

Aus dem wissenschaftlichen Institut Bethanien e.V. der Universität zu Köln
Krankenhaus Bethanien gGmbH
Klinik für Pneumologie und Allergologie
Zentrum für Schlaf- und Beatmungsmedizin
Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität zu Köln
Direktor: Prof. Dr. med. Winfried J. Randerath

Therapieverlauf und -eskalation bei stationären COVID-19 Patienten

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

vorgelegt von
Johannes Holl
aus Bochum

promoviert am 26. Februar 2025

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln
2025

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink

1. Gutachter: Professor Dr. med. W. J. Randerath

2. Gutachter: Privatdozent Dr. med. F. Dusse

Erklärung

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

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

Frau Dr. med. Sandhya Matthes, Oberärztin und Mitarbeiterin des Wissenschaftlichen Institut Bethanien e.V.

Herr Dr. rer. nat. Marcel Tremel, Mitarbeiter des Wissenschaftlichen Institut Bethanien e.V.

Herr Johannes Randerath, Medizinstudent.

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

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

Die in dieser Arbeit zugrundeliegenden Daten sind nach entsprechender Anleitung durch Herrn Prof. Dr. med. Winfried J. Randerath von mir selbst und durch Unterstützung durch Herrn Johannes Randerath erhoben worden.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu

Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 31.07.2024

.....

Johannes Holl

Danksagung

Mein besonderer Dank geht an Herrn Professor Dr. med. Winfried J. Randerath, an Frau Dr. med. Sandhya Matthes, an Herrn Dr. rer. nat. Marcel Treml und an Herrn Johannes Randerath für die Unterstützung, Betreuung und Förderung bei diesem Projekt. Es war eine tolle Teamleistung.

Ich danke meiner Frau Cynthia für ihre Geduld, Unterstützung, Rücksichtnahme und Liebe.

Außerdem danke ich meinen Eltern Birgit und Werner sowie meinem Bruder Sebastian und seiner Frau Jennifer für ihre bedingungslose Unterstützung und Motivation. Sie haben einen maßgeblichen Anteil an meinem beruflichen und persönlichen Werdegang.

Meinen Eltern Birgit und Werner Holl

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	8
1. ZUSAMMENFASSUNG	9
2. EINLEITUNG	10
2.1. Einführung in das Thema	10
2.2. Herkunft und Ausbreitung	11
2.3. Pathophysiologie	12
2.4. Verlauf und ARDS	13
2.5. Prognostische Faktoren	14
2.6. Epidemiologie und Vergleich der Pandemiewellen	15
2.7. Therapie	16
2.8. Apparative Therapie	16
2.8.1. Sauerstoff	16
2.8.2. HFNC	16
2.8.3. CPAP	17
2.8.4. NIV	17
2.8.5. Invasive mechanische Beatmung	18
2.8.6. ECMO	18
2.9. Fragestellungen und Ziel der Arbeit	18
3. PUBLIKATION IN <i>RESPIRATION</i>	20
4. PUBLIKATION IN <i>PNEUMOLOGIE</i>	31
5. DISKUSSION	43
5.1. Apparative Therapien	44
5.1.1. Keine Therapie	45
5.1.2. HFNC-Sauerstofftherapie	45
5.1.3. CPAP	46

5.1.4.	NIV	47
5.1.5.	IMV mit oder ohne ECMO	48
5.2.	Prognostische Faktoren	50
5.2.1.	Hypoxämie	50
5.2.2.	Lungenveränderungen	51
5.2.3.	Alter	51
5.2.4.	Begleiterkrankungen	51
5.2.5.	Dyslipidämie und Adipositas	52
5.3.	Nationaler Vergleich	52
5.4.	Schlussfolgerung	52
5.5.	Limitationen	53
6.	LITERATURVERZEICHNIS	54
7.	VORABVERÖFFENTLICHUNGEN VON ERGEBNISSEN	58

Abkürzungsverzeichnis

COVID-19	coronavirus disease 2019
SARS-CoV-2	severe acute respiratory coronavirus type 2
ECMO	Extrakorporale Membranoxygenierung
HFNC	high flow nasal cannula
NIV	Nicht-invasive Ventilation
WHO	Weltgesundheitsorganisation
ARDS	acute respiratory distress syndrom
COT	conventional oxygen therapy
CPAP	continuous positive airway pressure
SARS-CoV-1	severe acute respiratory coronavirus type 1
MERS-CoV	middle east respiratory coronavirus
ACE	Angiotensin-2 konvertierendes Enzym
RNA	Rebonukleinsäure
DIC	Disseminierte intravaskuläre Gerinnung
cARDS	COVID-19 assoziiertes ARDS
p_aO_2	Arterieller Sauerstoffpartialdruck
F_iO_2	Inspiratorische Sauerstoffkonzentration
UKB	UK Biobank
PEEP	positive end expiratory pressure
CO_2	Kohlenstoffdioxid
IMV	Invasive mechanische Ventilation
DNI	Do Not Intubate
IMC	Inter Mediate Care
P-SILI	patient self-inflicted lung injury
VALI	ventilator-associated lung injury
RKI	Robert Koch Institut
BMI	Body Mass Index

1. Zusammenfassung

Die Coronavirus-Krankheit 2019, aus dem Englischen coronavirus disease 2019 (COVID-19), war die größte globale Gesundheitskatastrophe des 21. Jahrhunderts. In der Pathogenese spielte die Infektion mit dem severe acute respiratory coronavirus type 2 (SARS-CoV-2) die entscheidende Rolle. Als infektiöse Systemerkrankung befiel es verschiedene Organsysteme. Im Vordergrund stand die Beteiligung der Lunge. Das klinische Spektrum der Erkrankung war sehr variabel. Einige Patienten* blieben asymptomatisch. Andere verstarben frühzeitig an respiratorischem Versagen. Das nicht-pharmakologische Vorgehen war seit Beginn der Pandemie umstritten und uneinheitlich. Insbesondere während der ersten Welle wurde die frühzeitige Intubation beworben, um selbstinduzierte Lungenschäden zu verhindern und medizinisches Personal vor aerosoler Übertragung zu schützen. Im weiteren Verlauf erfreuten sich nicht-invasive Therapiemodalitäten zunehmender Beliebtheit. In einer retrospektiven Analyse wurden im Zeitraum März 2020 bis Dezember 2021 die Patienten untersucht, die im Rahmen einer SARS-CoV-2 Infektion im Krankenhaus Bethanien stationär behandelt wurden. Die Patienten wurden entsprechend der jeweils eingesetzten Maximaltherapie in Gruppen eingeteilt – von konventioneller Sauerstofftherapie über nicht-invasive Ventilation (NIV) bis hin zur Intubation und mechanischen Beatmung mit und ohne extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO). Die Patienten, die zunächst Sauerstoff, später high flow nasal cannula (HFNC) und schlussendlich NIV erhielten, wurden schließlich der NIV-Gruppe zugeordnet. Der Fokus lag auf der Analyse der zeitlichen Entwicklung der jeweils eingesetzten Maximaltherapie und deren Eskalation. Es wurden Reallife-Daten im großen Kollektiv in einem deutschen Ballungsgebiet gesammelt und ausgewertet. Die Strategie für die nicht-pharmakologischen Therapien war individuell, blieb aber während des gesamten Untersuchungszeitraums konstant. Die niederschweligen Therapien mit Sauerstoff als Basistherapie nahmen den größten Raum ein. Der Großteil der Patienten konnte so versorgt werden. Über ein Viertel der Patienten (n=284) erhielt keine Therapie und wurde aus Beobachtungsgründen stationär aufgenommen. In seltenen Fällen musste die Therapie stufenweise eskaliert werden. 183 Patienten mussten intensivmedizinisch behandelt werden, von denen 106 (13 %) verstarben. Knapp drei Viertel (74 %) von den 68 Patienten, die intubiert wurden oder eine ECMO erhielten, starben (n=48). Die Patienten, die einen schweren Verlauf erlitten, hatten die höchste Wahrscheinlichkeit zu versterben. Aufbauend darauf wurden die Patientencharakteristika und klinischen Merkmale bezogen auf diesen individualisierten Ansatz der apparativen Therapien analysiert, um bei der klinischen Einschätzung für einen schweren Krankheitsverlauf zu helfen. Verstorbene waren älter, litten häufiger an Begleiterkrankungen und benötigten vermehrt Sauerstoff.

* Zur besseren Lesbarkeit wird in dieser Dissertation das generische Maskulinum verwendet. Die in dieser Arbeit verwendete Personenbezeichnung beziehen sich – sofern nicht anders kenntlich gemacht – auf alle Geschlechter.

2. Einleitung

2.1. Einführung in das Thema

Die COVID-19-Pandemie wurde zum schwersten weltweiten Gesundheitsnotstand dieses Jahrhunderts. Sie war nicht nur eine globale Gesundheitskatastrophe, sondern hatte auch Auswirkungen auf sämtliche Lebensbereiche – ökologisch, wirtschaftlich, sozial, politisch und kulturell ¹. Die neue Coronavirusvariante führte beginnend im Jahr 2019 zu einer weltweiten Pandemie. COVID-19 war eine infektiöse Systemerkrankung, welche durch das SARS-CoV-2-Virus, einem Coronavirus-Untertyp, verursacht wurde. Die ersten Fälle wurden 2019 in Wuhan, einer Stadt in der Volksrepublik China, nachgewiesen. Im Jahr 2020 kam es zu einer weltweiten Ausbreitung und damit zur Entwicklung der tödlichsten Pandemie des 21. Jahrhunderts ². Am 11. März 2020 erklärte die Weltgesundheitsorganisation (WHO) COVID-19 offiziell zur Pandemie ³. Die Erkrankung verlief sehr unterschiedlich. Einige Patienten blieben asymptomatisch. Andere entwickelten leichte Erkältungssymptome oder einen grippalen Infekt. Zu den typischen Symptomen gehörten Husten, Halsschmerzen, Fieber, Abgeschlagenheit und Luftnot. Bei manchen Menschen kam es zu schweren lebensbedrohlichen Verläufen mit Entwicklung eines akuten respiratorischen Syndroms mit schwerer Pneumonie und Sepsis. Daher war in gerade diesen Fällen eine schnelle und effektive Therapie dringend nötig ⁴. Seit seinem ersten Auftreten in Wuhan im Dezember 2019 verursachte das SARS-CoV-2 Virus bis Dezember 2022 mehr als 641 Millionen Fälle von COVID-19 und mehr als 6,6 Millionen Todesfälle ⁵. Während sich das Virus weltweit sehr schnell ausbreitete, war die medizinische Gemeinschaft vor allem zu Beginn der Pandemie gezwungen, schwerkranke Patienten zu behandeln, ohne dabei auf Behandlungsdaten für bewährte Verfahren zurückgreifen zu können ⁶. Seit Beginn der Pandemie 2019 wurden verschiedene Artikel veröffentlicht, die sich mit den klinischen Merkmalen schwerkranker COVID-19-Patienten, den verwendeten Behandlungen, krankheitsassoziierten Komplikationen, der Entwicklung dieser Patienten und ihren prädiktiven Faktoren befassten. Viele Veröffentlichungen bezogen sich auf den Beginn der Pandemie, in dem es aufgrund der Neuartigkeit der Infektion nur wenige wissenschaftliche Erkenntnisse gab ⁷. Abhängig vom Schweregrad der Erkrankung kamen im Laufe der Pandemie immer weitere Therapieansätze für die Behandlung von hospitalisierten COVID-19 Patienten hinzu. Diese Therapie gliederte sich zunächst in eine medikamentöse, zum anderen in eine apparative bzw. nicht-medikamentöse Therapie. Neben der medikamentösen Therapie hatte die apparative Therapie einen großen Stellenwert in der Behandlung. Diese konnte je nach Schweregrad der Erkrankung stufenartig eskaliert werden. Das acute respiratory distress syndrom (ARDS) war die schwerwiegendste Komplikation einer COVID-19 Infektion. Die konventionelle Sauerstofftherapie (COT), HFNC sowie kontinuierliche Positivdruckatmung (CPAP) als auch

NIV stellen wichtige Therapieoptionen dar. In sehr schweren Fällen konnte eine invasive Beatmung oder auch die Etablierung extrakorporaler Unterstützungssysteme zur temporären Übernahme der (Herz-)Lungenfunktion erforderlich sein. Internationale Erfahrungen nach Jahren der Pandemie bestätigten, was man zu Beginn der Pandemie befürchtete: die Überlastung der Intensivstationen sowie hohe Sterblichkeitsraten bei Patienten mit invasiver mechanischer Beatmung. Strategien wurden dringend gesucht, um den Bedarf invasiver Therapien zu reduzieren⁸.

Dieses Studiendesign dient der Untersuchung der zeitlichen Entwicklung der jeweils eingesetzten apparativen Maximaltherapien und deren Eskalation bei stationären COVID-19 Patienten in einer Lungenfachklinik sowie von Zusammenhängen zwischen diesen und dem Überleben der Patienten. Das Krankenhaus Bethanien in Solingen ist eine Fachklinik für Pneumologie und Allergologie und ein Zentrum für Schlaf- und Beatmungsmedizin, welches eine Sonderrolle im Pandemiemanagement in Solingen und auch bundesweit einnahm. Eine retrospektive Analyse wurde durchgeführt, die alle Patienten beinhaltet, welche sich im Zeitraum März 2020 bis Dezember 2021 aufgrund einer COVID-19 Infektion stationär aufhielten. Erhoben wurden anthropometrische Daten, Komorbiditäten, apparative Maximaltherapien sowie der Überlebensstatus. Ziel war es, die Entwicklung der apparativen Therapien und die Wirksamkeit der eingesetzten Behandlungsstrategien zu untersuchen und Zusammenhänge zwischen der Entwicklung der Therapien und dem Überleben der Patienten herzustellen.

2.2. Herkunft und Ausbreitung

Die Entdeckung von Coronaviren führt zurück in die 1960er Jahre. Das Wort Corona stammt aus dem Latein und bedeutet Krone. Die Namensgebung basiert auf den kroneartigen Spike-Proteinen auf der Oberfläche des Virus, welche elektronenmikroskopisch sichtbar gemacht werden können⁹. Betrachtet man die Geschichte, gab es mit dem severe acute respiratory syndrom (2002-2003) und dem middle east respiratory syndrom (2012), ausgelöst durch severe acute respiratory coronavirus type 1 (SARS-CoV-1) und middle east respiratory syndrom coronavirus (MERS-CoV), bereits zwei starke Ausbreitungen einer Infektionskrankheit verursacht durch eine Coronavirus-Variante. Die zuletzt aus China stammende Form bildete bereits die dritte und tödlichste Form unter den Coronaviren in den letzten 60 Jahren^{10 11}.

Coronavirus-Infektionen sind als Zoonose zu betrachten¹². Sie sind unter Vögeln und Säugetieren weit verbreitet. Fledermäuse bilden das wichtigste evolutionäre Reservoir und die ökologischen Treiber der Coronavirus-Diversität. Schon lange vor der COVID-19 Pandemie war bekannt, dass Coronaviren vor allem in unterschiedlichen Tierarten (Schweinen, Rindern, Hühnern, Katzen, Hunden) verschiedene Erkrankungen auslösen. Erste Meldungen

identifizierten den Huanan-Großhandelsmarkt für Meeresfrüchte in Wuhan, auf dem Geflügel, Schlangen, Fledermäuse und andere Nutztiere verkauft wurden, als zoonotische Quelle.¹¹ Wie auch SARS-CoV-1 und MERS-CoV gehört SARS-CoV-2 zu der Familie der Coronaviridae, welche zur Gattung der Nidovirales gehören¹⁰. Als zoonotisches Virus war es in der Lage, sowohl von Tier zu Tier als auch von Tier auf den Menschen übertragen zu werden, letzteres am häufigsten durch luftgetragene Aerosole¹³. Schon sehr früh rückte die Fledermaus als natürlicher Wirt in den Fokus. Unter den genannten Tieren war sie der Hauptträger für menschliche Infektionen¹⁴. Ähnlich wie beim Zika-Virus Ausbruch im Jahr 2015, passte es sich durch zoonotische Übertragung an den Menschen an. Eine direkte Übertragung von der Fledermaus auf den Menschen geschah nur in seltenen Fällen. Xiao et al. erklärten in ihrer Arbeit, dass immer ein Zwischenwirt, wie beispielsweise Hunde oder Katzen, vorhanden sein muss¹⁵.

Aerosole infizierter Personen boten den Hauptübertragungsweg zwischen Menschen. Daneben war der Kontakt mit unbelebten, kontaminierten Objekten eine weitere mögliche Form der Infektion. Nosokomiale Infektionen gehörten zur dritten Infektionsquelle, da Krankenhäuser viele erkrankte COVID-19 Patienten auf engem Raum beherbergten. Eine fäkal-orale Übertragung wurde ebenfalls erwähnt, da SARS-CoV-2 in Stuhlproben infizierter Personen nachgewiesen werden konnte¹⁶.

2.3. Pathophysiologie

COVID-19 wurde durch SARS-CoV-2 verursacht¹⁷. Der Hauptinfektionsweg geschah horizontal über Tröpfcheninfektion bzw. über aerogene Übertragung. Eine Serie pathophysiologischer Mechanismen bestimmte die Entwicklung des Krankheitsbildes. Bei Eintritt des Virus in den menschlichen Körper kam es zur Interaktion zwischen SARS-CoV-2 und dem Angiotensin-2 konvertierenden Enzym (ACE2) Rezeptor, einem Typ-1-Membranprotein, welcher im menschlichen Körper nahezu ubiquitär vorkommt, jedoch im großen Umfang in der Nasenschleimhaut, den Bronchien, der Lunge, dem Herzen, der Speiseröhre, den Nieren und im gastrointestinalen Trakt exprimiert wird^{17 12}. Ein Befall sämtlicher Organsysteme war möglich¹⁸. Um in die Zelle einzudringen, nutzte das Virus neben der ACE2-Rezeptorbindung die Aktivierung des Spike-Proteins durch die transmembrane Serinprotease 2. Diese wird vor allem auf Epithelzellen u.a. in Lunge, Niere, Leber und Darm exprimiert¹⁹. Das Spike-Protein wurde vorher durch Furin gespalten²⁰. Nach Eintritt in die Zelle setzte das Virus seine RNA frei und replizierte sich. Die primäre virale Replikation fand im Schleimhautepithel der oberen Atemwege (Nasenhöhle und Pharynx) statt, mit einer weiteren Vermehrung in den unteren Atemwegen und der Magen-Darm-Schleimhaut, was zu einer leichten Virämie führte¹². Anschließend infizierte es benachbarte Zellen und breitete sich in Richtung Alveolarbereich der Lunge weiter aus²¹. Die Freisetzung des Virus erfolgte durch Pyroptose – einer infektiösen Sonderform der Apoptose bei Infektionen mit zytopathologischen

Viren¹⁷. Die Folgen der Pyroptose war ein Gefäßintegritätsdefekt gekennzeichnet durch erhöhte Permeabilität und Leckage. Es kam zur Ausbildung eines Lungenödems, Aktivierung der disseminierten intravaskulären Gerinnung (DIC), Lungenischämie, hypoxische Ateminsuffizienz mit dem Endresultat einer fortschreitenden Lungenschädigung²¹. Hierfür waren aus pathophysiologischer Sicht neben der Bindung an den ACE2-Rezeptor auch die Dysregulation der angeborenen und erworbenen Immunantwort verantwortlich. Die Überaktivierung der angeborenen Immunantwort führte zu massiver Zytokinfreisetzung. Dieser Zytokinsturm griff insbesondere Endothelzellen an, was zu einer Endothelitis und Vaskulitis und den oben genannten Mechanismen führte¹⁷. Die Exazerbationsspirale beruhte sowohl auf der rapiden Virusreplikation als auch auf der kontinuierlichen Aktivierung des Immunsystems, was letztendlich zu einem unkontrollierten und exazerbierten Verlauf führte. Der Schweregrad der Erkrankung richtete sich nicht nur nach der Viruserkrankung mit Schädigung der Atemwege, sondern auch nach der Immunantwort des Wirtes¹⁷. Aufgrund der oben genannten Serie pathophysiologischer Mechanismen waren unterschiedlichen Verläufen möglich²².

