beatmetete, sauerstoffpflichtige Patienten. Weiterführende Informationen zur Datenlage zu Remdesivir finden sich auf den Seiten des RKI.

Als immunmodulatorisch wirksames Arzneimittel erhielt Dexamethason eine positive Bewertung durch die Europäische Kommission für die Anwendung bei bestimmten Patientengruppen mit einer Infektion durch SARS-CoV-2 (siehe Bewertungsverfahren der EMA).

Viele weitere Substanzen befinden sich aktuell noch in klinischen Untersuchungen, bei clinicaltrials.gov werden zur Zeit über 4500 Studien mit mehr als 400 Wirkstoffen gelistet. Aufgrund dessen werden im Rahmen dieses Steckbriefs nur bisher zugelassene, bzw. von der EMA empfohlene Therapien genannt.

Unter anderem auf den Seiten der verschiedenen Fachgesellschaften, auf der Seite zu COVID-19 der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) sowie auf den Seiten des RKI (www.rki.de/covid-19-therapie) sind weiterführende Informationen und Empfehlungen zu finden.

15. Risikogruppen für schwere Verläufe

Dieser Steckbrief dient lediglich als Orientierung und kann nur einen Überblick zu größeren Erkrankungsgruppen bzw. Risikofaktoren geben. Die Vielfalt verschiedener potentiell prädisponierender Vorerkrankungen und ihrer Schweregrade sowie die Vielzahl anderer Einflussfaktoren machen die Komplexität einer Risiko-Einschätzung deutlich. Daher ist eine generelle Festlegung zur Einstufung in eine Risikogruppe nicht möglich. Eine personenbezogene Risiko-Einschätzung im Sinne einer (arbeits-) medizinischen Beurteilung findet sich im Dokument "Umgang mit aufgrund der SARS-CoV-2-Epidemie besonders schutzbedürftigen Beschäftigten" des Bundesministeriums für Arbeit und Soziales. Wichtige weiterführende Informationen zur Risiko-Einschätzung finden sich auch auf den Internetseiten der jeweiligen medizinischen Fachgesellschaften.

Schwere Verläufe können auch bei Personen ohne bekannte Vorerkrankung (103, 112) und bei jüngeren Patienten auftreten (176, 177). Bei folgenden Personengruppen werden schwere Krankheitsverläufe häufiger beobachtet:

- ältere Personen (mit stetig steigendem Risiko für einen schweren Verlauf ab etwa 50–60 Jahren; 86% der in Deutschland an COVID-19 Verstorbenen waren 70 Jahre alt oder älter [Altersmedian: 82 Jahre])
- Männliches Geschlecht (75, 76)
- Raucher (38, 178, 179) (schwache Evidenz)
- adipöse (BMI>30) und stark adipöse (BMI>35) Menschen (180, 181)
- Menschen mit Down-Syndrom (Trisomie 21) (182, 183)
- Personen mit bestimmten Vorerkrankungen, ohne Rangfolge (118, 184, 185):
 - des Herz-Kreislauf-Systems (z. B. koronare Herzerkrankung und Bluthochdruck)
 - chronische Lungenerkrankungen (z. B. COPD)
 - chronische Nieren- und Lebererkrankungen
 - Patienten mit Diabetes mellitus (Zuckerkrankheit)
 - Patienten mit einer Krebserkrankung
 - 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)

16. Kinder und Jugendliche

Ungeborene und neugeborene Kinder

Zur Zeit können keine validen Aussagen über die Auswirkung einer Infektion auf das ungeborene Kind gemacht werden, da es bisher nur wenige Follow-Up-Daten über Schwangere mit SARS-CoV-2-Infektion gibt. Grundsätzlich kann hohes Fieber während des ersten Trimenons der Schwangerschaft das Risiko von Komplikationen und Fehlbildungen erhöhen.

Gemäß eines großen systematischen Reviews (55) wird bei an COVID-19 erkrankten Schwangeren keine erhöhte Rate an spontanen Frühgeburten beobachtet, der Anteil anderweitiger Frühgeburten ist jedoch größer. Zum Übertragungsweg des Virus von der Mutter auf das ungeborene Kind siehe Abschnitt 2, „vertikale Transmission“. Die Neugeborenen werden häufiger stationär aufgenommen bzw. beobachtet, was durch die jeweils geltenden Quarantäneregeln mit bedingt sein kann. Die perinatalen Outcomes Neugeborener von Müttern mit und ohne COVID-19 zeigen keine Unterschiede.

Kinder und Jugendliche

Häufigkeit/Prävalenz:

Die auf PCR-Testung basierende Prävalenz als Ausdruck aktiver Infektionsgeschehen liegt bei Kindern in den meisten Studien niedriger als bei Erwachsenen (186-191). In serologischen Studien zeigt sich kein einheitliches Bild: teils unterscheiden sich die Seroprävalenzen wenig von Erwachsenen (29, 192-195), teilweise zeigte sich bei Kindern im Vergleich eine niedrigere Seroprävalenz (196-199). Zu beachten ist, dass neben der Empfänglichkeit für eine Infektion auch Anzahl und Art der Kontakte eine Rolle spielen. Da die Studien meist während oder im Anschluss an Kontaktbeschränkungen bzw. Lockdown-Situationen durchgeführt wurden, ist die Übertragbarkeit auf den Alltag begrenzt.

Empfänglichkeit/Suszeptibilität:

In Studien, in denen Kontaktpersonen von infektiösen Personen untersucht wurden, zeigte sich bei Kindern im Vergleich zu Erwachsenen meist eine geringere Empfänglichkeit (200-206). Kinder im Kindergartenalter waren weniger empfänglich für eine Infektion mit SARS-CoV-2 als Kinder im Schulalter (200, 204).

Infektiosität:

Die Infektiosität im Kindesalter wurde bisher selten untersucht und kann daher nicht abschließend bewertet werden (207-209). Insgesamt scheinen Kinder weniger infektiös zu sein als Erwachsene. Eine Aussage, welche der Altersgruppen

innerhalb der Kinder am infektiösesten ist, kann nicht verlässlich gemacht werden (209). Studien zur Viruslast bei Kindern zeigen keinen wesentlichen Unterschied zu Erwachsenen (210-212).

Symptome und Verlauf:

Wie bei Erwachsenen zählen Fieber und Husten zu den häufigsten Symptomen (213, 214). Weitere mögliche Krankheitszeichen sind Magen-Darm-Symptome, Kopfschmerzen, Körperschmerzen und Myalgie (Muskelschmerzen), Schnupfen, Halsschmerzen, Brustschmerzen und Herzrasen, Kurzatmigkeit und Atemnot, sowie Geschmacks- und Geruchsverlust (191, 213-216). Eine Magen-Darm-Beteiligung kommt häufiger vor als bei Erwachsenen, teilweise auch ohne dass respiratorische Symptome vorliegen (100). Der Manifestationsindex wird in Studien etwas geringer als bei Erwachsenen beziffert (191, 217, 218). Die Mehrzahl der Kinder zeigt nach bisherigen Studien einen asymptomatischen oder milden Krankheitsverlauf (191, 193, 214, 216, 217, 219). Nur ein sehr kleiner Teil benötigt eine intensivmedizinische Versorgung und wird beatmungspflichtig (191, 214, 220).

Risikofaktoren für einen schweren Verlauf:

Bei den hospitalisierten Kindern sind pulmonale (15 %) und kardiale (8 %) Vorerkrankungen häufiger registriert worden (221). Insbesondere bei Säuglingen und Kleinkindern sind auch schwere Verläufe beschrieben (217, 220-226). In einer europaweiten Studie waren ein Alter unter einem Monat, das Vorliegen einer Vorerkrankung sowie Anzeichen einer Infektion der unteren Atemwege Risikofaktoren für eine Aufnahme auf die Intensivstation (220).

Komplikationen:

Mehrere Länder berichten Fälle mit einem Krankheitsbild, welches das ECDC als „paediatric inflammatory multisystem syndrome (PIMS)“ in Kombination mit einem „toxic shock syndrome“ (TSS) bezeichnet. PIMS-TSS weist Ähnlichkeit mit dem Kawasaki-Syndrom auf, das bei Kindern im Zusammenhang mit anderen Infektionskrankheiten beobachtet wird. Das Risiko für Kinder, an PIMS-TSS zu erkranken, wird vom ECDC als gering eingeschätzt, auch sind durch PIMS-TSS bedingte Todesfälle bei Kindern sehr selten (227-229). Informationen zu diesem Krankheitsbild werden u.a. auf den Webseiten der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie und des ECDC bereitgestellt.

17. Immunität

Eine Infektion mit SARS-CoV-2 induziert die Bildung verschiedener Antikörper, die im Median in der zweiten Woche nach Symptombeginn nachweisbar sind (230). Auch neutralisierende Antikörper sind in der Regel am Ende der zweiten Woche nach Symptombeginn nachweisbar (140, 231, 232), jedoch nimmt der Titer neutralisierender Antikörper wie auch der Gesamt-IgG-Antikörper, insbesondere bei Personen mit milder oder asymptomatischer Infektion, ab (233-235). Es ist nach wie vor unklar, zu welchem Grad die Titer neutralisierender Antikörper bzw. der Antikörper, die das SARS-CoV-2 Spike- bzw. Nukleocapsid-Protein binden, mit einem Schutz vor einer Reinfektion oder schweren Erkrankung korrelieren.

Bisher sind nur wenige Fälle von Reinfektionen beschrieben worden, bei denen Veränderungen im viralen Genom der Viren vorlagen, welche in den verschiedenen Infektionsepisoden nachweisbar waren (236-241). Dies spricht - in Abgrenzung zu einer länger anhaltenden PCR-Positivität nach Infektion - für eine Reinfektion. Allerdings existiert bislang keine Reinfektions-Definition, in der Mindestunterschiede einer phylogenetischen Analyse sowie das Intervall zwischen den Erkrankungsepisoden festgelegt sind und der sowohl klinische als auch epidemiologische Daten zugrunde liegen. Da Reinfektionen bei endemischen Coronaviren (HCoV) vorkommen und die HCoV-Immunität mit der Zeit abnimmt, ist denkbar, dass auch - möglicherweise unbemerkt - Reinfektionen mit SARS-CoV-2 nicht ungewöhnlich sind (242, 243). Untersuchungen an Mitarbeitenden im Gesundheitsdienst ergaben, dass nach überstandener Infektion Antikörper über mehrere Monate nachweisbar sind und Reinfektionen selten auftreten. Reinfizierte

wiesen aber hohe Virusmengen im Nase-Rachenbereich auf und könnten das Virus somit potentiell übertragen, was die Bedeutung und konsequente Einhaltung der Schutzmaßnahmen unterstreicht (244).

