

Die SARS-CoV-2-Pneumonie innerhalb von zwei Phasen der Pandemie

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades (Dr. med.)

der Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

Saliha Yagmur

aus Kirsehir / Türkei

2026

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Santiago Ewig
2. Gutachter: Prof. Dr. Dirk Skowasch

Tag der mündlichen Prüfung: 06.07.2026

Aus dem Thoraxzentrum Ruhrgebiet, Kliniken für Pneumologie und Infektiologie,
Evangelisches Krankenhaus Herne und Augusta-Kranken-Anstalt Bochum

Inhaltsverzeichnis

	Abkürzungsverzeichnis	4
1.	Deutsche Zusammenfassung	6
1.1	Einleitung	6
1.2	Material und Methoden	7
1.3	Ergebnisse	9
1.4	Diskussion	11
1.5	Zusammenfassung	15
1.6	Literaturverzeichnis der deutschen Zusammenfassung	17
2.	Veröffentlichung	21
3.	Erklärung zum Eigenanteil	22
4.	Danksagung	23
5.	Publikation (PDF Version)	24

Abkürzungsverzeichnis

CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
CURB-65	Schweregradindex einer ambulant erworbenen Pneumonie (C=confusion, U=urea, R=respiratory rate, B=blood pressure, 65=Alter $\geq$ 65 Jahre), ein Punkt für jedes erfüllte Kriterium)
ECMO	Extrakorporale Membranoxygenierung
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
ICU	Intensive care unit (Intensivstation)
IQTIG	Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen
IMC	Intermediate care unit (Überwachungsstation)
LDH	Laktatdehydrogenase
KI	Konfidenzintervall
MV	Mechanical ventilation (Invasive Beatmung)
NIV	Nichtinvasive Beatmung
NPV	Negative predictive value (negativ prädiktiver Wert)
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
pCO ₂	Kohlendioxidpartialdruck
pO ₂	Sauerstoffpartialdruck
proBNP	Pro-B-type natriuretic peptide
PSI	Pneumonia severity index
rt-PCR	Reverse transcription polymerase chain reaction (Reverse Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion)

SARS-CoV-2	Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2
SpO2	Sauerstoffsättigung des Blutes
STIKO	Ständige Impfkommission
ZNS	Zentrales Nervensystem

1. Deutsche Zusammenfassung

1.1 Einleitung

Zwischen März 2020 und März 2023 herrschte eine Pandemie durch das SARS-CoV-2-Virus, welche mit einer hohen Morbidität, Exzess-Mortalität und enormen ökonomischen Kosten zur Behandlung der erkrankten Patienten sowie zu ihrer Eindämmung verbunden war (Goyal et al., 2020; Guan et al., 2020; Huang et al., 2020; Richardson et al., 2020; Yang et al., 2020). Dabei waren zwei Phasen der Pandemie deutlich unterscheidbar: in der ersten Phase, ab ca. Februar 2020, traf ein hochpathogenes Virus auf nichtimmune Bevölkerungen; ab Januar 2022 änderte sich das Geschehen durch neue, weniger pathogene Virusvarianten, die Verfügbarkeit von Impfungen sowie prophylaktischer und therapeutischer Behandlungsoptionen im Sinne einer deutlich rückläufigen Morbidität und Mortalität (Tolksdorf et al., 2022; Modes et al., 2022). Im März 2023 beendete die WHO den globalen Ausnahmezustand, der seit dem 30. Januar 2020 bestanden hatte.

Der Verlauf der Pandemie in Deutschland entsprach diesem Muster, wie in einigen Arbeiten belegt werden konnte (Karagannides et al., 2020; Strehl et al., 2024; Tolksdorf et al., 2022). Nur wenige Arbeiten haben jedoch das Geschehen in einzelnen Krankenhäusern bzw. Zentren in Deutschland detailliert analysiert (Strehl et al., 2024). Insbesondere die SARS-CoV-2-Pneumonie wurde bisher nicht hinreichend untersucht. Dies bleibt aber auch nach der Pandemie von hoher Relevanz, als das SARS-CoV-2-Virus nun als endemischer Erreger zum Keimspektrum der ambulant erworbenen Pneumonie hinzukommt.

Die Fragestellungen dieser Arbeit waren daher:

- 1) Wie waren Häufigkeit, Schweregrad und Ausgang der SARS-CoV-2-Pneumonie und wie veränderten sich diese innerhalb der zwei Phasen der Pandemie;
- 2) wie wurde die SARS-CoV-2-Pneumonie behandelt und wie waren die Ergebnisse dieser Interventionen;

- 3) wie pathogen ist SARS-CoV-2 in der zweiten Phase der Pandemie geblieben und welche Morbidität und Krankenhaus-Letalität sind mit dem Virus verbunden, das nun als endemischer Erreger zu behandeln sein wird.

1.2 Material und Methoden

Die Untersuchung wurde an der Augusta-Kranken-Anstalt in Bochum durchgeführt. Es handelt sich um ein Krankenhaus der Regelversorgung mit 450 Betten und 14 Fachabteilungen. Die Klinik verfügt über eine Notaufnahme, eine Intensivstation und eine Intermediate-Care-Station. Zudem besteht eine spezialisierte Abteilung für Pneumologie und Infektiologie innerhalb des Thoraxzentrums Ruhrgebiet, einem führenden großen Zentrum in Deutschland.

Das Studiendesign war retrospektiv.

Einschlusskriterien waren:

- 1) Patienten, die aufgrund einer symptomatischen SARS-CoV-2-Infektion zwischen März 2020 und Februar 2023 hospitalisiert werden mussten;
- 2) der Nachweis einer SARS-CoV-2-Infektion mittels rt-PCR.

Ausschlusskriterien waren:

- 1) Patienten mit asymptomatischer Infektion;
- 2) Patienten mit nosokomial erworbener Infektion sowie asymptomatischer Infektion mit SARS-CoV-2 (n=127).

Insgesamt wurden 622 Patienten eingeschlossen.

Folgende Daten zum Zeitpunkt der Krankenhausaufnahme wurden aus dem Krankenhaus-Informationssystem erhoben:

- 1) Deskriptive Parameter: Alter, Geschlecht, Residenz im Pflegeheim, Anzahl der Impfungen gegen SARS-CoV-2;
- 2) Vitalparameter: systolischer und diastolischer Blutdruck, Herz- und Atemfrequenz, Vigilanz (entsprechend Glasgow Coma Score), Körpertemperatur;

- 3) Komorbiditäten: kardial (koronare Herzerkrankung, Herzinsuffizienz), pulmonal (chronische/chronisch strukturelle Lungenerkrankungen), renal (chronische Niereninsuffizienz), hepatisch (Leberzirrhose), ZNS (vaskuläre oder nichtvaskuläre Demenz), Malignom unter Behandlung, Diabetes mellitus, arterielle Verschlusskrankheit, Kollagenose, HIV-Infektion;
- 4) Parameter des Gasaustauschs: kapilläre Blutgasanalyse (pH, pO₂, pCO₂)
- 5) Laborparameter (Hämatokrit, Leukozyten, Thrombozyten, Kreatinin, GFR, Harnstoff, CRP, Procalcitonin, Ferritin, LDH, D-Dimere, proBNP, Troponin-t, Natrium, Glukose);
- 6) radiologische Parameter: das Vorliegen eines Infiltrats oder Pleuraergusses in einer Röntgen- oder CT-Untersuchung;
- 7) klinische Interventionen: die Notwendigkeit einer anti-inflammatorischen Therapie mit Steroiden, Low-flow-Sauerstofftherapie, High-flow-Sauerstofftherapie oder NIV, MV, ECMO, die Notwendigkeit einer Behandlung auf der IMC oder ICU;
- 8) Parameter des klinischen Ausgangs: Dauer der Hospitalisierung und Tod.

Die Phasen der Pandemie wurden definiert als Phase 1 (03/2020 bis 12/2021) mit SARS-CoV-2 Wildtyp bzw. Mutationen vor Omikron sowie Phase 2 (01/2022 bis 03/2023) mit Omikron als vorherrschende Viruspopulation (Kartsonaki et al., 2023; Tolksdorf et al., 2022).

Hinsichtlich der Ergebnisse des Vergleichs beider Phasen wird auf die rezente Publikation hingewiesen (siehe Veröffentlichung; Yagmur et al., 2025).

Der Fokus dieser Untersuchung lag auf dem Vergleich von Patienten ohne Pneumonie und mit Pneumonie hinsichtlich Schweregrad und Ausgang in den beiden Phasen sowie der Behandlung und ihrer Ergebnisse.

Das Vorliegen einer Pneumonie wurde definiert als ein neu aufgetretenes Infiltrat im Röntgen des Thorax und/oder in der Computertomographie des Thorax. Das Vorliegen einer SARS-CoV-2-Pneumonie wurde definiert als eine Pneumonie mit positiver rt-PCR auf SARS-CoV-2. Andere mikrobiologische Ergebnisse wurden nicht systematisch erhoben und daher nicht berücksichtigt.

Der Schweregrad entsprechend etablierter Scores für eine ambulant erworbene Pneumonie (PSI und CURB-65) (Fine et al., 1997; Lim et al., 2003) war bereits Gegenstand einer anderen Untersuchung auf der Basis dieser Daten und wird zitiert (Sabelhaus et al., 2025).

Eine Therapielimitation bei Patienten mit Pneumonie wurde angenommen, wenn diese vor dem Versterben nicht auf der Intensivstation behandelt worden waren.

Für den Vergleich kategorialer Variablen wurde der Chi-Quadrat-Test bzw. Fisher-Exakt-Test bei kleinen Erwartungswerten verwendet. Die Testung kontinuierlicher Variablen auf Normalverteilung erfolgte durch den Kolmogorov-Smirnov-Test. Bei Vorliegen einer Normalverteilung erfolgte der Vergleich kontinuierlicher Variablen durch den Student-t-Test, ansonsten durch den Mann-Whitney-U-Test.

Um die Wahrscheinlichkeit möglicher Bias aufgrund multipler Vergleiche zu verringern, wurde das Signifikanzniveau auf 1 % festgelegt.

Die Studie wurde vom Ethik-Komitee der Universität Bonn zugelassen.

1.3 Ergebnisse

Deskriptive Parameter

Insgesamt wurden 622 Patienten eingeschlossen (54,8 % Männer und 45,2 % Frauen). Das mediane Alter betrug 72 Jahre (57 - 82 Jahre). Signifikante Unterschiede bestanden in beiden Phasen mit deutlich älterem Altersmedian in Phase 2 mit 75 (64 - 83) Jahren als in Phase 1 mit 66 (54 - 80) Jahren (siehe Tabelle 1 der Publikation).

Patienten in Phase 2 wiesen signifikant häufiger kardiale Erkrankungen, 89 (29 %) versus 133 (42 %), $p > 0,001$, sowie onkologische Erkrankungen unter Therapie, 21 (7 %) versus 56 (18 %), $p < 0,001$, auf (siehe Tabelle 1 der Publikation).

Häufigkeit der Pneumonie sowie in den Phasen 1 und 2

N=348/622 Patienten (56 %) wiesen eine Pneumonie auf.

Eine Pneumonie trat in Phase 1 verglichen zu Phase 2 mehr als doppelt so häufig auf (241/307, 79 % versus 107/315, 34 %, $p < 0,001$). Insgesamt waren 133 (39 %) der Patienten mit Pneumonie geimpft, während 215 (61 %) ungeimpft waren ($p < 0,001$).

Schweregrad der Pneumonien

49 % hatten einen PSI-Score IV und V (assoziiert mit einer Letalität von > 3 %), darunter 39 % in Phase 1 versus 68 % in Phase 2, 16 % hatten einen CURB-Score 3 - 5, 13 % in Phase 1 versus 20 % in Phase 2 (Sabelhaus et al., 2025).