2.4. Verlauf und ARDS

Der Verlauf einer Infektion mit SARS-CoV-2 konnte unterschiedliche Formen annehmen. Die Infektion konnte asymptomatisch sein oder eine Erkrankung (COVID-19) unterschiedlichen Schweregrades verursachen²³. Beaumont et al. teilten den Verlauf in zwei Phasen ein. Zu Beginn, wenn die Krankheit hauptsächlich durch Virusreplikation gekennzeichnet zu sein schien, waren die klinischen Effekte oft gering. Häufig kam es zu grippeartigen Symptomen wie Kopfschmerzen, Fieber, Halsschmerzen, Rücken- und Gliederschmerzen, Husten, Geschmacks- und Geruchsverlust. Die Mehrzahl der Patienten erholte sich nach diesem ersten Schritt und entwickelte keine schwere Erkrankung. Später konnte sich im weiteren klinischen Verlauf ca. 5 bis 10 Tage nach Auftreten der Symptome eine verstärkte Entzündungsreaktion entwickeln, die zu Gewebeschäden und akutem Atemversagen führte²⁴. Obwohl die meisten Infektionen asymptomatisch oder mild verliefen, gab es bestimmte Fälle mit schwerwiegenden Folgen wie systemischer Entzündung, akutem Atemnotsyndrom, Gewebeschaden und Herzkreislaufkomplikationen²⁵. Das ARDS gehörte zu den schwerwiegendsten Komplikationen einer COVID-19 Infektion und war assoziiert mit einer erhöhten Sterblichkeitsrate²⁶. Betroffene Patienten hatten deutlich reduzierte Chancen die Infektion zu überleben. Fatale Verläufe benötigten intensivmedizinische Unterstützung und den Einsatz maschineller Beatmung¹². Klinische Beobachtungen zeigten, dass nicht nur hochbetagte, multimorbide Patienten Gefahr liefen, einen schweren Verlauf zu erleiden. Auch wenn das Risiko in dieser Gruppe größer war, erkrankten ebenfalls jüngere, nicht vorerkrankte Patienten schwer. Zu den Risikofaktoren für einen schweren Verlauf gehörten: höheres Alter, Fettleibigkeit, männliches Geschlecht, Diabetes, Bluthochdruck, Herz-Kreislauf-

Erkrankungen, Rauchen, maligne Erkrankungen, Autoimmunerkrankungen und andere chronische Krankheiten²⁷. Scaramuzzo et al. zeigten in ihrem Review, dass insbesondere der genetische Hintergrund Einfluss auf den zellulären Eintritt, die Replikation und die Immunantwort hatte. Beispielsweise konnten Mutationen unterschiedlicher Toll-like Rezeptoren, die mit SARS-CoV-2 auf der Oberfläche von Pneumozyten interagierten, bei Patienten mit schweren Verläufen nachgewiesen werden. Bei asymptomatischen Patienten bzw. Patienten mit mildem Verlauf waren diese genetischen Veränderungen nicht vorhanden²³. ARDS ist eine Form der Lungenschädigung, welche durch erhöhte Lungengefäßpermeabilität sowie Verlust von belüfteten Lungengewebe gekennzeichnet ist. Die Berlin-Definition des ARDS berücksichtigt vier Komponenten: Klinik (Akut auftretend innerhalb einer Woche oder Verschlechterung respiratorischer Symptome), Radiologie (beidseitig diffuse Infiltrate im Röntgen-Thorax), Atemmechanik (respiratorisches Versagen durch nicht kardiologische Ursachen oder Volumenüberschuss) und Horowitz-Quotient unter 300 mmHg. Der Horowitz-Quotient beschreibt das Verhältnis der arteriellen Sauerstoffpartialdrucks (p_aO_2) zur inspiratorischen Sauerstoffkonzentration (F_iO_2)²⁸. Vieles deutete darauf hin, dass die Lungenmorphologie und die Atemmechanik von Patienten mit COVID-19 assoziierte ARDS (cARDS) weitgehend mit dem klassischen ARDS übereinstimmten.

2.5. Prognostische Faktoren

Nach Angaben der Weltgesundheitsorganisation gab es bis April 2023 weltweit über 762 Millionen bestätigte Fälle von COVID-19 mit mehr als 6,8 Millionen Todesfällen²⁹. Zahlreiche Projekte identifizierten unterschiedliche Risikofaktoren, die einen schweren Verlauf wahrscheinlicher machten. Aufgrund uneinheitlicher Studiendesigns und Vorhersagemodelle war es schwierig allgemeingültige Aussagen zu treffen. Das Verständnis der prognostischen Faktoren für eine schwere COVID-19-Erkrankung war von großer Bedeutung, um besonders gefährdete Patienten zu priorisieren. Hauptrisikofaktoren waren das hohe Alter, Rauchen und Adipositas³⁰. Neben weiteren Risikofaktoren wie männliches Geschlecht und kardiometabolische Faktoren (arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus) wurden klinische Faktoren beschrieben, die mit der Aufnahme auf die Intensivstation und Sterblichkeit in Verbindung standen (Atemfrequenz > 25/Minute, Sauerstoffsättigung < 90 % sowie eine Oberfeldbeteiligung der Lungen im Röntgen-Thorax)³¹. Während der Pandemie war der Großteil der infizierten Patienten asymptomatisch oder hatte nur leichte Erkältungssymptome. 2-9 % mussten in ein Krankenhaus eingeliefert werden und erhielten eine stationäre Behandlung. Daten der UK Biobank (UKB) konnten ebenfalls die Fettleibigkeit, kardiometabolische Faktoren, Rauchen und Hochbetagtheit als Risikofaktor identifizieren³².

2.6. Epidemiologie und Vergleich der Pandemiewellen

Seitdem das neuartige Coronavirus 2019 in den Fokus der globalen Öffentlichkeit rückte und sich rasant ausbreitete, wurden drei Wellen dokumentiert. Die erste fand zwischen Februar und Mai 2020 statt, die zweite zwischen September und November 2020 und die dritte zwischen Januar und März 2021^{1,7}. Die einzelnen Wellen unterschieden sich unter anderem bezüglich Krankheitsschwere und Behandlungsmöglichkeiten. Viren mutierten und erzeugten so neue Varianten. Die meisten Mutationen hatten keine spürbaren Auswirkungen. Nur wenige Mutationen führten zu neuen, gefährlichen Hochrisikovarianten von SARS-CoV-2¹. Seit dem Auftreten von SARS-CoV-2 im Dezember 2019 haben sich über 10 Varianten entwickelt. 5 davon (Alpha, Beta, Gamma, Delta und Omicron) wurden von der WHO als besorgniserregende Varianten eingestuft, da sie übertragbarer oder tödlicher als die ursprüngliche Wuhan-Variante waren³³. Die Delta-Variante (B.1.617.2) wurde erstmals in Indien entdeckt. Im November 2021 tauchte in Südafrika ein weiterer Mutant auf, der Omicron genannt (B.1.1.529) wurde. Diese Mutanten erregten aufgrund ihrer höheren Übertragbarkeit als die Vorläufervarianten weltweite Aufmerksamkeit und verbreiteten sich schnell¹. Unterschiedliche Faktoren haben das Bewusstsein der Bevölkerung für die Gesundheitskrise beeinflusst. El-Shabasy et al. haben die drei Wellen verglichen. Während die meisten Menschen während der ersten Welle noch sehr vorsichtig waren, nahm das Gefährdungsbewusstsein bis zur dritten Welle ab. Vor allem durch abnehmende Sterblichkeitsraten und den Zugang zu Impfstoffen war dies zu erklären. Die erste Welle im März 2020 war ein globales Desaster. Das öffentliche Leben wurde aus Gründen der öffentlichen Gesundheit zur Kontaktbeschränkung auf ein Minimum reduziert. Die Sterblichkeitsraten waren exorbitant hoch, ein Impfstoff zum damaligen Zeitpunkt noch nicht verfügbar. Der auf die erste Welle folgende Sommer war durch niedrige Infektionszahlen gekennzeichnet. Insbesondere junge Menschen infizierten sich. Die Krankenhausaufnahmen waren niedriger und eine angekündigte zweite Welle wurde größtenteils ignoriert. Wie beispielsweise Influenza zeichnete sich auch SARS-CoV-2 durch einen saisonalen Anstieg im Herbst aus. Wie von Experten angekündigt, schlug die zweite Welle im Spätsommer 2020 härter zu als die erste. Die Infektions- und Sterblichkeitsraten stiegen dramatisch an. Der wirtschaftliche Erfolg war wieder auf der politischen Tagesordnung – zu Ungunsten der medizinischen Pandemiebekämpfung. Die dritte Welle zum Jahreswechsel 2021 wurde von der Bevölkerung als weniger alarmierend empfunden. Die Sterblichkeitsraten waren, verglichen zu den ersten beiden Wellen, niedrig. Ein Großteil der Bevölkerung war bereits geimpft. Vergleichsweise weniger Menschen infizierten sich aufgrund der hohen Verfügbarkeit von Antigenschnelltests und anschließender Isolierung. Die Entdeckung einer neuen Variante (B.1.1.7) führte zu höheren Reinfektionsraten aufgrund einer höheren Ansteckbarkeit. Diese neue, infektiösere Variante in Kombination mit weniger strenger sozialen Einschränkungen

wurde als Grund für die dritte Welle angesehen. Gleichzeitig zeigten sich positive Effekte der Impfkampagne ¹.

2.7. Therapie

Nach Jahren der Pandemie haben zahlreiche Studien das Wissen rundum Pathogenese und therapeutische Strategien sowie Impfungen verbessert. Offene Fragen in puncto Therapien blieben weiterhin bestehen ²⁵. Trotz der weit verbreiteten Anwendung unterschiedlicher Therapieoptionen waren die endgültigen und evidenzbasierten Richtlinien, wann genau welche Option am besten eingesetzt werden konnte, unterschiedlich und inkonsistent. Ein Allheilmittel wurde noch nicht entdeckt, jedoch haben die gemeinsamen Anstrengungen der weltweiten Wissenschaftsgemeinschaft die Entwicklung solider evidenzbasierter Behandlungsstrategien ermöglicht ²⁴. Die Behandlungsmodelle standen in einem stetigen Wandel. Neue Virusvarianten sowie die Veröffentlichungen neuer Daten konnten Therapiekonzepte für COVID-19 Patienten schnell verändern. Die Behandlung von COVID-19 Patienten ließ sich in eine pharmakologische und in eine nicht-pharmakologische bzw. apparative Therapie einteilen.

2.8. Apparative Therapie

Vor allem zu Beginn der Pandemie waren spezifische pharmakologische Behandlungsansätze so gut wie nicht vorhanden, sodass die apparativen Therapien einen besonderen Stellenwert einnahmen. Dazu gehörten:

2.8.1. Sauerstoff

Sauerstoff ist für die Energiegewinnung und damit Überlebensfähigkeit menschlicher Zellen essenziell. Eine Infektion mit SARS-CoV-2 konnte zu einer schweren Störung der Sauerstoffversorgung führen. Als infektiöse Multisystemerkrankung befiel es neben verschiedenen Organen vor allem die Lunge. Verschiedene pathophysiologische Mechanismen schädigten die Lunge und behinderten die Sauerstoffversorgung, sodass die Substitution von zusätzlichem Sauerstoff indiziert war. Die Gabe von Sauerstoff bot die Standard-Erstlinientherapie ^{34 35}.

2.8.2. HFNC

High-Flow bot eine nicht-invasive Alternative bei Patienten mit milder bis moderater hypoxämischer respiratorischer Insuffizienz. Hierbei wurde ein Sauerstoff-Luft-Gemisch angefeuchtet und erwärmt und mit hoher Flussrate appliziert. Dem Patienten konnten 100 % befeuchteter Sauerstoff mit einer Flussrate bis zu 60 Liter pro Minute zugeführt werden. Sämtliche physiologischen Vorteile wurden beschrieben: Verringerung des anatomischen Totraums, Verbesserung der Atemarbeit sowie der Sauerstoffversorgung, Erzeugung von

Überdruck, geringerer Raumlufteile und verbesserte Sekretelimination^{3,36}. Ursprünglich wurde diese Form der Atmungsunterstützung vor allem in der Neonatologie und Pädiatrie eingesetzt. Spätestens mit Beginn der Pandemie erhielt die HFNC zunehmende Aufmerksamkeit auch in der Intensiv- und Notfallmedizin. Der klinische Vorteil gegenüber der Standardsauerstoffgabe bei COVID-19 Patienten wurde in vielen Studien kontrovers diskutiert. Bei nicht COVID-19-bedingter akuter hypoxämischer Ateminsuffizienz empfehlen internationale Leitlinien die Verwendung von HFNO als Atmungsunterstützungsintervention der ersten Wahl. Ob dies bei COVID-19 Patienten ebenfalls indiziert war, war disputabel³⁵. Studien an Patienten mit nicht COVID-19-bedingten akuten hypoxämischen Atemversagen zeigten, dass HFNC die Intubationsraten sowie die Mortalität im Vergleich zu konventionellen Sauerstofftherapien senkte. Ähnliche Effekte wurden bei auch bei COVID-19 Patienten beobachtet³.

2.8.3. CPAP

Neben der nasalen Highflowtherapie bot der Einsatz von CPAP einen weiteren nicht-invasiven Behandlungsansatz bei COVID-19 Patienten. Hierbei handelte es sich um eine Form der Positivdrucktherapie, bei der ein kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck (PEEP) aufrechterhalten wurde, und die Patienten auf diesem Druckniveau spontan atmen konnten. Die Atemfrequenz und das Tidalvolumen wurden selbst bestimmt. CPAP konnte so die Sauerstoffversorgung verbessern. Außerdem wurden der Widerstand der peripheren Atemwege und die Atemarbeit verringert, die Brustwand stabilisiert und die thorako-abdominelle Atemsynchronität verbessert. Weitere Vorteile boten die verbesserte Zwerchfellfunktion und ein verringerter Widerstand der oberen Atemwege, wodurch obstruktive Apnoen verringert wurden³⁷. Die im Rahmen der COVID-19 auftretende hypoxische Vasokonstriktion wurde durch den Einsatz der CPAP-Therapie reduziert³⁸.

2.8.4. NIV

Die nicht-invasive Beatmung konnte im Rahmen einer COVID-19 Infektion zur Verbesserung der Sauerstoffversorgung und Behandlung der Atemnot eingesetzt werden. Die NIV diente der maschinellen Unterstützung oder Übernahme der Atmung über eine Gesichts- bzw. Nasenmaske. Im Gegensatz zur konventionellen Beatmung erfolgte diese ohne invasive endotracheale Intubation. Der Einsatz der NIV erfolgte vor allem bei der akuten hyperkapnischen respiratorischen Insuffizienz. Fehlende Spontanatmung, Schnappatmung, Verlegung der Atemwege, gastrointestinale Blutung oder Ileus und nicht-hyperkapnisches Koma stellten absolute Kontraindikationen dar³⁹. Auf einen hohen Patientenkomfort war zu achten, da Patienten über Unbehagen während der Durchführung berichteten, was zu Ausfallraten und Unterbrechungen der Therapie führte⁴⁰.

2.8.5. Invasive mechanische Beatmung

Die endotracheale Intubation stellte im Rahmen der Beatmungsunterstützung die letzte Eskalationsstufe dar. Die Debatte bezüglich des optimalen Intubationszeitpunktes hielt an und war unter anderem Gegenstand dieser Untersuchung. Befürworter nicht-invasiver Strategien argumentierten, dass eine Intubation und die damit verbundenen Risiken und Komplikationen vermieden werden könnten. Gegner hielten das Risiko selbstinduzierter Lungenschäden unter nicht-invasiver Beatmung und dem damit verbundenen erhöhten Sterberisiko dagegen ⁴¹.

2.8.6. ECMO

Ultima ratio der intensivmedizinischen Behandlung schwer kranker COVID-19 Patienten war die extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO). Vereinfacht gesagt wurde mit diesem Verfahren das Blut des Patienten mittels externer Maschine künstlich oxygeniert und Kohlenstoffdioxid (CO₂) eliminiert. Vor der Pandemie wurde diese Therapieform bei Patienten mit Lungenversagen beispielsweise im Rahmen einer schweren bakteriellen Pneumonie oder auch in der Neonatologie bei Neugeborenen mit Mekoniumaspiration angewendet. Die COVID-19 Pandemie führte zu einem deutlich erhöhten Einsatz der ECMO bei Patienten mit respiratorischer Insuffizienz. Verglichen zum akuten Atemnotsyndrom anderer Ätiologie mangelte es jedoch immer noch an Kenntnissen über deren Anwendung ⁴².

2.9. Fragestellungen und Ziel der Arbeit

Die Arbeit verfolgte zwei Ziele. In einer ersten Untersuchung lag der Fokus auf der Analyse des Einsatzes und der Eskalation der verschiedenen nicht-pharmakologischen Modalitäten bei der Behandlung von COVID-19. Die Patientencharakteristika und Sterblichkeitsraten in Bezug auf die unterschiedlich eingesetzten Therapiemodalitäten wurden untersucht. Die Validität des in diesem Zentrum eingesetzten schrittweisen, individualisierten Therapieansatz und dessen Entwicklung im Verlauf der Pandemie wurden bewertet. In Einklang mit den nationalen Leitlinien konnte mit dem verwendeten klinischen Algorithmus eine effektive patientenzentrierte Behandlung ermöglicht werden mit dem Ergebnis, die Mehrheit der Patienten mit der maximalen Therapie zu behandeln, die je nach Schwere der Erkrankung erforderlich war. Das Ziel der darauf aufbauenden Folgeanalyse war es, Patientencharakteristika und klinische Merkmale zu analysieren, die bei der Vorhersage einer schweren Erkrankung helfen konnten. Die Ergebnisse des Zentrums wurden mit denen der großen deutschen Datenbanken verglichen, um Unterschiede im Ansatz und Ergebnis festzustellen. Die retrospektive Analyse über die klinische Vorgehensweise bei der Bekämpfung der COVID-Pandemie in einem überregionalen Krankenhaus zeigte eine detaillierte Darstellung der Fallmerkmale, des Ressourcenverbrauchs sowie der Ergebnisse von hospitalisierten Patienten mit einer SARS-CoV-2 Infektion. Verstorbene litten häufiger an arterieller Hypertonie, Demenz, Diabetes und Dyslipidämie. Risikofaktoren für die Sterblichkeit

waren das männliche Geschlecht und ein Sauerstoffbedarf von über 2 Litern pro Minute bei der Aufnahme ins Krankenhaus. Die Analyse gab wichtige Einblicke in die Strukturen in Deutschland, wo das Gesundheitssystem durch die Pandemie an seine Grenzen, jedoch nicht zu Fall gebracht wurde. Die Analyse war bedeutend, um aus den tagtäglich in deutschen Krankenhäusern durchgeführten Bewältigungsstrategien gegen die Pandemie zu lernen und für eventuelle ähnliche Herausforderungen an die öffentliche Gesundheit in Zukunft gewappnet zu sein.

3. Publikation in *Respiration*

Analysis of an Individualised Stepwise Approach to Non-Pharmacological Therapy in COVID-19

Sandhya Matthes Johannes Holl Johannes Randerath Marcel Tremel
Michael Bockover Simon Herkenrath Lars Hagemeyer Johannes Knoch
Ulrike Oesterlee Georgios Sofianos Winfried Randerath

Bethanien Hospital, Clinic for Pneumology and Allergology, Centre of Sleep Medicine and Respiratory Care,
Institute of Pneumology at the University of Cologne, Solingen, Germany

Keywords

Critical care · coronavirus · Acute respiratory failure ·
Hypoxaemia · Intensive care unit

Abstract

Background: Early intubation versus use of conventional or high-flow nasal cannula oxygen therapy (COT/HFNC), continuous positive airway pressure (CPAP), and non-invasive ventilation (NIV) has been debated throughout the COVID-19 pandemic. Our centre followed a stepwise approach, in concordance with German national guidelines, escalating non-invasive modalities prior to invasive mechanical ventilation (IMV) or extracorporeal membrane oxygenation (ECMO), rather than early or late intubation. **Objectives:** The aims of the study were to investigate the real-life usage of these modalities and analyse patient characteristics and survival. **Method:** A retrospective monocentric observation was conducted of all consecutive COVID-19 hospital admissions between March 2020 and December 2021 at a university-affiliated pulmonary centre in Germany. Anthropometric data, therapy, and survival status were descriptively analysed. **Results:** From 1,052 COVID-19-related admissions, 835 patients were included

(54% male, median 58 years). Maximum therapy was as follows: 34% ($n = 284$) no therapy, 40% ($n = 337$) COT, 3% ($n = 22$) HFNC, 9% ($n = 73$) CPAP, 7% ($n = 56$) NIV, 4% ($n = 34$) IMV, and 3% ($n = 29$) ECMO. Of 551 patients treated with at least COT, 12.3% required intubation. Overall, 183 patients required intensive unit care, and 106 (13%) died. Of the 68 patients who received IMV/ECMO, 48 died (74%). The strategy for non-pharmacological therapy was individual but remained consistent throughout the studied period. **Conclusions:** This study provides valuable insight into COVID-19 care in Germany and shows how the majority of patients could be treated with the maximum treatment required according to disease severity following the national algorithm. Escalation of therapy modality is interlinked with disease severity and thus associated with mortality.

© 2023 The Author(s).
Published by S. Karger AG, Basel

Sandhya Matthes and Johannes Holl have equally contributed as first author.

karger@karger.com
www.karger.com/res

Karger
OPEN ACCESS

© 2023 The Author(s).
Published by S. Karger AG, Basel

This article is licensed under the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License (CC BY-NC) (<http://www.karger.com/Services/OpenAccessLicense>). Usage and distribution for commercial purposes requires written permission.

Correspondence to:
Winfried Randerath, randerath@klinik-bethanien.de

Introduction

Infection with the SARS-CoV-2 virus can have an asymptomatic or mildly symptomatic course or lead to multi-organ involvement. Respiratory disease is common and typically causes lung changes with consolidation and ground glass opacities being the most common features on chest X-ray [1]. Severe COVID-19 develops approximately 1 week after the beginning of symptoms and occurs in 5–8% [2, 3]. It can lead to acute respiratory distress syndrome (ARDS), necessitating invasive mechanical ventilation (IMV) among other modes of intensive care support, which is associated with a high mortality [4]. There is a growing evidence base for the use of conventional oxygen therapy (COT), high-flow nasal cannula (HFNC) [5, 6], continuous positive airway pressure (CPAP) [7], and non-invasive ventilation (NIV) [8, 9] to improve oxygenation and treat respiratory distress in COVID-19, potentially delaying intubation and, in some cases, making intubation unnecessary [10, 11].