Eine vorangegangene Infektion mit HCoV kann eine kreuzreaktive Immunantwort sowohl auf B- als auch auf T-Zell-Ebene auslösen. Bei Personen verschiedener Altersstufen ohne SARS-CoV-2-Infektion wurden HCoV-Antikörper gemessen, die mit dem Spike-Protein von SARS-CoV-2 kreuzreagieren und neutralisierende Wirkung besitzen (245). Im Gegensatz hierzu waren in zwei weiteren Studien entweder keine kreuzreaktiven neutralisierenden Antikörper nachweisbar (246) bzw. es konnten kreuzreaktive Antikörper nachgewiesen werden, die nicht protektiv waren (247). Darüber hinaus ist über eine T-Zell-Kreuzreaktivität von HCoV und SARS-CoV-2 berichtet worden, die möglicherweise Schutz vor einer schweren COVID-19-Erkrankung bietet. Bei ca. einem Drittel der Probanden ohne nachweisliche SARS-CoV-2-Infektion waren reaktive CD4 T-Zellen gegen SARS-CoV-2 vorhanden, die allerdings bei schwerem Erkrankungsverlauf eine niedrige Avidität und Klonalität aufwiesen (248). Bei Erkrankten wurde eine T-Zell-Reaktivität gegen das Spike-Protein (249) sowie gegen weitere SARS-CoV-2-Proteine festgestellt (250, 251), die mit dem Nachweis neutralisierender (251, 252) bzw. Nukleocapsid-Antikörper korrelierten (253). T-Zellen wurden auch bei Infizierten festgestellt, die keine Antikörpertiter aufwiesen und asymptomatisch waren (254). Ein Nachweis SARS-CoV-2-reaktiver T-Zellen früh nach Infektionsbeginn nimmt möglicherweise Einfluss auf den Verlauf der Erkrankung (255). Darüber hinaus ist der Nachweis sowohl naiver als auch CD4- und CD8-positiver T-Zellen mit einem milderem Verlauf assoziiert (256). Sechs Monate nach Symptombeginn konnten Antikörper gegen das Spike-Protein und auch mehrheitlich Spike-Protein-spezifische B-Zellen nachgewiesen werden, dagegen wurde ein Abfall CD4- und CD8-spezifischer T-Zellen mit einer Halbwertszeit von 3-5 Monaten beobachtet (257). Weitere Studien belegen eine Beständigkeit neutralisierender Antikörper über mehrere Monate nach Infektion (258-261). Auch wenn diese Ergebnisse keine protektive Immunität beweisen, legt der Nachweis potenter neutralisierender Antikörper einen Schutz vor schweren Krankheitsverläufen mit erhöhter Überlebenswahrscheinlichkeit nahe. Diese Antikörper schützen möglicherweise vor Reinfektionen mit zirkulierenden SARS-CoV-2-Stämmen, nicht aber vor künftigen Coronavirus-Pandemien (261).

Auf den Übergang eines milden in einen schweren COVID-19-Zustand könnten die Chemokinliganden CCL3 und CCL4 hinweisen, die bei kritischen Verläufen deutlich ansteigen (262). Bei schweren COVID-19-Verläufen mit Todesfolge wurde eine Hemmung des B-Zell-Reifungsprozesses beschrieben (263). Es ist noch unklar, ob diese Störung der B-Zell-Reifung auch bei milderem Verläufen auftritt. Die B-Gedächtniszell-Antwort entwickelt sich während der ersten sechs Monate nach Infektion, und eine Antigenpersistenz trägt möglicherweise zur Entwicklung der B-Zell-Antwort bei, die bei Reinfektion vor einer erneuten Erkrankung schützen (264). Typ I Interferone scheinen vor einem schweren COVID-19-Verlauf Schutz zu bieten, da eine lebensbedrohliche COVID-19-Pneumonie bei mindestens 10% der Erkrankten mit Nachweis neutralisierender Autoantikörper gegen Typ I-Interferone auftrat (265). Darüber hinaus existieren Hinweise, dass sowohl beim Menschen als auch im Tiermodell eine geschlechtsspezifische Immunantwort die Schwere der Erkrankung beeinflusst (266, 267).

18. Impfung

Seit dem 26.12.2020 wird in Deutschland gegen COVID-19 geimpft (www.rki.de/covid-19-impfen). Bislang stehen drei Impfstoffe zur Verfügung (Stand 05.02.2021). Für weitere Impfstoffe sind oder werden Zulassungen durch die EMA beantragt (siehe FAQ des Paul-Ehrlich-Instituts zum Zulassungsverfahren). Laut WHO befinden sich mit Stand 05. Februar 2021 236 Impfstoff-Kandidaten in der Entwicklung, die auf unterschiedlichen Wirkprinzipien beruhen (z.B. DNA, mRNA, Protein Subunit oder

Vektor-Impfstoffe) (268). Von diesen werden aktuell 64 in klinischen Studien an Menschen untersucht; mehr als 20 COVID-19 Impfstoff-Kandidaten befinden sich in oder kurz vor Beginn von Phase 3-Studien.

Da initial nicht ausreichend Impfstoff zur Verfügung steht um den gesamten Bedarf zu decken, wurden prioritär zu impfende Risikogruppen definiert, die eine besonders hohe Vulnerabilität oder ein besonders hohes Expositionsrisiko haben (www.rki.de/covid-19-impfempfehlung). Weiterführende Informationen und Antworten auf häufig gestellte Fragen rund um die Impfung finden sich [hier](#), sowie ein digitales Impfquotenmonitoring [hier](#).

19. Besondere Aspekte

„Superspreading“ und „superspreading events“

Superspreading events (SSE) sind Ereignisse, bei denen eine infektiöse Person eine Anzahl an Menschen ansteckt, die deutlich über der durchschnittlichen Anzahl an Folgeinfektionen liegt. In diesem Erreger-Steckbrief werden SSE als Einzelereignisse verstanden, im Gegensatz zu Situationen mit intensiver Übertragung, in denen mehrere Ereignisse, möglicherweise über mehrere Tage, zum Übertragungsgeschehen beitragen.

Für das Auftreten eines SSE sind die folgenden drei Aspekte von Bedeutung: (i) die Anwesenheit eines Superspreaders, (ii) die äußeren Begleitumstände (Setting) und (iii) die Eigenschaften der Exponierten.

Ad (i): die individuelle Infektiosität unterliegt vermutlich einer großen Streuung, so dass wenige Personen sehr infektiös und viele weniger infektiös sind (269). Möglicherweise spielt hier eine Rolle, dass manche Personen besonders viele infektiöse Partikel beim Atmen (270), Sprechen (271) oder Singen (23) emittieren (sogenannte „super-emitter“).

Ad (ii): es gibt Begleitumstände, die eine ungewöhnlich hohe Übertragung begünstigen. Zu diesen gehören vor allem Situationen, in denen sich kleine, infektiöse Partikel (aerosolisierte Partikel) im Raum anreichern. Dazu tragen kleine Räume, keine oder geringe Frischluftzufuhr, längerer Aufenthalt (272) sowie die vermehrte Freisetzung kleiner Partikel durch Aktivitäten mit gesteigerter Atemtätigkeit wie Schreien, Singen, Sporttreiben oder andere schwere körperliche Aktivität bei. Ein weiterer Faktor können extensive soziale Interaktionen und erhöhte Kontaktraten sein.

Ad (iii): auch wenn sich unter den Exponierten besonders viele vulnerable Personen befinden, kann es zu einer großen Anzahl an Übertragungen kommen. So sind beispielsweise ältere Personen empfänglicher (suszeptibler) als jüngere (273, 274).

Klassische Beispiele für SSE sind die SARS-Ausbrüche im Jahr 2003 durch einen infizierten Arzt im Metropol-Hotel in Hong Kong (275) und durch eine einzelne infektiöse Person im Amoy Garden- Wohnkomplex in Hong Kong (276). Zu größeren COVID-19-Ausbrüchen kam es u. a. in Chören (30), in Fitnessstudios (277), bei religiösen Veranstaltungen (278, 279), in fleischverarbeitenden Betrieben (31, 280), während einer Busfahrt in China (281), in einem Nachtclub (282), oder während eines Jugendcamps in den USA (283).

Typische SSE-Settings und Situationen mit erhöhter Wahrscheinlichkeit für Übertragungen sollten vermieden werden. Dazu zählen u.a. Treffen in geschlossenen Räumen bei schlechter Belüftung, Menschenansammlungen und Gespräche ohne Mund-Nasen-Bedeckung (Vermeiden Sie die „Drei Gs“!).

Vitamin-D-Versorgung

Eine ausreichende Vitamin-D-Versorgung ist neben die Bedeutung für die Knochengesundheit wichtig für ein gut funktionierendes Immunsystem. Unter Einwirkung von Sonnenlicht bildet der Körper in der Haut dieses Vitamin selbst. Bei geringem Aufenthalt im Freien sowie in der dunklen Jahreszeit ist dieser Versorgungsweg unzureichend. Risikogruppen für einen Vitamin-D-Mangel sind unter anderem Ältere, Menschen mit stärkerer Hautpigmentierung und Menschen, die sich selten im Freien aufhalten beziehungsweise aufhalten können, etwa weil sie immobil, chronisch krank oder pflegebedürftig sind (siehe auch FAQ zu Vitamin-D).

Schon früh wurde vermutet, dass eine gute Vitamin-D-Versorgung mit einem geringeren Erkrankungsrisiko bzw. milderem Verlauf einer COVID-19-Erkrankung einhergeht (284, 285). In Beobachtungsstudien zeigten sich Zusammenhänge zwischen einem niedrigeren Vitamin-D-Status unter COVID-19-Erkrankten im Vergleich zu Kontrollgruppen (286, 287). Einige erste randomisierte Kontrollstudien, deuten darauf hin, dass sich eine gute Vitamin-D-Versorgung positiv auf den Krankheitsverlauf auswirken kann (288-290). Eine unabhängige Rolle einer ausreichenden Vitamin-D-Versorgung ist in Hinblick auf Krankheitsverlauf bei COVID-19 nicht abschließend geklärt (291-293). Bis dahin ist es ratsam, die allgemeinen Empfehlungen zur Vitamin-D-Versorgung der Deutschen Gesellschaft für Ernährung, die in einer aktuellen Fachinformation zu Vitamin D und COVID-19 zu einer ähnlichen Einschätzung der Datenlage kommt, zu befolgen.

Untererfassung

Die veröffentlichten Fallzahlen basieren auf den im Meldesystem gemäß Infektionsschutzgesetz erfassten COVID-19-Fällen. Veröffentlicht werden gemäß Falldefinition des RKI nur laborbestätigte COVID-19-Fälle unabhängig davon, ob klinische Symptome vorliegen. Die Vollständigkeit der Erfassung hängt von verschiedenen Faktoren ab, einerseits von der medizinischen Versorgung, also u. a. davon, wie viele Personen einen Arzt aufsuchen und wie viele Laboruntersuchungen durchgeführt werden. Bei COVID-19 treten viele asymptomatische und milde Verläufe auf, sodass davon auszugehen ist, dass nicht alle Infizierten eine/n Arzt/Ärztin aufsuchen und auch nicht für alle ein Labortest veranlasst wird. Auch spielt die Fallfindung durch die Gesundheitsämter im Rahmen von Ausbruchsuntersuchungen und der Kontaktpersonennachverfolgung eine wichtige Rolle.

Im Rahmen von Antikörperstudien kann der Anteil der Personen geschätzt werden, die tatsächlich eine Infektion durchgemacht haben. Eine systematische Übersichtsarbeit über serologische SARS-CoV-2-Studien zeigt in 8 Studien eine große Spannweite der Untererfassung um den Faktor 2 bis 34, mit einem geschätzten durchschnittlichen Faktor von 10 (Mittelwert) (294). In einer in Gangeln im Kreis Heinsberg durchgeführten Studie wurde eine Untererfassung um den Faktor 5 gezeigt (29). Im Rahmen der Studie CORONA-MONITORING lokal des RKI werden in vier besonders betroffenen Regionen in Deutschland Antikörperstudien unter 2.000 hier lebenden Erwachsenen durchgeführt. Die ersten Ergebnisse aus Kupferzell und Bad Feilnbach sprechen ebenfalls für eine Untererfassung, die deutlich unter Faktor 10 liegt. Eine bundesweite Antikörperstudie in Zusammenarbeit mit dem Deutschen Institut für Wirtschaftsforschung ist geplant; die Datenerhebung läuft seit Oktober.

Es ist jedoch möglich, dass auch Antikörperstudien den Anteil der Infektionen unterschätzen (295). Zum Beispiel hat eine Pilotstudie des Karolinska-Instituts festgestellt, dass der Prozentsatz der Menschen, die nach einer milden oder asymptomatischen Erkrankung oder dem Kontakt mit infizierten Familienmitgliedern T-Zell-Reaktionen zeigten, die durchweg den Prozentsatz der nachweisbaren serologischen Antikörper (IgG-Reaktionen) gegen das Virus überstieg (296).

Tenazität und Inaktivierung des Virus

Die Tenazität beschreibt die Widerstandsfähigkeit eines Mikroorganismus gegenüber äußeren Einflüssen. Aufgrund der strukturellen Ähnlichkeit der beiden Viren SARS-CoV und SARS-CoV-2 liegt es nahe, die umfangreicheren Daten zu SARS-CoV der Tenazitäts-Beurteilung von SARS-CoV-2 zu Grunde zu legen. Inzwischen liegen auch Daten zu SARS-CoV-2 vor, die diese Annahmen bestätigen (297).