Behandlung und Interventionen

Patienten mit Pneumonie mussten häufiger auf der IMC oder ICU behandelt werden (32 % versus 5 %, $p < 0,001$).

Eine Low-flow-Sauerstofftherapie erhielten insgesamt 59 % ($n=364$) der Patienten-Population, eine High-flow-Sauerstofftherapie oder NIV 17 % ($n=108$), 9 % ($n=54$) wurden intubiert und 6 % ($n=34$) erhielten eine ECMO.

IMC/ICU- und Krankenhaus-Letalität

Die Letalität entsprechend der Interventionen bei respiratorischer Insuffizienz betrug 27 % für die Behandlung mit Low-flow-Sauerstoff und 50 % für die Behandlung mit High-flow-Sauerstoff und/oder NIV, 53 % bei Patienten mit ECMO und 67 % bei Patienten mit Intubation und invasiver maschineller Beatmung. Die entsprechenden Ergebnisse waren für Phase 1 bzw. 2 wie folgt: Low-flow-Sauerstoff 30 % versus 21 %, High-flow-Sauerstoff oder NIV 53 % versus 40 %, ECMO 59 % versus 20 % und Intubation und maschinelle Beatmung 71 % versus 44 % (jeweils $p = \text{n.s.}$).

Insgesamt betrug die IMC/ICU-Letalität 49 % ($n=61/124$), in Phase 1 59 % versus in Phase 2 20 %.

Die Krankenhaus-Letalität der Pneumonie betrug 25 % ($n=87/348$, siehe Tabelle 4 der Publikation). Dies machte 16 % ($n=87/622$) der Gesamt-Population aus. Die Letalität war 27 % in Phase 1 und 20 % in Phase 2. Pneumonien waren die Hauptursache der SARS-CoV-2-assoziierten Krankenhaus-Letalität (86 %, $n=87/101$).

Einfluss der Impfung

Ungeimpfte Patienten hatten eine Letalität $n=52/203$ (25 %). Im Vergleich wiesen geimpfte Patienten eine Letalität von $n=33/133$ (25 %) auf.

Vergleich von Patienten mit Pneumonie ohne und mit Therapielimitationen

Insgesamt $n=40/101$ (40 %) der verstorbenen Patienten wurden im Verlauf ihrer Behandlung nicht auf der ICU aufgenommen.

$N=31/87$ (36 %) der verstorbenen Patienten mit Pneumonie wurden nicht auf der ICU aufgenommen, $n=20/31$ (65 %) in Phase 1 und $n=11/31$ (35 %) in Phase 2.

Nach Ausschluss dieser Patienten, angenommen mit palliativen Therapiezielen, betrug die Letalität $56/348-31$ (18 %) bzw. $46/241-20$ (21 %) in Phase 1 und $10/107-11$ (10 %) in Phase 2.

1.4 Diskussion

Die wesentlichen Ergebnisse unserer Studie waren wie folgt:

- 1) Die SARS-CoV-2-assoziierte Pneumonie betraf etwas mehr als die Hälfte der hospitalisierten Patienten; sie war in Phase 1 mehr als doppelt so häufig wie in Phase 2;
- 2) Patienten mit Pneumonien wiesen einen wesentlich schwereren Verlauf auf als solche ohne; die Notwendigkeit einer Intensivtherapie war ca. sechsfach höher; entsprechend waren Pneumonien mit einer hohen Letalität von 25 % assoziiert und mit 86 % der Todesfälle wesentlicher Treiber der Hospital-Letalität;

- 3) die Letalität der Patienten mit Intubation und maschineller Beatmung war mit 67 % sehr hoch und betrug auch in Phase 2 noch 44 %;
- 4) die Hospital-Letalität der Pneumonie betrug auch in Phase 2 noch 20 %, nach Ausschluss der verstorbenen Patienten mit einem palliativen Therapieziel weiterhin 10 %.

In unserer Studie konnte die vorherrschende Stellung der Pneumonie als Manifestation der SARS-CoV-2-Infektion eindrücklich bestätigt werden. Insbesondere in Phase 1, also der Phase eines pathogenen Wildtypus-Virus, das nicht-immune Wirte infizierte, war die Pneumonie die führende Manifestation der hospitalisierten Patienten. Pneumonien waren auch einer hohen assoziierten Krankenhaus-Letalität zuzuschreiben.

Die hohe Letalität, die mit einer Intubation und invasiven maschinellen Beatmung assoziiert ist, fügt sich in eine Vielzahl anderer berichteter Ergebnisse anderer Studien ein (Goyal et al., 2020; Guan et al., 2020; Huang et al., 2020; Richardson et al., 2020; Yang et al., 2020). In Deutschland wurde die initiale Empfehlung einer frühen Intubation, auch auf dem Hintergrund einer Vermeidung von nosokomialen Infektionen, rasch korrigiert und eine Intubation nur bei schwerer respiratorischer Insuffizienz empfohlen (Pfeifer et al., 2020). Entsprechend erfolgte in unserem Krankenhaus häufig eine High-flow-Sauerstofftherapie oder NIV und nur eine begrenzte Anzahl von Intubationen, nicht selten gefolgt von früher Überleitung zu einer ECMO. Dennoch betrug die Letalität der intubierten Patienten 67 %, immerhin auch noch 44 % in Phase 2. Diese liegt höher als die erwartete Letalität intubierter und invasiv beatmeter Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie von ca. 20 bis 30 %. Die Ursachen hierfür sind noch ungeklärt. Eine Arbeit von Autoren, welche die Therapie der respiratorischen Insuffizienz nicht am Horowitz-Score, sondern am Sauerstoffgehalt und Sauerstoffangebot ausrichten und somit eine „Hypoxämie“-tolerante Strategie verfolgen, konnte eine Letalität von nur 10 % berichten, allerdings auch von 50 % bei intubierten und invasiv maschinell beatmeten Patienten (Voshaar et al., 2021).

In Anbetracht der prognostisch ungünstigen Ausgangssituation bei schwerer respiratorischer Insuffizienz war das Überleben von Patienten unter ECMO mit 49 %

günstig; es entsprach der Rate von 50 %, die jüngst in der Euro-ECMO-COVID-Studie berichtet wurde (De Piero et al., 2025).

Bemerkenswert war das geringere Letalitäts-Risiko bei Aufnahme in Phase 1 gegenüber Phase 2, das durch zwei etablierte Prognose-Scores (PSI und CURB-65) der ambulant erworbenen Pneumonie angezeigt wurde. Dies erklärt sich aus zwei Gegebenheiten: Zum einen sind die Prädiktionen beider Scores, insbesondere bei jüngeren und weniger komorbiden Patienten, weniger gut, sodass das Risiko bei den in Phase 2 vorherrschenden älteren und komorbideren Patienten erwartungsgemäß besser abgebildet wurde (Gao et al., 2021; Knight et al., 2020), zum anderen entwickelten die meisten der Patienten mit Pneumonie erst im Verlauf einen hohen Schweregrad.

Die Krankenhaus-Letalität der Pneumonien war mit 25 % höher als die Letalität, die aktuell mit einer hospitalisierten ambulant erworbenen Pneumonie assoziiert ist. Vor der Pandemie lag diese (definitionsgemäß unter Ausschluss der schwergradig immunsupprimierten Patienten) bei ca. 14 % (Ewig et al., 2021; Kolditz et al., 2016). Die Zahlen des Pneumonie-Qualitätsprogramms des IQTIG ergaben zuletzt eine Krankenhaus-Letalität von 16 %, nach Abzug der Patienten mit SARS-CoV-2-Pneumonie und solcher mit palliativem Therapieziel noch 7 % (Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen (IQTIG), 2024). Auch in Phase 2 war die Letalität mit 20 % somit noch deutlich höher, mit 10 % auch nach Abzug der Patienten mit palliativem Therapieziel. Letztere entspricht exakt der vom IQTIG angegebenen Rate verstorbener Patienten mit SARS-CoV-2-Pneumonie nach Ausschluss der Patienten mit palliativem Therapieziel (Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen (IQTIG), 2024). Allerdings ist die Definition einer ambulant erworbenen Pneumonie exklusiver als die hier zugrunde gelegte Definition, welche auch einige Patienten mit schwergradiger Immunsuppression (rheumatologische oder onkologische Patienten, vor allem welche mit B-Zelldefekten) umfasst.

Die hohe Rate an verstorbenen Patienten mit Pneumonie und palliativem Therapieziel von 36 % erklärt sich durch das fortgeschrittene Alter und die Komorbiditäten als Hauptrisikofaktoren für einen letalen Ausgang der symptomatischen SARS-CoV-2-Infektion (und Pneumonie). Die während der Pandemie häufig gestellte Frage, wie hoch

die Rate der SARS-CoV-2-assoziierten Mortalität „an“ oder „mit“ dem Virus ist, kann auf der Basis unserer Daten dahingehend beantwortet werden, dass ca. ein Drittel der Patienten „mit“ dem Virus, die Mehrzahl von ca. zwei Drittel jedoch „an“ dem Virus verstorben sind. In jedem Fall bleibt es nach der Pandemie unverändert wichtig, bei der Behandlung der akuten Erkrankung der ambulant erworbenen Pneumonie, die überwiegend eine Erkrankung älterer und komorbider Patienten ist, zu Anfang oder im Verlauf ein Therapieziel zu definieren, wie dies in der aktuellen Leitlinie betont wird (Ewig et al., 2021).

Es ist wahrscheinlich, dass die Krankenhaus-Letalität (also auch die Schweregrade) des jetzt als endemisch zu erwartenden SARS-CoV-2 als Erreger der ambulant erworbenen Pneumonie zumindest die Morbidität und Hospital-Letalität der sonstigen Erreger der ambulant erworbenen Pneumonie erreicht.

Die Impfung zeigte keine Reduktion der Hospital-Letalität bei Patienten mit Pneumonie. Der protektive Effekt der Impfung nach der Pandemie wurde in einer sehr rezenten Publikation belegt (Cai et al., 2025), sodass in jedem Fall die Empfehlung der Ständigen Impfkommision (STIKO), die Impfung gegen SARS-CoV-2 als jährliche Indikationsimpfung aufzunehmen, gut begründet erscheint.

Für Deutschland liegt eine große Studie vor, welche die klinischen Charakteristika und den Verlauf bzw. Ausgang während Phase 1 der Pandemie zwischen dem 26. Februar 2020 und dem 19. April 2020 belegt (Karagianides et al., 2020). Die Daten sind weitgehend vergleichbar mit denen unserer Studie. Unsere Daten sind desweiteren gut vergleichbar mit denen, die jüngst in einer Arbeit aus Dortmund publiziert wurden, welche beide Pandemiephasen verglich (Strehl et al., 2024). Die Patientencharakteristika waren sehr ähnlich, lediglich das mediane Alter der Patienten war in unserer Studie in Phase 1 höher (66 versus 60 Jahre). Die Rate der Intensivbehandlung lag mit 25 % im Bereich der 29 % in unserer Population. In Phase 1 war die Hospital-Letalität in unserer Studie höher (23 % versus 17 %). In Phase 2 waren das mediane Alter (75 Jahre), die Rate der Intensivbehandlung (10 % versus 11 %) und die Hospital-Letalität (10 % in beiden Studien) nahezu identisch.

Limitationen unserer Studie umfassen zum einen das retrospektive Design mit seinen inhärenten Möglichkeiten des Bias. Auf der anderen Seite waren die Daten auf dem Krankenhausinformationssystem weitgehend vollständig und konsistent. Retrospektiv war es nicht möglich, eine Analyse von (bakteriellen oder fungalen) Koinfektionen durchzuführen. Auch konnte keine systematische Suche nach möglichen begleitenden Lungenarterienembolien durchgeführt werden. Andere Einflussfaktoren der Therapie (antimikrobielle Therapie, Therapie der Sepsis, Vorgehen bei Therapieversagen) waren nicht Gegenstand der Untersuchung.