The earliest clinical insights from the first wave of the pandemic brought reports of sudden clinical deterioration, causing some international experts at the time to call for early intubation when oxygen supplementation reached rates of 5–6 L/min [12–14]. Timely intubation was therefore advocated in some centres [15]. One reason for this was staff safety; concerns were raised at the time over the aerosol formation associated with the use of CPAP and NIV as well as during emergency intubation [14, 16]. Another rationale for prioritising intubation over NIV in a patient with increasing respiratory effort was the somewhat unknown lung morphology and respiratory mechanics associated with severe COVID-19, leading to the theory that early intubation avoids excess intrathoracic pressures and self-inflicted lung damage [17, 18]. Since then, ARDS related to COVID-19 has been shown to be similar to classical ARDS [19], and it has been shown that COVID-19 can be managed safely, both in and out of the intensive care unit (ICU), with appropriate measures in place. A systematic review and meta-analysis from December 2021 showed no influence of the timing of intubation (when early intubation was defined as <24 h following ICU admission) on clinical outcome [20]. The discussion over the optimal timing of intubation in COVID-19 is ongoing [21], perhaps explained by the fact that the timing of intubation within the field of intensive care medicine has always been controversial [22].

A German position paper published online in April 2020 recommended a trial of HFNC/CPAP/NIV prior to

intubation [23]. National experts advocated a stepwise treatment strategy, under appropriate intensive care monitoring and with the observance of all relevant anti-infectious precautions, acknowledging the risks of both “early” and “late” intubation [24].

In our centre, the timing of transfer to the ICU was the physician’s decision in accordance with patient wishes, based on a combination of factors later outlined in the national guidelines [23], such as the partial pressure of oxygen on room air or the level of COT support, together with signs of clinical respiratory distress (breathing rate >30/min) and severity and progression of COVID-19-related chest X-ray findings. Severe COVID-19 patients were monitored intensively in an ICU setting, with the use of HFNC in combination with CPAP and NIV. Deterioration under non-invasive therapy led to intubation or therapy withdrawal in individual cases. An early intubation strategy was not followed nor was intubation actively avoided.

In this study, we aimed to evaluate the validity of this individualised approach in terms of patient outcome as well as to evaluate the development of the approach in the course of the pandemic. Finally, we compared the statistics in our centre with the German databank to look for differences in approach and outcome.

Materials and Methods

Study Population

The study centre is affiliated with the University of Cologne and provides tertiary respiratory care in the region of North Rhine-Westphalia, Germany. From 1,052 consecutive COVID-19-related admissions during the period of March 2020 and December 2021, 835 cases were analysed. Only patients directly admitted to the centre from their private residence or care home with complete patient files were considered (shown in Fig. 1). Patients transferred from other centres from an in-patient setting were excluded.

Data Gathering

A manual medical record review was undertaken and demographic data and clinical data including smoking status, COVID-19 vaccination status, symptoms on admission, comorbidity, previous medication, previous oxygen or NIV therapy, radiological findings, pharmacological therapy, timing and duration of ICU stay and of intubation as well as overall survival were collated. The arterialised capillary blood gas upon admission taken at first contact with the admitting clinician, when sampled on room air, was analysed. When patients received supplementary oxygen directly on admission before blood gas was sampled, the oxygen flow rate was documented and categorised as less than or equal to 2 L/min or greater than 2 L/min. The use of all non-pharmacological therapy – COT, HFNC, CPAP, NIV, IMV, and extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) – and its order was documented. Patients were placed into cohorts for

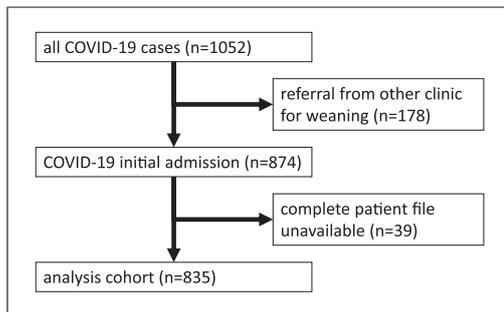


Fig. 1. Flow diagram showing eligibility for case analysis in the observational study.

analysis based on the “maximum” step of therapy that was reached using the following hierarchical order: COT > HFNC > CPAP > NIV > IMV > ECMO. For example, a patient receiving COT who was switched to HFNC and then finally NIV was allocated into the NIV group.

Statistics

The data was descriptively analysed using IBM SPSS Statistics™ for Windows (version 28.0; IBM Corp., Armonk, NY, USA). Frequencies are given by absolute number and percentage; continuous data are represented with both the median and the 1st and 3rd quartiles.

Results

A total of 835 patients were included in the final evaluation, as shown in Figure 1. 54% of the overall patient population were male ($n = 452$), with an overall median age of 58 years [56; 75], as shown in Table 1. During the studied period of March 2020 until December 2021, the maximum therapy of the greatest proportion of patients was oxygen (COT or HFNC), while one quarter ended with either non-invasive or invasive ventilatory or pressure support (CPAP, NIV or IMV) or additional ECMO.

The distribution of the various therapy modalities as a percentage of use over the entire 22-month observation period was compared to the number of COVID-19 admissions to the centre in the given month (shown in Fig. 2a). Admissions were highest in November/December 2020 as well as in April 2021, reflecting the second and third waves of the pandemic. The overall therapy distribution was similar in times of high hospital admissions and in quieter periods.

The weekly COVID-19 admission at the studied centre reflected COVID-related hospital admissions in Germany as a whole in the studied period (shown in Fig. 3). The individual therapy escalation pathway of the studied patients was variable (shown in Fig. 4). The final step reached by the patient was classified as the maximum therapy (described in detail in the Method section).

Patients were divided into cohorts based on the maximum therapy used for analysis of differences in characteristics and overall outcome (shown in Table 1). Patients were older in the HFNC and IMV groups (median 81 and 74 years, respectively). The sub-group of intubated patients placed on ECMO was younger, with a median age of 57 [52; 65]. Adiposity, arterial hypertension, and diabetes were the most common comorbidities in the whole cohort.

Overall, only 61 patients had received at least 1 vaccination against COVID-19 as the vaccine was either not yet available or the patients were not eligible. The medical treatment of COVID-19 in this cohort consisted mainly of systemic corticosteroids in combination with empirical antibiotic therapy. COVID-19-specific drugs were centrally restricted and applied on a case-to-case basis following national guidelines, explaining the minimal usage.

The proportion of patients where a blood gas analysis on room air was available was highest in patients receiving no specific therapy or oxygen therapy as the maximal therapy. As the intensity of therapy progressed, patients were more likely to have been put on supplementary oxygen therapy directly after clinical assessment, before the first sampling of blood gas took place. The partial pressure of oxygen on room air on admission was lower in the patients escalated to non-invasive and invasive ventilation. The level of initial oxygen supplementation on admission was also higher in these groups. 90% of the available chest X-rays of patients going on to be non-invasively or invasively ventilated had chest X-ray findings compatible with COVID-19 upon hospital admission. The length of hospital stay was highest in the group with HFNC, IMV, and ECMO. Patients were intubated at a median of 6 days after admission.

106 of the 835 patients died in hospital. 284 patients received no form of non-pharmacological therapy during their hospital stay. This cohort was made up of 51 asymptomatic/oligosymptomatic patients referred for quarantine on public health grounds both from private households and care homes, and the remaining patients were referred from primary care providers for further evaluation in a secondary care setting. The median length of hospital stay in this group was 3 days. 2 of these patients were admitted to the ICU due to issues unrelated to COVID-19.

Table 1. Baseline characteristics and outcome of the maximum treatment modalities

	All (n = 835)	No therapy (n = 284)	COT (n = 337)	HFNC (n = 22)	CPAP (n = 73)	NIV (n = 56)	IMV (n = 34)	ECMO (n = 29)
Age, years	58 [46; 75]	50 [34; 63]	60 [50; 78]	81 [76; 83]	63 [51; 74]	63 [53; 78]	74 [64; 79]	57 [52; 65]
Female, n (%)	383 (45)	146 (51)	174 (50)	12 (55)	26 (36)	18 (32)	9 (26)	9 (31)
Smoking status, n (%)								
Current or ex	236 (28)	86 (30)	89 (26)	4 (18)	22 (30)	19 (34)	8 (24)	8 (28)
Never	415 (50)	144 (51)	178 (53)	12 (55)	40 (55)	19 (34)	11 (32)	11 (38)
Unknown	184 (22)	54 (19)	70 (21)	6 (27)	11 (15)	18 (32)	15 (44)	10 (34)
Pre-existing device therapy, n (%)								
LTOT	16 (2)	1 (0)	8 (2)	1 (5)	2 (3)	3 (5)	1 (3)	0 (0)
CPAP	22 (3)	5 (2)	8 (2)	1 (5)	4 (5)	2 (4)	1 (3)	1 (3)
NIV	12 (1)	1 (0)	6 (2)	0 (0)	0 (0)	4 (7)	1 (3)	0 (0)
Comorbidities, n (%)								
Adiposity	316 (38)	74 (26)	133 (39)	11 (50)	35 (48)	33 (59)	14 (41)	16 (55)
Arterial hypertension	446 (53)	104 (37)	186 (55)	21 (95)	48 (66)	39 (70)	29 (85)	19 (66)
Chronic renal failure	86 (10)	12 (4)	56 (17)	4 (18)	7 (10)	14 (25)	7 (21)	4 (14)
Coronary heart disease	94 (11)	18 (6)	44 (13)	5 (23)	9 (12)	7 (13)	7 (21)	2 (7)
Myocardial infarction	22 (3)	2 (<1)	9 (3)	4 (18)	1 (1)	2 (4)	3 (9)	1 (3)
Valvular heart disease	41 (5)	9 (3)	20 (6)	3 (14)	3 (4)	2 (4)	2 (6)	2 (7)
Cardiac arrhythmia	10 (1)	1 (<1)	4 (1)	0 (0)	4 (5)	0 (0)	1 (3)	0 (0)
Stroke	42 (5)	10 (4)	24 (7)	2 (9)	1 (1)	3 (5)	0 (0)	2 (7)
Heart failure	69 (8)	11 (4)	28 (8)	7 (33)	6 (8)	5 (9)	4 (12)	7 (24)
Atrial fibrillation	114 (14)	25 (9)	40 (12)	8 (38)	9 (12)	10 (18)	15 (44)	7 (24)
Cerebrovascular disease	68 (8)	13 (5)	28 (8)	8 (36)	7 (10)	4 (7)	6 (18)	2 (7)
Diabetes mellitus	180 (22)	27 (9)	76 (23)	8 (36)	25 (34)	15 (27)	14 (41)	15 (52)
Asthma	89 (11)	27 (10)	43 (13)	1 (5)	9 (12)	4 (7)	3 (9)	2 (7)
COPD	59 (7)	4 (1)	35 (10)	2 (9)	4 (5)	8 (14)	5 (15)	1 (3)
OSA	44 (5)	9 (3)	17 (5)	1 (5)	4 (5)	6 (11)	4 (12)	3 (10)
Pulmonary fibrosis	8 (1)	1 (<1)	3 (1)	1 (5)	3 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Pulmonary hypertension	7 (1)	1 (<1)	1 (<1)	2 (9)	0 (0)	3 (5)	0 (0)	0 (0)
Psychiatric disorders*	132 (16)	35 (12)	57 (17)	7 (32)	12 (16)	9 (16)	8 (24)	4 (14)
Dyslipidaemia	568 (68)	166 (58)	243 (72)	21 (95)	57 (78)	36 (64)	23 (68)	22 (76)
Atherosclerosis	46 (6)	8 (3)	21 (6)	5 (23)	6 (8)	2 (4)	3 (9)	1 (3)
Neurological disorders [§]	109 (13)	26 (9)	59 (18)	5 (23)	8 (11)	6 (11)	4 (12)	1 (3)
Hypothyroidism	123 (15)	37 (13)	52 (15)	1 (5)	16 (22)	10 (18)	5 (15)	2 (7)
Blood gas analysis on admission, n/n available (%)								
Available	632 (76)	198 (70)	254 (75)	16 (73)	61 (84)	49 (88)	26 (76)	28 (97)
On room air	382/632 (60)	196/198 (99)	137/254 (54)	6/16 (38)	19/61 (31)	12/49 (24)	3/26 (12)	9/28 (32)
>2 L/min O ₂	162/632 (26)	0/198 (0)	52/254 (20)	8/16 (50)	33/61 (54)	31/49 (63)	20/26 (77)	18/28 (64)
Blood gas analysis on admission on room air								
pO ₂ , mm Hg	64.8 [56.4; 75.9]	73.6 [65.9; 87.1]	61.8 [55.2; 68.8]	59.9 [53.6; 74.7]	58.2 [53.8; 65.0]	57.4 [50.9; 69.3]	62.3 [47.9; 76.7]	62.3 [55.6; 77.1]
pCO ₂ , mm Hg	33.1 [29.9; 37.0]	34.3 [31.6; 37.5]	32.7 [29.7; 36.7]	32.4 [28.3; 37.2]	3.1 [28.8; 34.0]	34.9 [30.8; 38.3]	30.9 [28.1; 34.8]	32.5 [29.1; 36.9]
Chest X-ray, n/n available (%)								
Loss of transparency on admission	493/763 (65)	99/246 (40)	220/314 (70)	17/20 (85)	57/71 (80)	42/51 (82)	32/34 (94)	25/27 (93)
Progressive changes at day 3–14	159/376 (42)	10/38 (26)	58/157 (37)	3/9 (33)	23/59 (39)	15/42 (36)	23/32 (72)	22/29 (76)
Drug therapy, n (%)								
Antibiotics	298 (36)	35 (12)	109 (32)	15 (68)	41 (56)	35 (63)	34 (100)	29 (100)
Dexamethason	307 (37)	31 (11)	110 (33)	17 (77)	59 (81)	42 (75)	27 (79)	21 (72)
Remdesivir	45 (5)	5 (2)	22 (7)	1 (5)	12 (16)	1 (2)	2 (6)	2 (7)
Other drugs*	11 (1)	5 (2)	2 (<1)	0 (0)	0 (0)	1 (2)	3 (9)	0 (0)
Clinical course								
Length of stay, days	7 [3; 13]	3.0 [2; 6]	6.0 [4; 10]	17.0 [10; 24]	12 [9; 15]	13.5 [9; 22]	18 [13; 25]	31 [21; 43]
Acute renal failure, n (%)	106 (13)	13 (5)	27 (8)	6 (27)	11 (15)	10 (18)	21 (62)	18 (62)
Days from admission until intubation	–	–	–	–	–	–	6 [3; 10]	8 [3; 12]

Downloaded from <http://karger.com/resp/article-pdf/doi/10.1159/000533522/3986566/000533522.pdf> by guest on 06 September 2023

Table 1 (continued)

	All (n = 835)	No therapy (n = 284)	COT (n = 337)	HFNC (n = 22)	CPAP (n = 73)	NIV (n = 56)	IMV (n = 34)	ECMO (n = 29)
Treatment on ward, n (%)	650 (78)	282 (99)	311 (92)	15 (68)	34 (47)	10 (18)	0 (0)	0 (0)
Treatment on ICU, n (%)	183 (22)	2 (1)	26 (8)	7 (32)	39 (53)	46 (82)	34 (100)	29 (100)
Mortality, n (%)	106 (13)	1 (<1)	34 (10)	5 (23)	8 (11)	10 (18)	25 (74)	23 (79)

Continuous variables are given as median with interquartile range in square brackets, discrete variables as absolute number of cases. Percentage values represent the percentage of cases within each column, unless stated otherwise. COT, conventional oxygen therapy; HFNC, high-flow nasal cannula; CPAP, continuous positive airway pressure; NIV, non-invasive ventilation; IMV, invasive mechanical ventilation; ECMO, extracorporeal membrane oxygenation; LTOT, long-term oxygen therapy; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; OSA, obstructive sleep apnoea; ICU, intensive care unit. [#]Anxiety disorder, schizophrenia, alcohol dependence syndrome in decreasing order of frequency. [§]Dementia, epilepsy, Parkinson disease in decreasing order of frequency. *Janus kinase (JAK) inhibitor/interleukin-6 (IL-6) antagonist/neutralizing antibodies.

Overall, 551 patients were treated with at least COT or more during the hospital stay. Figure 2b shows the distribution of therapy modalities over time in this group. 11.4% of these patients were intubated, and 19.1% died. The mortality rate of the 181 patients admitted to ICU for COVID-19 was 35.4%. Of the 63 patients who received therapy with IMV and ECMO, 48 died (74%).

Discussion

We found an overwhelmingly stable pattern in the use and escalation of non-pharmacological therapy throughout various phases of the global pandemic in the studied centre. Therapy usage appears to be based on the stepwise approach, with all but 1 patient receiving at least a trial of HFNC and more likely CPAP and/or NIV prior to intubation. The minor variation in therapy usage reflects the individual variations which are bound to occur when patient preference and compliance, anatomical differences, variability in clinical response, and availability of resources are considered. However, at no point was a decision against therapy escalation taken due to lack of resources. Equally, in concordance with the national guidelines, there was neither a push for early intubation nor for delayed intubation. Following this hospital's internal standard of care, 11% of the 551 patients requiring at least oxygen therapy were treated with and 89% without the need for invasive ventilation or ECMO.

Overall Outcome according to Therapy Modality

No Therapy

58 of the 488 patients in whom therapy was not escalated beyond oxygen therapy and/or non-invasive pressure support died. The median age of these 58 patients was 85 years (82; 90). Therapy escalation did not

take place due to futility of mechanical ventilation (and other invasive intensive medicine measures) and patient wishes.

HFNC Oxygen Therapy

From a total of 144 patients who received HFNC at some point in the clinical pathway, 22 were not escalated further. The majority of these patients were managed on a normal ward. This group was older with a median age of 80 years, most likely explained by the better tolerance and higher degree of patient comfort of HFNC compared with NIV and better treatment of dyspnoea than with COT [26] in the elderly and those with a do not intubate status. HFNC was thus an important component of the toolkit, particularly in these cases.

Pressure Support/NIV

Half of the patients needing CPAP and the vast majority of NIV patients were transferred to IMC or ICU. These patients requiring ventilatory support were sicker when they arrived: they displayed significantly more hypoxaemia (requiring greater levels of supplementary oxygen therapy), appear to almost always have had chest X-ray findings on admission – suggesting more severe disease at the outset – and appear to have more comorbid disease. Around 50% of patients treated with NIV (shown in Fig. 4) eventually required intubation.

IMV with or without ECMO

Of the 63 patients who did receive therapy with IMV and ECMO, 48 died (74%). The patients receiving ECMO in this cohort were younger than those who were mechanically ventilated but were not put on ECMO (57 vs. 74 years old), reflecting the selection process involved when it came to this therapy. Despite

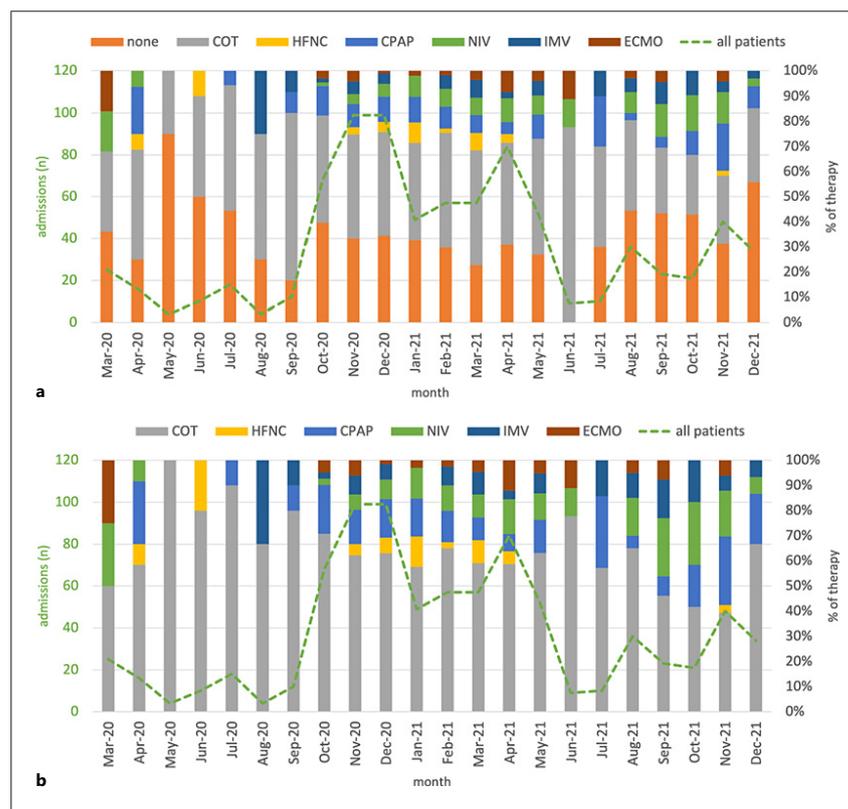


Fig. 2. The percentage use of non-pharmacological therapy in the period of March 2020 until December 2021 in relation to the overall number of hospital admissions for COVID-19 at the studied centre for all patients (a) and in $n = 551$ receiving at least oxygen therapy (b). COT, conventional oxygen therapy; HFNC, high-flow nasal cannula; CPAP, continuous positive airway pressure; NIV, non-invasive ventilation; IMV, invasive mechanical ventilation; ECMO, extracorporeal membrane oxygenation.

this attempt at identifying the patients likely to benefit, the majority died on ECMO or mechanical ventilation. Disease progression cannot be stopped through ECMO or mechanical ventilation, but these modalities can be used to gain time for critically ill patients to recover. This was achieved in one quarter of the patients, whose death would have been expected without treatment escalation.

Some centres have reported similar ECMO survival rates for COVID-19 compared to ECMO for bacterial pneumonia and influenza [27]. A systematic review and meta-analysis showed an in-hospital mortality of 37.1%

in patients receiving ECMO support for COVID-19 [28]. An analysis of 768 patients on ECMO by Karagiannidis et al. [29] in Germany showed mortality similar to the studied cohort of 73%. The authors hypothesised that the high mortality in Germany is due to the potentially less restrictive use of ECMO due to the amplitude of resources.