Grundlegend für die Bewertung der Tenazität ist der Nachweis infektiöser Viruspartikel, deren Vorhandensein und Infektiosität durch Isolation und Anzucht in der Zellkultur bestätigt werden muss (im Gegensatz zum Nachweis einzelner Komponenten des Virus, wie z.B. der Virus-RNA zum Nachweis einer zurückliegenden Kontamination).

Dabei sind Daten aus unterschiedlichen Laboruntersuchungen zur Stabilität von Viruspartikeln auf kontaminierten Materialien z.T. schwer vergleichbar, da sie mit unterschiedlichen Methoden und unter unterschiedlichen Bedingungen durchgeführt wurden. Die Menge der aufgetragenen Viruspartikel, die Nachweisgrenze der verwendeten Methode, die Anschmutzung (d.h. die Einbettung des Virus in Proteine oder Serum (298, 299)) sowie Umgebungsbedingungen wie Temperatur oder relative Luftfeuchtigkeit tragen zu unterschiedlichen Ergebnissen bei.

Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) stellt umfangreiche Materialien zu SARS-CoV-2 auf Oberflächen zu Verfügung.

Stabilität auf Oberflächen

In mehreren Untersuchungen wurde SARS-CoV-2-RNA auf verschiedenen Flächen in der Umgebung von COVID-19-Patienten gefunden (300-303).

Vermehrungsfähige Viruspartikel wurden außerhalb des Gesundheitswesens nur einmal von der Verpackung einer tiefgekühlten Ware isoliert (304). Eine Transmission von SARS-CoV-2 über kontaminierte Oberflächen wurde außerhalb des Gesundheitswesens bisher nicht belegt.

Labordaten weisen darauf hin, dass SARS-CoV-2-Viruspartikel bei geringerer Umgebungstemperatur bzw. relativer Luftfeuchtigkeit stabiler sind (305, 306). Eine Forschergruppe hat die Oberflächenbeständigkeit von SARS-CoV-2 bei einer relativen Luftfeuchtigkeit von 40-50 % bei verschiedenen Temperaturen untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass das Virus bei 4 °C auf Geldscheinen bis zu 96 Stunden vermehrungsfähig bleiben kann; bei Raumtemperatur (RT) war das Virus dort nur noch 8 Stunden und bei 37 °C nur noch 4 Stunden stabil. Auf Kleidung war bei 37 °C nur bis zu 4 Stunden vermehrungsfähiges Virus nachweisbar (307).

Bei starker Kontamination, also wenn ein großer Virustiter aufgetragen wird, zeigt SARS-CoV-2 auf glatten Materialien eine höhere Stabilität als auf porösen Strukturen (306, 308, 309). So wurde beispielsweise in einer Studie unter Innenraumbedingungen auf Edelstahl und Plastik bis zu 72 Stunden vermehrungsfähiges SARS-CoV-2 detektiert, wohingegen auf Karton nur bis zu 24 Stunden vermehrungsfähiges Virus nachweisbar war (297). Unter für die Virusstabilität optimalen Bedingungen (20°C, dunkel, glatte Oberfläche, geringe Luftfeuchtigkeit, hoher aufgetragener Virustiter) können SARS-CoV-2 Viruspartikel bis zu 28 Tage auf glatten Oberflächen infektiös bleiben (310).

Stabilität in Aerosolen

Unter Laborbedingungen waren in künstlich generierten und mit SARS-CoV-2 angereicherten Aerosolen vermehrungsfähige Viren auch nach drei Stunden noch nachweisbar (297, 311) (siehe Abschnitt 2 „Übertragungswege“).

Stabilität in Flüssigkeiten

In Flüssigkeiten weist das Virus eine relativ hohe Beständigkeit bei unterschiedlichen Temperaturen auf. Neben der verwendeten Flüssigkeit bedingt die Konzentration der Viruspartikel aber auch die Eigenschaften einzelner Virusvariationen und nicht zuletzt die Untersuchungsmethode Unterschiede in der ermittelten Temperaturbeständigkeit. Untersuchungen zu SARS-CoV-2 in flüssigem Nährmedium haben gezeigt, dass bei 4 °C noch nach 14 Tagen infektiöses Virus

nachweisbar war, wohingegen bei 70 °C das Virus innerhalb von 5 Minuten inaktiviert war (308). In mit SARS-CoV-2 versehentlichem menschlichen Nasensekret und Auswurf lag die Virushalbwertszeit bei 4 °C bei maximal 7 Stunden und bei RT bei maximal 3,7 Stunden (312).

UV-Beständigkeit

Zu einer inaktivierenden Wirkung von UV-Licht liegen unterschiedliche Daten zu SARS-CoV vor. Bei Anschmutzung kann das Virus durch kurzweilige UV-C-Strahlung nur geringfügig inaktiviert werden (299, 313). Eine Virussuspension von SARS-CoV-2 ohne Proteinbelastung konnte durch UV-C-Strahlung bei einem Abstand von 3 cm innerhalb von 9 Minuten unter experimentellen Bedingungen inaktiviert werden (314).

In einem Laborexperiment wurden SARS-CoV-2-haltige Aerosole aus künstlichem Speichel und aus Zellkulturmedium generiert und diese simuliertem Sonnenlicht, mit UV-A- und UV-B-Spektrum ausgesetzt. Das Virus wurde bei starker Bestrahlung (vergleichbar mit direktem, intensiven Sommersonnenlicht im Freien) im Durchschnitt innerhalb von 8 Minuten bis zu 90 % inaktiviert, wohingegen das Virus ohne den Einfluss von simuliertem Sonnenlicht (Innenraumbedingungen) erst nach 286 Minuten zu 90% inaktiviert vorlag (311).

Literatur

1. England PH. Investigation of novel SARS-COV-2 variant: Variant of Concern 202012/01. PHE Technical Briefing.; 2020.
2. Rambaut A, Loman, N., Pybus, O., Barclay, W., Barrett, J., Carabelli, A., Connor, T., Peacock, T., Robertson, D.L., and Volz, E. Preliminary genomic characterisation of an emergent SARS-CoV-2 lineage in the UK defined by a novel set of spike mutations. 2020.
3. consortium Veatc-guc-u. Lineage-specific growth of SARS-CoV-2 B.1.1.7 during the English national lockdown. 2020.
4. Kidd M, Richter A, Best A, Mirza J, Percival B, Mayhew M, et al. S-variant SARS-CoV-2 is associated with significantly higher viral loads in samples tested by ThermoFisher TaqPath RT-QPCR. medRxiv. 2020:2020.12.24.20248834.
5. Scotland PHEaPH. Investigation of novel SARS-CoV-2 variant. Variant of Concern 202012/01. Technical briefing 2. . 2020.
6. Volz E, Mishra S, Chand M, Barrett JC, Johnson R, Geidelberg L, et al. Transmission of SARS-CoV-2 Lineage B.1.1.7 in England: Insights from linking epidemiological and genetic data. medRxiv. 2021:2020.12.30.20249034.
7. Muik A, Wallisch A-K, Sanger B, Swanson KA, Muhl J, Chen W, et al. Neutralization of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 pseudovirus by BNT162b2 vaccine-elicited human sera. bioRxiv. 2021:2021.01.18.426984.
8. Tegally H, Wilkinson E, Giovanetti M, Iranzadeh A, Fonseca V, Giandhari J, et al. Emergence and rapid spread of a new severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2 (SARS-CoV-2) lineage with multiple spike mutations in South Africa. medRxiv. 2020:2020.12.21.20248640.
9. Weisblum Y, Schmidt F, Zhang F, DaSilva J, Poston D, Lorenzi JCC, et al. Escape from neutralizing antibodies by SARS-CoV-2 spike protein variants. bioRxiv : the preprint server for biology. 2020:2020.07.21.214759.
10. Andreano E, Piccini G, Licastro D, Casalino L, Johnson NV, Paciello I, et al. SARS-CoV-2 escape &in vitro& from a highly neutralizing COVID-19 convalescent plasma. bioRxiv. 2020:2020.12.28.424451.
11. Greaney AJ, Loes AN, Crawford KHD, Starr TN, Malone KD, Chu HY, et al. Comprehensive mapping of mutations to the SARS-CoV-2 receptor-binding domain that affect recognition by polyclonal human serum antibodies. bioRxiv. 2021:2020.12.31.425021.
12. Wang Z, Schmidt F, Weisblum Y, Muecksch F, Barnes CO, Finkin S, et al. mRNA vaccine-elicited antibodies to SARS-CoV-2 and circulating variants. bioRxiv. 2021:2021.01.15.426911.
13. Haslbeck K, Schwarz K, Hohfeld J, Seume J, Koch W. Submicron droplet

- formation in the human lung. *Journal of aerosol science*. 2010;41:429-38.
14. Ji Y, Qian H, Ye J, Zheng X. The impact of ambient humidity on the evaporation and dispersion of exhaled breathing droplets: A numerical investigation. *Journal of aerosol science*. 2018;115:164-72.
 15. Anfinrud P, Stadnytskyi V, Bax CE, Bax A. Visualizing Speech-Generated Oral Fluid Droplets with Laser Light Scattering. *The New England journal of medicine*. 2020.
 16. Asadi S, Wexler AS, Cappa CD, Barreda S, Bouvier NM, Ristenpart WD. Aerosol emission and superemission during human speech increase with voice loudness. *Sci Rep*. 2019;9(1):2348.
 17. Asadi S, Wexler AS, Cappa CD, Barreda S, Bouvier NM, Ristenpart WD. Effect of voicing and articulation manner on aerosol particle emission during human speech. *PloS one*. 2020;15(1):e0227699.
 18. Lu J, Gu J, Li K, Xu C, Su W, Lai Z, et al. COVID-19 Outbreak Associated with Air Conditioning in Restaurant, Guangzhou, China, 2020. *Emerging infectious diseases*. 2020;26(7):1628-31.
 19. Li Y, Qian H, Hang J, Chen X, Hong L, Liang P, et al. Evidence for probable aerosol transmission of SARS-CoV-2 in a poorly ventilated restaurant. *medRxiv*. 2020.
 20. Stadnytskyi V, Bax CE, Bax A, Anfinrud P. The airborne lifetime of small speech droplets and their potential importance in SARS-CoV-2 transmission. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2020:202006874.
 21. Tellier R, Li Y, Cowling BJ, Tang JW. Recognition of aerosol transmission of infectious agents: a commentary. *BMC Infect Dis*. 2019;19(1):101.
 22. Morawska L, Cao J. Airborne transmission of SARS-CoV-2: The world should face the reality. *Environ Int*. 2020;139:105730.
 23. Mürbe D, Fleischer M, Lange J, Rotheudt H, Kriegel M. Aerosol emission is increased in professional singing. 2020.
 24. Morawska L, Johnson GR, Ristovski ZD, Hargreaves M, Mengersen K, Corbett S, et al. Size distribution and sites of origin of droplets expelled from the human respiratory tract during expiratory activities. *Journal of aerosol science*. 2009;40(3):256-69.
 25. CDC. How COVID-19 Spreads: Centers for Disease Control and Prevention (CDC); 2020 [updated February 17, 2020. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/about/transmission.html>.
 26. Wu YC, Chen CS, Chan YJ. Overview of The 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV): The Pathogen of Severe Specific Contagious Pneumonia (SSCP). *Journal of the Chinese Medical Association : JCMA*. 2020.
 27. Dbouk T, Drikakis D. On coughing and airborne droplet transmission to humans. *Physics of Fluids*. 2020;32(5):053310.
 28. Liu L, Li Y, Nielsen PV, Wei J, Jensen RL. Short-range airborne transmission of expiratory droplets between two people. *Indoor air*. 2017;27(2):452-62.
 29. Streek H, Schulte B, Kümmerer B, Richter E, Höller T, Fuhrmann C, et al. Infection fatality rate of SARS-CoV-2 infection in a German community with a super-spreading event. *MedRxiv preprint*. 2020.
 30. Hamner L, Dubbel P, Capron I, Ross A, Jordan A, Lee J, et al. High SARS-CoV-2 Attack Rate Following Exposure at a Choir Practice - Skagit County, Washington, March 2020. *MMWR Morbidity and mortality weekly report*. 2020;69(19):606-10.
 31. Guenther T C-SM, Indenbirken D et al. Investigation of a superspreading event preceding the largest meat processing plant-related SARS-Coronavirus 2 outbreak in Germany (July 17, 2020) 2020 [updated 23.07.2020. Available from: https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3654517.
 32. Umweltbundesamt. Das Risiko einer Übertragung von SARS-CoV-2 in Innenräumen lässt sich durch geeignete Lüftungsmaßnahmen reduzieren. 2020.
 33. Leclerc QJ, Fuller NM, Knight LE, Group CC-W, Funk S, Knight GM. What settings have been linked to SARS-CoV-2 transmission clusters? *Wellcome open research*. 2020;5:83.
 34. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Factsheet for

health professionals on Coronaviruses European Centre for Disease Prevention and Control; 2020 [Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/factsheet-health-professionals-coronaviruses>].

35. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *The New England journal of medicine*. 2020.
36. Liu Y, Li T, Deng Y, Liu S, Zhang D, Li H, et al. Stability of SARS-CoV-2 on environmental surfaces and in human excreta. *medRxiv*. 2020.
37. Zhang W, Du R-H, Li B, Zheng X-S, Yang X-L, Hu B, et al. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes. *Emerging microbes & infections*. 2020;9(1):386-9.
38. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(18):1708-20.
39. Xiao F, Tang M, Zheng X, Liu Y, Li X, Shan H. Evidence for Gastrointestinal Infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology*. 2020;158(6):1831-3.e3.
40. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *Jama*. 2020.
41. Xiao F, Sun J, Xu Y, Li F, Huang X, Li H, et al. Infectious SARS-CoV-2 in Feces of Patient with Severe COVID-19. *Emerging infectious diseases*. 2020;26(8).
42. Zhou Y, Zeng Y, Tong Y, Chen C. Ophthalmologic evidence against the interpersonal transmission of 2019 novel coronavirus through conjunctiva. *MedRxiv*. 2020.
43. Wang X, Zhou Z, Zhang J, Zhu F, Tang Y, Shen X. A case of 2019 Novel Coronavirus in a pregnant woman with preterm delivery. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2020.
44. Chen S, Huang B, Luo DJ, Li X, Yang F, Zhao Y, et al. [Pregnant women with new coronavirus infection: a clinical characteristics and placental pathological analysis of three cases]. *Zhonghua bing li xue za zhi = Chinese journal of pathology*. 2020;49(0):E005.
45. Chen H, Guo J, Wang C, Luo F, Yu X, Zhang W, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *The Lancet*. 2020.
46. Zhu H, Wang L, Fang C, Peng S, Zhang L, Chang G, et al. Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia. *Transl Pediatr*. 2020;9(1):51-60.
47. Zhang L, Jiang Y, Wei M, Cheng BH, Zhou XC, Li J, et al. [Analysis of the pregnancy outcomes in pregnant women with COVID-19 in Hubei Province]. *Zhonghua fu chan ke za zhi*. 2020;55(0):E009.
48. Zeng H, Xu C, Fan J, Tang Y, Deng Q, Zhang W, et al. Antibodies in Infants Born to Mothers With COVID-19 Pneumonia. *Jama*. 2020.
49. Dong L, Tian J, He S, Zhu C, Wang J, Liu C, et al. Possible Vertical Transmission of SARS-CoV-2 From an Infected Mother to Her Newborn. *Jama*. 2020.
50. Zeng L, Xia S, Yuan W, Yan K, Xiao F, Shao J, et al. Neonatal Early-Onset Infection With SARS-CoV-2 in 33 Neonates Born to Mothers With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA pediatrics*. 2020.
51. Alzamora MC, Paredes T, Caceres D, Webb CM, Valdez LM, La Rosa M. Severe COVID-19 during Pregnancy and Possible Vertical Transmission. *American journal of perinatology*. 2020.
52. Yu N, Li W, Kang Q, Xiong Z, Wang S, Lin X, et al. Clinical features and obstetric and neonatal outcomes of pregnant patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective, single-centre, descriptive study. *The Lancet Infectious diseases*. 2020;20(5):559-64.
53. Adhikari EH, Moreno W, Zofkie AC, MacDonald L, McIntire DD, Collins RRJ, et al. Pregnancy Outcomes Among Women With and Without Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection. *JAMA network open*. 2020;3(11):e2029256-e.

54. Vivanti AJ, Vauloup-Fellous C, Prevot S, Zupan V, Suffee C, Do Cao J, et al. Transplacental transmission of SARS-CoV-2 infection. *Nature communications*. 2020;11(1):3572.
55. Allotey J, Stallings E, Bonet M, Yap M, Chatterjee S, Kew T, et al. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed)*. 2020;370:m3320.
56. WHO. Coronavirus disease (COVID-19): Pregnancy and childbirth 2020 [Available from: <https://www.who.int/news-room/q-a-detail/coronavirus-disease-covid-19-pregnancy-and-childbirth>].
57. Aktualisierte Stellungnahme von DGPM, DGGG, DGPGM, DGPI, GNPI und NSK zu SARS-CoV-2/COVID-19 und Schwangerschaft, Geburt und Wochenbett (Stand 02.10.2020) 2020 [Available from: <https://dgpi.de/aktualisierte-stellungnahme-von-dgpm-dggg-dgpgm-dgpi-und-gnpi-zu-sars-cov-2-covid-19-und-schwangerschaft-geburt-und-wochenbett-stand-30-06-2020/>].
58. He X, Lau EHY, Wu P, Deng X, Wang J, Hao X, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nature medicine*. 2020;26(5):672-5.
59. Ferretti L, Wymant C, Kendall M, Zhao L, Nurtay A, Abeler-Dörner L, et al. Quantifying SARS-CoV-2 transmission suggests epidemic control with digital contact tracing. *Science*. 2020;368(6491).
60. Bohmer MM, Buchholz U, Corman VM, Hoch M, Katz K, Marosevic DV, et al. Investigation of a COVID-19 outbreak in Germany resulting from a single travel-associated primary case: a case series. *The Lancet Infectious diseases*. 2020.
61. Ganyani T, Kremer C, Chen D, Torneri A, Faes C, Wallinga J, et al. Estimating the generation interval for coronavirus disease (COVID-19) based on symptom onset data, March 2020. *Eurosurveillance*. 2020;25(17).
62. Byambasuren O, Cardona M, Bell K, Clark J, McLaws M-L, Glasziou P. Estimating the extent of asymptomatic COVID-19 and its potential for community transmission: systematic review and meta-analysis. *medRxiv*. 2020:2020.05.10.20097543.
63. Wei Y, Wei L, Liu Y, Huang L, Shen S, Zhang R, et al. A systematic review and meta-analysis reveals long and dispersive incubation period of COVID-19. *medRxiv*. 2020:2020.06.20.20134387.
64. Yang L, Dai J, Zhao J, Wang Y, Deng P, Wang J. Estimation of incubation period and serial interval of COVID-19: analysis of 178 cases and 131 transmission chains in Hubei province, China. *Epidemiology and infection*. 2020;148:e117.
65. Linton MN, Kobayashi T, Yang Y, Hayashi K, Akhmetzhanov RA, Jung S-m, et al. Incubation Period and Other Epidemiological Characteristics of 2019 Novel Coronavirus Infections with Right Truncation: A Statistical Analysis of Publicly Available Case Data. *Journal of clinical medicine*. 2020.
66. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Annals of internal medicine*. 2020.
67. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *The New England journal of medicine*. 2020.
68. McAloon C, Collins Á, Hunt K, Barber A, Byrne AW, Butler F, et al. Incubation period of COVID-19: a rapid systematic review and meta-analysis of observational research. *BMJ Open*. 2020;10(8):e039652.
69. Qin J, You C, Lin Q, Hu T, Yu S, Zhou X-H. Estimation of incubation period distribution of COVID-19 using disease onset forward time: A novel cross-sectional and forward follow-up study. *Science advances*. 2020;6(33):eabc1202-eabc.
70. Ma S, Zhang J, Zeng M, Yun Q, Guo W, Zheng Y, et al. Epidemiological parameters of coronavirus disease 2019: a pooled analysis of publicly reported individual data of 1155 cases from seven countries. *medRxiv*. 2020:2020.03.21.20040329.
71. Nishiura H, Linton NM, Akhmetzhanov AR. Serial interval of novel coronavirus

- (COVID-19) infections. *International Journal of Infectious Diseases*. 2020;93:284-6.
72. Tindale L, Coombe M, Stockdale JE, Garlock E, Lau WYV, Saraswat M, et al. Transmission interval estimates suggest pre-symptomatic spread of COVID-19. *MedRxiv*. 2020.
73. Oran DP, Topol EJ. Prevalence of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection. *Annals of internal medicine*. 2020;173(5):362-7.
74. Buitrago-Garcia D, Egli-Gany D, Counotte MJ, Hossmann S, Imeri H, Ipekci AM, et al. Occurrence and transmission potential of asymptomatic and presymptomatic SARS-CoV-2 infections: A living systematic review and meta-analysis. *PLoS medicine*. 2020;17(9):e1003346.
75. Takahashi T, Ellingson MK, Wong P, Israelow B, Lucas C, Klein J, et al. Sex differences in immune responses that underlie COVID-19 disease outcomes. *Nature*. 2020.
76. Ortolan A, Lorenzin M, Felicetti M, Doria A, Ramonda R. Does gender influence clinical expression and disease outcomes in COVID-19? A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Infectious Diseases*. 2020;99:496-504.
77. Sutton D, Fuchs K, D'Alton M, Goffman D. Universal Screening for SARS-CoV-2 in Women Admitted for Delivery. *The New England journal of medicine*. 2020;382(22):2163-4.
78. Breslin N, Baptiste C, Gyamfi-Bannerman C, Miller R, Martinez R, Bernstein K, et al. COVID-19 infection among asymptomatic and symptomatic pregnant women: Two weeks of confirmed presentations to an affiliated pair of New York City hospitals. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2020:100118.
79. Pecks U, Kuschel B, Mense L. Schwangerschaften und SARS-CoV-2-Infektionen in Deutschland – das CRONOS-Register. *Deutsches Arzteblatt international*. 2020;117:841-2.
80. Zambrano LD ES, Strid P. Update: Characteristics of Symptomatic Women of Reproductive Age with Laboratory-Confirmed SARS-CoV-2 Infection by Pregnancy Status — United States January 22–October 3. 2020;69:1641–7.
81. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR, Horoi M, Le Bon SD, Rodriguez A, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*. 2020.
82. Yan CH, Faraji F, Prajapati DP, Ostrander BT, DeConde AS. Self-reported olfactory loss associates with outpatient clinical course in Covid-19. *International forum of allergy & rhinology*. 2020.
83. Tong JY, Wong A, Zhu D, Fastenberg JH, Tham T. The Prevalence of Olfactory and Gustatory Dysfunction in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2020:194599820926473.
84. Sardu C, Gambardella J, Morelli MB, Wang X, Marfella R, Santulli G. Hypertension, Thrombosis, Kidney Failure, and Diabetes: Is COVID-19 an Endothelial Disease? A Comprehensive Evaluation of Clinical and Basic Evidence. *Journal of clinical medicine*. 2020;9(5).
85. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2020.
86. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *The Lancet Respiratory medicine*. 2020;8(5):475-81.
87. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected with SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2020;323(16):1574-81.
88. Rieg S, von Cube M, Kalbhenn J, Utzolino S, Pernice K, Bechet L, et al.