Stärken der Studie sind die hohe Patientenzahl, die Konsistenz der Ergebnisse aus einem Krankenhaus mit spezialisierten Kliniken für Pneumologie und Infektiologie sowie Intensivmedizin, die Herausarbeitung des spezifischen Beitrags der Pneumonie zum Schweregrad und Ausgang von Patienten mit hospitalisierter SARS-CoV-2-Infektion. Schließlich erlaubt der Vergleich der Phasen eine Einschätzung des Morbiditäts- und Letalitätspotentials eines Erregers, welcher in Zukunft endemisch ein weiterer Erreger der ambulant erworbenen Pneumonie sein wird.

1.5 Zusammenfassung

In der vorliegenden Untersuchung erfolgte eine Erfassung von Häufigkeit, Schweregrad und Ausgang der SARS-CoV-2-Pneumonie sowie der Veränderungen innerhalb von zwei Phasen der Pandemie (Phase 1 (03/2020 bis 12/2021): Virus-Wildtyp bzw. Mutationen vor Omikron sowie Phase 2 (01/2022 bis 03/2023) mit Omikron als vorherrschender Viruspopulation) in einem Krankenhaus der Regionalversorgung mit 14 Fachkliniken, einschließlich einer Fachklinik für Pneumologie und Infektiologie. Zudem wurden die Therapie der akuten respiratorischen Insuffizienz und ihre Ergebnisse ausgewertet. Schließlich wurden neben der Pathogenität des SARS-CoV-2 in Phase 2 auch seine Morbidität und Krankenhaus-Letalität untersucht.

Insgesamt wurden 622 Patienten eingeschlossen (55 % Männer und 45 % Frauen). Das mediane Alter betrug 72 Jahre (57 - 82 Jahre). In unserer Untersuchung hatten 56 % der hospitalisierten Patienten (n=348/622) mit symptomatischer SARS-CoV-2-Infektion eine

Pneumonie; die Häufigkeit war mit 79 % (n=241/307) in Phase 1 signifikant höher. In Phase 2 trat sie jedoch auch noch bei 34 % (n=107/315) der Patienten auf ($p < 0,001$). Die Krankenhaus-Letalität der Pneumonie betrug 25 % (n=87/348), während Pneumonien mit 86 % (n=87/101) die Hauptursache der SARS-CoV-2-assoziierten Krankenhaus-Letalität waren (siehe Tabelle 4 der Publikation).

Patienten mit Pneumonie mussten häufiger auf der IMC oder ICU behandelt werden (32 % versus 5 %, $p < 0,001$). Die Letalität entsprechend der Interventionen bei respiratorischer Insuffizienz betrug für Phase 1 bzw. für Phase 2 für Low-flow Sauerstofftherapie 30 % versus 21 %, für High-flow Sauerstofftherapie oder NIV 53 % versus 40 %, ECMO 59 % versus 20 % sowie Intubation und maschinelle Beatmung 71 % versus 44 % (jeweils $p = \text{n.s.}$). Auffällig bleibt die Exzess-Letalität von 67 % bei Patienten mit Intubation und maschineller Beatmung, welche auch in Phase 2 noch mit 44 % bestehen blieb (siehe Tabelle 2 der Publikation).

Die Hospital-Letalität der Pneumonie betrug auch in Phase 2 noch 20 % (siehe Tabelle 1 der Publikation). Nach Ausschluss der verstorbenen Patienten mit einem palliativen Therapieziel betrug sie 10 % gegenüber 7 %, wie sie im Rahmen des nationalen Programms zur Qualitätssicherung der Behandlung ambulant erworbener Pneumonien zuletzt beobachtet wurde. Somit ist zu erwarten, dass SARS-CoV-2 auch als endemischer Erreger mit einer vergleichbaren Morbidität und Krankenhaus-Letalität, wie die der anderen bekannten Erreger der ambulant erworbenen Pneumonie, einhergehen wird.

Die hohe Letalität der SARS-CoV-2-Pneumonie, auch noch in Phase 2, sowie der durch eine rezente Studie bestätigte Effekt einer Reduktion der Letalität durch eine SARS-CoV-2-Impfung unterstützen die aktuelle Impfempfehlung der Ständigen Impfkommission (STIKO).

1.6 Literaturverzeichnis der deutschen Zusammenfassung

Cai M, Xie Y, Al-Aly Z. Association of 2024-2025 Covid-19 Vaccine with Covid-19 Outcomes in U.S. Veterans. *N Engl J Med* 2025; Oct 8.

De Piero ME, Mariani S, van Bussel BCT, ..., Lorusso R. EuroECMO-COVID Study Group. In-hospital outcomes and 6-month follow-up results of patients supported with extracorporeal membrane oxygenation for COVID-19 from the second wave to the end of the pandemic (EuroECMO-COVID): a prospective, international, multicentre, observational study. *Lancet Respir Med*. 2025; 13: 307-317

Ewig S, Birkner N, Strauss R, ..., Höffken G. New perspectives on community-acquired pneumonia in 388 406 patients. Results from a nationwide mandatory performance measurement programme in healthcare quality. *Thorax*. 2009; 64: 1062-1069

Ewig S, Kolditz M, Pletz M, ..., Witzernath M. Behandlung von erwachsenen Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie – Update 2021 [Management of Adult Community-Acquired Pneumonia and Prevention - Update 2021 - Guideline of the German Respiratory Society (DGP), the Paul-Ehrlich-Society for Chemotherapy (PEG), the German Society for Infectious Diseases (DGI), the German Society of Medical Intensive Care and Emergency Medicine (DGIIN), the German Viological Society (DGV), the Competence Network CAPNETZ, the German College of General Practitioners and Family Physicians (DEGAM), the German Society for Geriatric Medicine (DGG), the German Palliative Society (DGP), the Austrian Society of Pneumology Society (ÖGP), the Austrian Society for Infectious and Tropical Diseases (ÖGIT), the Swiss Respiratory Society (SGP) and the Swiss Society for Infectious Diseases Society (SSI)]. *Pneumologie* 2021; 75: 665-729

Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, ..., Kapoor WN. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1997; 336: 243-250

Gao YD, Ding M, Dong X, ..., Akdis CA. Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: A review. *Allergy* 2021; 76: 428-455

Goyal P, Choi J, Pinheiro LC, ..., Safford MM. Clinical characteristics of Covid-19 In New York City. *N Engl J Med* 2020; 382: 2372–2374

Grasselli G, Zanella A, Carlesso E, ..., Pesenti A. COVID-19 Lombardy ICU Network. Association of COVID-19 vaccinations with intensive care unit admissions and outcome of critically ill patients with COVID-19 pneumonia in Lombardy, Italy. *JAMA Netw Open*. 2022; 5: e2238871

Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, ..., Zhong NS. China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020; 382: 1708-1720

Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen (IQTIG), 2024, https://iqtig.org/downloads/auswertung/aj2024/cap/DeQS-RL_CAP_AJ2024_BUAW_V02_2024-08-15.pdf (letzter Zugriff 12.10.2025)

Robert Koch Institut (RKI), 2025, https://www.rki.de/DE/Aktuelles/Publikationen/Epidemiologisches-Bulletin/2025/04_25.pdf?__blob=publicationFile&v=12 (letzter Zugriff 12.10.2025)

Huang C, Wang Y, Li X, ..., Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395: 497–506

Karagiannidis C, Mostert C, Hentschker C, ..., Busse R. Case characteristics, resource use, and outcomes of 10 021 patients with COVID-19 admitted to 920 German hospitals: an observational study. *Lancet Respir Med*. 2020; 8: 853-862

Kartsonaki C, Baillie JK, Barrio NG, ..., Olliaro PL. ISARIC Clinical Characterisation Group. Characteristics and outcomes of an international cohort of 600000 hospitalized patients with COVID-19. *Int J Epidemiol*. 2023; 52: 355-376

Knight SR, Ho A, Pius R, ..., Harrison EM. ISARIC4C investigators. Risk stratification of patients admitted to hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: development and validation of the 4C Mortality Score. *BMJ* 2020; 370: m3339

Kolditz M, Tesch F, Mocke L, ..., Schmitt J. Burden and risk factors of ambulatory or hospitalized CAP: A population based cohort study. *Respir Med*. 2016; 121: 32-38

Lim WS, van der Eerden MM, Laing R, ..., Macfarlane JT. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax* 2003; 58: 377-382

Modes ME, Directo MP, Melgar M, ..., Chen P. Clinical Characteristics and Outcomes Among Adults Hospitalized with Laboratory-Confirmed SARS-CoV-2 Infection During Periods of B.1.617.2 (Delta) and B.1.1.529 (Omicron) Variant Predominance - One Hospital, California, July 15-September 23, 2021, and December 21, 2021-January 27, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022; 71: 217-223

Pfeifer M, Ewig S, Voshaar T, Lepper PM. Position paper for the state of the art application of respiratory support in patients with COVID-19 - German Respiratory Society. *Respiration*. 2020; 99: 521-542

Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, ..., Zanos TP. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA* 2020; 323: 2052-2059

Sabelhaus T, Yagmur S, Ewig S. Comparison of predictive performances of pneumonia scores, qSOFA and 4C mortality score in patients hospitalized for COVID-19: a retrospective study. *Pneumologie*. 2025 Jun 6.

Strehl JE, Ewig S, Schaaf B. Vergleich hospitalisierter Patienten mit SARS-CoV-2-Infektion in zwei Phasen der Pandemie [Comparison of hospitalized patients with SARS-CoV-2 infection in two time periods of the pandemic]. *Pneumologie* 2024; 78: 785-792

Tolksdorf K, Loenenbach A, Buda S. Dritte Aktualisierung der „Retrospektiven Phaseneinteilung der COVID-19-Pandemie in Deutschland“. *Epid Bull* 2022; 38: 3-6

Yang X , Yu Y, Xu J, ..., Shang Y. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* 2020; 8: 475-481

Voshaar T, Stais P, Köhler, Dellweg D. Conservative management of COVID 19-associated hypoxaemia. ERJ Open Res 2021; 7: 00026–2021

2. Veröffentlichung

Dieser Publikationsdissertation liegt folgende, unabhängig begutachtete Veröffentlichung zugrunde:

Yagmur S, Sabelhaus T, Heuer J, Ewig S. Pandemic revisited: Characteristics, severity and clinical outcomes of patients hospitalized with SARS-CoV-2-infection in different periods of the pandemic. Charakteristika, Schweregrad und klinischer Ausgang von hospitalisierten Patienten mit SARS-CoV-2-Infektion in verschiedenen Episoden der Pandemie. Pneumologie. 2025 Dec 18.

<https://www.doi.org/10.1055/a-2762-7934>

3. Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Klinik für Pneumologie und Infektiologie der Augusta-Kranken-Anstalt Bochum unter der Betreuung von Prof. Dr. Santiago Ewig durchgeführt. Die Konzeption der Studie sowie Festlegung der Methoden erfolgte durch eine Zusammenarbeit von Prof. Dr. Santiago Ewig, Saliha Yagmur und Timo Sabelhaus. Die Datenerhebung erfolgte durch Saliha Yagmur und Timo Sabelhaus. Die Datenaufbereitung und statistische Analyse erfolgte durch Saliha Yagmur. Die Niederschrift der Veröffentlichung erfolgte eigenständig, die Überprüfung und Bearbeitung in Zusammenarbeit von Saliha Yagmur und Prof. Dr. Santiago Ewig. Die Koordination und Organisation des Projektes erfolgte durch Saliha Yagmur.

Ich versichere, die Dissertationsschrift selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

4. Danksagung

Mein aufrichtiger Dank gilt Herrn Prof. Dr. Santiago Ewig für seine wertvolle Beratung, hervorragende Unterstützung, große Geduld und ausgezeichnete Betreuung während der Erstellung meiner Dissertation.