Nationwide Comparison

This is a retrospective monocentric analysis of 835 hospitalised COVID-19 patients in a university-affiliated tertiary care centre for pulmonary medicine that provided

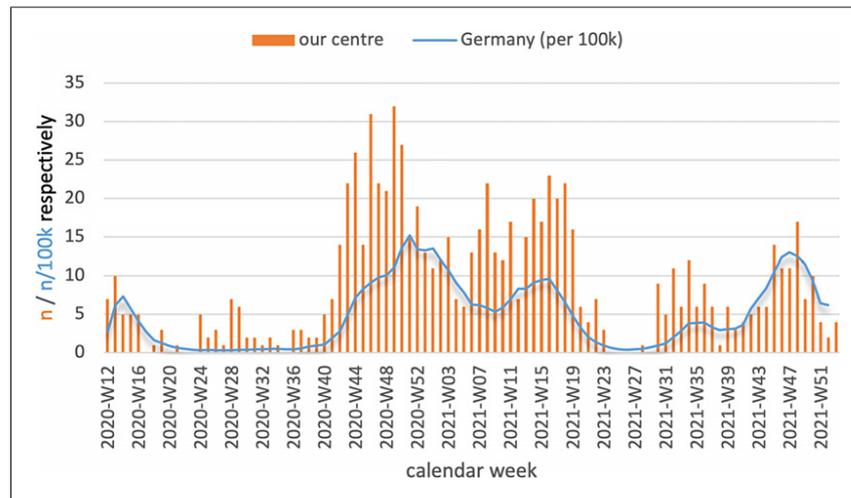


Fig. 3. The number of hospital admission per week for COVID-19 at the studied centre (orange bars) in relation to average weekly admission for COVID-19 across Germany (blue line) over time. Source: European Centre for Disease Prevention and Control [25].

respiratory specialist in-patient and out-patient services for COVID-19 from the start of the pandemic for a large and densely populated region in North Rhine-Westphalia. The pattern of hospital admissions at this centre reflected the rate of COVID-19 infection within the German population at the time.

A retrospective analysis of in-patient hospital mortality in Germany shows an overall mortality of 16.7% ($n = 93,668$) and an ICU mortality rate of 33.36% ($n = 45,947$) [30]. Karagiannidis et al. [29] described over 10,000 cases in Germany from February until April 2020 and reported a mortality of 21% [31].

A direct comparison of these published mortality figures with those of the studied cohort is difficult due to the 284 patients who did not require a specific therapy upon hospital admission. The median length of hospital stay was just 3 days in this group, supporting the presumption that illness remained mild and a specific therapy was either not wanted or not required. When the 51 asymptomatic/oligosymptomatic patients are discounted, it results in an overall mortality of 13.5% for hospitalised COVID-19 patients. When the 284 admissions receiving no form of therapy support are fully discounted, there is a mortality of 19%.

A nationwide German study in a cohort of over 17,000 patients showed reduced duration of invasive ventilation but not reduced mortality with the use of NIV prior to intubation in 7,490 critically ill patients [32]. A smaller German study of 50 patients showed the use of NIV prior to ICU in 23 patients of whom 16 went on to be intubated, 13 of whom died [33].

Our findings confirm that there is a role for NIV in the treatment of COVID-19, but that intubation as a further escalation is not avoidable. The current study provides indirect evidence that this treatment approach or “algorithm” – which established itself organically in the centre but was soon validated in a publication by the national pulmonology society in Germany and adhered to in the studied centre throughout the course of the pandemic – might reflect clinical practice in Germany overall.

Limitation

The retrospective nature of the study and the mono-centric design must be regarded as limitations, particularly on a global scale. The advantage of the manual medical review approach compared to analysis of data sets provided, for example, by health care providers such as that used in the large-scale study by Karagiannidis et al. [29], was the ability to closely study the non-pharmacological treatment pathway and escalation strategy.

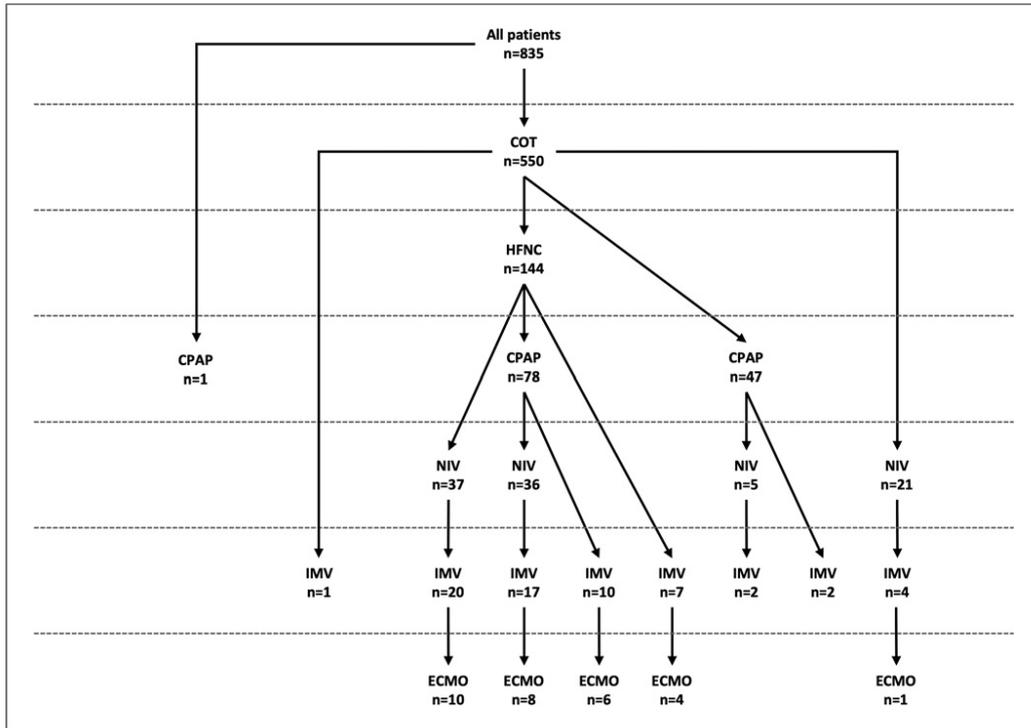


Fig. 4. Individual therapy pathway for the use of non-pharmacological therapy in the 835 in-patient COVID-19 patients within the studied period. COT, conventional oxygen therapy; HFNC, high-flow nasal cannula; CPAP, continuous positive airway pressure; NIV, non-invasive ventilation; IMV, invasive mechanical ventilation; ECMO, extracorporeal membrane oxygenation.

Conclusion

We believe that the management of hospitalised COVID-19 based on the clinical algorithm (supported by national guidelines) seen in this study of real-life treatment offers an effective and patient-centred approach, possibly reflecting the clinical care provided to COVID-19 patients in other German hospitals. The individualised use of non-pharmacological therapy did not exhaust resources and allowed the majority of COVID in-patients to be treated with the maximum therapy required according to the disease severity. The goal of establishing normoxaemia early on following hospitalisation – but without rules of early intubation or general avoidance of intubation – limited overall mortality of COVID-19.

Statement of Ethics

As this study was a purely retrospective, epidemiological study, no professional consultation with an ethics committee and no written informed consent were required in accordance with the locally applicable professional code of conduct for physicians (see “Berufsordnung für die nordrheinischen Ärztinnen und Ärzte vom 14. November 1998 in der Fassung vom 16. November 2019”, Article 15, available online via https://www.aekno.de/aerzte/berufsordnung#_15, accessed July 7, 2023).

Conflict of Interest Statement

W.R. reports grants and personal fees from Philips Respironics, Loewenstein Medical, Resmed, Bayer Vital, Bioprojet, and Vanda Pharma, outside the submitted work. L.H. reports grants and personal fees from Boehringer, Pfizer, Roche,

Novartis, AstraZeneca, and Chiesi, outside the submitted work. S.M., J.H., J.R., M.T., G.S., M.B., J.K., U.O., and S.H. have no conflicts of interest to declare.

Funding Sources

This study received financial support from VitalAire GmbH, Norderstedt, Germany. The funders had no role in study design, data collection, analysis, interpretation, and preparation of the manuscript, or the submission process.

Author Contributions

W.R. serves as a guarantor of the paper, taking responsibility for the integrity of the work as a whole, from inception to the published article. S.M., J.H., M.T., J.R., L.H., G.S., M.B., U.O., J.K., S.H.,

and W.R. contributed to the study concept and design. S.M., J.S., J.R., G.S., M.B., U.O., J.K., and S.H. performed data acquisition. S.M., J.H., J.R., L.H., M.T., and W.R. contributed to analysis and interpretation of data. S.M., J.H., J.R., M.T., and W.R. drafted the submitted article. All authors revised the manuscript critically for important intellectual content and have provided final approval of the version to be published.

Data Availability Statement

The data that support the findings of this study are openly available in "figshare" at <http://doi.org/10.6084/m9.figshare.23642034>. Further enquiries can be directed to the corresponding author.

References

- Sadiq Z, Rana S, Mahfoud Z, Raouf A. Systematic review and meta-analysis of chest radiograph (CXR) findings in COVID-19. *Clin Imaging*. 2021 Dec;80:229–38.
- Berlin DA, Gulick RM, Martinez FJ. Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 May;383(25):2451–60.
- Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese center for disease Control and prevention. *JAMA*. 2020 Apr;323(13):1239–42.
- Yang X, Yu D, Xue L, Li H, Du 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. *Acta Pharm Sin B*. 2020 May;10(3):475–87.
- Ferreiro BL, Angriman F, Munshi L, Del Sorbo L, Ferguson ND, Rochweg B, et al. Association of noninvasive oxygenation strategies with all-cause mortality in adults with acute hypoxemic respiratory failure: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2020 Jul;324(1):57–67.
- Broadhurst AGB, Botha C, Calligaro G, Lee C, Lalla U, Koegelenberg CFN, et al. The optimal management of the patient with COVID-19 pneumonia: HFNC, NIV/CPAP or mechanical ventilation? *Afr J Thorac Crit Care Med*. 2022 Oct;119–28.
- Brusasco C, Corradi F, Di Domenico A, Raggi F, Timossi G, Santori G, et al. Continuous positive airway pressure in COVID-19 patients with moderate-to-severe respiratory failure. *Eur Respir J*. 2021 Feb;57(2):2002524.
- Hussain Khan Z, Maki Aldulaimi A, Varpaei HA, Mohammadi M. Various aspects of non-invasive ventilation in COVID-19 patients: a narrative review. *Iran J Med Sci*. 2022 May;47(3):194–209.
- Srinivasiah M, Krishnappa Gowda Varma MM, MGN, VC, Gulur H, VH. A retrospective analysis of ventilatory strategy comparing non-invasive ventilation (NIV) with invasive ventilation in patients admitted with severe COVID-19 pneumonia. *Cureus*. 2023 Jan;15(1):e34249.
- Raouf S, Nava S, Carpati C, Hill NS. High-flow, noninvasive ventilation and awake (nonintubation) proning in patients with coronavirus disease 2019 with respiratory failure. *Chest*. 2020 Nov;158(5):1992–2002.
- Voshaar T, Stais P, Köhler D, Dellweg D. Conservative management of COVID-19 associated hypoxaemia. *ERJ Open Res*. 2021 Jan;7(1):00026–2021.
- Marini JJ, Gattinoni L. Management of COVID-19 respiratory distress. *JAMA*. 2020 Jun;323(22):2329–30.
- World Health Organization. Clinical Management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected. 2020 Jan.
- Kluge S, Janssens U, Welte T, Weber-Carstens S, Marx G, Karagiannidis C. German recommendations for critically ill patients with COVID-19. *Med Klin Intensivmed Notfmed*. 2020 Dec;115(Suppl 3):111–4.
- Dhont S, Derom E, Van Braeckel E, Depuydt P, Lambrecht BN. The pathophysiology of "happy" hypoxemia in COVID-19. *Respir Res*. 2020 Jul;21(1):198–.
- Cheung JC-H, Ho LT, Cheng JV, Cham EYK, Lam KN. Staff safety during emergency airway management for COVID-19 in Hong Kong. *Lancet Respir Med*. 2020 Apr;8(4):e19.
- Brochard L, Slutsky A, Pesenti A. Mechanical ventilation to minimize progression of lung injury in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017 Feb;195(4):438–42.
- Gattinoni L, Coppola S, Cressoni M, Busana M, Rossi S, Chiumello D. COVID-19 does not lead to a "typical" acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020 May;201(10):1299–300.
- Grasselli G, Tonetti T, Protti A, Langer T, Girardis M, Bellani G, et al. Pathophysiology of COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome: a multi-centre prospective observational study. *Lancet Respir Med*. 2020 Dec;8(12):1201–8.
- Papoutsis E, Giannakoulis VG, Xourgia E, Routsis C, Kotanidou A, Siempos II. Effect of timing of intubation on clinical outcomes of critically ill patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis of non-randomized cohort studies. *Crit Care*. 2021 Dec;25(1):121.
- Grotberg JC, Kraft BD. Timing of intubation in COVID-19: when it is too early and when it is too late. *Crit Care Explor*. 2023 Feb;5(2):e0863.
- Wunsch H. Mechanical ventilation in COVID-19: interpreting the current epidemiology. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020 Jul;202(1):1–4.
- Pfeifer M, Ewig S, Voshaar T, Randerath W, Bauer T, Geiseler J, et al. Positionspapier zur praktischen Umsetzung der apparativen Differenzialtherapie der akuten respiratorischen Insuffizienz bei COVID-19: deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP). *Pneumologie*. 2020 Jun;74(06):337–57.
- Windisch W, Weber-Carstens S, Kluge S, Rossaint R, Welte T, Karagiannidis C. Invasive and non-invasive ventilation in patients with COVID-19. *Dtsch Arztebl Int*. 2020 Aug;117(31–32):528–33.
- European Centre for Disease Prevention and Control. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/data-daily-new-cases-covid-19-eueea-country>.

- 26 Ruangsomboon O, Dorongthom T, Chakorn T, Monsomboon A, Praphruetkit N, Limsuwat C, et al. High-flow nasal cannula versus conventional oxygen therapy in relieving dyspnea in emergency palliative patients with do-not-intubate status: a randomized crossover study. *Ann Emerg Med.* 2020 May;75(5):615–26.
- 27 Golicnik A, Zivanovic I, Gorjup V, Berden J. Same but different – ECMO in COVID-19 and ARDS of other etiologies. Comparison of survival outcomes and management in different ARDS groups. *J Intensive Care Med.* 2023 Feb;38(7):635–42.
- 28 Ramanathan K, Shekar K, Ling RR, Barbaro RP, Wong SN, Tan CS, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2021 Jun;25(1):211.
- 29 Karagiannidis C, Strassmann S, Merten M, Bein T, Windisch W, Meybohm P, et al. High in-hospital mortality rate in patients with COVID-19 receiving extracorporeal membrane oxygenation in Germany: a critical analysis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021 Oct;204(8):991–4.
- 30 Kloka JA, Blum LV, Old O, Zacharowski K, Friedrichson B. Characteristics and mortality of 561,379 hospitalized COVID-19 patients in Germany until December 2021 based on real-life data. *Sci Rep.* 2022 Jul;12(1):11116.
- 31 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. *Lancet Respir Med.* 2020 Sep;8(9):853–62.
- 32 Karagiannidis C, Hentschker C, Westhoff M, Weber-Carstens S, Janssens U, Kluge S, et al. Observational study of changes in utilization and outcomes in mechanical ventilation in COVID-19. *PLoS One.* 2022 Jan;17(1):e0262315.
- 33 Brücker W, Mahabadi AA, Hüschen A, Becker J, Daehnke S, Möhlenkamp S. Clinical characteristics and determinants of mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients on an intensive care unit – a retrospective explorative 1-year all-comers study. *J Thorac Dis.* 2022 May;14(5):1319–31.

4. Publikation in *Pneumologie*

Prognostische Faktoren bei einem schrittweisen Ansatz zur nicht-pharmakologischen Therapie von Sauerstoff und mechanischer Beatmung bis hin zur extrakorporalen Membranoxygenierung bei COVID-19

Prognostic factors in an individualised approach to non-pharmacological therapy of COVID-19: from oxygen and mechanical ventilation to extracorporeal membrane oxygenation

Autorinnen/Autoren

Sandhya Matthes^{1,2} , Johannes Holl²*, Johannes Randerath², Marcel Tremel², Georgios Sofianos¹, Michael Bockover¹, Ulrike Oesterlee¹, Simon Herkenrath¹, Johannes Knoch¹, Lars Hagemeyer^{1,2}, Winfried Randerath^{1,2}

Institute

- 1 Krankenhaus Bethanien gGmbH, Klinik für Pneumologie und Allergologie, Zentrum für Schlaf- und Beatmungsmedizin, Solingen, Deutschland
- 2 Institut für Pneumologie an der Universität zu Köln, Solingen, Deutschland

Schlüsselwörter

Coronavirus, Mortalität, Hypoxämie, Intensivstation, Sauerstoffbedarf

Keywords

coronavirus, mortality, hypoxaemia, intensive care unit, oxygen requirement

eingereicht 23.10.2023

akzeptiert nach Revision 27.12.2023

online publiziert 29.1.2024

Bibliografie

Pneumologie 2024; 78: 515–525

DOI 10.1055/a-2235-6357

ISSN 0934-8387

© 2024, Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14,

70469 Stuttgart, Germany

Korrespondenzadresse

Dr. Sandhya Matthes, Clinic for Pneumology and Allergology, Centre of Sleep Medicine and Respiratory Care, Institute of Pneumology at the University of Cologne, Bethanien Hospital, Aufderhöher Straße 169, 42699 Solingen, Deutschland
sandhya.matthes@klinik-bethanien.de

ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund Unser Zentrum verfolgte bei der nicht-pharmakologischen Behandlung des Atemversagens bei COVID-19 in Übereinstimmung mit den deutschen nationalen Leitlinien einen schrittweisen Ansatz, bei dem die nicht-invasiven Maßnahmen vor der invasiven mechanischen Beatmung (IMV) oder der extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO) eskaliert wurden. Das Ziel dieser Studie war, diesen individualisierten Ansatz der nicht-pharmakologischen Therapie im Hinblick auf die Patientencharakteristika und klinische Merkmale zu analysieren, die bei der Vorhersage einer schwereren Erkrankung – insbesondere einer erforderlichen intensivmedizinischen Behandlung – helfen können.

Methodik Diese retrospektive, monozentrische Studie an stationären COVID-19-Patienten zwischen März 2020 und Dezember 2021 analysierte anthropometrische Daten, nicht-pharmakologische Maximaltherapie und Überlebensstatus auf Basis der in den Patientenakten dokumentierten Daten.

Ergebnisse Von 1052 COVID-19-bedingten Einweisungen wurden 835 Patienten in die Analysekohorte aufgenommen (54 % männlich, Median 58 Jahre). 34 % (n = 284) erhielten keine Therapie, 40 % (n = 337) konventionelle Sauerstofftherapie (COT), 3 % (n = 22) High-Flow-Nasenkanüle (HFNC), 9 % (n = 73) kontinuierlichen Atemwegspositivdruck (CPAP), 7 % (n = 56) nicht-invasive Beatmung (NIV), 4 % (n = 34) invasive mechanische Ventilation (IMV) und 3 % (n = 29) extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) als maximale Therapie. Von 551 Patienten, die mindestens mit COT behandelt wurden, mussten 12,3 % intubiert werden. Insgesamt mussten 183 Patienten auf der Intensivstation behandelt werden und 106 (13 %) starben. 25 (74 %) IMV-Patienten und 23 (79 %) ECMO-Patienten verstarben. Verstorbene litten häufiger an arterieller Hypertonie, Demenz, Diabetes und Dyslipidämie. Die logistische Regression zeigte folgende Risikofaktoren für die Sterblichkeit: eine Sauerstoffbedarf von ≥ 2 L/min bei Studienbeginn (OR 6,96 [4,01–12,08]), Alter (OR

* Diese Autoren haben in gleichem Umfang zur Arbeit beigetragen.

1,09 [1,05–1,14]) und männliches Geschlecht (OR 2,23 [0,79–6,31]).

Schlussfolgerung Die unmittelbare klinische Entscheidung des Arztes für eine Sauerstofftherapie spielt neben anderen anerkannten Risikofaktoren eine wichtige Rolle bei der Vorhersage des Schweregrads des Krankheitsverlaufs und damit bei der Behandlung von COVID-19.

ABSTRACT

Background Our centre followed a stepwise approach in the nonpharmacological treatment of respiratory failure in COVID-19 in accordance with German national guidelines, escalating non-invasive measures before invasive mechanical ventilation (IMV) or extracorporeal membrane oxygenation (ECMO). The aim of this study was to analyse this individualized approach to non-pharmacologic therapy in terms of patient characteristics and clinical features that may help predict more severe disease, particularly the need for intensive care.

Method This retrospective single-centre study of COVID-19 inpatients between March 2020 and December 2021 analysed anthropometric data, non-pharmacological maximum therapy and survival status via a manual medical file review.