- COVID-19 in-hospital mortality and mode of death in a dynamic and non-restricted tertiary care model in Germany. medRxiv. 2020:2020.07.22.20160127.
89. Schenk M. Neurologische Manifestationen: Wie COVID-19 die Nerven tangiert. Dtsch Arztebl International. 2020;117(19):1001-.
90. Li YC, Bai WZ, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. Journal of medical virology. 2020;92(6):552-5.
91. Whittaker A, Anson M, Harky A. Neurological Manifestations of COVID-19: A systematic review and current update. Acta neurologica Scandinavica. 2020;142(1):14-22.
92. Kennedy M, Helfand BKI, Gou RY, Gartaganis SL, Webb M, Moccia JM, et al. Delirium in Older Patients With COVID-19 Presenting to the Emergency Department. JAMA network open. 2020;3(11):e2029540-e.
93. Hampshire A, Trender W, Chamberlain SR, Jolly A, Grant JE, Patrick F, et al. Cognitive deficits in people who have recovered from COVID-19 relative to controls: An N=84,285 online study. medRxiv. 2020:2020.10.20.20215863.
94. Rogers JP, Chesney E, Oliver D, Pollak TA, McGuire P, Fusar-Poli P, et al. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. The Lancet Psychiatry. 2020;7(7):611-27.
95. Varatharaj A, Thomas N, Ellul MA, Davies NWS, Pollak TA, Tenorio EL, et al. Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: a UK-wide surveillance study. The Lancet Psychiatry. 2020.
96. Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D, Stone M, Patel S, Griffith B. COVID-19-associated Acute Hemorrhagic Necrotizing Encephalopathy: CT and MRI Features. Radiology. 2020:201187.
97. Moriguchi T, Harii N, Goto J, Harada D, Sugawara H, Takamino J, et al. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases. 2020;94:55-8.
98. Abu-Rumeileh S, Abdelhak A, Foschi M, Tumani H, Otto M. Guillain-Barré syndrome spectrum associated with COVID-19: an up-to-date systematic review of 73 cases. J Neurol. 2020:1-38.
99. Mao R, Qiu Y, He J-S, Tan J-Y, Li X-H, Liang J, et al. Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. The Lancet Gastroenterology & Hepatology.
100. Tian Y, Rong L, Nian W, He Y. Review article: gastrointestinal features in COVID-19 and the possibility of faecal transmission. Alimentary pharmacology & therapeutics. 2020;51(9):843-51.
101. Szekely Y, Lichter Y, Taieb P, Banai A, Hochstadt A, Merdler I, et al. The Spectrum of Cardiac Manifestations in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) - a Systematic Echocardiographic Study. Circulation. 2020.
102. chen d, Li X, song q, Hu C, Su F, Dai J. Hypokalemia and Clinical Implications in Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). medRxiv. 2020:2020.02.27.20028530.
103. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet (London, England). 2020.
104. Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, Fahim M, Arendt C, Hoffmann J, et al. Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered From Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). JAMA Cardiology. 2020.
105. Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, Chuich T, Laracy J, Bondi-Zoccai G, et al. Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic. Journal of the American College of Cardiology. 2020.
106. Long B, Brady WJ, Koyfman A, Gottlieb M. Cardiovascular complications in COVID-19. American Journal of Emergency Medicine. 2020.
107. Kollias A, Kyriakoulis KG, Dimakakos E, Poulakou G, Stergiou GS, Syrigos K.

- Thromboembolic risk and anticoagulant therapy in COVID-19 patients: Emerging evidence and call for action. *British journal of haematology*. 2020.
108. Zhou B, She J, Wang Y, Ma X. Venous thrombosis and arteriosclerosis obliterans of lower extremities in a very severe patient with 2019 novel coronavirus disease: a case report. *Journal of thrombosis and thrombolysis*. 2020.
109. Middeldorp S, Coppens M, van Haaps TF, Foppen M, Vlaar AP, Müller MCA, et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2020.
110. Beun R, Kusadasi N, Sikma M, Westerink J, Huisman A. Thromboembolic events and apparent heparin resistance in patients infected with SARS-CoV-2. *International journal of laboratory hematology*. 2020.
111. 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 (London, England)*. 2020;395(10229):1054-62.
112. Cummings MJ, Baldwin MR, Abrams D, Jacobson SD, Meyer BJ, Balough EM, et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *Lancet (London, England)*. 2020.
113. Hirsch JS, Ng JH, Ross DW, Sharma P, Shah HH, Barnett RL, et al. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. *Kidney International*. 2020.
114. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *Jama*. 2020.
115. Diao B, Feng Z, Wang C, Wang H, Liu L, Wang C, et al. Human Kidney is a Target for Novel Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection. *MedRxiv*. 2020.
116. Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int*. 2020;97(5):829-38.
117. Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: Retrospective study. *The BMJ*. 2020;368.
118. Karagiannidis C, Mostert C, Hentschker C, Voshaar T, Malzahn J, Schillinger G, et al. Case characteristics, resource use, and outcomes of 10 021 patients with COVID-19 admitted to 920 German hospitals: an observational study. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2020.
119. Mazzotta F, Troccoli T. Acute acro-ischemia in the child at the time of COVID-19. *European Journal Of Pediatric Dermatology - pd online, Monday's case*. 2020:4.
120. Estebanez A, Perez-Santiago L, Silva E, Guillen-Climent S, Garcia-Vazquez A, Ramon MD. Cutaneous manifestations in COVID-19: a new contribution. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020.
121. Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2020.
122. Marzano AV, Genovese G, Fabbrocini G, Pigatto P, Monfrecola G, Piraccini BM, et al. Varicella-like exanthem as a specific COVID-19-associated skin manifestation: multicenter case series of 22 patients. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2020.
123. Henry D, Ackerman M, Sancelme E, Finon A, Esteve E. Urticarial eruption in COVID-19 infection. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020.
124. Piccolo V, Neri I, Filippeschi C, Oranges T, Argenziano G, Battarra VC, et al. Chilblain-like lesions during COVID-19 epidemic: a preliminary study on 63 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020.
125. Landa N, Mendieta-Eckert M, Fonda-Pascual P, Aguirre T. Chilblain-like lesions on feet and hands during the COVID-19 Pandemic. *International journal of dermatology*. 2020.
126. Kolivras A, Dehavay F, Delplace D, Feoli F, Meiers I, Milone L, et al. Coronavirus (COVID-19) infection-induced chilblains: a case report with histopathological findings. *JAAD Case Reports*. 2020.
127. Alramthan A, Aldaraji W. A case of COVID-19 presenting in clinical picture

- resembling chilblains disease. First report from the Middle East. *Clinical and experimental dermatology*. 2020.
128. Xia W, Shao J, Guo Y, Peng X, Li Z, Hu D. Clinical and CT features in pediatric patients with COVID-19 infection: Different points from adults. *Pediatric pulmonology*. 2020.
129. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet (London, England)*. 2020.
130. 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: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2020.
131. Lippi G, Plebani M. Procalcitonin in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. 2020.
132. Lai C-C, Wang C-Y, Hsueh P-R. Co-infections among patients with COVID-19: the need for combination therapy with non-anti-SARS-CoV-2 agents? *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. 2020.
133. Langford BJ, So M, Raybardhan S, Leung V, Westwood D, MacFadden DR, et al. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. *Clinical Microbiology and Infection*. 2020;26(12):1622-9.
134. Carfi A, Bernabei R, Landi F, for the Gemelli Against C-P-ACSG. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *Jama*. 2020.
135. Spector T, NHS, ZOE. COVID 19 Symptoms Study UK 2020 [Available from: <https://covid.joinzoe.com/>].
136. Mahase E. Long covid could be four different syndromes, review suggests. *BMJ (Clinical research ed)*. 2020;371:m3981.
137. Research NIfH. Living with Covid19 2020 [updated 15.10.2020. Available from: <https://evidence.nihr.ac.uk/themedreview/living-with-covid19/>].
138. Sudre CH, Murray B, Varsavsky T, Graham MS, Penfold RS, Bowyer RC, et al. Attributes and predictors of Long-COVID: analysis of COVID cases and their symptoms collected by the Covid Symptoms Study App. *medRxiv*. 2020:2020.10.19.20214494.
139. He X, Lau EHY, Wu P, Deng X, Wang J, Hao X, et al. Author Correction: Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nature medicine*. 2020;26(9):1491-3.
140. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*. 2020.
141. Arons MM, Hatfield KM, Reddy SC, Kimball A, James A, Jacobs JR, et al. Presymptomatic SARS-CoV-2 Infections and Transmission in a Skilled Nursing Facility. *The New England journal of medicine*. 2020.
142. Xia W, Liao J, Li C, Li Y, Qian X, Sun X, et al. Transmission of corona virus disease 2019 during the incubation period may lead to a quarantine loophole. *MedRxiv*. 2020.
143. Kasper MR, Geibe JR, Sears CL, Riegodedios AJ, Luse T, Von Thun AM, et al. An Outbreak of Covid-19 on an Aircraft Carrier. *New England Journal of Medicine*. 2020.
144. Letizia AG, Ramos I, Obla A, Goforth C, Weir DL, Ge Y, et al. SARS-CoV-2 Transmission among Marine Recruits during Quarantine. *The New England journal of medicine*. 2020.
145. Moghadas SM, Fitzpatrick MC, Sah P, Pandey A, Shoukat A, Singer BH, et al. The implications of silent transmission for the control of COVID-19 outbreaks. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2020;117(30):17513-5.
146. Kampen JJA, Vijver DAMCvd, Fraaij PLA, Haagmans BL, Lamers MM, Okba N, et al. Shedding of infectious virus in hospitalized patients with coronavirus disease-2019 (COVID-19): duration and key determinants. *medrxiv*. 2020:10.1101.
147. Kujawski SA, Wong KK, Collins JP, Epstein L, Killerby ME, Midgley CM, et al.

Clinical and virologic characteristics of the first 12 patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the United States. *Nature medicine*. 2020.

148. Bullard J, Dust K, Funk D, Strong JE, Alexander D, Garnett L, et al. Predicting infectious SARS-CoV-2 from diagnostic samples. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2020.

149. National, Centre for Infectious Diseases and Chapter of Infectious Disease Physicians / Academy of Medicine in Singapore Position Statement: Period of Infectivity to Inform Strategies for De-isolation for COVID-19 Patients 2020 [Available from: [https://www.ams.edu.sg/view-pdf.aspx?file=media%5C5556_fi_331.pdf&ofile=Period+of+Infectivity+Position+Statement+\(final\)+23-5-20+\(logos\).pdf](https://www.ams.edu.sg/view-pdf.aspx?file=media%5C5556_fi_331.pdf&ofile=Period+of+Infectivity+Position+Statement+(final)+23-5-20+(logos).pdf)].

150. Liu W-D, Chang S-Y, Wang J-T, Tsai M-J, Hung C-C, Hsu C-L, et al. Prolonged virus shedding even after seroconversion in a patient with COVID-19. *The Journal of infection*. 2020;81(2):318-56.

151. Aydillo T, Gonzalez-Reiche AS, Aslam S, van de Guchte A, Khan Z, Obla A, et al. Shedding of Viable SARS-CoV-2 after Immunosuppressive Therapy for Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2020.

152. Zheng S, Fan J, Yu F, Feng B, Lou B, Zou Q, et al. Viral load dynamics and disease severity in patients infected with SARS-CoV-2 in Zhejiang province, China, January-March 2020: retrospective cohort study. *BMJ (Clinical research ed)*. 2020;369:m1443-m.

153. Kim M-C, Cui C, Shin K-R, Bae J-Y, Kweon O-J, Lee M-K, et al. Duration of Culturable SARS-CoV-2 in Hospitalized Patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2021.

154. Korea, Centers for Disease Control and Prevention. Findings from investigation and analysis of re-positive cases 2020 [Available from: https://www.cdc.go.kr/board/board.es?mid=&bid=0030&act=view&list_no=367267&nPage=1].

155. Singanayagam A, Patel M, Charlett A, Lopez Bernal J, Saliba V, Ellis J, et al. Duration of infectiousness and correlation with RT-PCR cycle threshold values in cases of COVID-19, England, January to May 2020. *Euro surveillance : bulletin Europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*. 2020;25(32).