Des Weiteren möchte ich meinem Koautor Timo Sabelhaus einen besonderen Dank für seine bedeutende Mitarbeit an dieser Arbeit aussprechen.

Zuletzt danke ich meiner Familie, insbesondere meinen Eltern, für ihre Ermutigungen und ihre Unterstützung auf meinem Lebensweg.

5. Publikation (PDF-Version)

**Complimentary and personal copy for
Yagmur S, Sabelhaus T, Heuer J, Ewig S.**

Brought to you by Thieme

www.thieme.com

Pandemic revisited: Characteristics, severity and clinical outcomes of patients hospitalized with SARS-CoV-2-infection in different periods of the pandemic

Pneumologie

2025

10.1055/a-2762-7934

This electronic reprint is provided for non-commercial and personal use only: this reprint may be forwarded to individual colleagues or may be used on the author's homepage. This reprint is not provided for distribution in repositories, including social and scientific networks and platforms.

Copyright & Ownership
© 2025. Thieme. All rights reserved.
The journal *Pneumologie* is owned by Thieme.
Georg Thieme Verlag KG,
Oswald-Hesse-Straße 50,
70469 Stuttgart, Germany
ISSN 0934-8387

 **Thieme**

Pandemic revisited: Characteristics, severity and clinical outcomes of patients hospitalized with SARS-CoV-2-infection in different periods of the pandemic

Charakteristika, Schweregrad und klinischer Ausgang von hospitalisierten Patienten mit SARS-CoV-2-Infektion in verschiedenen Episoden der Pandemie

Authors

Saliha Yagmur¹, Timo Sabelhaus¹, Jan Florian Heuer², Santiago Ewig¹

Institutions

- 1 Kliniken für Pneumologie und Infektiologie, EVK Herne und Augusta-Krankenhaus Bochum, Thoraxzentrum Ruhrgebiet, Bochum, Germany
- 2 Anesthesiology, Intensive Care Medicine, EVK Herne und Augusta-Krankenhaus Bochum, Thoraxzentrum Ruhrgebiet, Bochum, Germany

Keywords

pneumonia, survival, pandemic, SARS-CoV-2

Schlüsselwörter

Pneumonie, Überleben, Pandemie, SARS-CoV-2

received 30.9.2025

accepted after revision 2.12.2025

published online 2025

Bibliography

Pneumologie

DOI 10.1055/a-2762-7934

ISSN 0934-8387

© 2025, Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag KG, Oswald-Hesse-Straße 50, 70469 Stuttgart, Germany

Corresponding author

Prof. Santiago Ewig, Kliniken für Pneumologie und Infektiologie, EVK Herne und Augusta-Krankenhaus Bochum, Thoraxzentrum Ruhrgebiet, Bergstrasse 26, 44791 Bochum, Germany
sewig@outlook.de



Supplementary Material is available at
<https://doi.org/10.1055/a-2762-7934>.

ABSTRACT

Objective The SARS-CoV-2-pandemic changed considerably over the course of time in terms of severity and mortality due to the impact of several SARS-CoV-2 variants as well as vaccination and preventive or SARS-CoV-2 specific therapies. We compared patients in two defined periods and analyzed the specific impact of pneumonia, including measures for treatment of respiratory failure.

Methods This was a single-center retrospective study of patients hospitalized with PCR-confirmed and symptomatic SARS-CoV-2-infection in our center. The pandemic periods 3/2020–12/2021 and 1/2022–3/2023 as well as the periods after establishment of vaccination, preventive and SARS-CoV-2-specific treatments 3/2020–9/2021 and 10/2021–3/2023 were compared.

Results Overall, n=622 patients were included (n=307 in the first and n=315 in the second pandemic period). Marked differences were found with regard to age, severity of disease and pneumonia, interventions and mortality. Mortality of pneumonia was 25% (27% in the first and 20% in the second pandemic period); 40% of patients (36% patients with pneumonia) who died had not been admitted previously to the ICU. Mortality from pneumonia after exclusion of these patients was 18% (21% in the first and 10% in the second period). Mortality was particularly high in intubated patients with mechanical ventilation (67%).

Conclusions Our results were comparable with those reported in a national survey and another single center report of a nearby hospital. Treatment restrictions were frequently applied. Risk factors, severity and mortality of SARS-CoV-2-associated pneumonia in the second pandemic period were similar to those reported for community-acquired pneumonia. Excess mortality from mechanical ventilation deserves further investigation.

ZUSAMMENFASSUNG

Fragestellung Die SARS-CoV-2-Pandemie wies im Verlauf deutliche Veränderungen hinsichtlich Schweregrad und Letalität aufgrund der Virusvarianten, Impfung und präventiver bzw. SARS-CoV-2-spezifischer Therapienverfahren auf.

Wir untersuchten die Daten unserer Patienten in zwei definierten Perioden, mit besonderem Fokus auf Pneumonien sowie Interventionen zur Therapie der respiratorischen Insuffizienz.

Methoden Die retrospektive Analyse umfasste alle Patienten, die in unserem Zentrum mit einer PCR-gesicherten und symptomatischen SARS-CoV-2-Infektion hospitalisiert wurden. Es erfolgte ein Vergleich hinsichtlich zweier definierter Episoden (3/2020–12/2021 und 1/2022–3/2023 [pandemische Episoden] bzw. 3/2020–9/2021 und 10/2021–3/2023 [etablierte Impfung sowie präventive und SARS-CoV-2-spezifische Therapien]).

Ergebnisse Insgesamt wurden $n=622$ Patienten mit einer PCR-gesicherten SARS-CoV-2-Infektion eingeschlossen ($n=307$ in der ersten und $n=315$ in der zweiten Periode). Hinsichtlich Alter, Schweregrad der Erkrankung und Pneumonie sowie Interventionen und Letalität fanden sich

deutliche Unterschiede. Die Letalität der Pneumonie lag bei 27% in der ersten und 20% in der zweiten pandemischen Periode. 40% der Patienten bzw. 33% der Patienten mit Pneumonie wurden im Verlauf der Behandlung nicht auf der ICU aufgenommen. Die Letalität war nach Ausschluss dieser Patienten 18% (21% in der ersten und 10% in der zweiten Episode). Eine Exzess-Letalität bestand bei Patienten mit invasiver Beatmung (67%).

Schlussfolgerungen Die Ergebnisse waren vergleichbar zu denen einer nationalen Erhebung und einer Untersuchung eines benachbarten Zentrums. Das Therapieziel wurde in vielen Fällen limitiert. Risikofaktoren, Schweregrad und Letalität der SARS-CoV-2-assoziierten Pneumonie der zweiten pandemischen Episode waren vergleichbar zu denen der ambulant erworbenen Pneumonie. Die Exzess-Letalität der invasiven Beatmung verdient weitere Untersuchungen.

Introduction

SARS-CoV-2, first described in Wuhan in China at the end of 2019, caused a global pandemic within a few weeks. Whereas morbidity and mortality of COVID-19 was particularly high initially, especially in patients at risk with advanced age and severe comorbidity [1–5], mortality significantly decreased due to the appearance of several SARS-CoV-2 variants, the development and availability of vaccinations as well as preventive or SARS-CoV-2 specific treatments.

Overall, the dynamics of the pandemic have been well documented, both in large international as well as in single site studies. Nevertheless, several points still deserve special attention, including the characteristics of patient populations in different periods of the pandemic, the severity and mortality of SARS-CoV-2-associated disease, the specific impact of SARS-CoV-2-associated pneumonia, the effects of preventive and SARS-CoV-2-specific treatments as well as vaccination, the frequency of treatment limitations and the outcomes of invasive interventions such as mechanical ventilation and ECMO in the real world.

We, therefore, thought that a retrospective analysis of our patients hospitalized because of confirmed SARS-CoV-2-infection would not only be useful as measure of quality control but also highlight SARS-CoV-2 as an ongoing challenge for clinicians also in the post-pandemic setting.

Material and methods

All patients with a symptomatic SARS-CoV-2 infection who were hospitalized between March 1st, 2020 and February 7th, 2023 in the Augusta hospital Bochum, Germany, were included in this retrospective study.

The Augusta hospital Bochum is located in the Ruhr metropolitan area. It has 450 beds and 14 departments. Among others, there are five clinics for internal medicine with cardiology, respi-

ratory and infectious diseases, nephrology, gastroenterology and oncology.

The department of Anesthesiology, Intensive Care Medicine, Emergency Medicine and Pain Management treats all intensive care patients of the hospital. The department is a specialized ARDS and ECMO Center which provides a mobile ECMO Team for patient retrievals from other hospitals. Most of our SARS-CoV-2-patients received a transpulmonary pressure measurement and an Electrical Impedance Tomography (EIT) in order to ensure a lung protective ventilation. All patients who underwent ECMO were previously intubated and ventilated.

A symptomatic SARS-CoV-2-infection was determined by a patient with symptoms attributable to SARS-CoV-2 and a reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) testing of a nasopharyngeal swab positive for SARS-CoV-2 at admission. Patients with an asymptomatic SARS-CoV-2-infection, hospitalization for other reasons than a SARS-CoV-2-infection or a nosocomial SARS-CoV-2-infection were excluded.

The study was approved by the ethics committee of the medical faculty of the *Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn*.

Data collection

Every patient received an anonymized code for data protection. Two investigators (TS and SY) collected data in Excel from the electronic patient records and the patient data management system (PDMS). The following parameters at hospital admission were retrieved: 1) demographic parameters (sex, age, nursing home residency); 2) vital signs (systolic blood pressure, diastolic blood pressure, peripheral oxygen saturation, body temperature, vigilance according to Glasgow coma score, heart rate); 3) capillary blood gas analysis (pH value, partial pressure of oxygen [pO_2], partial pressure of carbon dioxide [pCO_2]); 4) imaging (infiltrate, pleural effusion in chest X-ray and/or computed tomography); 5) laboratory findings (leucocytes, platelets, hematocrit, serum-creatinine, estimated glomerular filtration rate (GFR) in serum, as well as urea, CRP, procalcitonin, ferritin,

LDH, D-dimers, proBNP, troponin-t, sodium and glucose in serum); 6) comorbidities (cardiac: coronary heart disease, congestive heart failure; neurologic: dementia, cerebrovascular disease, other disease of the central nervous system; respiratory: structural lung disease; renal: chronic kidney disease; hepatic: liver cirrhosis; oncologic: malignancy being treated; diabetes mellitus; autoimmune disease; number of comorbidities; 7) number of vaccinated patients, number of vaccinations; 8) treatment-associated variables (need for anti-inflammatory therapy (steroids), need for preventive or SARS-CoV-2 specific therapies, nasal low flow oxygen therapy, high flow nasal oxygen therapy, non-invasive ventilation (NIV), intubation and invasive mechanical ventilation (MV), here simply addressed as “mechanical ventilation”, extracorporeal membrane oxygenation (ECMO), admission to intermediate care unit and/or intensive care unit (IMC/ICU)); as well as 9) outcome parameters (duration of hospital stay, survival or death).

The data were transferred for analysis from Excel to SPSS.

Definition of SARS-CoV-2-associated community-acquired pneumonia

Pneumonia in hospitalized patients was defined as signs and symptoms of acute (or acute-on-chronic) respiratory disease together with a new infiltrate in chest-radiography and/or CT of the thorax.

Definition of periods of SARS-CoV-2 pandemic

The course of SARS-CoV-2 and COVID-19 was examined in two periods of the SARS-CoV-2 pandemic. The different periods were characterized by different SARS-CoV-2 mutations, the availability of vaccination and preventive or SARS-specific therapy.