Results Of 1052 COVID-19-related admissions, 835 patients were included in the analysis cohort (54% male, median 58 years); 34% (n=284) received no therapy, 40% (n=337) conventional oxygen therapy (COT), 3% (n=22) high flow nasal cannula (HFNC), 9% (n=73) continuous positive airway pressure (CPAP), 7% (n=56) non-invasive ventilation (NIV), 4% (n=34) intermittent mandatory ventilation (IMV), and 3% (n=29) extracorporeal membrane oxygenation (ECMO). Of 551 patients treated with at least COT, 12.3% required intubation. A total of 183 patients required ICU treatment, and 106 (13%) died. 25 (74%) IMV patients and 23 (79%) ECMO patients died. Arterial hypertension, diabetes and dyslipidemia was more prevalent in non-survivors. Binary logistic analysis revealed the following risk factors for increased mortality: an oxygen supplementation of ≥ 2 L/min at baseline (OR 6.96 [4.01–12.08]), age (OR 1.09 [1.05–1.14]), and male sex (OR 2.23 [0.79–6.31]).

Conclusion The physician's immediate clinical decision to provide oxygen therapy, along with other recognized risk factors, plays an important role in predicting the severity of the disease course and thus aiding in the management of COVID-19.

Einleitung

Das klinische Spektrum der SARS-CoV-2-Infektion ist sehr heterogen. Es reicht von einer asymptomatischen Infektion bis hin zu schweren, tödlichen Verläufen mit Entwicklung eines totalen Atemversagens [1]. Das Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) ist die schwerwiegendste Komplikation einer COVID-19-Erkrankung und benötigt eine intensivmedizinische Behandlung. Das Verständnis der Risikofaktoren einer schweren COVID-19-Erkrankung ist sowohl im klinischen Umfeld als auch auf epidemiologischer Ebene relevant [2]. Kenntnisse über klinische Merkmale einer schweren Infektion ermöglichen die Priorisierung von Patienten mit erhöhtem Sterberisiko.

Sowohl Beobachtungsstudien kleinerer Kohorten [2–8] als auch groß angelegte Analysen zentraler Patientendatenbanken mit internationalem Vergleich [9–11] haben eine Fülle von Informationen über Risikofaktoren für schwere COVID-19-Verläufe geliefert. Eine im Februar 2023 veröffentlichte Arbeit mit Daten aus 52 Ländern von fast 700.000 Patienten beschreibt v. a. das hohe Alter als Hauptrisikofaktor für einen letalen Krankheitsverlauf, gefolgt von Rauchen und Adipositas [10]. Erhöhtes Lebensalter, männliches Geschlecht sowie kardiometabolische Faktoren (kardiovaskuläre Erkrankungen, arterielle Hypertonie und Diabetes) wurden wiederholt als Risikofaktoren identifiziert. Als klinische Kriterien, welche die Aufnahme auf die Intensivstation und die Sterblichkeit beeinflussen, wurden eine Atemfrequenz > 25 /min, eine Sauerstoffsättigung $< 90\%$ und eine Beteiligung des oberen Feldes auf dem Thorax-Röntgenbild beschrieben [8].

In einem deutschen Positionspapier, das im April 2020 online veröffentlicht wurde, wird ein Versuch mit HFNC/CPAP/NIV vor der Intubation empfohlen [12]. Nationale Experten sprachen sich für eine schrittweise Behandlungsstrategie unter angemessener intensivmedizinischer Überwachung und unter Einhaltung aller relevanten antiinfektiösen Vorsichtsmaßnahmen aus, wobei sie die Risiken sowohl einer „frühen“ als auch einer „späten“ Intubation anerkannten. In unserem Zentrum war der Zeitpunkt der Verlegung auf die Intensivstation eine Entscheidung des Arztes in Übereinstimmung mit den Wünschen des Patienten, basierend auf einer Kombination von Faktoren, die später in den nationalen Leitlinien beschrieben wurden, wie z. B. dem Sauerstoffpartialdruck der Raumluft oder dem Grad der COT-Unterstützung, zusammen mit Anzeichen klinischer Atemnot (Atemfrequenz > 30 /min) und dem Schweregrad und Verlauf der COVID-19-bezogenen Röntgenbefunde. Schwere COVID-19-Patienten wurden auf der Intensivstation überwacht, wo die HFNC in Kombination mit CPAP und NIV eingesetzt wurde. Eine Verschlechterung unter der nicht-invasiven Therapie führte in Einzelfällen zur Intubation oder zum Abbruch der Therapie. Es wurde weder eine frühzeitige Intubationsstrategie verfolgt noch wurde eine Intubation aktiv vermieden.

Die Entscheidung zur Eskalation wurde auf der Grundlage der nationalen Leitlinien getroffen. Wenn eine COT von mehr als 4 l/min erforderlich war, wurde eine HFNC eingeleitet. Wenn der FiO_2 einen Wert von mehr als 50% erreichte, wurde die zusätzliche Unterstützung mit CPAP eingeleitet. Bei weiterhin erhöhter Atemfrequenz wurde eine NIV eingeleitet, um die Atemarbeit zu verringern. Es gab keine durchgehenden festen Kriterien für die

Intubation. Die Entscheidung basierte auf einer Kombination von intensivmedizinischen Parametern wie dem Horowitz-Index, dem klinischen Eindruck und anderen Überlegungen wie Alter und Komorbiditäten. Die ECMO wurde bei intubierten Patienten mit einem Horowitz-Wert <100 und azidotischen Blutgasen trotz Pronation eingeführt. Die Klinik verfügt über eine zertifizierte Beatmungsentwöhnungsstation, und das Weaningverfahren für COVID-19-Patienten entsprach den gleichen Standards wie für andere Weaningpatienten.

Risikofaktoren und Vorhersagemodelle für den Krankheitsverlauf bei Patienten mit COVID-19 sind global betrachtet nicht einheitlich. Die Heterogenität der Studiendesigns, gerade auf der internationalen Ebene, erschwerte den Vergleich der Ergebnisse und den Bezug auf den eigenen klinischen Alltag [9]. Deshalb bleiben Analysen von nationalen Datenbanken in Deutschland, bspw. von Karagiannidis et al. und Klocka et al. [12], und lokalen Kohorten [13] weiterhin wichtig. Die aktuelle Arbeit ist Teil einer größeren Studie, die kürzlich veröffentlicht wurde [14]. Diese Studie konzentrierte sich auf die Analyse des Einsatzes und der Eskalation der verschiedenen nicht-pharmakologischen Modalitäten bei der Behandlung von COVID-19 und zeigte, dass der verwendete klinische Algorithmus (in Übereinstimmung mit nationalen Leitlinien) eine effektive patientenzentrierte Behandlung ermöglichte. Die hier vorliegende Folgeanalyse zielt darauf ab, Patientencharakteristika und klinische Merkmale zu analysieren, die bei der Vorhersage einer schweren Erkrankung – insbesondere einer erforderlichen intensivmedizinischen Behandlung – helfen können. Wir berichten über Daten konsekutiver COVID-19-Patienten in einer Lungenfachklinik eines westdeutschen Ballungsgebiets.

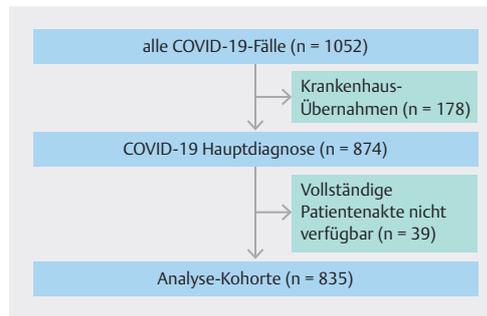
Methoden

Studienpopulation

Die Patienten wurden in einem überregionalen Versorgungszentrum für COVID-19 in Nordrhein-Westfalen behandelt. Von 1052 konsekutiven COVID-19-bedingten Aufnahmen im Zeitraum von März 2020 bis Dezember 2021 wurden 835 Fälle analysiert. Es wurden nur Patienten berücksichtigt, die direkt von ihrem privaten Wohnsitz oder einer Pflegeeinrichtung in das Zentrum aufgenommen wurden und über eine vollständige Patientenakte verfügten (► **Abb. 1**). Verlegungen aus anderen Zentren innerhalb des stationären Bereichs wurden ausgeschlossen. Alle Patienten mit einer bestätigten SARS-CoV-2-Infektion gemäß den Leitlinien der WHO wurden in die Studie aufgenommen. Das Krankenhaus Bethanien in Solingen ist eine Fachklinik für Pneumologie und Allergologie und ein Zentrum für Schlaf- und Beatmungsmedizin, welches eine Sonderrolle im Pandemiemanagement in der Region einnahm. Es erfolgte die Abfrage der klinikinternen Datenbank mit allen Fällen im Beobachtungszeitraum März 2020 bis Dezember 2021 mit der Hauptdiagnose COVID-19 mit Virusnachweis (ICD-Code U07.1).

Datenerhebung

Die Erhebung demografischer und klinischer Daten erfolgte durch die Analyse der Patientenakten. Erhoben wurden: Raucherstatus, COVID-19-Impfstatus, Symptome bei der Auf-



► **Abb. 1** Flussdiagramm der Eignung für die Fallanalyse in der Beobachtungsstudie.

nahme, Komorbiditäten, frühere Medikation, frühere Sauerstoff- oder NIV-Therapie, radiologische Befunde, pharmakologische Therapie, Zeitpunkt und Dauer des Aufenthalts auf der Intensivstation und der Intubation sowie das Gesamtüberleben. Des Weiteren wurde die bei ärztlichem Erstkontakt entnommene Blutgasanalyse analysiert, vorausgesetzt diese wurde unter Raumluftbedingungen entnommen. Einige Patienten erhielten bereits bei der Klinikaufnahme unterstützende Sauerstofftherapie. Bei diesen Patienten wurde die Sauerstoffflussrate vor der Blutgasanalyse dokumentiert und kategorisiert als $\leq 2\text{L}/\text{min}$ oder $> 2\text{L}/\text{min}$. Zusätzlich wurde die apparative Therapie – konventionelle Sauerstofftherapie (COT), High-Flow-Nasenkanüle (HFNC), kontinuierlicher Atemwegspositivdruck (CPAP), nicht-invasive Ventilation (NIV), invasive maschinelle Beatmung (IMV) und extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) – anhand weiterer Angaben aus unserer Klinikdatenbank auf Basis von ICD- und OPS-Ziffern erfasst und in der jeweiligen Reihenfolge dokumentiert. Die Daten wurden von einem geschulten Ärzteteam überprüft. COVID-19 wurde als positives Ergebnis bei der Hochdurchsatzsequenzierung oder dem Echtzeit-Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktionstest (RT-PCR) von Nasen- und Rachenabstrichproben definiert.

Die Patienten wurden für die Analyse in Kohorten eingeteilt, basierend auf der maximalen Therapiestufe, die in der folgenden hierarchischen Reihenfolge erreicht wurde: COT > HFNC > CPAP > NIV > IMV > ECMO. So wurde bspw. ein Patient, der COT erhielt und dann auf HFNC und schließlich auf NIV umgestellt wurde, der NIV-Gruppe zugeordnet. Die Eskalation zur HFNC erfolgte i. d. R. auf der Normalstation. Bei einer klinischen Verschlechterung wurden CPAP und NIV in Kombination mit HFNC eingeführt; dies geschah hauptsächlich auf der IMC/ICU. Alle intubierten Patienten, die eine weiterhin unzureichende Oxygenierung zeigten, wurden in die Bauchlage gebracht (16 Stunden Bauchlage/24 h). Unzureichende Oxygenierung trotz Bauchlage war eine der Indikationen für eine ECMO-Therapie.

Ethik

Da es sich bei dieser Studie um eine rein retrospektive, epidemiologische Studie handelte, war keine berufsständische Konsultation einer Ethikkommission und keine schriftliche Einwilligung nach Aufklärung gemäß der örtlich geltenden Berufsordnung für Ärzte erforderlich [15].

Statistik

Die Daten wurden mit IBM SPSS Statistics für Windows (Version 28.0; IBM Corp., Armonk, New York, USA) deskriptiv ausgewertet. Häufigkeiten werden in absoluten Zahlen und Prozentsätzen angegeben; kontinuierliche Daten werden sowohl mit dem Median als auch mit dem ersten und dritten Quartil dargestellt. Um potenzielle Prädiktoren für das Überleben zu ermitteln, wurde eine binäre logistische Regression in SPSS unter Verwendung der schrittweisen Vorwärts-Likelihood-Ratio (LR)-Methode berechnet. Der Überlebensstatus wurde als abhängige Variable und Komorbiditäten sowie eine Sauerstoffsupplementierung $>2\text{L}/\text{min}$ wurden als kategoriale Kovariaten eingesetzt. Das Modell wurde nach Alter und Geschlecht durch Einschluss ebendieser Variablen in Block 1 adjustiert.

Ergebnisse

835 unselektierte Patienten, die im Zeitraum März 2020 bis Dezember 2021 aufgenommen waren, wurden in die endgültige Auswertung einbezogen (► **Abb. 1**). 54% der gesamten Patientenpopulation waren männlich ($n=452$) mit einem medianen Gesamalter von 58 Jahren [56; 75] (► **Tab. 1**). Beim größten Teil der Patienten bestand die Maximaltherapie in einer COT, während ein Viertel entweder mit CPAP, NIV, IMV oder zusätzlicher ECMO endete. Der schrittweise Einsatz nicht-pharmakologischer Therapien variierte zwischen den Patienten (► **Abb. 2**).

106 der 835 Patienten starben. Die Analyse der Überlebenden im Vergleich zu den Verstorbenen ergab erhebliche Unterschiede zwischen den Gruppen (► **Tab. 2**). Verstorbene waren deutlich älter, hatten häufiger arterielle Hypertonie, koronare Herzkrankheit, Diabetes, Dyslipidämie und neurologische Erkrankungen und litten seltener an Asthma bronchiale. Die Verstorbenen waren bei der Einlieferung stärker hypoxämisch (basierend auf dem Sauerstoffpartialdruck in der Blutgasanalyse bei Raumluft) und wurden bei der Einlieferung häufiger mit zusätzlichem Sauerstoff mit einer Flussrate von $>2\text{L}/\text{min}$ behandelt. Eine zunehmende Intensität der letztlichen Maximaltherapie ging mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für eine Sauerstofftherapie bei Aufnahme (vor der ersten Blutgasanalyse) einher. Der Sauerstoffpartialdruck unter Raumluft bei Aufnahme war bei den Patienten, die anschließend nicht-invasiv und invasiv beatmet wurden, niedriger. Auch die Höhe der anfänglichen Sauerstoffzufuhr bei Aufnahme war in diesen Gruppen höher. Bei 90% der verfügbaren Thoraxröntgenbilder von Patienten, die anschließend nicht-invasiv oder invasiv beatmet wurden, zeigten sich Veränderungen, die mit einer COVID-19-Erkrankung bei Aufnahme vereinbar sind (► **Tab. 1**). Entsprechende Veränderungen in der Bildgebung wurden bei der Einlieferung im Krankenhaus im ähnlichen Ausmaß bei den Über-

lebenden und den Verstorbenen gesehen. Die Dauer des Krankenhausaufenthalts war in den Gruppen mit HFNC, IMV und ECMO am längsten. Die Patienten wurden im Median 6 Tage nach der Aufnahme intubiert.

181 Patienten wurden auf der IMC/ICU behandelt. Alle beatmeten Patienten wurden auf der Intensivstation behandelt. 26 Patienten erhielten eine Hämodialyse. 13 Patienten erhielten eine Tracheotomie. Diese erfolgte durchschnittlich im Median 12 Tage nach Intubation.

Von den 15 Patienten, die intubiert und/oder an die ECMO angeschlossen waren und überlebten, wurden 10 Patienten nach Hause und 5 Patienten in eine Rehabilitationseinrichtung entlassen.

Die medizinische Behandlung von COVID-19 in dieser Kohorte bestand hauptsächlich aus systemischen Kortikosteroiden in Kombination mit einer empirischen Antibiotikatherapie.

Die binäre logistische Regressionsanalyse der Sterblichkeit auf der Grundlage aller Patienten mit einer verfügbaren Blutgasanalyse bei der Aufnahme ($n=632$) zeigte, dass ein Sauerstoffbedarf von mehr als $2\text{L}/\text{min}$ bei der Aufnahme ein möglicher Prädiktor für die Mortalität sein kann (OR 6,96 [4,01–12,08], ► **Tab. 3**). Eine entsprechende Analyse der gesamten Kohorte (► **Tab. 4**) zeigte, dass ein höheres Alter (OR 1,09 [1,05–1,14]) und das männliche Geschlecht (OR 2,23 [0,79–6,31]) mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für Versterben einhergingen. In diesem Modell bestand keine signifikante Assoziation zwischen Sterblichkeit und arterieller Hypertonie, Diabetes, Dyslipidämie oder koronarer Herzkrankheit. Ein vorliegendes Asthma bronchiale ging, unabhängig von einer entsprechenden Dauertherapie mit inhalativen Kortikosteroiden, mit einer verringerten Wahrscheinlichkeit des Versterbens einher.

Diskussion

Internationale Studien haben große Datenbanken untersucht, um prognostische Faktoren für schwere Verläufe bei COVID-19 auszuwerten. Die unterschiedliche Gesundheitsversorgung macht eine nationale und regionale Betrachtung notwendig. Diese Studie zielte darauf ab, Patientenmerkmale zu identifizieren, die für Kliniker in Deutschland in Hinblick auf die Einschätzung und Behandlung von stationären COVID-19-Patienten im klinischen Alltag hilfreich sein können.

Prognostische Faktoren

Hypoxämie

Eine Sauerstoffgabe von $\geq 2\text{L}/\text{min}$ bei Aufnahme war mit einer erhöhten Sterblichkeit assoziiert. Die Entscheidung, eine Sauerstofftherapie durchzuführen, basierte nicht allein auf der BGA (in vielen Fällen gab es keine BGA unter Raumluft), sondern auch auf der klinischen Beurteilung des Arztes (z. B. durch die Betrachtung des Alters, der Komorbiditäten und der Krankheitsschwere). Trotz eines gewissen Maßes an Subjektivität bei der Entscheidung über die Sauerstoffzufuhr bei der Aufnahme besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Patienten, die $\geq 2\text{L}/\text{min}$ erhielten, und denen, die weniger erhielten. Ebenso beruhte die weitere schrittweise nicht-pharma-

► **Tab. 1** Baseline-Charakteristika und Ergebnis der maximalen Behandlungsmodalitäten. Kontinuierliche Variablen werden als Median mit Interquartilsbereich in eckigen Klammern angegeben, diskrete Variablen als absolute Zahl der Fälle. Die Prozentwerte stellen den Prozentsatz der Fälle innerhalb jeder Spalte dar, sofern nicht anders angegeben.

	Alle n = 835	keine Therapie n = 284	COT n = 337	NHFC n = 22	CPAP n = 73	NIV n = 56	IMV n = 34	ECMO n = 29
Alter (Jahre)	58 [46; 75]	50 [34; 63]	60 [50; 78]	81 [76; 83]	63 [51; 74]	63 [53; 78]	74 [64; 79]	57 [52; 65]
weiblich	383 (45%)	146 (51%)	174 (50%)	12 (55%)	26 (36%)	18 (32%)	9 (26%)	9 (31%)
<i>Raucherstatus</i>								
aktive	236 (28%)	86 (30%)	89 (26%)	4 (18%)	22 (30%)	19 (34%)	8 (24%)	8 (28%)
nie	415 (50%)	144 (51%)	178 (53%)	12 (55%)	40 (55%)	19 (34%)	11 (32%)	11 (38%)
unbekannt	184 (22%)	54 (19%)	70 (21%)	6 (27%)	11 (15%)	18 (32%)	15 (44%)	10 (34%)
<i>Komorbidität</i>								
Adipositas	316 (38%)	74 (26%)	133 (39%)	11 (50%)	35 (48%)	33 (59%)	14 (41%)	16 (55%)
arterielle Hypertonie	446 (53%)	104 (37%)	186 (55%)	21 (95%)	48 (66%)	39 (70%)	29 (85%)	19 (66%)
chronisches Nierenversagen	86 (10%)	12 (4%)	56 (17%)	4 (18%)	7 (10%)	14 (25%)	7 (21%)	4 (14%)
koronare Herzkrankheit	94 (11%)	18 (6%)	44 (13%)	5 (23%)	9 (12%)	7 (13%)	7 (21%)	2 (7%)
Myokardinfarkt	22 (3%)	2 (< 1%)	9 (3%)	4 (18%)	1 (1%)	2 (4%)	3 (9%)	1 (3%)
Herzklappen-erkrankung	41 (5%)	9 (3%)	20 (6%)	3 (14%)	3 (4%)	2 (4%)	2 (6%)	2 (7%)
Schlaganfall	42 (5%)	10 (4%)	24 (7%)	2 (9%)	1 (1%)	3 (5%)	0 (0%)	2 (7%)
Herzinsuffizienz	69 (8%)	11 (4%)	28 (8%)	7 (33%)	6 (8%)	5 (9%)	4 (12%)	7 (24%)
Vorhofflimmern	114 (14%)	25 (9%)	40 (12%)	8 (38%)	9 (12%)	10 (18%)	15 (44%)	7 (24%)
zerbrovaskuläre Erkrankung	68 (8%)	13 (5%)	28 (8%)	8 (36%)	7 (10%)	4 (7%)	6 (18%)	2 (7%)
Diabetes mellitus	180 (22%)	27 (9%)	76 (23%)	8 (36%)	25 (34%)	15 (27%)	14 (41%)	15 (52%)
Asthma bronchiale	87 (10%)	27 (10%)	42 (12%)	1 (5%)	9 (12%)	4 (7%)	2 (6%)	2 (7%)
Dauertherapie keine Therapie	45 (5%) 42 (5%)	13 (5%) 14 (5%)	25 (7%) 17 (5%)	2 (9%) 0 (0%)	4 (5%) 5 (7%)	1 (2%) 3 (5%)	1 (3%) 1 (3%)	0 (0%) 2 (7%)
COPD	59 (7%)	4 (1%)	35 (10%)	2 (9%)	4 (5%)	8 (14%)	5 (15%)	1 (3%)
OSA	44 (5%)	9 (3%)	17 (5%)	1 (5%)	4 (5%)	6 (11%)	4 (12%)	3 (10%)
psychiatrische Störungen [#]	55 (7%)	16 (6%)	22 (7%)	3 (14%)	5 (7%)	2 (4%)	4 (12%)	3 (10%)
Dyslipidämie	568 (68%)	166 (58%)	243 (72%)	21 (95%)	57 (78%)	36 (64%)	23 (68%)	22 (76%)
Atherosklerose	46 (6%)	8 (3%)	21 (6%)	5 (23%)	6 (8%)	2 (4%)	3 (9%)	1 (3%)
neurologische Erkrankungen [§]	42 (5%)	11 (4%)	20 (6%)	3 (14%)	3 (4%)	2 (4%)	2 (6%)	1 (3%)
Hypothyreose	123 (15%)	37 (13%)	52 (15%)	1 (5%)	16 (22%)	10 (18%)	5 (15%)	2 (7%)
<i>Blutgasanalyse bei der Aufnahme (n/n verfügbar, %)</i>								
verfügbar	632 (76%)	198 (70%)	254 (75%)	16 (73%)	61 (84%)	49 (88%)	26 (76%)	28 (97%)

Heruntergeladen von: Johannes Holl. Urheberrechtlich geschützt.