156. Koff AG, Laurent-Rolle M, Hsu JC-C, Malinis M. Prolonged incubation of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in a patient on rituximab therapy. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 2020:1-2.

157. Xiao F, Sun J, Xu Y, Li F, Huang X, Li H, et al. Infectious SARS-CoV-2 in Feces of Patient with Severe COVID-19. *Emerging Infectious Disease journal*. 2020;26(8):1920.

158. Jeong HW, Kim SM, Kim HS, Kim YI, Kim JH, Cho JY, et al. Viable SARS-CoV-2 in various specimens from COVID-19 patients. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2020;26(11):1520-4.

159. Xu K, Chen Y, Yuan J, Yi P, Ding C, Wu W, et al. Factors associated with prolonged viral RNA shedding in patients with COVID-19. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2020.

160. Ruehe B OD, Nitsche A, Haas W, Stolaroff-Pepin A, Eckmanns T, Abu Sin M, van der Toorn W, Jenny M, Mielke M, Herzog C, Wieler LH. Abwägung der Dauer von Quarantäne und Isolierung bei COVID-19. *Epidemiologisches Bulletin*. 2020;39:3-11.

161. Schilling J, Lehfeld AS, Schumacher D, Ullrich A, al DMe. Krankheitsschwere der ersten COVID-19-Welle in Deutschland basierend auf den Meldungen gemäß Infektionsschutzgesetz. *Journal of Health Monitoring*. 2020;5(S11):2-20.

162. Chen J, Qi T, Liu L, Ling Y, Qian Z, Li T, et al. Clinical progression of patients with COVID-19 in Shanghai, China. *Journal of Infection*. 2020;80(5):e1-e6.

163. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, Hardwick HE, Pius R, Norman L, et al. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO

- Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ* (Clinical research ed). 2020;369:m1985.
164. Dreher M, Kersten A, Bickenbach J, Balfanz P, Hartmann B, Cornelissen C, et al. Charakteristik von 50 hospitalisierten COVID-19-Patienten mit und ohne ARDS. *Dtsch Arztebl International*. 2020;117(16):271-8.
165. Li X, Ma X. Acute respiratory failure in COVID-19: is it "typical" ARDS? *Critical Care*. 2020;24(1):198.
166. ISARIC. International Severe Acute Respiratory and Emerging Infections Consortium COVID-19 Report: 13 July 2020. 2020 02.09.2020.
167. Tolksdorf K, Buda S, Schuler E, Wieler LH, Haas W. Eine höhere Letalität und lange Beatmungsdauer unterscheiden COVID-19 von schwer verlaufenden Atemwegsinfektionen in Grippewellen. 2020(41):3-10.
168. Verity R, Okell LC, Dorigatti I, Winskill P, Whittaker C, Imai N, et al. Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. *The Lancet Infectious Diseases*. 2020;20(6):669-77.
169. Khalili M, Karamouzian M, Nasiri N, Javadi S, Mirzazadeh A, Sharifi H. Epidemiological Characteristics of COVID-19: A Systemic Review and Meta-Analysis. *medRxiv*. 2020:2020.04.01.20050138.
170. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *Jama*. 2020.
171. King C, Sahjwani D, Brown AW, Feroz S, Cameron P, Osborn E, et al. Outcomes of Mechanically Ventilated Patients with COVID-19 Associated Respiratory Failure. *medRxiv*. 2020:2020.07.16.20155580.
172. Potere N, Valeriani E, Candeloro M, Tana M, Porreca E, Abbate A, et al. Acute complications and mortality in hospitalized patients with coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. *Critical Care*. 2020;24(1):389.
173. Petersen E, Koopmans M, Go U, Hamer DH, Petrosillo N, Castelli F, et al. Comparing SARS-CoV-2 with SARS-CoV and influenza pandemics. *The Lancet Infectious diseases*. 2020;20(9):e238-e44.
174. Rochwerg B, Agoritsas T, Lamontagne F, Leo Y-S, Macdonald H, Agarwal A, et al. A living WHO guideline on drugs for covid-19. *BMJ* (Clinical research ed). 2020;370:m3379.
175. EMA. Update on remdesivir - EMA will evaluate new data from Solidarity trial 2020 [Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/news/update-remdesivir-ema-will-evaluate-new-data-solidarity-trial>].
176. The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. Vital Surveillances: The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) — China, 2020. *China CDC Weekly* 2020. 2020.
177. Cunningham JW, Vaduganathan M, Claggett BL, Jering KS, Bhatt AS, Rosenthal N, et al. Clinical Outcomes in Young US Adults Hospitalized With COVID-19. *JAMA internal medicine*. 2020.
178. Vardavas CI, Nikitara K. COVID-19 and smoking: A systematic review of the evidence. *Tobacco induced diseases*. 2020;18:20.
179. Adams SH, Park MJ, Schaub JP, Brindis CD, Irwin CE, Jr. Medical Vulnerability of Young Adults to Severe COVID-19 Illness; Data From the National Health Interview Survey. *Journal of Adolescent Health*. 2020;67(3):362-8.
180. Popkin BM, Du S, Green WD, Beck MA, Algaith T, Herbst CH, et al. Individuals with obesity and COVID-19: A global perspective on the epidemiology and biological relationships. *Obesity Reviews*. 2020;21(11):e13128.
181. Scotland PHEaPH. Excess Weight and COVID-19: Insights from new evidence. 2020.
182. Malle L, Gao C, Hur C, Truong HQ, Bouvier NM, Percha B, et al. Individuals with Down syndrome hospitalized with COVID-19 have more severe disease. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*. 2020.
183. Clift AK, Coupland CAC, Keogh RH, Hemingway H, Hippisley-Cox J. COVID-

- 19 Mortality Risk in Down Syndrome: Results From a Cohort Study Of 8 Million Adults. *Annals of internal medicine*. 2020.
184. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, Bacon S, Bates C, Morton CE, et al. OpenSAFELY: factors associated with COVID-19 death in 17 million patients. *Nature*. 2020.
185. Nguyen LH, Drew DA, Graham MS, Joshi AD, Guo C-G, Ma W, et al. Risk of COVID-19 among front-line health-care workers and the general community: a prospective cohort study. *The Lancet Public Health*.
186. Lavezzo E, Franchin E, Ciavarella C, Cuomo-Dannenburg G, Barzon L, Del Vecchio C, et al. Suppression of a SARS-CoV-2 outbreak in the Italian municipality of Vo'. *Nature*. 2020.
187. Thompson CN, Baumgartner J, Pichardo C, Toro B, Li L, Arciuolo R, et al. COVID-19 Outbreak - New York City, February 29-June 1, 2020. *MMWR Morbidity and mortality weekly report*. 2020;69(46):1725-9.
188. Tagarro A, Epalza C, Santos M, Sanz-Santaefemia FJ, Otheo E, Moraleda C, et al. Screening and Severity of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Children in Madrid, Spain. *JAMA pediatrics*. 2020.
189. Gudbjartsson DF, Helgason A, Jonsson H, Magnusson OT, Melsted P, Norddahl GL, et al. Spread of SARS-CoV-2 in the Icelandic Population. *The New England journal of medicine*. 2020.
190. Levy C, Basmaci R, Bensaid P, Bru CB, Coinde E, Dessieux E, et al. Changes in RT-PCR-positive SARS-CoV-2 rates in adults and children according to the epidemic stages. *medRxiv*. 2020.
191. Bellino S, Punzo O, Rota MC, Del Manso M, Urdiales AM, Andrianou X, et al. COVID-19 Disease Severity Risk Factors for Pediatric Patients in Italy. *Pediatrics*. 2020:e2020009399.
192. Bendavid E, Mulaney B, Sood N, Shah S, Ling E, Bromley-Dulfano R, et al. COVID-19 Antibody Seroprevalence in Santa Clara County, California. *MedRxiv*. 2020.
193. Fontanet A, Grant R, Tondeur L, Madec Y, Grzelak L, Cailleau I, et al. SARS-CoV-2 infection in primary schools in northern France: A retrospective cohort study in an area of high transmission. *medRxiv*. 2020:2020.06.25.20140178.
194. Armann JP, Unrath M, Kirsten C, Lueck C, Dalpke A, Berner R. Anti-SARS-CoV-2 IgG antibodies in adolescent students and their teachers in Saxony, Germany (SchoolCovIDD19): very low seroprevalence and transmission rates. *medRxiv*. 2020:2020.07.16.20155143.
195. Stefanelli P, Bella A, Fedele G, Pancheri S, Leone P, Vacca P, et al. Prevalence of SARS-CoV-2 IgG antibodies in an area of northeastern Italy with a high incidence of COVID-19 cases: a population-based study. *Clinical Microbiology and Infection*. 2020.
196. Tonshoff B, Muller B, Elling R, Renk H, Meissner P, Hengel H, et al. Prevalence of SARS-CoV-2 Infection in Children and Their Parents in Southwest Germany. *JAMA pediatrics*. 2021.
197. Stringhini S, Wisniak A, Piumatti G, Azman AS, Lauer SA, Baysson H, et al. Seroprevalence of anti-SARS-CoV-2 IgG antibodies in Geneva, Switzerland (SEROCoV-POP): a population-based study. *The Lancet*. 2020.
198. Pollán M, Pérez-Gómez B, Pastor-Barruso R, Oteo J, Hernán MA, Pérez-Olmeda M, et al. Prevalence of SARS-CoV-2 in Spain (ENE-COVID): a nationwide, population-based seroepidemiological study. *The Lancet*.
199. Knabl L, Mitra T, Kimpel J, Roessler A, Volland A, Walser A, et al. High SARS-CoV-2 Seroprevalence in Children and Adults in the Austrian Ski Resort Ischgl. *medRxiv*. 2020:10.1101.
200. Li W, Zhang B, Lu J, Liu S, Chang Z, Cao P, et al. The characteristics of household transmission of COVID-19. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2020.
201. Lyngse FP, Kirkeby CT, Halasa T, Andreassen V, Skov RL, Møller FT, et al. COVID-19 Transmission Within Danish Households: A Nationwide Study from Lockdown to Reopening. *medRxiv*. 2020:2020.09.09.20191239.