Definition of pandemic periods

The first period was defined as the period from 03/2020 until 12/2021; it was caused by SARS-CoV-2 wild type and several mutations up to omicron. The second period from 01/2022 until 02/2023 was dominated by SARS-CoV-2 omicron sublines (BA.1, BA.2, BA.4/BA.5, BQ.1, XBB.1) [6].

Furthermore, preventive or SARS-CoV-2 specific therapies became available from 01/2022 on (Sotrovimab (Xevudy) in 01/2022, Nirmatrelvir+Ritonavir (Paxlovid) in 02/2022, and Remdesivir (Veklury) in 08/2022).

Definition of periods according to establishment of vaccination, preventive and SARS-CoV-2-specific treatments

From 10/2021 on, all people in Germany were offered a vaccination against SARS-CoV-2. At least two vaccinations were defined as sufficient basic immunization.

For comparison of periods according to the establishment of vaccination, preventive and SARS-CoV-2-specific treatments, the periods were rearranged into the first period from 3/2020 until 9/2021 versus the second period from 10/2021 until 3/2023.

Comparison of unvaccinated and vaccinated patients

In order to focus more specifically on vaccination, the comparison was repeated according to vaccination status.

Prognostic analysis

All parameters were compared according to nonsurvivors and survivors. The impact of the presence of pneumonia was addressed specifically. Pneumonia severity and the prognostic potential of different scores were analyzed and already published separately [7].

Statistical analysis

Categorical variables were reported as frequency percentages. We compared categorical variables using Chi-square-test or Fishers's-exact-test in case of small expected frequencies. Continuous variables were expressed as a median. Normal distribution of continuous variables was tested with the Kolmogorov-Smirnov-test and examined using student's-t-test or Mann-Whitney-U-test, respectively. SPSS software (version 25.0) was used for the statistic investigation. To avoid bias from multiple computation, the significance level was set at 1%.

Results

Comparison of patients according to pandemic periods

N=622 patients hospitalized between March 1st, 2020 and February 7th, 2023 in the department for respiratory and infectious diseases were included. n=307 of these were hospitalized in the first period of the pandemic from 03/2020 to 12/2021, and n=315 in the second period from 01/2022 to 03/2023.

Patients in the first period were significantly younger (median 66 versus 75 years). They had significantly more frequently dementia (12 versus 7%), a higher respiratory rate (17 versus 17/min), a lower oxygen saturation (94 versus 96%), and a higher LDH (281 versus 205 U/l), CRP (5.3 versus 2.8 mg/dL), as well as ferritin (545 versus 278 S/l).

Conversely, patients in the second period had significantly more frequently cardiovascular disease (29 versus 42%), structural lung disease (14 versus 21%), malignancy being treated (7 versus 18%), and higher leucocytes (6100 versus 7700/nL), lower glucose (122 versus 116 mg/dL), higher proBNP (248 versus 544.5 pg/mL), and a lower GFR (63 versus 71 mL/min) (► Table 1).

Pneumonia (79 versus 34%) as well as death (23 versus 10%) were significantly more frequent in the first period (► Table 1).

In the first period, steroid treatment was more frequently applied (68 versus 31%), and the need for oxygen therapy (76 versus 41%), high-flow oxygen or NIV (27 versus 8%), invasive ventilation (15 versus 3%), and ECMO (9 versus 2%) was substantially higher (► Table 1).

► **Table 1** Comparison of the patients according to pandemic periods.

	Total (n = 622)	03/2020–12/2021 (n = 307)	01/2022 bis 03/2023 (n = 315)	p-value
<i>Demographics</i>				
Age (years, IQR)	72 (57–82)	66 (54–80)	75 (64–83)	<0.01
Male	341 (55 %)	172 (56 %)	169 (54 %)	0.6
Female	281 (45 %)	135 (44 %)	146 (46 %)	0.6
Nursing home residency	63 (10 %)	30 (10 %)	33 (11 %)	0.8
<i>Vital signs</i>				
Systolic blood pressure (mmHg, IQR)	133 (117–150)	131 (119–150)	134 (115–150)	0.8
Diastolic blood pressure (mmHg, IQR)	76 (70–85)	78 (70–87)	75 (69–82)	0.03
Heart rate (bpm, IQR)	84 (74–98)	85 (76–98)	83 (72–97)	0.24
Respiratory rate (1/min, IQR)	17 (16–20)	17 (16–20)	17 (15–19)	0.004
GCS < 15	55 (8.8 %)	28 (9.1 %)	27 (8.6 %)	0.81
<i>Comorbidity</i>				
Cardiovascular disease	222 (36 %)	89 (29 %)	133 (42 %)	0.001
Structural lung disease	108 (17 %)	43 (14 %)	65 (21 %)	0.03
Cerebro-vascular disease	56 (9 %)	21 (7 %)	35 (11 %)	0.06
Dementia	58 (9 %)	36 (12 %)	22 (7 %)	0.04
Renal failure	46 (7 %)	22 (7 %)	24 (8 %)	0.83
Liver cirrhosis	7 (1 %)	3 (1 %)	4 (1 %)	1
Malignancy being treated	77 (12 %)	21 (7 %)	56 (18 %)	<0.001
Diabetes mellitus	154 (25 %)	74 (24 %)	80 (25 %)	0.71
Autoimmune disease	23 (4 %)	9 (3 %)	14 (4 %)	0.32
<i>Oxygen saturation and blood gases</i>				
SpO ₂ (% , IQR)	95 (93–97)	94 (91–96)	96 (94–98)	<0.001
Blood-pH (IQR)	7.44 (7.42–7.47)	7.44 (7.41–7.47)	7.44 (7.42–7.47)	1.0
pCO ₂ (mmHg, IQR)	34 (31–38)	34 (31–38)	34 (30–38)	0.7
pO ₂ (mmHg, IQR)	66 (58–79)	66 (58–76)	67 (59–77)	0.2

► **Table 1** (Fortsetzung)

	Total (n = 622)	03/2020–12/2021 (n = 307)	01/2022 bis 03/2023 (n = 315)	p-value
<i>Laboratory parameters</i>				
Leucocytes (1/nl, IQR)	7:1 (5.2–9.6)	6:1 (4.7–8.5)	7.7 (5.8–10.5)	<0.001
Hematocrit (% , IQR)	38 (35–42)	39 (36–42)	38 (34–41)	<0.001
Platelets(1/nl, IQR)	204 (157–260)	201 (154–259)	206 (162–265)	0.3
D-dimers (µg/ml, IQR)	0.67 (0.32–1.35)	0.63 (0.31–0.63)	0.71 (0.33–1.39)	0.4
Glucose (mg/dl, IQR)	119 (103–151)	122 (107–160)	116 (102–143)	0.01
Urea (mg/dl, IQR)	37 (27–58)	37 (26–58)	38 (27–57)	0.5
Estimated GFR (ml/min, IQR)	67 (46–86,25)	71 (47–89)	63 (45–85)	0.04
Troponin-T (ng/ml, IQR)	16 (7–43)	14 (7–37)	20 (8–52)	0.04
proBNP (pg/ml, IQR)	391 (110–1593)	248 (61–961)	545 (156–2301)	<0.001
LDH (U/l, IQR)	242 (186–339)	281 (128–393)	205 (159–278)	<0.001
CRP (mg/dl, IQR)	4.1 (1.3–9.4)	5.3 (2–10.9)	2.8 (1–7.7)	<0.001
Procalcitonin (ng/ml, IQR)	0.11 (0.06–0.24)	0.11 (0.07–0.2)	0.11 (0.06–0.26)	0.7
Ferritin (S/l, IQR)	369 (154–824)	545 (208–1237)	278 (128–551)	<0.001
<i>Pneumonia</i>				
Pneumonia	348 (56 %)	241 (79 %)	107 (34 %)	<0.001
<i>Vaccinations</i>				
Number of patients vaccinated*	338 (55 %)	59 (19 %)	279 (89 %)	<0.001
Median and IQR	2 (0–3)	0 (0–0)	3 (1–4)	<0.001
<i>Treatment and interventions</i>				
Steroid treatment	306 (49 %)	207 (67 %)	99 (31 %)	<0.001
Preventive or SARS-CoV-2 specific therapies	100 (16 %)	2 (1 %)	98 (31 %)	<0.001
Need for low-flow oxygen therapy	364 (59 %)	234 (76 %)	130 (41 %)	<0.001
Need for high-flow oxygen therapy or non invasive ventilation (NIV)	108 (17 %)	83 (27 %)	25 (8 %)	<0.001
Need for invasive ventilation (IV)	54 (9 %)	45 (15 %)	9 (3 %)	<0.001
Need for extracorporeal membrane oxygenation (ECMO)	34 (6 %)	29 (9 %)	5 (2 %)	<0.001

► **Table 1** (Fortsetzung)

	Total (n=622)	03/2020–12/2021 (n=307)	01/2022 bis 03/2023 (n=315)	p-value
IMC/ICU treatment	124 (20 %)	89 (29 %)	35 (11 %)	<0.001
<i>Outcomes</i>				
Length of hospital stay (days, IQR)	10 (6–18)	11 (7–20)	8 (5–15)	<0.001
Death	101 (16 %)	71 (23 %)	30 (10 %)	<0.001

* Vaccination status was unknown in n = 5 patients.

Comparison of patients according to establishment of vaccination, preventive and SARS-CoV-2-specific treatments

Patients in the first period were significantly younger (median 66 versus 75 years), had a higher respiratory rate (18 versus 16/min), a lower oxygen saturation (94 versus 96 %), and had higher LDH (278 versus 211 U/L), CRP (5.2 versus 3.2 mg/dL), proBNP (514 versus 248 pg/mL) as well as ferritin (521 versus 300 µg/l). They also had more cardiovascular disease (36 versus 29 %) and malignancy being treated (16 versus 8 %) (► **Table 2**).

Pneumonia was far more frequently present in the first period (78 versus 40 %) (► **Table 2**).

Preventive or SARS-CoV-2-specific therapies were applied in 31 % of patients in the second phase (only 1 % in the first period).

The need for steroids was higher in the first period (66 versus 36 %), as was the need for high flow oxygen or NIV (29 versus 9 %), the need for invasive ventilation (15 versus 4 %), and for ECMO (9 versus 3 %).

Overall, 23 % of the patients in the first period died, compared to 11 % in the second (► **Table 1**, ► **Fig. 1**).

Comparison of patients according to vaccination status

Overall, n = 338 (55 %) of patients were vaccinated. Vaccinated patients had an IQR of 3 vaccinations (supplementary table A). There were no additional remarkable differences when the comparison was repeated according to vaccination only.

Mortality was 12 % in vaccinated and 20 % in unvaccinated patients (supplementary table A, ► **Fig. 1**).

Comparison of nonsurvivors and survivors

The following variables were significantly associated with death: higher age (median 82 versus 70 years), cardiovascular disease (55 versus 32 %), dementia (20 versus 7 %), and malignancy being treated (21 versus 11 %), as well as impaired vital parameters, respiratory failure and higher inflammatory status as reflected by CRP, PCT and ferritin. Patients with pneumonia and pleural effusion had a markedly worse outcome (86 versus 50 % and 30 versus 11 % mortality) (► **Table 3**).

The need for low-flow oxygen was associated with a mortality of 27 % (98/364), for high-flow oxygen or NIV of 50 % (54/108), IMC/ICU admission of 49 % (61/124), ECMO with 53 % (18/34) and mechanical ventilation of 67 % (36/54) (► **Fig. 2**).

There was a non-significant trend to lower mortality in the second period for low-flow oxygen (30 versus 21 %), high-flow oxygen or NIV (53 versus 40 %), IMC/ICU admission (59 versus 20 %), ECMO (59 versus 20 %), and mechanical ventilation (71 versus 44 %).