► Tab. 1 (Fortsetzung)

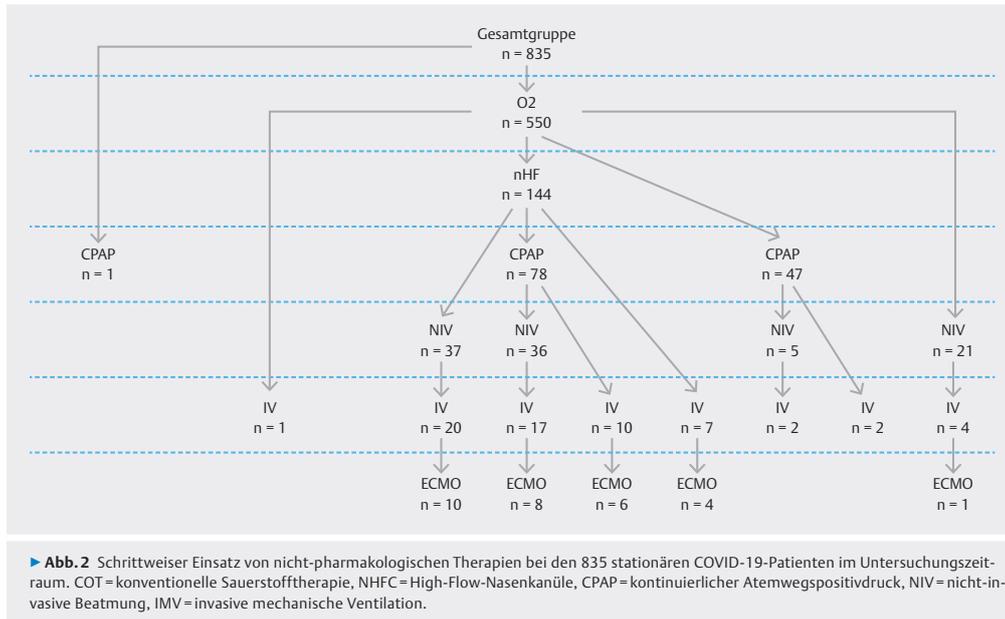
	Alle n=835	keine Therapie n=284	COT n=337	NHFC n=22	CPAP n=73	NIV n=56	IMV n=34	ECMO n=29
Raumluft	382/632 (60%)	196/198 (99%)	137/254 (54%)	6/16 (38%)	19/61 (31%)	12/49 (24%)	3/26 (12%)	9/28 (32%)
> 2L/min O ₂	162/632 (26%)	0/198 (0%)	52/254 (20%)	8/16 (50%)	33/61 (54%)	31/49 (63%)	20/26 (77%)	18/28 (64%)
<i>Blutgasanalyse bei der Aufnahme unter Raumluft</i>								
pO ₂ (mmHg)	64,8 [56,4; 75,9]	73,6 [65,9; 87,1]	61,8 [55,2; 68,8]	59,9 [53,6; 74,7]	58,2 [53,8; 65,0]	57,4 [50,9; 69,3]	62,3 [47,9; 76,7]	62,3 [55,6; 77,1]
pCO ₂ (mmHg)	33,1 [29,9; 37,0]	34,3 [31,6; 37,5]	32,7 [29,7; 36,7]	32,4 [28,3; 37,2]	3,1 [28,8; 34,0]	34,9 [30,8; 38,3]	30,9 [28,1; 34,8]	32,5 [29,1; 36,9]
<i>Röntgen-Thorax (n/n verfügbar, %)</i>								
COVID-19-typische Veränderung	493/763 (65%)	99/246 (40%)	220/314 (70%)	17/20 (85%)	57/71 (80%)	42/51 (82%)	32/34 (94%)	25/27 (93%)
zunehmende Veränderungen am Tag 3-14	159/376 (42%)	10/38 (26%)	58/157 (37%)	3/9 (33%)	23/59 (39%)	15/42 (36%)	23/32 (72%)	22/29 (76%)
<i>medikamentöse Behandlung</i>								
Antibiotika	298 (36%)	35 (12%)	109 (32%)	15 (68%)	41 (56%)	35 (63%)	34 (100%)	29 (100%)
Dexamethason	307 (37%)	31 (11%)	110 (33%)	17 (77%)	59 (81%)	42 (75%)	27 (79%)	21 (72%)
Remdesevir	45 (5%)	5 (2%)	22 (7%)	1 (5%)	12 (16%)	1 (2%)	2 (6%)	2 (7%)
andere*	11 (1%)	5 (2%)	2 (<1%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)	3 (9%)	0 (0%)
<i>klinischer Verlauf</i>								
Aufenthaltsdauer (Tage)	7 [3; 13]	3,0 [2; 6]	6,0 [4; 10]	17,0 [10; 24]	12 [9; 15]	13,5 [9; 22]	18 [13; 25]	31 [21; 43]
akutes Nierenversagen	106 (13%)	13 (5%)	27 (8%)	6 (27%)	11 (15%)	10 (18%)	21 (62%)	18 (62%)
Zeit von der Aufnahme bis zur Intubation (Tage)	–	–	–	–	–	–	6 [3; 10]	8 [3; 12]
Mortalität Tracheotomie	106 (13%)	1 (<1%)	34 (10%)	5 (23%)	8 (11%)	10 (18%)	25 (74%) 5 (15%)	23 (79%) 8 (28%)
COT = konventionelle Sauerstofftherapie, HFNC = high-flow Nas, CPAP = continuous positive airway pressure, NIV = nicht-invasive Beatmung, IMV = invasive mechanische Ventilation, ECMO = extrakorporale Membranoxygenierung, LTOT = Langzeit-Sauerstofftherapie, COPD = chronisch obstruktive Lungenerkrankung, OSA = obstruktive Schlafapnoe † = Depression, Angststörung, Schizophrenie/psychotische Erkrankung, Alkoholabhängigkeitssyndrom in abnehmender Reihenfolge der Häufigkeit ‡ = Demenz, Epilepsie, Parkinson-Krankheit, Multiple Sklerose in abnehmender Reihenfolge der Häufigkeit * = Januskinase (JAK) Inhibitor/Interleukin-6 (IL-6) antagonistische/neutralisierende Antikörper								

kologische Behandlung der Patienten in dieser Kohorte neben anderen objektiven Parametern wie Atemfrequenz und Sauerstoffsättigung teilweise auch auf der klinischen Beurteilung. Anhaltende Hypoxämie trotz kontinuierlicher Sauerstoffzufuhr sowie die drohende Atemermüdung mit Atemfrequenzen über 30 pro Minute sind Indikatoren für die Einführung einer CPAP bzw. NIV [16]. Diese Kombination aus CPAP-Sitzungen und Pausen mit der High-Flow-Nasenkanüle (HFNC) verbessert nachweislich den Komfort und hält die Atmungsmechanik stabil,

ohne die Vorteile des positiven Atemwegsdrucks (PAP) zu verringern [17]. Dies erklärt die relativ kleine Kohorte von Patienten, die HFNC als alleinige maximale Therapie erhielten (n=22).

Lungenveränderungen

Bei den Patienten, die invasiv beatmet wurden, war die Rate an vorliegenden COVID-19-typischen radiologischen Veränderungen bei Aufnahme ausgesprochen hoch. Dieses Merkmal wurde bereits in den ersten Kohortenstudien beschrieben [18] und



scheint weiterhin zu gelten. Unter der Voraussetzung, dass sich Patienten mit ähnlichen Symptomen zu einem ähnlichen Zeitpunkt beim Arzt vorstellen, deutet dies auf ein schnelles Fortschreiten der Krankheit mit früherem Lungenbefall bei Patienten mit einem schweren Verlauf hin.

Komorbiditäten

Die Ergebnisse dieser Arbeit spiegeln die bekannten Risikofaktoren für eine schlechtere Prognose bei stationären COVID-19-Patienten wider. Das Alter hat sich wiederholt als wichtigster Risikofaktor für eine schlechte Prognose erwiesen. Verstorbene hatten ein medianes Alter von 80 [70; 87] Jahren gegenüber 56 [43; 71] Jahren bei den Überlebenden. Mit jedem Lebensjahrzehnt steigt das Sterberisiko um 50% [10]. Auch das Vorhandensein von Komorbiditäten ist ein wichtiger Risikofaktor. Von den 106 Patienten, die starben, litten 103 bekanntermaßen an mindestens einer Begleiterkrankung. Bei den Überlebenden litten 357 von 729 Patienten an einer Komorbidität. Patienten ohne Komorbiditäten entwickeln mit geringerer Wahrscheinlichkeit einen schweren Verlauf; nur 55 Patienten ohne Komorbiditäten brauchten eine über die COT hinausgehende Therapie und nur 10 von diesen mussten intubiert werden.

Der direkte Vergleich der Überlebenden mit den Verstorbenen zeigte, dass die Verstorbenen signifikant häufiger an metabolischen Erkrankungen (Dyslipidämie, arterielle Hypertonie und Diabetes) sowie chronischen Herzerkrankungen und neurologischen Erkrankungen litten. Allerdings erwiesen sich diese Komorbiditäten bei der binären logistischen Regression nicht als relevante Faktoren für das Mortalitätsrisiko.

52% der Patienten mit neurologischen Erkrankungen litten an einer demenziellen Erkrankung (gefolgt von Parkinson, Epilepsie, Enzephalopathie, Multiple Sklerose). Neun von 11 Verstorbenen in dieser Gruppe zeigten eine demenzielle Erkrankung. Die hohe Sterblichkeitsrate spiegelt höchstwahrscheinlich die Entscheidung wider, die Behandlung aus ethischen Gründen nicht zu eskalieren.

Ein vorliegendes Asthma war in dieser Kohorte überwiegend mild ausgeprägt, die Hälfte der Patienten nahm keine Dauertherapie ein. Dies könnte eine mögliche Erklärung für die niedrige Mortalität in dieser Untergruppe darstellen.

Die Dyslipidämie wurde primär durch die Einnahme von cholesterinsenkenden Präparaten definiert und weist auf eine metabolische Erkrankung hin, die als möglicher Risikofaktor für das Versterben zu sehen ist. Das RKI berichtet von einer Studie aus dem Jahr 2013, in der insgesamt 56,6% der Männer und 60,5% der Frauen zwischen 18 und 79 Jahren erhöhte Serumgesamtcholesterinwerte über dem aktuell empfohlenen Grenzwert von 190 mg/dL aufwiesen [19]. Vor dem Hintergrund dieser Zahlen erscheint die hohe Prävalenz in unserer Studie plausibel. Die Betrachtung des BMI wäre in diesem Zusammenhang sicher aufschlussreich gewesen, war aber aufgrund von Datenlücken nicht sinnvoll möglich.

Karagiannidis et al. beschrieben über 10.000 hospitalisierte COVID-19-Fälle in Deutschland von Februar bis April 2020 [12]. Die häufigsten Begleiterkrankungen waren Bluthochdruck (5575 [56%] von 10.021), Diabetes (2791 [28%]), Herzrhythmusstörungen (2699 [27%]), Nierenversagen (2287 [23%]) und Herzinsuffizienz (1963 [20%]). Doppelt so viele Männer

► **Tab. 2** Analyse von Überlebenden im Vergleich zu Nichtüberlebenden. Kontinuierliche Variablen werden als Median mit Interquartilsbereich in eckigen Klammern angegeben, diskrete Variablen als absolute Zahl der Fälle. Die Prozentwerte stellen den Prozentsatz der Fälle innerhalb jeder Spalte dar, sofern nicht anders angegeben.

	Überlebende (n = 729)	Verstorbene (n = 106)	p
Anteil der Gesamtkohorte	87%	13%	–
Alter (Jahre)	56 [43; 71]	80 [70; 87]	<0,001
weiblich	340 (47%)	43 (41%)	0,241
Adipositas	281/698 (40%)	35/94 (37%)	0,574
<i>Raucherstatus</i>			
(Ex-)Raucher	212 (29%)	24 (23%)	0,169
nie	383 (53%)	32 (30%)	<0,001
unbekannt	134 (18%)	50 (47%)	<0,001
<i>Impfstatus</i>			
nicht bekannt	315 (43%)	44 (42%)	0,741
ungeimpft	358 (49%)	57 (54%)	0,369
1 Dosis	15 (2%)	2 (2%)	0,907
2 Dosen	36 (5%)	3 (3%)	0,337
3 Dosen	5 (1%)	0 (0%)	0,392
<i>Komorbiditäten</i>			
arterielle Hypertonie	358 (49%)	88 (83%)	<0,001
chronische Niereninsuffizienz	72 (10%)	14 (13%)	0,292
koronare Herzkrankheit	70 (10%)	24 (23%)	<0,001
Diabetes mellitus	137 (19%)	43 (41%)	<0,001
neurologische Erkrankung	31 (4%)	11 (10%)	0,007
psychiatrische Erkrankung	47 (6%)	8 (8%)	0,670
Asthma bronchiale	85 (12%)	2 (2%)	<0,001
Dauertherapie	44 (6%)	1 (1%)	
keine Therapie	41 (6%)	1 (1%)	
COPD	46 (6%)	13 (12%)	0,025
Lungenfibrose	7 (1%)	1 (1%)	0,987
Dyslipidämie	479 (66%)	89 (84%)	<0,001
<i>klinische Merkmale (n/n verfügbar, %)</i>			
BGA unter Raumluft	364/550 (66%)	18/82 (22%)	–
BGA mit > 2 L/min Sauerstoff	105/550 (19%)	57/82 (70%)	<0,001
BGA pO ₂ (mmHg)	65,4 [57,2; 76,2]	58,9 [49,6; 72,8]	<0,001
BGA pCO ₂ (mmHg)	33,2 [30,1; 36,9]	32,5 [28,8; 37,3]	0,975
Thorax-Röntgen-Veränderungen Tag 1	436/667 (65%)	58/98 (59%)	0,232
<i>klinischer Verlauf</i>			
akute Niereninsuffizienz	87 (12%)	19 (18%)	0,083
Krankenhausaufenthalt (Tage)	6 [3; 12]	12 [5; 21]	<0,001
ICU-Aufenthalt	121 (17%)	64 (60%)	<0,001

► **Tab. 2** (Fortsetzung)

	Überlebende (n = 729)	Verstorbene (n = 106)	p
<i>maximale nicht-pharmakologische Therapie</i>			
keine	283 (39 %)	1 (1 %)	<0,001
COT	303 (42 %)	34 (32 %)	0,063
HFNC	17 (2 %)	5 (5 %)	0,152
CPAP	65 (9 %)	8 (8 %)	0,641
NIV	46 (6 %)	10 (9 %)	0,230
IMV	9 (1 %)	25 (24 %)	<0,001
ECMO	6 (1 %)	23 (22 %)	<0,001

CPD = chronisch obstruktive Lungenerkrankung, BGA = Blutgasanalyse, COT = konventionelle Sauerstofftherapie, HFNC = High-Flow-Nasenkanüle, CPAP = continuous positive airway pressure, NIV = nicht-invasive Beatmung, IMV = invasive mechanische Ventilation, ECMO = extrakorporale Membranoxygenierung

► **Tab. 3** Binäres logistisches Regressionsmodell mit der Sterblichkeit als abhängige Variable, basierend auf der Untergruppe der Patienten, für die ein Ergebnis der Blutgasanalyse bei der Aufnahme vorlag (n = 632). Erklärte Varianz nach Nagelkerke's $R^2 = 42\%$.

Variable	Regressionskoeffizient	Standardfehler	Wald-Statistik	OR (95%-KI)	p
Alter	0,069	0,010	44,260	1,072 (1,050–1,094)	<0,001
männl. Geschlecht	0,444	0,291	2,323	1,559 (0,881–2,761)	0,127
Asthma bronchiale	-1,986	1,048	3,593	0,137 (0,018–1,070)	0,058
>2L/min O ₂ bei Aufnahme	1,939	0,283	46,907	6,950 (3,991–12,105)	<0,001
Konstante	-7,597	0,845	80,871	–	<0,001

OR = Odds Ratio (Chancenverhältnis), KI = Konfidenzintervall

► **Tab. 4** Binäres logistisches Regressionsmodell mit Mortalität als abhängiger Variable, basierend auf der gesamten Studienkohorte. Erklärte Varianz nach Nagelkerke's $R^2 = 32\%$.

Variable	Regressionskoeffizient	Standardfehler	Wald-Statistik	OR (95%-KI)	p
Alter	0,085	0,009	89,440	1,089 (1,070–1,108)	<0,001
männl. Geschlecht	0,657	0,240	7,456	1,928 (1,204–3,089)	0,006
Asthma bronchiale	-1,566	0,741	4,462	0,209 (0,049–0,893)	0,035
Konstante	-8,001	0,723	122,421	–	<0,001

OR = Odds Ratio (Chancenverhältnis), KI = Konfidenzintervall

wie Frauen wurden beatmet. Komorbiditäten waren in der Gruppe der beatmeten Patienten häufiger.

Das Alter ist nachweislich der wichtigste Faktor, der sich auf die Sterblichkeit auswirkt. Die In-Hospital-Mortalität bei beatmeten Patienten in der Arbeit von Karagiannidis et al. reichte von 28 % (117 von 422) bei Patienten im Alter von 18–59 Jahren bis zu 72 % (280 von 388) bei Patienten im Alter von 80 Jahren oder älter. Unsere intubierten Patienten hatten ein mittleres Alter von 74 Jahren, sodass die Sterblichkeit von 74 % (25 von 34) im erwarteten Bereich für Deutschland liegt.

Eine systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse ergab eine In-Hospital-Mortalität von 37,1 % bei Patienten, die ECMO-

Unterstützung für COVID-19 erhielten [20]. Eine Analyse von 768 ECMO-Patienten durch Karagiannidis et al. in Deutschland ergab eine ähnliche Sterblichkeit wie die untersuchte Kohorte von 73 % [21].

Der Impfstatus und die pharmakologische Behandlung spielten keine relevante Rolle (da wenig Patienten zu der Zeit geimpft waren, entweder weil der Impfstoff noch nicht da war oder Patienten nicht berechtigt waren), COVID-19-spezifische Medikamente wurden zentral beschränkt und von Fall zu Fall strikt nach nationalen Leitlinien eingesetzt, was den minimalen Einsatz erklärt.

Limitation

Der retrospektive Charakter der Studie und das monozentrische Design lassen eine Übertragbarkeit der Ergebnisse, insbesondere bei globaler Betrachtung, nur eingeschränkt zu. Andererseits besteht ein Vorteil der hier durchgeführten händischen, medizinischen Überprüfung der Patientenakten gegenüber der Analyse von Datensätzen, die bspw. von Gesundheitsdienstleistern zur Verfügung gestellt werden, wie sie in der groß angelegten Studie von Karagiannidis et al. verwendet wurden, in der Möglichkeit, die klinischen Entscheidungen von Ärzten im Umfeld eines deutschen Krankenhauses besser zu verstehen. Eine Analyse jener Merkmale, die sich auf die Wahrscheinlichkeit einer intensivmedizinischen Behandlung und einer Intubation auswirkten, war nicht möglich, da dies in hohem Maße von teilweise bestehenden Patientenverfügungen zur Ablehnung solcher Therapiemaßnahmen beeinflusst wurde.

Das Fehlen eines signifikanten Zusammenhangs zwischen einigen chronischen Erkrankungen und der Mortalität ist wahrscheinlich multifaktoriell bedingt. Neben der relativ kleinen Stichprobengröße ist davon auszugehen, dass – bedingt durch den retrospektiven Charakter der Analyse – bestimmte Diagnosen nicht in den klinischen Aufzeichnungen festgehalten wurden. Darüber hinaus stellt das breite Spektrum der Krankheitschwere (von COVID-19) innerhalb der Kohorte eine Schwierigkeit bei der Bewertung des Einflusses jeder einzelnen Komorbidität auf das Gesamtergebnis dar.