202. Zhang J, Litvinova M, Liang Y, Wang Y, Wang W, Zhao S, et al. Changes in contact patterns shape the dynamics of the COVID-19 outbreak in China. *Science*. 2020.
203. Jing Q-L, Liu M-J, Zhang Z-B, Fang L-Q, Yuan J, Zhang A-R, et al. Household secondary attack rate of COVID-19 and associated determinants in Guangzhou, China: a retrospective cohort study. *The Lancet Infectious Diseases*. 2020.
204. Dattner I, Goldberg Y, Katriel G, Yaari R, Gal N, Miron Y, et al. The role of children in the spread of COVID-19: Using household data from Bnei Brak, Israel, to estimate the relative susceptibility and infectivity of children. *medRxiv*. 2020:2020.06.03.20121145.
205. Madewell Z, Yang Y, Longini I, Halloran E, Dean N. Household transmission of SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis of secondary attack rate. *medRxiv*2020.
206. Bi Q, Wu Y, Mei S, Ye C, Zou X, Zhang Z, et al. Epidemiology and transmission of COVID-19 in 391 cases and 1286 of their close contacts in Shenzhen, China: a retrospective cohort study. *The Lancet Infectious Diseases*. 2020.
207. Goldstein E, Lipsitch M, Cevik M. On the effect of age on the transmission of SARS-CoV-2 in households, schools and the community. *medrxiv*. 2020:10.1101.
208. Viner RM, Mytton OT, Bonell C, Melendez-Torres GJ, Ward J, Hudson L, et al. Susceptibility to SARS-CoV-2 Infection Among Children and Adolescents Compared With Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA pediatrics*. 2020.
209. DJI & RKI. Quartalsbericht der Corona-KiTa-Studie - 2. Quartalsbericht(IV/2020). 2020.
210. Jones TC, Mühlemann B, Veith T, Zuchowski M, Hofmann J, Stein A, et al. An analysis of SARS-CoV-2 viral load by patient age. *reddit preprint*. 2020.
211. Jacot D, Greub G, Jatou K, Opota O. Viral load of SARS-CoV-2 across patients and compared to other respiratory viruses. *Microbes and infection*. 2020.
212. L'Huillier A, Torriani G, Pigny F, Kaiser L, Eckerle I. Culture-Competent SARS-CoV-2 in Nasopharynx of Symptomatic Neonates, Children, and Adolescents. *Emerging Infectious Disease journal*. 2020;26(10).
213. Patel NA. Pediatric COVID-19: Systematic review of the literature. *American Journal of Otolaryngology*. 2020;41(5):102573.
214. DJI & RKI. Quartalsbericht der Corona-KiTa-Studie - 1. Quartalsbericht (III/2020). 2020.
215. Hurst JH, Heston SM, Chambers HN, Cunningham HM, Price MJ, Suarez L, et al. SARS-CoV-2 Infections Among Children in the Biospecimens from Respiratory Virus-Exposed Kids (BRAVE Kids) Study. *medRxiv*. 2020:10.1101.
216. Waterfield T, Watson C, Moore R, Ferris K, Tonry C, Watt AP, et al. Seroprevalence of SARS-CoV-2 antibodies in children - A prospective multicentre cohort study. *medRxiv*.
217. Zhen-Dong Y, Gao-Jun Z, Run-Ming J, Zhi-Sheng L, Zong-Qi D, Xiong X, et al. Clinical and Transmission Dynamics Characteristics of 406 Children with Coronavirus Disease 2019 in China: A Review. *Journal of Infection*. 2020.
218. Otte im Kampe E, Lehfeld A-S, Buda S, Buchholz U, Haas W. Surveillance of COVID-19 school outbreaks, Germany, March to August 2020. *Eurosurveillance*. 2020;25(38):2001645.
219. Ludvigsson JF. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics*. 2020.
220. Göttinger F, Santiago-García B, Noguera-Julián A, Lanaspá M, Lancella L, Calò Carducci FI, et al. COVID-19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multicentre cohort study. *The Lancet Child & Adolescent Health*. 2020.
221. Armann JP, Simon A, Diffloth N, Doenhardt M, Hufnagel M, Trotter A, et al. Hospitalisierungen von Kindern und Jugendlichen mit COVID-19. *Dtsch Arztebl International*. 2020;117(21):373-4.

222. Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, et al. Epidemiological Characteristics of 2143 Pediatric Patients With 2019 Coronavirus Disease in China. *Pediatrics*. 2020.
223. Team CC-R. Coronavirus Disease 2019 in Children - United States, February 12-April 2, 2020. *MMWR Morbidity and mortality weekly report*. 2020;69(14):422-6.
224. Streng A, Hartmann K, Armann J, Berner R, Liese J. COVID-19 bei hospitalisierten Kindern und Jugendlichen: Ein systematischer Review zu publizierten Fallserien (Stand 31.03. 2020) und erste Daten aus Deutschland. *Monatsschrift Kinderheilkunde*. 1.
225. Ong JS, Tosoni A, Kim Y, Kissoon N, Murthy S. Coronavirus Disease 2019 in Critically Ill Children: A Narrative Review of the Literature. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2020.
226. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Rapid risk assessment: Paediatric inflammatory multisystem syndrome and SARS -CoV-2 infection in children [webpage]. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC),; 2020 [updated 15.05.2020. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/paediatric-inflammatory-multisystem-syndrome-and-sars-cov-2-rapid-risk-assessment>.
227. ECDC. Paediatric inflammatory multisystem syndrome and SARS-CoV-2 infection in children. ECDC; 2020.
228. Dufort EM, Koumans EH, Chow EJ, Rosenthal EM, Muse A, Rowlands J, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in New York State. *New England Journal of Medicine*. 2020.
229. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, Collins JP, Newhams MM, Son MBF, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *New England Journal of Medicine*. 2020.
230. Kellam P, Barclay W. The dynamics of humoral immune responses following SARS-CoV-2 infection and the potential for reinfection. *The Journal of general virology*. 2020.
231. To KK-W, Tsang OT-Y, Leung W-S, Tam AR, Wu T-C, Lung DC, et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *The Lancet Infectious Diseases*. 2020.
232. Okba NMA, Müller MA, Li W, Wang C, GeurtsvanKessel CH, Corman VM, et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2-Specific Antibody Responses in Coronavirus Disease 2019 Patients. *Emerging infectious diseases*. 2020;26(7).
233. Muecksch F, Wise H, Batchelor B, Squires M, Semple E, Richardson C, et al. Longitudinal analysis of serology and neutralizing antibody levels in COVID19 convalescents. *The Journal of infectious diseases*. 2020.
234. Seow J, Graham C, Merrick B, Acors S, Pickering S, Steel KJA, et al. Longitudinal observation and decline of neutralizing antibody responses in the three months following SARS-CoV-2 infection in humans. *Nature Microbiology*. 2020.
235. Ward H, Cooke G, Atchison C, Whitaker M, Elliott J, Moshe M, et al. Declining prevalence of antibody positivity to SARS-CoV-2: a community study of 365,000 adults. *medRxiv*. 2020:2020.10.26.20219725.
236. To KK, Hung IF, Ip JD, Chu AW, Chan WM, Tam AR, et al. COVID-19 re-infection by a phylogenetically distinct SARS-coronavirus-2 strain confirmed by whole genome sequencing. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2020.
237. Van Elslande J, Vermeersch P, Vandervoort K, Wawina-Bokalanga T, Vanmechelen B, Wollants E, et al. Symptomatic SARS-CoV-2 reinfection by a phylogenetically distinct strain. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2020.
238. Prado-Vivar BB-W, M Guadalupe, J . (September 3, 2020). Available at SSRN: <https://ssrn.com/abstract=3686174> or <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3686174> COVID-19 Re-Infection by a Phylogenetically Distinct SARS-CoV-2 Variant, First Confirmed Event in South America 2020 [updated September 3, 2020. Available

from: <https://ssrn.com/abstract=3686174>.

239. Larson D, Brodnyak SL, Voegtly LJ, Cer RZ, Glang LA, Malagon FJ, et al. A Case of Early Re-infection with SARS-CoV-2. *Clinical Infectious Diseases*. 2020.
240. Tillett RL, Sevinsky JR, Hartley PD, Kerwin H, Crawford N, Gorzalski A, et al. Genomic evidence for reinfection with SARS-CoV-2: a case study. *The Lancet Infectious Diseases*.
241. Selhorst P, Van Ierssel S, Michiels J, Mariën J, Bartholomeeusen K, Dirinck E, et al. Symptomatic SARS-CoV-2 re-infection of a health care worker in a Belgian nosocomial outbreak despite primary neutralizing antibody response. *medRxiv*. 2020:2020.11.05.20225052.
242. Callow KA, Parry HF, Sergeant M, Tyrrell DA. The time course of the immune response to experimental coronavirus infection of man. *Epidemiology and Infection*. 1990;105(2):435-46.
243. Edridge AWD, Kaczorowska J, Hoste ACR, Bakker M, Klein M, Loens K, et al. Seasonal coronavirus protective immunity is short-lasting. *Nature Medicine*. 2020.
244. Hall V, Foulkes S, Charlett A, Atti A, Monk EJM, Simmons R, et al. Do antibody positive healthcare workers have lower SARS-CoV-2 infection rates than antibody negative healthcare workers? Large multi-centre prospective cohort study (the SIREN study), England: June to November 2020. *medRxiv*. 2021:2021.01.13.21249642.
245. Ng KW, Faulkner N, Cornish GH, Rosa A, Harvey R, Hussain S, et al. Preexisting and de novo humoral immunity to SARS-CoV-2 in humans. *Science*. 2020:eabe1107.
246. Poston D, Weisblum Y, Wise H, Templeton K, Jenks S, Hatzioannou T, et al. Absence of SARS-CoV-2 neutralizing activity in pre-pandemic sera from individuals with recent seasonal coronavirus infection. *medRxiv*. 2020:2020.10.08.20209650.
247. Anderson EM, Goodwin EC, Verma A, Arevalo CP, Bolton MJ, Weirick ME, et al. Seasonal human coronavirus antibodies are boosted upon SARS-CoV-2 infection but not associated with protection. *medRxiv*. 2020:2020.11.06.20227215.
248. Bacher P, Rosati E, Esser D, Martini GR, Saggau C, Schiminsky E, et al. Low-Avidity CD4+ T Cell Responses to SARS-CoV-2 in Unexposed Individuals and Humans with Severe COVID-19. *Immunity*. 2020.
249. Braun J, Loyal L, Frentsch M, Wendisch D, Georg P, Kurth F, et al. SARS-CoV-2-reactive T cells in healthy donors and patients with COVID-19. *Nature*. 2020;587(7833):270-4.
250. Grifoni A, Weiskopf D, Ramirez SI, Mateus J, Dan JM, Moderbacher CR, et al. Targets of T Cell Responses to SARS-CoV-2 Coronavirus in Humans with COVID-19 Disease and Unexposed Individuals. *Cell*. 2020.
251. Le Bert N, Tan AT, Kunasegaran K, Tham CYL, Hafezi M, Chia A, et al. SARS-CoV-2-specific T cell immunity in cases of COVID-19 and SARS, and uninfected controls. *Nature*. 2020;584(7821):457-62.
252. Ni L, Ye F, Cheng ML, Feng Y, Deng YQ, Zhao H, et al. Detection of SARS-CoV-2-Specific Humoral and Cellular Immunity in COVID-19 Convalescent Individuals. *Immunity*. 2020.
253. Zuo J, Dowell A, Pearce H, Verma K, Long H, Begum J, et al. Robust SARS-CoV-2-specific T-cell immunity is maintained at 6 months following primary infection. *bioRxiv*. 2020:2020.11.01.362319.
254. Sekine T, Perez-Potti A, Rivera-Ballesteros O, Strålin K, Gorin J-B, Olsson A, et al. Robust T cell immunity in convalescent individuals with asymptomatic or mild COVID-19. *Cell*. 2020.
255. Tan AT, Linster M, Tan CW, Le Bert N, Chia WN, Kunasegaran K, et al. Early induction of SARS-CoV-2 specific T cells associates with rapid viral clearance and mild disease in COVID-19 patients. *bioRxiv*. 2020:2020.10.15.341958.
256. Rydyznski Moderbacher C, Ramirez SI, Dan JM, Grifoni A, Hastie KM, Weiskopf D, et al. Antigen-Specific Adaptive Immunity to SARS-CoV-2 in Acute COVID-19 and Associations with Age and Disease Severity. *Cell*. 2020;183(4):996-1012.e19.
257. Dan JM, Mateus J, Kato Y, Hastie KM, Yu ED, Faliti CE, et al. Immunological

memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8 months after infection. *Science*. 2021:eabf4063.

258. Rodda LB, Netland J, Shehata L, Pruner KB, Morawski PA, Thouvenel CD, et al. Functional SARS-CoV-2-Specific Immune Memory Persists after Mild COVID-19. *Cell*. 2020.

259. Wajnberg A, Amanat F, Firpo A, Altman DR, Bailey MJ, Mansour M, et al. Robust neutralizing antibodies to SARS-CoV-2 infection persist for months. *Science*. 2020;370(6521):1227-30.

260. Wagner A, Guzek A, Ruff J, Jasinska J, Scheikl U, Zwazl I, et al. A longitudinal seroprevalence study in a large cohort of working adults reveals that neutralising SARS-CoV-2 RBD-specific antibodies persist for at least six months independent of the severity of symptoms. *medRxiv*. 2020:2020.12.22.20248604.

261. Lau EHY, Tsang OTY, Hui DSC, Kwan MYW, Chan W-h, Chiu SS, et al. Neutralizing antibody titres in SARS-CoV-2 infections. *Nature communications*. 2021;12(1):63.

262. Chevrier S, Zurbuchen Y, Cervia C, Adamo S, Raeber ME, de Souza N, et al. A distinct innate immune signature marks progression from mild to severe COVID-19. *Cell Reports Medicine*. 2020:100166.