Vaccination was significantly protective (41 versus 57 %), as was preventive or SARS-CoV-2 treatment (8 versus 18 %) and steroid treatment (82 versus 43 %) (► **Table 3**).

Comparison of patients with and without pneumonia

N = 348 (55.9 %) of the total population had pneumonia, n = 241 (79 %) in the first period, and n = 107 (34 %) thereafter (p < 0.001) (► **Table 1** and ► **Table 4**).

N = 133 (39 %) of pneumonia patients were vaccinated, n = 212 (61 %) were unvaccinated (► **Table 4**).

According to the PSI score IV and V, pneumonia had a mortality risk above 3 % in 49 % (39 % in the first versus 68 % in the second period) and according to the CURB65 score 3–5 in 16 % (13 versus 20 %) [7].

Pneumonia was associated with a higher need for IMC or ICU care (32 versus 5 %), and patients with pneumonia died more frequently (87/348 [25 %] versus (14/271 [5 %])) (► **Table 4**).

The mortality rate of 25 % patients with pneumonia corresponded to 16 % (n = 87/622) in the whole population. The death rates from pneumonia were 27 % in the first and 20 % in the second period (► **Fig. 1**).

Pneumonia was the main driver of overall mortality (86 %, n = 87/101).

Mortality in unvaccinated patients with pneumonia was n = 52/203 (25 %) as compared to n = 33/133 (25 %) in vaccinated patients (► **Fig. 1**).

Overall n = 40/101 (40 %) patients who died were not admitted to the ICU. Of those who died with pneumonia, n = 31/87 (36 %) did not receive IMC/ICU treatment prior to death (► **Table 4**), n = 20/31 (65 %) in the first and n = 11/31 (35 %) in the second period. Thus, after exclusion of those patients, mor-

► **Table 2** Comparison of patients according to the establishment of vaccination, preventive and SARS-CoV-2-specific treatments.

	03/2020–09/2021 (n = 267)	10/2021 bis 03/2023 (n = 355)	p-value
<i>Demographics</i>			
Age (years, IQR)	66 (55–81)	75 (62–82)	<0.001
Male	149 (56 %)	192 (54 %)	0.7
Female	118 (44 %)	163 (45 %)	0.9
Nursing home residency	26 (10 %)	37 (11 %)	0.8
<i>Vital signs</i>			
Systolic blood pressure (mmHg, IQR)	130 (119–150)	134 (116–150)	0.7
Diastolic blood pressure (mmHg, IQR)	78 (70–86)	75 (69–84)	0.07
Heart rate (bpm, IQR)	85 (76–98)	83 (72–97)	0.5
Respiratory rate (1/min, IQR)	18 (16–20)	16 (15–19)	<0.001
GCS<15	23 (8 %)	32 (9 %)	0.9
<i>Comorbidity</i>			
Structural lung disease	41 (15 %)	67 (19 %)	0.3
Cardiovascular disease	78 (29 %)	144 (36 %)	0.003
Cerebrovascular disease	19 (7 %)	37 (10 %)	0.2
Dementia	30 (11 %)	28 (8 %)	0.2
Renal failure	20 (8 %)	26 (7 %)	0.9
Liver cirrhosis	2 (8 %)	5 (1 %)	0.7
Malignancy being treated	20 (7 %)	57 (16 %)	0.001
Diabetes mellitus	68 (26 %)	86 (24 %)	0.7
Autoimmune disease	8 (3 %)	15 (4 %)	0.4
<i>Oxygen saturation and blood gases</i>			
SpO ₂ (% , IQR)	94 (91–96)	96 (93–98)	<0.001
Blood-pH (IQR)	7.45 (7.42–7.47)	7.44 (7.41–7.47)	0.9
pCO ₂ (mmHg, IQR)	34 (31–38)	34 (31–38)	0.8
pO ₂ (mmHg, IQR)	66 (58–76)	66 (59–77)	0.4

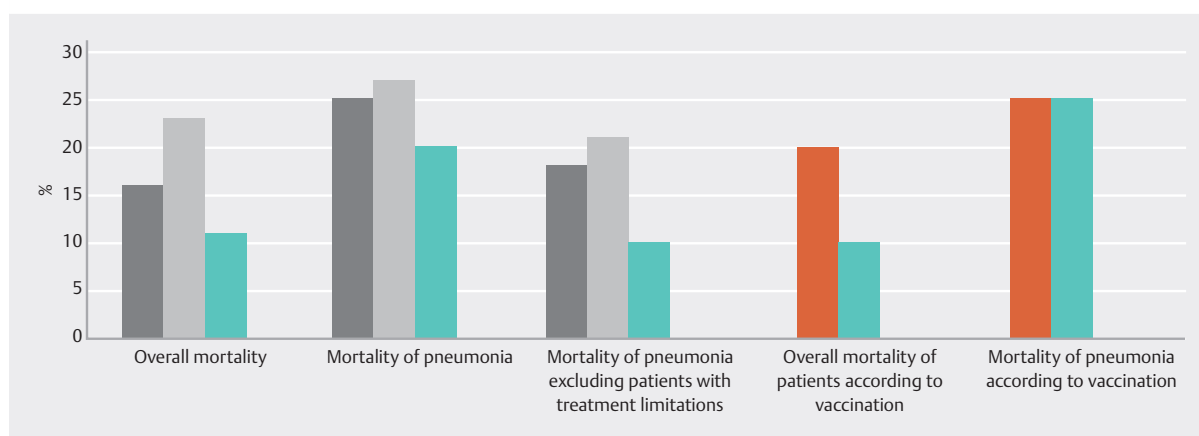
► **Table 2** (Fortsetzung)

	03/2020–09/2021 (n=267)	10/2021 bis 03/2023 (n=355)	p-value
<i>Laboratory parameters</i>			
Leucocytes (1/nl, IQR)	6.1 (4.7–8.6)	7.6 (5.5–10.3)	<0.001
Hematocrit (%; IQR)	39 (36–42)	38 (34–42)	0.01
Platelets (1/nl, IQR)	197 (154–255)	210 (162–267)	0.9
D-dimers (µg/ml, IQR)	0.61 (0.31–1.28)	0.7 (0.34–1.38)	0.2
Glucose (mg/dl, IQR)	122 (106–162)	117 (102–145)	0.02
Urea (mg/dl, IQR)	37 (26–57)	38 (27–58)	0.6
Estimated GFR (ml/min, IQR)	70 (47–88)	64 (46–86)	0.2
Troponin-T (ng/ml, IQR)	14 (6–37)	18 (8–50)	0.04
proBNP (pg/ml, IQR)	248 (60–1080)	514 (151–2089)	<0.001
LDH (U/l, IQR)	278 (223–394)	211 (171–294)	<0.001
CRP (mg/dl, IQR)	5.2 (1.9–10.9)	3.2 (1.1–8.3)	<0.001
Procalcitonin (ng/ml, IQR)	0.11 (0.07–0.21)	0.11 (0.06–0.26)	0.8
Ferritin (S/l, IQR)	521 (210–1121)	300 (129–615)	<0.001
<i>Pneumonia</i>			
Pneumonia	207 (78 %)	141 (40 %)	<0.001
<i>Vaccination</i>			
Number of patients vaccinated*	36 (14 %)	302 (86 %)	<0.001
<i>Treatment and interventions</i>			
Steroid treatment	177 (66 %)	129 (36 %)	<0.001
Preventive or SARS-CoV-2 specific treatment	2 (1 %)	98 (98 %)	<0.001
Need for low-flow oxygen therapy	203 (76 %)	161 (45 %)	<0.001
Need for high-flow oxygen therapy or non invasive ventilation (NIV)	77 (29 %)	31 (9 %)	<0.001
Need for invasive ventilation (IV)	41 (15 %)	13 (4 %)	<0.001
Need for extracorporeal membrane oxygenation (ECMO)	25 (10 %)	9 (3 %)	<0.001
ICU/IMC	81 (30 %)	43 (12 %)	<0.001

► **Table 2** (Fortsetzung)

	03/2020–09/2021 (n = 267)	10/2021 bis 03/2023 (n = 355)	p-value
<i>Outcomes</i>			
Length of hospital stay (days, IQR)	11 (7–21)	8 (5–15)	<0.001
Death	62 (23%)	39 (11%)	<0.001

* Vaccination status was unknown in n = 5 patients.



► **Fig. 1** Overall mortality (black bars) and mortality from pneumonia according to periods 1 (grey bars) and 2 (dark green bars); and overall mortality and mortality from pneumonia in unvaccinated (orange bars) and vaccinated patients (light green bars).

tality from pneumonia was 56/348–31 (18%), 46/241–20 (21%) in the first and 10/107–11 (10%) in the second period (► **Fig. 1**).

Discussion

The most important findings of this study were: 1) in the first pandemic period, patients were younger, had less comorbidity, but the frequency of pneumonia and mortality was high (79% and 23%, respectively), as was the need for steroid treatment and interventions for the treatment of respiratory failure; 2) in the second pandemic period patients were older, pneumonia was by nearly one-half less frequent (40%), mortality was about one half that of the first period (11%), and only a minority of patients required interventions for respiratory support; 3) pneumonia was the main driver of mortality (25% of patients with pneumonia, 16% of the whole population, and 87% of deaths); 4) 40% patients who died (36% patients who died with pneumonia) were not admitted to the IMC/ICU during the course of the disease, indicating a high number of patients with treatment restrictions; 5) mortality of pneumonia after exclusion of these cases was 18% (21% in the first and 10% in the second period); 6) the mortality rate of mechanical ventilation was exceedingly high (67%).

The population characteristics in the two pandemic periods showed some marked differences with regard to higher age,

and a significantly higher frequency of cardiovascular disease, structural lung disease, and malignancy being treated in the second period, all conditions known to confer a higher risk of mortality in SARS-CoV-2-infected patients. However, vital parameters revealed a higher disease severity of patients in the first period, reflecting the more than double frequency of pneumonia in this population. Accordingly, steroid treatment and measures of treatment of respiratory failure were more frequently administered. Despite these interventions, mortality was more than double in the first period. Thus, pneumonia was the main driver of severity and excess-mortality in this period.

The comparison of the periods after establishment of vaccination, preventive and SARS-CoV-2-specific treatments confirmed these population patterns. The impressive changes in population characteristics, severity of SARS-CoV-2-disease and mortality in the second period were evidently due to both the lower pathogenicity of Omicron subline as leading SARS-CoV-2-variant and the availability and vast administration of vaccination. In addition, preventive and SARS-CoV-2 specific treatment in the second period may also have had a protective effect on outcome. Overall, n = 100 (16%) received such intervention, and there was a significant difference in favor of survival with preventive treatment.

The protective effect of vaccination against severe disease was described already early after vaccination [8]. Our data on

► **Table 3** Comparison of patients according to survival versus death.