Wir erkennen an, dass die nicht-pharmakologische Behandlung von COVID-19-Patienten in unserem Zentrum nicht einem strengen Protokoll folgt, sondern sich im Laufe der Zeit entwickelt hat, wobei nationale Leitlinien als Grundlage dienen. Darüber hinaus wurden COVID-19-Patienten in unserem Zentrum durch die gesamte Pandemie auf der Grundlage von Einzelfallentscheidungen behandelt und nicht durch die pauschale Anwendung eines Algorithmus.

Schlussfolgerung

Diese Studie über die Behandlung von COVID-19 im Krankenhaus bietet einen Einblick in einen patientenzentrierten Ansatz, der möglicherweise die klinische Versorgung von COVID-19-Patienten in anderen deutschen Krankenhäusern widerspiegelt. Die Studie unterstreicht den zusätzlichen Wert der anfänglichen klinischen Beurteilung und der Befunde des Arztes bei der Behandlung von COVID-19, neben der Berücksichtigung der Faktoren, von denen bereits bekannt ist, dass sie einen schlechteren klinischen Verlauf der Krankheit vorhersagen.

Funding

VitalAire

Interessenkonflikt

Die Autorinnen/Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- [1] Zhou F, Yu T, Du R et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020; 395: 1054–1062 doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3
- [2] Wu C, Chen X, Cai Y et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* 2020; 180: 934 doi:10.1001/jamainternmed.2020.0994
- [3] Zhang J, Dong X, Liu G et al. Risk and Protective Factors for COVID-19 Morbidity, Severity, and Mortality. *Clinic Rev Allergy Immunol* 2022; 64: 90–107 doi:10.1007/s12016-022-08921-5
- [4] Gallo Marin B, Aghagholi G, Lavine K et al. Predictors of COVID-19 severity: A literature review. *Rev Med Virol* 2021; 31: 1–10 doi:10.1002/rmv.2146
- [5] Shang Y, Liu T, Wei Y et al. Scoring systems for predicting mortality for severe patients with COVID-19. *eClinicalMedicine* 2020; 24: 100426 doi:10.1016/j.eclinm.2020.100426
- [6] Huang Y, Tan C, Wu J et al. Impact of coronavirus disease 2019 on pulmonary function in early convalescence phase. *Respir Res* 2020; 21: 163 doi:10.1186/s12931-020-01429-6
- [7] Du R-H, Liang L-R, Yang C-Q et al. Predictors of mortality for patients with COVID-19 pneumonia caused by SARS-CoV-2: a prospective cohort study. *Eur Respir J* 2020; 55: 2000524 doi:10.1183/13993003.00524-2020
- [8] Mobeireek A, ALSaleh S, Ezzat L et al. Risk factors for intensive care admission in patients with COVID-19 pneumonia: A retrospective study. *J Infect Public Health* 2023; 16: 1230–1235 doi:10.1016/j.jiph.2023.05.027
- [9] Baranova A, Cao H, Teng S et al. A phenome-wide investigation of risk factors for severe COVID-19. *J Med Virol* 2023; 95: e28264 doi:10.1002/jmv.28264
- [10] Kartsonaki C, Baillie JK, Barrio NG et al. Characteristics and outcomes of an international cohort of 600 000 hospitalized patients with COVID-19. *Int J Epidemiol* 2023; 52: 355–376 doi:10.1093/ije/dyad012
- [11] Elliott J, Bodinier B, Whitaker M et al. COVID-19 mortality in the UK Biobank cohort: revisiting and evaluating risk factors. *Eur J Epidemiol* 2021; 36: 299–309 doi:10.1007/s10654-021-00722-y
- [12] Pfeifer M, Ewig S, Voshaar T et al. Positionspapier zur praktischen Umsetzung der apparativen Differenzialtherapie der akuten respiratorischen Insuffizienz bei COVID-19: Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V. (DGP). *Pneumologie* 2020; 74: 337–357 doi:10.1055/a-1157-9976
- [13] Brücker W, Mahabadi AA, Hüschen A et al. Clinical characteristics and determinants of mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients on an intensive care unit – a retrospective explorative 1-year all-comers study. *J Thorac Dis* 2022; 14: 1319–1331 doi:10.21037/jtd-21-1713
- [14] Matthes S, Holl J, Randerath J et al. Analysis of an Individualised Stepwise Approach to Non-Pharmacological Therapy in COVID-19. *Respiration* 2023; 102: 833–842 doi:10.1159/000533522
- [15] Berufsordnung für die nordrheinischen Ärztinnen und Ärzte. 2019
- [16] Broadhurst AGB, Botha C, Calligaro G et al. The optimal management of the patient with COVID-19 pneumonia: HFNC, NIV/CPAP or mechanical ventilation? *Afr J Thoracic Crit Care Med* 2022; 28: 119–128 doi:10.7196/AJTCCM.2022.v28i3.241
- [17] Teran-Tinedo JR, Gonzalez-Rubio J, Najera A et al. Effect of the Early Combination of Continuous Positive Airway Pressure and High-Flow Nasal Cannula on Mortality and Intubation Rates in Patients With

- COVID-19 and Acute Respiratory Distress Syndrome. The DUOCOVID Study. *Archivos de Bronconeumología* 2023; 59: 288–294 doi:10.1016/j.arbres.2023.01.009
- [18] Bhatraju PK, Ghassemieh BJ, Nichols M et al. Covid-19 in Critically Ill Patients in the Seattle Region — Case Series. *N Engl J Med* 2020; 382: 2012–2022 doi:10.1056/NEJMoa2004500
- [19] Scheidt-Nave C, Du Y, Knopf H et al. Verbreitung von Fettstoffwechselstörungen bei Erwachsenen in Deutschland: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsbl* 2013; 56: 661–667 doi:10.1007/s00103-013-1670-0
- [20] Ramanathan K, Shekar K, Ling RR et al. Extracorporeal membrane oxygenation for COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2021; 25: 211
- [21] Karagiannidis C, Strassmann S, Merten M et al. High In-Hospital Mortality Rate in Patients with COVID-19 Receiving Extracorporeal Membrane Oxygenation in Germany: A Critical Analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2021; 204: 991–994

5. Diskussion

Während des Untersuchungszeitraumes März 2020 bis Dezember 2021 standen begrenzte Therapieoptionen für die Bekämpfung einer SARS-CoV-2 Infektion zur Verfügung. Erprobte Behandlungsmöglichkeiten entwickelten sich und beruhten vor allem auf klinischen Erfahrungen ohne direkte Evidenz. Höchste Priorität hatte die Infektionsprävention und -kontrolle. Der weltweite Fokus lag auf der Entwicklung eines geeigneten Impfstoffes. Pharmakologische Möglichkeiten waren auf dem Vormarsch aber noch nicht ausreichend untersucht, sodass sie eher eine nützliche Ergänzung darboten⁴³.

Der Schwerpunkt der Behandlung lag auf der nicht-pharmakologischen Therapie. Zu Beginn der Pandemie aber auch im weiteren Verlauf wurde unter anderem der Zeitraum der Intubation bei stationären COVID-19 Patienten mit (beginnender) respiratorischer Insuffizienz kontrovers diskutiert. Die Entscheidung, eine endotracheale Intubation durchzuführen und damit eine invasive mechanische Beatmung einzuleiten, war nicht standardisiert. Die Debatte entfachte sich vor dem Hintergrund, dass aufgrund der Neuartigkeit des Virus vor allem zu Beginn der Pandemie nur wenige wissenschaftliche Erkenntnisse bezüglich der Behandlung schwer erkrankter Patienten zur Verfügung standen. Die Entscheidungen über die Auswahl der geeigneten Therapie für jeden einzelnen COVID-19 Patienten sowie darüber, wann die Therapie eskaliert werden sollte, basierten weitgehend auf klinischen Erfahrungen, Expertenmeinungen und der Literatur aus der Zeit vor COVID-19. Insbesondere der optimale Zeitpunkt der Intubation und der invasiven mechanischen Beatmung blieb eine wichtige, jedoch nur unzureichend beantwortete Frage für Kliniker⁴⁴. Ob, und wenn ja, wann genau ein Patient intubiert werden sollte, war völlig unklar. Dies hatte vor allem zu tun mit Orten wie Italien, New York, China etc., also jenen Hotspots, in denen viele Patienten in kurzer Zeit einen schweren Verlauf erlitten und häufig in kurzer Zeit verstarben. Diese Debatte hat sich weitergetragen in die Pneumologie. Dieses Zentrum verfolgte eine Strategie, die sich anhand klinischer Aspekte orientierte. Die Patienten wurden frühzeitig auf die Überwachungsstation (Inter Mediate Care (IMC) oder Intensivstation) aufgenommen. Nach Ermessen des Arztes wurde die Gabe von Sauerstoff, HFNC, CPAP oder NIV eingeleitet im Gegensatz zur generellen Entscheidung einer Frühintubation oder eines generellen Verzichts.

Internationale Studien haben große Datenbanken untersucht, um Zusammenhänge zwischen dem Einsatz verschiedener nicht-pharmakologischer Therapiemodalitäten und Krankenhausmortalitätsraten bei COVID-19 Patienten zu finden. Vor allem die Debatte über den optimalen Intubationszeitpunkt beim Einsatz einer invasiv-mechanischen Beatmung wurde in der Pneumologie weiterhin kontrovers diskutiert – auch über COVID-19 hinaus bzw. mit Blick auf ähnliche zukünftige Ereignisse. Besonders zu Beginn der Pandemie forderten einige Experten zur frühzeitigen Intubation auf⁴⁵. Dem gegenüber stand die stufenartige Eskalation nicht-invasiver Therapiemodalitäten. Definitionsgemäß fand die Frühintubation

unter 24 Stunden nach der Aufnahme auf die Intensivstation statt, die Spätintubation entsprechend nach 24 Stunden. Die Studienlage im Hinblick auf die Auswirkungen nicht-invasiver Beatmungsstrategien auf die Intubation und/oder Mortalität war nicht einheitlich. Teilweise gab es Daten über einen restriktiven, schrittweisen Ansatz, wie er in dieser Klinik praktiziert wurde. Nach bestem Wissen der Autoren ist dies die aktuellste und umfangreichste Untersuchung zu diesem Thema. In dieser großen Kohortenstudie wurde die Wirksamkeit des individuellen, schrittweisen Einsatzes verschiedener Therapiemodalitäten während der Pandemie untersucht sowie die Zusammenhänge zwischen der Entwicklung der Therapie und dem Überleben der Patienten – insbesondere während der ersten und zweiten Wellen. Mithilfe dieser Strategie konnte, in Übereinstimmung mit den nationalen Leitlinien, eine patientenzentrierte Behandlung ermöglicht werden.

5.1. Apparative Therapien

Die maximale Therapie des größten Anteils der Patienten war Sauerstoff (COT oder HFNC), während ein Viertel entweder mit nicht-invasiver, invasiv-mechanischer Beatmung (IMV), Druckunterstützung (CPAP, NIV oder IMV) oder zusätzlicher ECMO behandelt wurde. Beim Vergleich der beiden Patientengruppen zeigte sich, dass die Patienten in der HFNC- und IMV-Gruppe älter waren (durchschnittlich 81 bzw. 74 Jahre). Die intubierten Patienten, die zusätzlich eine ECMO erhielten, waren mit einem Durchschnittsalter von 57 Jahren jünger [52; 65]. Die Therapien wurden im Rahmen verschiedener Verlaufsvarianten stufenweise gesteigert. Die individuellen Therapieeskalationspfade der untersuchten Patienten waren unterschiedlich. Manche Patienten durchliefen den vollständigen „Algorithmus“. Manche Patienten übersprangen eine oder mehrere Therapiemodalitäten. Nur wenige Patienten übergangen die reine Sauerstofftherapie und wurden sofort mit HFNC, CPAP oder NIV versorgt. Die niederschweligen Therapien nahmen den größten Raum ein mit Sauerstoff als Basistherapie. Die meisten Patienten konnten so versorgt werden und nur in wenigen Fällen musste die Therapie eskaliert werden. Je höher die Eskalationsstufe, desto mehr Patienten sind gestorben. Die Mortalitätsraten waren deutlich höher bei der letzten Eskalationsstufe, was für einen schweren Verlauf sprach. Invasive Therapieformen konnten in den meisten Fällen vermieden werden. Über den betrachteten Zeitraum ergaben sich keine ausgeprägten oder andauernden Veränderungen. Die zeitliche Entwicklung der apparativen Maximaltherapie zeigte ein weitgehend stabiles Vorgehen bei der stationären COVID-19 Behandlung. Mit der verfolgten Strategie konnte die Mehrheit der Patienten ohne den Einsatz einer invasiven Beatmung oder ECMO behandelt werden. In Übereinstimmung mit den nationalen Leitlinien gab es weder einen Vorstoß für eine frühe noch für eine verzögerte Intubation. Zu keinem Zeitpunkt wurde aufgrund von mangelnden Ressourcen eine Entscheidung gegen eine Eskalation der Therapie getroffen. Nach dem internen Versorgungsstandard dieser Klinik

wurden 11 % der 551 Patienten, die mindestens eine Sauerstofftherapie benötigten, mit und 89 % ohne die Notwendigkeit einer invasiven Beatmung oder ECMO behandelt.

5.1.1. Keine Therapie

In der vorliegenden Untersuchung erhielt die zweitgrößte Patientengruppe der Gesamtkohorte keine apparative Therapie. Die durchschnittliche Krankenhausverweildauer dieser 284 Patienten betrug 3 Tage, was vermuten lässt, dass es sich hierbei um einen milden Verlauf handelte und eine Therapie nicht erforderlich war. 51 dieser 284 Patienten waren a- oder oligosymptomatisch und mussten zur Verlaufsbeobachtung, Palliation oder zu Quarantänезwecken aus Privathaushalten oder Pflegeheimen aufgenommen werden. In der Literatur wurden der Einsatz von hygienischen Maßnahmen und die Vermeidung großer Menschenmassen als die wichtigsten Maßnahmen gegen die Ausbreitung der Infektion beschrieben ⁴³. Gerade in Einrichtungen, in denen viele Menschen aus unterschiedlichen Haushalten aufeinandertrafen, war die Ansteckungs- und Ausbreitungsgefahr besonders hoch. Auch Pflegeheime boten gefährliche Hotspots für die Ausbreitung. Allen voran waren hochbetagte Menschen sowie Patienten mit Komorbiditäten am stärksten gefährdet. Um diese zu schützen und die Krankenhausaufnahmen möglichst gering zu halten, wurden Eindämmungsstrategien eingeführt. Angesichts der hohen Übertragbarkeit via Tröpfcheninfektion stellte dies eine große Herausforderung dar. Um die Ausbreitung besonders von asymptomatischen Infizierten zu verhindern, boten Isolationsmaßnahmen durch Quarantäne die wichtigsten Maßnahmen, die nachweislich Mortalität und Aufnahme auf die Intensivstation verhinderten ^{43,46}.

58 der 488 Patienten starben, bei denen die Behandlung nicht über eine Sauerstoffgabe und/oder NIV-Therapie hinaus eskaliert wurde. Das mittlere Alter dieser Patienten betrug 85 Jahre [82; 90]. Grund für die Unterlassung der Therapieeskalation waren sowohl mangelnde Erfolgsaussichten der mechanischen Beatmung sowie anderer invasiver, intensivmedizinischer Maßnahmen als auch der Patientenwunsch. Die verstorbenen Patienten in dieser Gruppe waren größtenteils hochbetagt. Bezüglich des Alters waren die Literaturangaben eindeutig. Vor allem ältere Patienten hatten ein erhöhtes Risiko zu erkranken. Ältere Menschen waren in der Regel gekennzeichnet durch eine erhöhte Anzahl an Komorbiditäten und ein vergleichsweise geschwächtes Immunsystem. Verschiedene Arbeiten zeigten, dass das hohe Alter mit einem schweren Verlauf und erhöhten Mortalitätsrisiko einhergehen konnte ⁴⁷.

5.1.2. HFNC-Sauerstofftherapie

Die Literaturangaben bezüglich der HFNC-Therapie waren seit Beginn der Pandemie nicht immer einheitlich. Vor allem während der ersten Welle gab es aufgrund der möglichen Infektionsübertragung auf medizinisches Personal Bedenken hinsichtlich des Einsatzes. Auch

mangels ausreichender wissenschaftlicher Belege war die Verwendung der HFNC-Therapie gegenüber der COT umstritten ⁴⁸. Crimi et al. untersuchten die Effekte der HFNC-Therapie gegenüber der konventioneller Sauerstofftherapie. Sie schlussfolgerten, dass der Einsatz von HFNC verglichen zur Standard-Sauerstoffgabe eine Eskalation der Atemunterstützung bei hospitalisierten COVID-19 Patienten mit milder Hypoxie nicht signifikant verringerte ³⁵. García-Pereña et al. konnten im weiteren Pandemieverlauf zeigen, dass die HFNC mit einer geringeren Rate an Intubationen, Mortalität und Krankenhausaufenthalten einherging ^{49,50}. In diesem Zentrum erhielten im untersuchten Zeitraum 144 Patienten zu einem bestimmten Zeitpunkt eine HFNC-Sauerstofftherapie. Bei einem Großteil dieser Patienten wurde die Behandlung im Verlauf auf CPAP oder NIV weiter eskaliert. Sieben Patienten dieser Gruppe wurden direkt intubiert und invasiv beatmet. Bei 22 Patienten ging die Behandlung nicht über HFNC hinaus. Der Großteil dieser Patienten konnten auf der Normalstation behandelt werden. Das Durchschnittsalter in dieser Gruppe betrug 80 Jahre. Die HFNC ging mit einer besseren Therapieverträglichkeit und einem höheren Patientenkomfort verglichen zur Behandlung mittels NIV sowie einer besseren Behandlung verglichen zur COT bei älteren Patienten und jenen mit einem Do Not Intubate (DNI)-Status einher. Die Behandlung mittels HFNC stellte demnach einen unverzichtbaren Baustein im Therapiealgorithmus bei der Behandlung von COVID-19 dar.

5.1.3. CPAP

Auch bezüglich der Wirksamkeit von Therapieinterventionen mit kontinuierlichem positivem Atemwegsdruck (CPAP) ließ sich umfangreiche, teils widersprüchliche Literatur finden. Während einige Arbeiten über positive Ergebnisse beim Einsatz von CPAP berichteten, stellten andere fest, dass deren Einsatz mit höherer Mortalität oder nicht mit verbesserten Überlebenschancen verbunden war ⁵¹. Auch wenn CPAP eine potenziell attraktive Behandlungsoption darstellte, wurden Bedenken geäußert, dass die endotracheale Intubation nur hinausgezögert würde. Zudem wurde befürchtet, dass die Erzeugung großer Tidalvolumen den Progress von Lungenschäden weiter förderte ⁸. Perkins et al. zeigten, dass CPAP verglichen zur konventionellen Sauerstofftherapie signifikant zu verringerten Intubations- und Mortalitätsraten bei COVID-19 Patienten mit respiratorischer Insuffizienz innerhalb von 30 Tagen führte ⁸. Bereits vor der COVID-19 Pandemie erhielt der Einsatz von CPAP großen Zuspruch. Vor allem bei obstruktiven Lungenerkrankungen wie beispielweise COPD oder auch dem kardialen Lungenödem war ihr Nutzen von großer Bedeutung ⁴⁴. Während der Pandemie hat das Fehlen von randomisierten Studien den Einsatz sämtlicher Therapieoptionen, darunter auch CPAP, zu Abweichungen in internationalen Leitlinien sowie der klinischen Praxis geführt. Broadhurst et al. nahmen dies zum Anlass, um die klinische Entscheidungsfindung hinsichtlich bewährter Beatmungsverfahren bei schwer erkrankten COVID-19 Patienten zu erleichtern. Sie postulierten, dass CPAP ein großes Potenzial bot, um eine Intubation und in dem

Zusammenhang Morbidität und Mortalität zu verhindern. Der Einsatz einer CPAP-Therapie sollte anhand klinischer Parameter entschieden werden. Ähnlich wie bei der HFNC waren eine anhaltende Hypoxämie (Sauerstoffsättigung unter 94 %) während einer kontinuierlichen Sauerstoffzufuhr von 10 bis 15 Litern pro Minute sowie das drohende respiratorische Versagen mit Atemfrequenzen über 30 pro Minute Indikatoren für die Einführung einer CPAP-Behandlung ⁴⁴. Dies stand im Einklang mit dem Vorgehen in dieser Klinik. Die Hälfte der Patienten in der Untersuchung, die CPAP benötigten, wurden auf die IMC oder Intensivstation aufgenommen.

5.1.4. NIV

Die überwiegende Mehrheit der NIV-Patienten wurden ebenfalls auf die IMC oder die Intensivstation verlegt. Bei den mit CPAP oder NIV-behandelten Patienten ließ sich ein Zusammenhang zwischen Erkrankungsschwere und Therapieintensität nachweisen. Die Patienten, die eine Beatmungsunterstützung benötigten, waren bei ihrer Ankunft kränker. Sie wiesen eine deutlich höhere Hypoxämie auf und benötigten höhere Mengen an zusätzlicher Sauerstoffunterstützung. Bei der Klinikaufnahme standen, bis auf wenige Ausnahmen, Röntgenbefunde des Brustkorbs zur Verfügung, was auf einen schweren Krankheitsverlauf hindeutete. Zudem schienen sie mehr komorbide Erkrankungen zu haben. Etwa 50 % der mit NIV behandelten Patienten benötigten schließlich eine Intubation.