263. Kaneko N, Kuo H-H, Boucau J, Farmer JR, Allard-Chamard H, Mahajan VS, et al. Loss of Bcl-6-expressing T follicular helper cells and germinal centers in COVID-19. *Cell*. 2020.

264. Gaebler C, Wang Z, Lorenzi JCC, Muecksch F, Finkin S, Tokuyama M, et al. Evolution of antibody immunity to SARS-CoV-2. *Nature*. 2021.

265. Bastard P, Rosen LB, Zhang Q, Michailidis E, Hoffmann H-H, Zhang Y, et al. Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. *Science*. 2020;370(6515):eabd4585.

266. Golden JW, Cline CR, Zeng X, Garrison AR, Carey BD, Mucker EM, et al. Human angiotensin-converting enzyme 2 transgenic mice infected with SARS-CoV-2 develop severe and fatal respiratory disease. *JCI insight*. 2020.

267. Takahashi T, Ellingson MK, Wong P, Israelow B, Lucas C, Klein J, et al. Sex differences in immune responses that underlie COVID-19 disease outcomes. *Nature*. 2020.

268. WHO. DRAFT landscape of COVID-19 candidate vaccines 2020 [Available from: <https://www.who.int/who-documents-detail/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>]

269. Lloyd-Smith JO, Schreiber SJ, Kopp PE, Getz WM. Superspreading and the effect of individual variation on disease emergence. *Nature*. 2005;438(7066):355-9.

270. Edwards DA, Man JC, Brand P, Katstra JP, Sommerer K, Stone HA, et al. Inhaling to mitigate exhaled bioaerosols. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2004;101(50):17383.

271. Asadi S, Wexler AS, Cappa CD, Barreda S, Bouvier NM, Ristenpart WD. Aerosol emission and superemission during human speech increase with voice loudness. *Scientific Reports*. 2019;9(1):2348.

272. Hartmann A, Mürbe D, Kriegel M, Lange J, Fleischer M. Risikobewertung von Probenräumen für Chöre hinsichtlich virenbeladenen Aerosolen. 2020.

273. Arnedo-Pena A, Sabater-Vidal S, Meseguer-Ferrer N, Pac-Sa MR, Mafies-Flor P, Gascó-Laborda JC, et al. COVID-19 secondary attack rate and risk factors in household contacts in Castellon (Spain): Preliminary report.

274. Cheng HY, Jian SW, Liu DP, Ng TC, Huang WT, Lin HH. Contact Tracing Assessment of COVID-19 Transmission Dynamics in Taiwan and Risk at Different Exposure Periods Before and After Symptom Onset. *JAMA internal medicine*. 2020.

275. (CDC) CfDCaP. Update: outbreak of severe acute respiratory syndrome--worldwide, 2003. *MMWR Morbidity and mortality weekly report*. 2003;52(13):269-72.

276. Yu ITS, Li Y, Wong TW, Tam W, Chan AT, Lee JHW, et al. Evidence of Airborne Transmission of the Severe Acute Respiratory Syndrome Virus. *New England Journal of Medicine*. 2004;350(17):1731-9.

277. Bae S, Kim H, Jung TY, Lim JA, Jo DH, Kang GS, et al. Epidemiological

Characteristics of COVID-19 Outbreak at Fitness Centers in Cheonan, Korea. *Journal of Korean medical science*. 2020;35(31):e288.

278. Kumar S, Jha S, Rai SK. Significance of super spreader events in COVID-19. *Indian journal of public health*. 2020;64(Supplement):S139-s41.

279. Shim E, Tariq A, Choi W, Lee Y, Chowell G. Transmission potential and severity of COVID-19 in South Korea. *International Journal of Infectious Diseases*. 2020;93:339-44.

280. Dyal JW GM, Broadwater K, et al. COVID-19 Among Workers in Meat and Poultry Processing Facilities — 19 States, April 2020 2020 [Available from: https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6918e3.htm?s_cid=mm6918e3_w].

281. Shen Y, Li C, Dong H, Wang Z, Martinez L, Sun Z, et al. Community Outbreak Investigation of SARS-CoV-2 Transmission Among Bus Riders in Eastern China. *JAMA internal medicine*. 2020.

282. Muller N, Kunze M, Steitz F, Saad N, Mühlemann B, Beheim-Schwarzbach J, et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Outbreak Related to a Nightclub, Germany, 2020. *Emerging Infectious Disease journal*. 2021;27(2).

283. Szablewski CM, Chang KT, Brown MM, Chu VT, Yousaf AR, Anyalechi N, et al. SARS-CoV-2 Transmission and Infection Among Attendees of an Overnight Camp - Georgia, June 2020. *MMWR Morbidity and mortality weekly report*. 2020;69(31):1023-5.

284. Benskin LL. A Basic Review of the Preliminary Evidence That COVID-19 Risk and Severity Is Increased in Vitamin D Deficiency. *Frontiers in public health*. 2020;8:513-.

285. Lanham-New SA, Webb AR, Cashman KD, Buttriss JL, Fallowfield JL, Masud T, et al. Vitamin D and SARS-CoV-2 virus/COVID-19 disease. *BMJ Nutrition, Prevention & Health*. 2020;3(1):106-10.

286. Panagiotou G, Tee SA, Ihsan Y, Athar W, Marchitelli G, Kelly D, et al. Low serum 25-hydroxyvitamin D (25[OH]D) levels in patients hospitalized with COVID-19 are associated with greater disease severity. *Clinical endocrinology*. 2020;93(4):508-11.

287. Merzon E, Tworowski D, Gorohovski A, Vinker S, Golan Cohen A, Green I, et al. Low plasma 25(OH) vitamin D level is associated with increased risk of COVID-19 infection: an Israeli population-based study. *The FEBS journal*. 2020;287(17):3693-702.

288. Entrenas Castillo M, Entrenas Costa LM, Vaquero Barrios JM, Alcalá Díaz JF, López Miranda J, Bouillon R, et al. "Effect of calcifediol treatment and best available therapy versus best available therapy on intensive care unit admission and mortality among patients hospitalized for COVID-19: A pilot randomized clinical study". *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2020;203:105751-.

289. Rastogi A, Bhansali A, Khare N, Suri V, Yaddanapudi N, Sachdeva N, et al. Short term, high-dose vitamin D supplementation for COVID-19 disease: a randomised, placebo-controlled, study (SHADE study). *Postgraduate medical journal*. 2020;postgradmedj-2020-139065.

290. Sistanizad M, Kouckek M, Miri M, Salarian S, Shojaei S, Moeini Vasegh F, et al. High dose vitamin D improves total serum antioxidant capacity and ICU outcome in critically ill patients - A randomized, double-blind clinical trial. *European Journal of Integrative Medicine*. 2021;42:101271.

291. Pereira M, Dantas Damascena A, Galvão Azevedo LM, de Almeida Oliveira T, da Mota Santana J. Vitamin D deficiency aggravates COVID-19: systematic review and meta-analysis. *Critical reviews in food science and nutrition*. 2020:1-9.

292. NICE, National Institute for Health and Care Excellence. COVID-19 rapid guideline: vitamin D NICE guideline NG187 2020 [updated 17.12.2020. Available from: www.nice.org.uk/guidance/ng187].

293. NICE, National Institute for Health and Care Excellence. Vitamin D for COVID-19. Evidence reviews for the use of vitamin D supplementation as prevention and treatment of COVID-19 NICE guideline NG187. 2020.

294. Chen X, Chen Z, Azman AS, Deng X, Chen X, Lu W, et al. Serological

- evidence of human infection with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. medRxiv. 2020:2020.09.11.20192773.
295. Burgess S, Ponsford MJ, Gill D. Are we underestimating seroprevalence of SARS-CoV-2? *BMJ (Clinical research ed)*. 2020;370:m3364.
296. Sekine T, Perez-Potti A, Rivera-Ballesteros O, Strålin K, Gorin J-B, Olsson A, et al. Robust T Cell Immunity in Convalescent Individuals with Asymptomatic or Mild COVID-19. *Cell*. 2020.
297. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *The New England journal of medicine*. 2020;382(16):1564-7.
298. Rabenau HF, Cinatl J, Morgenstern B, Bauer G, Preiser W, Doerr HW. Stability and inactivation of SARS coronavirus. *Med Microbiol Immunol*. 2005;194(1-2):1-6.
299. Darnell ME, Taylor DR. Evaluation of inactivation methods for severe acute respiratory syndrome coronavirus in noncellular blood products. *Transfusion*. 2006;46(10):1770-7.
300. Wu S, Wang Y, Jin X, Tian J, Liu J, Mao Y. Environmental contamination by SARS-CoV-2 in a designated hospital for coronavirus disease 2019. *American journal of infection control*. 2020;48(8):910-4.
301. Ong SWX, Tan YK, Chia PY, Lee TH, Ng OT, Wong MSY, et al. Air, Surface Environmental, and Personal Protective Equipment Contamination by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) From a Symptomatic Patient. *Jama*. 2020;323(16):1610-2.
302. Cheng VC-C, Wong S-C, Chan VW-M, So SY-C, Chen JH-K, Yip CC-Y, et al. Air and environmental sampling for SARS-CoV-2 around hospitalized patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Infection control and hospital epidemiology*. 2020:1-8.
303. Ye G, Lin H, Chen S, Wang S, Zeng Z, Wang W, et al. Environmental contamination of SARS-CoV-2 in healthcare premises. *Journal of Infection*. 2020;81(2):e1-e5.
304. Liu P, Yang M, Zhao X, Guo Y, Wang L, Zhang J, et al. Cold-chain transportation in the frozen food industry may have caused a recurrence of COVID-19 cases in destination: Successful isolation of SARS-CoV-2 virus from the imported frozen cod package surface. *Biosafety and Health*. 2020;2(4):199-201.
305. Biryukov J, Boydston JA, Dunning RA, Yeager JJ, Wood S, Reese AL, et al. Increasing Temperature and Relative Humidity Accelerates Inactivation of SARS-CoV-2 on Surfaces. *mSphere*. 2020;5(4).
306. Bueckert M, Gupta R, Gupta A, Garg M, Mazumder A. Infectivity of SARS-CoV-2 and Other Coronaviruses on Dry Surfaces: Potential for Indirect Transmission. *Materials*. 2020;13(22).
307. Harbourt DE, Haddow AD, Piper AE, Bloomfield H, Kearney BJ, Fetterer D, et al. Modeling the stability of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) on skin, currency, and clothing. *PLoS neglected tropical diseases*. 2020;14(11):e0008831-e.
308. Chin AWH, Chu JTS, Perera MRA, Hui KPY, Yen H-L, Chan MCW, et al. Stability of SARS-CoV-2 in different environmental conditions. *The Lancet Microbe*. 2020;1(1):e10.
309. Kasloff SB, Leung A, Strong JE, Funk D, Cutts T. Stability of SARS-CoV-2 on critical personal protective equipment. *Scientific Reports*. 2021;11(1):984.
310. Riddell S, Goldie S, Hill A, Eagles D, Drew TW. The effect of temperature on persistence of SARS-CoV-2 on common surfaces. *Virology Journal*. 2020;17(1):145.
311. Schuit M, Ratnesar-Shumate S, Yolitz J, Williams G, Weaver W, Green B, et al. Airborne SARS-CoV-2 Is Rapidly Inactivated by Simulated Sunlight. *The Journal of infectious diseases*. 2020;222(4):564-71.
312. Matson MJ, Yinda CK, Seifert S, Bushmaker T, Fischer R, van Doremalen N, et al. Effect of Environmental Conditions on SARS-CoV-2 Stability in Human Nasal Mucus and Sputum. *Emerging Infectious Disease journal*. 2020;26(9):2276.
313. Kariwa H, Fujii N, Takashima I. Inactivation of SARS coronavirus by means of

povidone-iodine, physical conditions and chemical reagents. *Dermatology*. 2006;212 Suppl 1:119-23.

314. Heilingloh CS, Aufderhorst UW, Schipper L, Dittmer U, Witzke O, Yang D, et al. Susceptibility of SARS-CoV-2 to UV irradiation. *American journal of infection control*. 2020;48(10):1273-5.

Stand: 09.02.2021