	Total (n = 622)	Nonsurvived n = 101 (16%)	Survived n = 521 (84%)	p-value
<i>Demographics</i>				
Male	341 (55 %)	58 (57 %)	283 (54 %)	0.6
Female	281 (45 %)	43 (42 %)	238 (46 %)	0.6
Nursing home residency	63 (10 %)	23 (23 %)	40 (8 %)	<0.001
Age (years, IQR)	72 (57–82)	82 (70–86)	70 (56–80)	<0.001
<i>Vital signs</i>				
Systolic blood pressure (mmHg, IQR)	133 (117–150)	130 (109–150)	134 (119–150)	0.2
Diastolic blood pressure (mmHg, IQR)	76 (70–85)	72 (64–81)	76 (70–85)	0.005
Heart rate (bpm, IQR)	84 (74–98)	89 (79–102)	84 (72–97)	0.007
Body temperature (°C, IQR)	37 (36.6–37.9)	36.9 (36.5–38)	37.1 (36.6–37.9)	0.4
Respiratory rate (1/min, IQR)	17 (16–20)	20 (17–24)	17 (15–18)	<0.001
GCS<15	55 (9 %)	25 (25 %)	30 (6 %)	<0.001
<i>Comorbidity</i>				
Cardiovascular disease	222 (36 %)	56 (55 %)	166 (32 %)	<0.001
Dementia	58 (9 %)	20 (20 %)	38 (7 %)	<0.001
Cerebrovascular disease	56 (9 %)	15 (15 %)	41 (8 %)	0.03
Structural lung or chronic obstructive pulmonary disease	108 (17 %)	20 (20 %)	88 (17 %)	0.5
Renal failure	46 (7 %)	9 (9 %)	37 (7 %)	0.5
Liver cirrhosis	7 (1 %)	2 (2 %)	5 (1 %)	0.3
Malignancy being treated	77 (12 %)	21 (21 %)	56 (11 %)	0.005
Diabetes mellitus	154 (25 %)	31 (31 %)	123 (24 %)	0.1
Autoimmune disease	23 (4 %)	4 (4 %)	19 (4 %)	0.8
<i>Oxygen saturation and blood gases</i>				
SpO ₂ (% , IQR)	95 (93–97)	92 (88–95)	96 (93–98)	<0.001
Blood-pH (IQR)	7.44 (7.42–7.47)	7.43 (7.39–7.47)	7.45 (7.42–7.47)	0.003

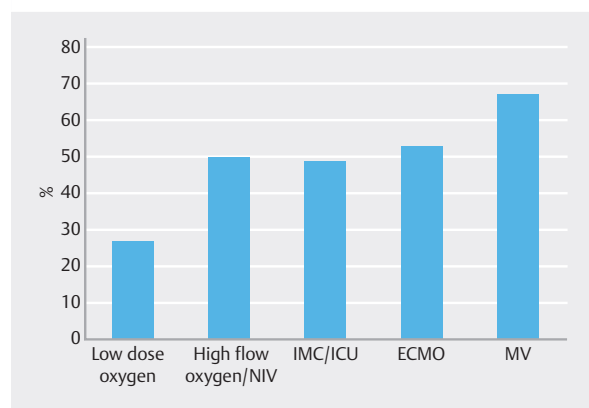
► **Table 3** (Fortsetzung)

	Total (n=622)	Nonsurvived n=101 (16%)	Survived n=521 (84%)	p-value
pCO ₂ (mmHg, IQR)	34 (31–38)	35 (30–40)	34 (31–38)	0.3
pO ₂ (mmHg, IQR)	66 (58–77)	60 (52–73)	67 (59–77)	<0.001
<i>Laboratory parameters</i>				
Leucocytes (1/nl, IQR)	7.1 (5.2–9.6)	7.5 (5.2–12.5)	7 (5.2–9.1)	0.06
Hematocrit (% , IQR)	38 (35–42)	37 (34–41)	39 (35–42)	0.05
Platelets (1/nl, IQR)	204 (157–260)	190 (146–247)	204 (160–265)	0.4
D-dimers (µg/ml, IQR)	0.67 (0.32–1.35)	1.27 (0.57–2.06)	0.58 (0.3–1.13)	<0.001
Glucose (mg/dl, IQR)	119 (103–151)	136 (110–178)	117 (102–143)	0.001
Urea (mg/dl, IQR)	37 (27–58)	62 (39–89)	35 (25–52)	<0.001
Estimated GFR (ml/min, IQR)	67 (46–86)	53 (32–73)	70 (51–1)	<0.001
Troponin-t (ng/ml, IQR)	16 (7–43)	54 (21–87)	13 (6–31)	<0.001
proBNP (pg/ml, IQR)	391 (110–1593)	1503 (466–5138)	286 (79–1218)	<0.001
LDH (U/l, IQR)	242 (186–339)	338 (244–508)	229 (180–315)	<0.001
CRP (mg/dl, IQR)	4.1 (1.3–9.4)	10.6 (4.6–18)	3.2 (1.1–7.8)	<0.001
Procalcitonin (ng/ml, IQR)	0.11 (0.06–0.24)	0.27 (0.12–0.65)	0.1 (0.06–0.17)	<0.001
Ferritin (S/l, IQR)	369 (154–824)	695 (301–1511)	336 (145–710)	<0.001
<i>Pneumonia</i>				
Pneumonia	348 (56%)	87 (86%)	261 (50%)	<0.001
Pleural effusion	87 (14%)	30 (30%)	57 (11%)	<0.001
<i>Vaccination</i>				
Vaccinated*	338 (55%)	41 (41%)	297 (57%)	0.005
Number of vaccinations (IQR)	2 (0–3)	0 (0–3)	2 (0–3)	0.002
<i>Treatment and interventions</i>				
Steroid treatment	306 (49%)	83 (82%)	223 (43%)	<0.001
Preventive or SARS-CoV-2 specific treatment	100 (16%)	8 (8%)	92 (18%)	0.015

► **Table 3** (Fortsetzung)

	Total (n = 622)	Nonsurvived n = 101 (16%)	Survived n = 521 (84%)	p-value
Need for low-flow oxygen therapy	364 (59%)	98 (97%)	266 (51%)	<0.001
Need for high-flow oxygen therapy or non invasive ventilation (NIV)	108 (17%)	54 (54%)	54 (10%)	<0.001
Need for invasive ventilation (IV)	54 (9%)	36 (36%)	18 (4%)	<0.001
Need for extracorporeal membrane oxygenation (ECMO)	34 (6%)	18 (18%)	16 (3%)	<0.001
IMC/ICU	124 (20%)	61 (60%)	63 (12%)	<0.001
Outcomes				
Length of hospital stay (days, IQR)	10 (6–18)	14 (8–22)	9 (6–16)	0.001

* Vaccination status was unknown in n = 5 patients.

► **Fig. 2** Overall mortality according to measures for treatment of respiratory failure.

vaccinated patients are well comparable to those provided by an Italian survey [9]. In this study, vaccinated patients also were older, had more comorbidities, but less ICU admissions. Conversely, the survey could not show reduced mortality after adjusting for confounders. In our series, pneumonia was significantly less frequent in vaccinated patients. However, mortality from pneumonia was not different (25% each).

The main driver of mortality was pneumonia (86% of total mortality). It reached 25 patients, corresponding to 16% (n = 87/622) in the whole population. However, 31% of patients with pneumonia were not admitted to the ICU, obviously most if not all of them because of treatment restrictions due to high age and/or severe comorbidity. Mortality excluding these patients was 18%. In the second period, overall mortality declined to 11%. Mortality of pneumonia fell from 27% in the first to 20% in the second period.

Much debate has taken place during the pandemic in Germany about SARS-CoV-2 as a causative pathogen for excess mortality, since this assessment would have potential consequences for national preventive measures. According to our data, 40% of all deaths (and 36% of deaths due to pneumonia) were not admitted to the ICU during their treatment, hinting at treatment restrictions in these patients. Thus, roughly one-third of deaths occurred as a terminal event after SARS-CoV-2-infection in patients with high age and/or comorbidity resulting in low functional status.

In fact, mortality of pneumonia after exclusion of such patients was 21% in the first and 10% in the second period. This is a figure which is in the higher range of the mortality from community-acquired pneumonia as documented in the according nationwide German quality control program, reporting a mortality of around 15% (7.5% excluding patients with treatment limitations) [10, 11]. In any case, SARS-CoV-2 omicron variant is one of the pneumonia pathogens with an associated mortality in the higher range compared to other pathogens, in particular *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* [12].

In a large worldwide survey including 600,000 patients, age was the strongest determinant of risk of death, confirming the leading risk factor of mortality described at the beginning of the pandemic [13]. The high prevalence of comorbidity was also confirmed, with hypertension, diabetes and chronic cardiac disease being the most common conditions. As expected, the prevalence of most co-morbidities varied by age. In our study, although mortality was near double in the first period, the frequency of comorbid conditions including cardiovascular disease, structural lung disease and malignancy being treated was significantly lower in the first than in the second period. Also, in contrast to the generic 4C predictive score for mortality [14], the vital parameters were not statistically distinctive in both groups, with the exception of a higher respiratory rate in pa-

► **Table 4** Comparison of patients with and without pneumonia.

	Total (n = 622)	pneumonia (n = 348) (56%)	no pneumonia (n = 271) (44%)	p-value
First period	307 (49 %)	241 (69 %)	66 (24 %)	< 0.001
Second period	315 (51 %)	107 (31 %)	205 (76 %)	< 0.001
Vaccinated*	345 (55 %)	133 (38 %)	212 (78 %)	< 0.001
ICU/IMC	124 (20 %)	110 (32 %)	14 (5 %)	< 0.001
Mortality	101 (16 %)	87 (25 %)	14 (5 %)	< 0.001

* Vaccination status was unknown in n = 5 patients.

tients in the first period. However, the comorbidities with the highest hazard ratio of death in the large worldwide survey were uncommon in our population. It did not provide exact data on vital parameters precluding a direct comparison. Thus, the most likely explanation for the relation of age as well as comorbidity and mortality throughout both periods remains the pathogenic potential of the virus-variants before omicron and the effect of such viral infection in a nonimmune host. Moreover, younger patients may have had less previous contacts to corona viruses. In any case, they experienced more severe disease in the first period and, as a consequence, would have been hospitalized, whereas the opposite would be true for the second period.

The main reference for outcomes of COVID-19 patients in Germany for the period between February 26 and April 19, 2020 is the observational study by Karagiannis et al. [15]. This study covers the initial episode of the pandemic, whereas the first period as defined in our analysis goes beyond until omicron sublines dominated and vaccination as well as preventive treatments were available.

All patient characteristics of this large study are comparable to the results with respect to the first period. In that study, only the median age was higher (72 years versus 66 years), and the percentage of males (49 % versus 56 %) was lower; comorbidities were well comparable, with the exception of renal failure and dialysis which were much higher in the nationwide study (23 versus 7 %). The median length of stay was comparable (10 versus 11 days).

In the nationwide study, only 3 % of patients received non-invasive ventilation as compared to 27 % (High-flow oxygen and NIV) in our series; mechanical ventilation was applied in 13 % of patients, as compared to 15 % in our series. Overall in-hospital mortality was 22 % in the nationwide and 23 % in the first period of our study.

However, a marked difference was evident in the use of ECMO, which was only administered in about 1 % of patients in the nationwide study but in 9 % in our series. This is explained by the special expertise in ECMO in our hospital, and by the fact

that the mobile ECMO Team recruited 32 % of all ECMO cases from external hospitals.

The study by Strehl et al. covered all patients with SARS-CoV-2 during the whole pandemic and included a comparison of the periods between 2020–21 and 2022–23 in a single center also located in the Ruhr area [16]. Again, patient characteristics were quite similar, only patient median age was lower (62 versus 66 years) in the first period. ICU admission (25 %) was comparable to the rate of 29 % in our study (also including IMC admission). Mortality was lower as compared to that in our study in the first period (17 versus 23 %). In the second period, median age (75 years), ICU admission (10 versus 11 %) and mortality (10 % in both studies) were virtually identical.

Only mortality of patients with mechanical ventilation differed substantially, (67 % in our study as compared to 80 %). While increasing escalation of respiratory support from low-flow oxygen to mechanical ventilation and ECMO evidently mirrors severity of respiratory failure (from 27 % to 67 % mortality in our study), the exceedingly high mortality rate of specifically mechanical ventilation already reported in the earliest reports of the pandemic [4, 5] remains striking. It confirms doubts about the role of mechanical ventilation in SARS-CoV-2-associated pneumonia. Of note, all patients undergoing mechanical ventilation had previously received noninvasive respiratory support and were finally intubated because of severe and sustained hypoxemia and/or severe hyperventilation. This was in line with the more conservative noninvasive approach advocated in a position paper of the German Society of Respiratory Disease (DGP) [17]. In fact, a German study could show that a restrictive attitude to mechanical ventilation, addressed as “permissive hypoxemia”, and based on work of breathing and oxygen content rather than on the Horowitz-index, could achieve an intubation rate of only 10 %, which was associated with a mortality of 50 % [18].

On the other hand, in a large most recent survey on ECMO for COVID-19 patients, a mortality rate of 50 % was reported [19]; this is in line with the 51 % mortality in our study. Overall, ECMO

seems to be an attractive alternative to mechanical ventilation in selective patients.

Overall, these data demonstrate a striking similarity of patient populations and outcomes throughout available data from Germany. Our data confirm that SARS-CoV-2 has risk factors and clinical features well in the range of other pathogens of pneumonia [12, 20]. It still remains associated with considerable mortality in patients with risk factors such as higher age and specific comorbidity such as cardiovascular disease, dementia and malignancy being treated.

Our study has limitations. First, this is a retrospective study with all known inherent potentials of bias. However, the dataset was complete and highly consistent. Second, we were not able to retrieve important clinical conditions such as hypertension and obesity which are well known to impact the outcome. Third, it was not possible to obtain all data on pneumonia treatment which may have an impact on outcomes, including timing of pneumonia and sepsis management, coadministration of antibacterial agents and its adequacy, and management of treatment failures, as well as the presence of lung embolism. Finally, it was not possible to account the relative effects of virus variants, vaccination and preventive treatments against each other since all three measures were introduced together in quite a short time frame.

On the other hand, we believe that these are strong single center German data which were comparable to nationwide and other single center data, thereby increasing the confidence on their validity.

In conclusion, our study confirms the specific dynamics of the SARS-CoV-2 pandemic in Germany. SARS-CoV-2 seems to be associated with a considerable mortality also as an expected endemic pathogen of community-acquired pneumonia. Most importantly, risk factors and clinical features are well comparable to other leading pathogens of pneumonia, and mortality of SARS-CoV-2-pneumonia remains high. The current recommendations on regular yearly vaccination seem well-founded [21].

Whereas the experience of the first period of the pandemic is probably subject to medical history, the SARS-CoV-2 virus has come to stay, and still will impose a major challenge to clinicians.

Conflict of Interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

References

- [1] Guan WJ, Ni ZY, Hu Y et al. China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; 382: 1708–1720
- [2] Huang C, Wang Y, Li X et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395: 497–506
- [3] Goyal P, Choi J, Pinheiro LC et al. Clinical characteristics of Covid-19 in New York City. *N Engl J Med* 2020; 382: 2372–2374 doi:10.1056/NEJMc2010419
- [4] Yang X, Yu Y, Xu J et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centred, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* 2020; 8: 475–481
- [5] Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA* 2020; 323: 2052–2059
- [6] Tolksdorf K, Loenenbach A, Buda S. Dritte Aktualisierung der „Retrospektiven Phaseneinteilung der COVID-19-Pandemie in Deutschland“. *Epid Bull* 2022; 38: 3–6
- [7] Sabelhaus T, Yagmur S, Ewig S. Comparison of predictive performances of pneumonia scores, qSOFA and 4C mortality score in patients hospitalized for COVID-19: a retrospective study. *Pneumologie* 2025; doi:10.1055/a-2570-2099
- [8] Modes ME, Directo MP, Melgar M et al. Clinical characteristics and outcomes among adults hospitalized with laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection during periods of B.1.617.2 (Delta) and B.1.1.529 (Omicron) variant predominance – one hospital, California, July 15–September 23, 2021, and December 21, 2021–January 27, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022; 71: 217–223
- [9] Grasselli G, Zanella A, Carlesso E et al. COVID-19 Lombardy ICU Network. Association of COVID-19 vaccinations with intensive care unit admissions and outcome of critically ill patients with COVID-19 pneumonia in Lombardy, Italy. *JAMA Netw Open* 2022; 5: e2238871
- [10] Ewig S, Birkner N, Strauss R et al. New perspectives on community-acquired pneumonia in 388 406 patients. Results from a nationwide mandatory performance measurement programme in healthcare quality. *Thorax* 2009; 64: 1062–1069
- [11] Accessed September 07, 2025: https://iqtig.org/downloads/auswertung/aj2024/cap/DeQS-RL_CAP_AJ2024_BUAW_V02_2024-08-15.pdf
- [12] Welte T, Torres A, Nathwani D. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe. *Thorax* 2012; 67: 71–79 doi:10.1136/thx.2009.129502
- [13] Kartsonaki C, Baillie JK, Barrio NG. ISARIC Clinical Characterisation Group. et al. Characteristics and outcomes of an international cohort of 600 000 hospitalized patients with COVID-19. *Int J Epidemiol* 2023; 52: 355–376
- [14] Knight SR, Ho A, Pius R. ISARIC4C investigators. et al. Risk stratification of patients admitted to hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: development and validation of the 4C Mortality Score. *BMJ* 2020; 370: m3339
- [15] Karagiannidis C, Mostert C, Hentschker C et al. Case characteristics, resource use, and outcomes of 10 021 patients with COVID-19 admitted to 920 German hospitals: an observational study. *Lancet Respir Med* 2020; 8: 853–862
- [16] Strehl JE, Ewig S, Schaaf B. Vergleich hospitalisierter Patienten mit SARS-CoV-2-Infektion in zwei Phasen der Pandemie [Comparison of hospitalized patients with SARS-CoV-2 infection in two time periods of the pandemic]. *Pneumologie* 2024; 78: 785–792 doi:10.1055/a-2235-0214
- [17] Pfeifer M, Ewig S, Voshaar T et al. Position paper for the state of the art application of respiratory support in patients with COVID-19 – German Respiratory Society. *Pneumologie* 2020; 74: 337–357
- [18] Voshaar T, Stais P, Köhler D et al. Conservative management of COVID 19-associated hypoxaemia. *ERJ Open Res* 2021; 7: 00026-2021 doi:10.1183/23120541.00026-2021
- [19] De Piero ME, Mariani S, van Bussel BCT. EuroECMO-COVID Study Group et al. In-hospital outcomes and 6-month follow-up results of patients supported with extracorporeal membrane oxygenation for COVID-19 from the second wave to the end of the pandemic (EuroECMO-COVID): a prospective, international, multicentre, observational study. *Lancet Respir Med* 2025; 13: 307–317
- [20] Kolditz M, Tesch F, Mocke L et al. Burden and risk factors of ambulatory or hospitalized CAP: A population based cohort study. *Respir Med* 2016; 121: 32–38 doi:10.1016/j.rmed.2016.10.015
- [21] https://www.rki.de/DE/Aktuelles/Publikationen/Epidemiologisches-Bulletin/2025/04_25.pdf?__blob=publicationFile&v=12

Supplementary Table A. Comparison of the patients according to vaccination

	Total (n=617)	Unvaccinated (n=279)	Vaccinated (n=338)	p-value
<i>Demographics</i>				
Age (years, IQR)	72 (57-82)	64 (52-79)	76 (65-83)	<0.001
Male	340 (55%)	150 (54%)	190 (56%)	0.5
Female	277 (45%)	129 (46%)	148 (44%)	0.5
Nursing home residency	61 (10%)	23 (8%)	38 (11%)	0.2
<i>Vital signs</i>				
Systolic blood pressure (mmHg, IQR)	133 (117-150)	131 (119-150)	134 (116-150)	0.7
Diastolic blood pressure (mmHg, IQR)	76 (70-85)	79 (70-87)	75 (69-83)	0.02
Heart rate (bpm, IQR)	84 (74-98)	85 (75-99)	83 (72-97)	0.2
Respiratory rate (1/min, IQR)	17 (16-20)	18 (16-20)	16 (15-19)	<0.001
GCS<15	53 (9%)	23 (8%)	30 (9%)	0.8
<i>Comorbidity</i>				
Cardiovascular disease	220 (36%)	78 (28%)	142 (42%)	<0.001
Structural lung disease	107 (17%)	41 (15%)	66 (20%)	0.1
Cerebro- vascular disease	56 (9%)	21 (8%)	35 (10%)	0.2
Dementia	57	28	29	0.5

	(9%)	(10%)	(9%)	
Renal failure	46 (7%)	17 (6%)	29 (9%)	0.2
Liver cirrhosis	7 (1%)	3 (1%)	4 (1%)	0.9
Malignancy being treated	77 (12%)	19 (7%)	58 (17%)	<0.001
Diabetes mellitus	153 (25%)	70 (25%)	83 (25%)	0.9
Collagen disease	22 (4%)	8 (3%)	14 (4%)	0.4
<i>Oxygen saturation and blood gases</i>				
SpO2 (% , IQR)	95 (93-97)	94 (91-97)	96 (93-98)	<0.001
Blood-pH (IQR)	7.44 (7.42-7.47)	7.45 (7.42-7.47)	7.44 (7.41-7.47)	0.2
pCO2 (mmHg, IQR)	34 (31-38)	34 (31-38)	35 (31-38)	0.7
pO2 (mmHg, IQR)	66 (58-79)	66 (59-77)	66 (58-76)	0.8
<i>Laboratory parameters</i>				
Leucocytes (1/nl, IQR)	7.1 (5.2-9.6)	6.1 (4.7-8.3)	7.7 (5.7-10.5)	<0.001
Hematocrit (% , IQR)	38 (35-42)	39 (36-42)	38 (34-41)	<0.001
Platelets(1/nl, IQR)	204 (157-260)	298 (153-257)	206 (159-267)	0.3
D-dimers (µg/ml, IQR)	0.67 (0.32-1.35)	0.63 (0.32-1.32)	0.7 (0.33-1.38)	0.4
Glucose (mg/dl, IQR)	119 (103-151)	122 (105-155)	117 (102-147)	0.1
Urea (mg/dl, IQR)	37 (27-58)	33 (25-52)	40 (28-62)	<0.001
Estimated GFR (ml/min, IQR)	67 (46-86)	74 (53-91)	62 (44-62)	<0.001
Troponin-T (ng/ml, IQR)	16 (7-43)	12 (6-28)	21 (10-57)	<0.001
proBNP (pg/ml, IQR)	391 (110-1593)	238 (60-929)	548 (156-2301)	<0.001

LDH (U/l, IQR)	242 (186-339)	279 (222-395)	207 (168-291)	<0.001
CRP (mg/dl, IQR)	4.1 (1.3-9.4)	5 (1.6-10.6)	3.1 (1.2-8.5)	0.004
Procalcitonin (ng/ml, IQR)	0.11 (0.06-0.24)	0.11 (0.63-0.20)	0.11 (0.06-0.27)	0.8
Ferritin (S/l, IQR)	369 (154-824)	524 (202-1167)	298 (133-592)	<0.001
<i>Pneumonia</i>				
Pneumonia	345 (56%)	212 (76%)	133 (40%)	<0.001
<i>Treatment and interventions</i>				
Steroid treatment	303 (49%)	189 (68%)	114 (34%)	<0.001
Preventive or SARS-CoV-2 specific therapies	99 (16%)	13 (5%)	86 (25%)	<0.001
Need for low-flow oxygen therapy	360 (59%)	212 (76%)	148 (44%)	<0.001
Need for high-flow oxygen therapy or non invasive ventilation (NIV)	107 (17%)	79 (28%)	28 (8%)	<0.001
Need for invasive ventilation (IV)	54 (9%)	40 (14%)	14 (4%)	<0.001

Need for extracorporeal membrane oxygenation (ECMO)	34 (6%)	26 (9%)	8 (2%)	<0.001
IMC/ICU treatment	123 (20%)	86 (31%)	37 (11%)	<0.001
Outcomes				
Length of hospital stay (days, IQR)	10 (6-18)	14 (8-22)	9 (6-16)	<0.001
Death	98 (16%)	57 (20%)	41 (12%)	0.005