Gerade zu Beginn der Pandemie war der Einsatz der NIV bei der Behandlung des Atemversagens im Rahmen eines ARDS umstritten. Bevorzugte Strategie war eine frühe Intubation gegenüber dem Einsatz einer NIV. Ausschlaggebend hierfür war die Gefahr der aerosolen Kontamination. Nichtsdestotrotz zeigten verschiedene Arbeiten im weiteren Verlauf der Pandemie geringere Mortalitätsraten bei der Verwendung von NIV und auch der HFNC als bei der Intubation ^{52 53}. Nicht-invasive Beatmungsformen wurden daher bei COVID-19 zunehmend eingesetzt, sowohl als Überbrückung zur Intubation als auch als endgültige Behandlung. Vor dem Hintergrund begrenzter Ressourcen spielten nicht-invasive Behandlungsoptionen vor allem in ärmeren Ländern, die ebenso wie moderne Industriestaaten von COVID-19 überrannt wurden, eine wichtige Rolle. Thomas et al. beschrieben in ihrer Arbeit, dass insbesondere Länder wie beispielsweise der Irak immens unter COVID-19 litten und daher NIV die vorherrschende Behandlungsmethode war ⁵⁴. Eine 2022 veröffentlichte Arbeit über die Auswirkungen nicht-invasiver Beatmungsstrategien auf die Intubation konnte ebenfalls einen positiven Effekt nachweisen. Hier konnte eine anfängliche CPAP-Therapie das Risiko einer endotrachealen Intubation verglichen zur konventionellen Sauerstofftherapie deutlich reduzieren ⁸. Einheitliche Angaben bezüglich Erkrankungsschwere und Therapieintensität bei CPAP oder NIV fanden sich auch in der Literatur wieder. Eine zu Beginn dieses Jahres veröffentlichte Arbeit bewertete rückblickend die initialen Beatmungsmethoden zu Beginn der Pandemie. Die zweite Welle der COVID-19-Pandemie führte zu einem

plötzlichen Anstieg der Zahl schwerkranker Patienten, die auf die Intensivstation eingeliefert wurden. Die Leitlinien zur Atemunterstützung waren zu dieser frühen Phase unklar. Spätere Berichte zeigten jedoch, dass die Sterblichkeit bei der nicht-invasiven Beatmung geringer war als bei der Intubation. Die Arbeit schlussfolgerte, dass in einem ressourcenbeschränkten Umfeld der Einsatz von NIV mit einer höheren Überlebensrate bei COVID-19 Patienten verbunden war. Die Prognose von Patienten, die früh oder nach einer NIV intubiert wurden, war dieselbe, allerdings mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko⁵³.

5.1.5. IMV mit oder ohne ECMO

Der Großteil der Patienten, die im Rahmen einer COVID-19 Infektion invasiv beatmet werden mussten und eine ECMO erhielt, starb. In dieser Untersuchung starben 48 der 63 Patienten (74%), die eine Therapie mit IMV und ECMO erhielten. Die Patienten, die in dieser Kohorte mit einer ECMO behandelt wurden, waren jünger als diejenigen, die mechanisch beatmet wurden, aber keine ECMO erhielten (57 vs. 74 Jahre alt). Dies stand repräsentativ für den Auswahlprozess bei dieser Therapie.

Patienten, bei denen nicht-invasive Beatmungsoptionen versagt haben, und bei denen eine Intubation unabdingbar war, hatten ein deutlich erhöhtes Mortalitätsrisiko⁵⁵. Die Literaturangaben waren hierfür eindeutig. Eine im Januar 2021 veröffentlichte Arbeit beschrieb Mortalitätsraten von fast 50 %. Die Letalitätsraten zeigten, dass fast die Hälfte der Patienten, die invasiv beatmet wurden, starben. Vor allem ältere Patienten waren betroffen⁵⁶. In diesem Zentrum mussten von 551 Patienten, die anfangs mit COT behandelt wurden, 12,3 % intubiert werden. Insgesamt mussten 183 Patienten auf der Intensivstation behandelt werden, 106 (13 %) verstarben. Von den 68 Patienten, die IMV/ECMO erhielten, starben 48 (74 %).

Literaturangaben bezüglich des Intubationszeitpunktes waren vor allem zu Beginn der Pandemie sehr variabel. Es gab Arbeiten, die über Vorteile einer frühen Intubation berichteten, und andere mit gegenteiligen Ergebnissen⁴¹. Den optimalen Zeitpunkt für die Einleitung einer mechanischen Beatmung bei Patienten mit akutem Atemnotsyndrom aufgrund von COVID-19 zu finden, war lange Zeit schwierig⁵⁷. Die Vorteile der Vermeidung einer Intubation mussten gegenüber dem Risiko eines Versagens nicht-invasiver Maßnahmen gut abgewogen werden⁵⁸⁴⁴. In der Debatte stand eine verspätete Intubation mit einer patient self-inflicted lung injury (P-SILI) einer frühen Intubation mit einer ventilator-associated lung injury (VALI), bzw. beatmungsassoziierten Lungenschäden gegenüber. Zu Beginn der Pandemie wurde die Intubation für hypoxämische Patienten empfohlen, die einen Sauerstoffbedarf von mehr als 6 Litern pro Minute hatten^{45,59}. Man hatte große Bedenken hinsichtlich des raschen Fortschreitens des Atemversagens und empfahl initial auf nicht-invasive Maßnahmen zugunsten der invasiven Ventilation zu verzichten⁵⁷. Obwohl viele Studien die frühe Intubation gegenüber einer späteren invasiven Beatmung befürworteten, hielten andere Meinungen dagegen, dass eine frühzeitige Intubation sich negativ auf den Krankheitsverlauf auswirken

konnte⁶⁰. Das Narrativ der frühen Intubation wurde zunehmend in Frage gestellt und immer mehr Studien wiesen auf den sicheren Einsatz nicht-invasiver Verfahren hin⁶¹. Manche Positionen legten nahe, dass eine frühzeitige invasive Beatmung einen schweren COVID-Verlauf eher fördern konnte. Tobin et al. mahnten zu Beginn der Pandemie vor einer zu frühen Intubation und warnten vor beatmungsbedingten Lungenschäden⁶². Auch Rola et al. zweifelten bereits Mitte 2020, ob die Vorteile einer frühzeitigen Intubation überwogen. Sie gingen auf die Komplikationen ein, die bei einer invasiven Beatmung nicht vernachlässigt werden durften, und diskutierten, ob eine Verzögerung der Intubation gegenüber nicht-invasiven Maßnahmen mehr Vorteile bringen würde. Sie bezogen sich vor allem auf Patienten, bei denen die Schwere der Hypoxie nicht mit den klinischen Beschwerden übereinstimmten. Der Begriff „happy hypoxic“ beschrieb jene Patienten, die sich mit einer Sauerstoffsättigung teilweise unter 80 % klinisch weitestgehend unauffällig, d.h. nicht gestresst oder tachykard, präsentierten⁶³. Andererseits häuften sich Hinweise, dass eine verzögerte Intubation ebenfalls mit erhöhter Mortalität verbunden war. Wenn sowohl eine zu frühe als auch eine zu späte Intubation mit erhöhter Mortalität verbunden war, stellte sich die Fragen nach dem optimalen Zeitpunkt für die Etablierung einer invasiven Beatmung⁵⁷. In der aktuellen S3-Leitlinie „Empfehlungen zur Therapie von Patienten mit COVID-19“ hat sich die Bestimmung des Ausmaßes der Oxygenierungsstörung anhand des Horovitz-Quotienten etabliert. Ab einem Horovitz-Quotienten unter 100 mmHg war die Intubation indiziert⁶⁴. Eine aktuelle Arbeit mit den Ergebnissen einer großen Kohortenstudie aus dem Jahr 2023 stellte ein erhöhtes Sterberisiko bei Patienten fest, bei denen die Intubation nach 24 Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation verzögert durchgeführt wurde, verglichen zu jenen Patienten, die früher als 24 Stunden intubiert worden sind. Ebenso ließ sich sowohl ein Anstieg der Sterblichkeit auf der Intensivstation als auch der 90-Tage-Mortalität, der Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation und der Beatmungsdauer bei diesen Patienten verzeichnen⁴¹.

In diesem Zentrum verstarb die Mehrheit der Patienten an ECMO oder mechanischer Beatmung. Das Fortschreiten der Erkrankung konnte durch den Einsatz einer ECMO oder mechanischen Beatmung nicht gestoppt werden. Sie bot jedoch eine Möglichkeit, um Zeit für die Genesung kritisch kranker Patienten zu gewinnen. Dies gelang bei einem Viertel der Patienten, deren Versterben ohne Therapieeskalation zu erwarten gewesen wäre. In einer Arbeit von 2023 zeigten Escribano-Santana et al., dass die Sterblichkeit durch COVID-19 bei invasiv-beatmeten Patienten höher war, verglichen zu Patienten mit ECMO-Therapie. Sie schlussfolgerten, dass der alleinige Einsatz von IMV bei der Behandlung von Patienten mit mittelschwerem bis schwerem ARDS aufgrund von COVID-19 die Mortalität im Vergleich zu vor der Pandemie veröffentlichten Studien nicht im erwarteten Ausmaß sank. Die Verwendung adjuvanter Techniken, wie beispielsweise die Bauchlagerung, verbesserten die Blutgasparameter und reduzierten die Sterblichkeitsraten. Die frühzeitige Implementation

einer ECMO-Therapie schien die Überlebensrate zu verbessern. Der ideale Zeitpunkt sei diesbezüglich weiterhin schwierig gewesen ⁶⁵. Einige Zentren erhielten ähnliche ECMO-Überlebensraten bei COVID-19 im Vergleich zu ECMO bei bakterieller Lungenentzündung und Influenza ⁶⁶. Eine Metaanalyse ergab eine Krankenhaussterblichkeit von 37,1 % bei Patienten, die eine ECMO-Unterstützung für COVID-19 erhielten ⁶⁷. Eine deutlich höhere Mortalitätsrate (73 %) ergab eine Analyse von 768 ECMO-Patienten von Karagiannidis et al. in Deutschland. Diese Zahl deckte sich mit dem Ergebnis unserer Kohorte. Die Autoren stellten die Hypothese auf, dass die hohe Sterblichkeit in Deutschland auf den möglicherweise weniger restriktiven Einsatz einer ECMO aufgrund der Ressourcenvielfalt zurückzuführen war ⁶⁸.

5.2. Prognostische Faktoren

Seit dem ersten Coronafall 2019 haben weltweite Bemühungen zur Eindämmung von COVID-19 beigetragen. Auch wenn die Inzidenz für schwere Verläufe einen deutlichen Rückgang zeigte, stellen neue Virusmutationen weitere Bedrohungen dar. Das klinische Erscheinungsbild von COVID-19 war sehr vielfältig und sein schnelles Fortschreiten stellte die Prognose und Klassifizierung im klinischen Umfeld vor Herausforderungen ²⁹. Es gab eine Fülle von Literatur, die sich mit Risikofaktoren von COVID-19 Patienten auseinandersetzten. Regionale und nationale Unterschiede in der Patientenversorgung erforderten die Analyse verlässlicher Prognosefaktoren, um Behandlungspläne einzuleiten und eine adäquate Patientenversorgung zu gewährleisten. Ein einfaches Prognoseinstrument war notwendig, um Patienten mit erhöhtem Sterberisiko schnell identifizieren zu können ²⁹. Die klinische Entscheidungsfindung am Krankenbett beruhte teilweise auf Übersichtsarbeiten und Studien von geringer Qualität. Eine rechtzeitige Prognose ermöglichte eine effiziente Therapie und ein effektives Patientenmanagement. Ein weiteres wichtiges Ziel dieser Arbeit war es, Patientenmerkmale zu identifizieren, die als praktischer Wegweiser für den behandelnden Arzt bei der unmittelbaren Versorgung und klinischen Einschätzung von stationären COVID-19 Patienten im Alltag dienen. Durch die Verwendung klinischer Basisfaktoren sollte das Mortalitätsrisiko beurteilt und die Patientenversorgung erleichtert werden. In dieser Analyse wurden die Patienten in eine Überlebens- und in eine Versterbensgruppe eingeteilt. Wesentliche Risikofaktoren wurden identifiziert, die einen unabhängigen prädiktiven Wert für die Mortalität bei COVID-19 Patienten zeigten.

5.2.1. Hypoxämie

Die Luftnot stellte bei COVID-19 Patienten einen Prädiktor für eine stationäre Aufnahme dar, die Sauerstoffsättigung ein Prädiktor für die Mortalität ⁶⁹. Patienten mit einem ausgeprägtem Sauerstoffdefizit hatten ein höheres Risiko für einen schweren Verlauf. Verstorbene waren bei der Klinikaufnahme deutlich hypoxämischer (basierend auf der Blutgasanalyse unter Raumluftbedingungen) und erhielten eine Sauerstoffsubstitution mit einer Flussrate von 2

Litern pro Minute oder höher. Bei der Betrachtung der Gesamtkohorte war das Risiko des Versterbens bei diesen Patienten erhöht. Bei Patienten, die bei Aufnahme eine Sauerstoffsubstitution von 2 Litern pro Minute oder mehr erhielten, zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied verglichen zu denen, die weniger Sauerstoff substituiert bekamen. Eine Assoziation zwischen Mortalität und Sauerstoffsubstitution spiegelte sich auch in der Literatur wider. Hai et al. beschrieben einen Sauerstoffbedarf von mehr als 5 Litern pro Minute, der mit einem erhöhtem Versterberisiko einherging ²⁹.

5.2.2. Lungenveränderungen

COVID-19-typische Veränderungen in der Bildgebung bei der Aufnahme in die Klinik deuteten auf einen rasche Krankheitsprogression hin. Dies zeigten Patienten, die invasiv beatmet und intensivmedizinisch behandelt werden mussten. Bereits in Arbeiten aus den Anfangszeiten der Pandemie wurde dies in Form von beidseitigen Lungeneintrübungen im Röntgen-Thorax sowie milchglasige Veränderungen im CT-Thorax beschrieben ⁷⁰. Dies wurde auch in aktuelleren Arbeiten bestätigt und zeigte weiterhin Gültigkeit ⁷¹.

5.2.3. Alter

Alter und Geschlecht sind bekannte Risikofaktoren für viele chronische Erkrankungen ⁶⁹. Diese Analyse bestätigte die bereits bekannten Risikofaktoren für einen schweren COVID-19 Verlauf und zeigte, dass das Alter (und das männliche Geschlecht) im Zusammenhang mit einer erhöhten Mortalität standen. Zwischen Verstorbenen und Überlebenden bestand in der Analyse im Durchschnitt ein Altersunterschied von fast 30 Jahren. Weltweite Pandemiedaten unterstützten die altersabhängige Anfälligkeit für einen schweren Verlauf. Diese war bei jüngeren Patienten geringer als bei älteren Patienten ⁴⁷.

5.2.4. Begleiterkrankungen

Fast alle Patienten, die verstarben, litten an mindestens einer Begleiterkrankung. Bei den Überlebenden waren es ungefähr die Hälfte. Verstorbene waren deutlich älter und litten an kardiologischen Erkrankungen (vor allem arterielle Hypertonie und koronare Herzerkrankung). Zudem lag die Inzidenz für Diabetes mellitus, Dyslipidämie, neurologische Erkrankungen sowie Asthma bronchiale in dieser Gruppe höher. Patienten mit Begleiterkrankungen hatten ein deutlich höheres Risiko für einen schweren Verlauf. Dagegen war die Wahrscheinlichkeit bei Patienten ohne Begleiterkrankungen deutlich geringer. Bei nur wenigen Patienten musste die Therapie über die Sauerstoffgabe hinaus eskaliert und nur sehr wenige mussten intubiert werden. Erkenntnisse aus aktuellen Arbeiten bestätigen, dass Patienten mit zugrundeliegenden Komorbiditäten anfälliger für COVID-19 waren. Allen voran wurden ebenfalls arterielle Hypertonie und kardiovaskuläre Erkrankungen genannt, gefolgt von Diabetes mellitus und chronischer Niereninsuffizienz ⁴⁷.

5.2.5. Dyslipidämie und Adipositas

Die Adipositas war bereits vor der Pandemie Hauptrisikofaktor für sämtliche chronisch-metabolische- sowie Krebserkrankungen. Das RKI berichtete bereits 2013 von einer hohen Prävalenz von erhöhten Cholesterinwerten ⁷². Ab einem Body Mass Index (BMI) von 30,0 kg/m² war ein Mensch adipös. Fettleibigkeit war damit eines der Hauptprobleme für die öffentliche Gesundheitsversorgung. Mindestens 11 % der Männer und 15 % der Frauen, also mehr als eine halbe Milliarde Erwachsene, waren zum damaligen Zeitpunkt weltweit fettleibig ⁷³. Arulanandam et al. beobachteten in ihrer Arbeit einen statistisch signifikanten positiven Zusammenhang zwischen der COVID-19-Mortalität und dem Anteil von Fettleibigen in erwachsenen Bevölkerungsgruppen in 142 Ländern. Sie richteten den Fokus auf die Fettleibigkeit als Determinante für die länderübergreifenden Unterschiede in der Sterblichkeit aufgrund von COVID-19 ⁷³. Eine plausible Erklärung hierfür konnte die vermehrte Expression des Angiotensin-Converting-Enzym-2-(ACE2)-Rezeptors im Fettgewebe sein, welcher pathophysiologischer Hauptbestandteil der Infektion war. Darüber hinaus hatte die Obesität negative Auswirkungen auf die Atemphysiologie. Sie verschlimmerte eine bestehende Hypoxie und Hyperkapnie bei einer COVID-19-Pneumonie, begünstigte Venenthrombosen und Lungenembolien und war mit einer verminderten Wirksamkeit des Impfstoffs assoziiert ⁷⁴. In dieser Untersuchung konnten wegen der Datenlücke keine verlässlichen Aussagen bezüglich des Body Mass Index getroffen werden. In diesem Zusammenhang konnte jedoch eine hohe Prävalenz für Dyslipidämie beobachtet werden, welche durch die Einnahme von cholesterinsenkenden Medikamenten definiert wurde. Als Indikator für eine metabolische Erkrankung war dies als Risikofaktor für einen schweren Verlauf und damit für das Versterben zu sehen.

5.3. Nationaler Vergleich

Ein nationaler Vergleich mit ersten Daten von Karagiannidis et al. aus dem Jahr 2020 ergab ähnliche Ergebnisse. Die häufigsten Begleiterkrankungen waren Bluthochdruck, Diabetes, Herzrhythmusstörungen, Nierenversagen und Herzinsuffizienz. Das Alter war nachweislich der wichtigste Faktor in puncto Sterblichkeit. Beatmete Patienten litten unter mehr Komorbiditäten. Die Sterblichkeitsraten lagen im erwarteten Bereich für Deutschland ⁷⁵.

5.4. Schlussfolgerung

Die Krankenhausaufnahmen in diesem Zentrum spiegelten die Aufnahmezahlen in der Bundesrepublik wider. Die meisten Patienten wurden im November/Dezember 2020 sowie im April 2021 aufgenommen – ein Abbild der zweiten und dritten Welle der Pandemie. Die Gesamtmortalität in der Studie betrug 13 %. Der Vergleich mit bundesweiten großen Studien

war schwierig, da ein Großteil (284 Patienten) keine spezifische Therapie erhalten hat. Wurden diese Patienten mitberücksichtigt, waren die bundesweiten Sterblichkeitsraten ähnlich ⁷⁶. Die Ergebnisse bestätigten, dass die nicht-invasiven Therapien eine Rolle bei der Behandlung von COVID-19 spielten und die Intubation als weitere Eskalationsstufe bei Patienten mit schweren Verläufen nicht immer vermeidbar war. Mit der Entwicklung eines stufenartigen, patientenkonzentrierten und ressourcensparenden Behandlungsansatzes konnten, im Einklang mit den nationalen Leitlinien, die meisten Patienten mit der nötigen Therapie, abhängig vom Schweregrad der Erkrankung, bedarfsgerecht versorgt werden. Dies war ein Abbild der klinischen Versorgung in Deutschland und spiegelte die Behandlung von COVID-19 Patienten in anderen regionalen deutschen Krankenhäusern wider. Die Arbeit unterstreicht die Bedeutung der anfänglichen klinischen Beurteilung und die Befundung des Arztes bei der Behandlung von COVID-19 Patienten. Auch vor dem Hintergrund begrenzter Ressourcen war dies relevant, da ein kürzerer Beatmungszyklus bedeutete, dass anderen Patienten mehr Beatmungsgeräte zur Verfügung standen. Diese retrospektive Analyse der klinischen Vorgänge während der Pandemie ist für eventuelle folgende ähnliche Herausforderungen an die öffentliche Gesundheitsversorgung von großer Bedeutung – allen voran in Rahmen der regionalen Patientenversorgung.

5.5. Limitationen

Sicherlich zu erwähnen ist der retrospektive Charakter und das monozentrische Design der Studien. Vor allem im globalen Maßstab sind diese als Einschränkungen anzusehen. Der zweigrößte Teil aller Patienten (n=284) erhielt keine Therapie. Bezogen auf die Gesamtkohorte (n=835) ist dies ein relativ großer Anteil, sodass beispielsweise der Vergleich mit bundesweiten Mortalitätsraten verzerrt wird. Die händische Überprüfung der Patientenakten bietet Vorteile gegenüber der Analyse großer Datensätze groß angelegter Studien, indem die klinische Entscheidung von Ärzten im regionalen Umfeld eines deutschen Krankenhauses besser zu verstehen ist. In vielen Fällen lag eine Patientenverfügung vor, in der intensivmedizinische Maßnahmen abgelehnt wurden. Somit entfällt eine Analyse jener Merkmale, die sich auf die Wahrscheinlichkeit einer Intubation und einer intensivmedizinischen Behandlung auswirkten. Beim Vergleich von Verstorbenen und Überlebenden zeigte sich, dass verstorbene Patienten signifikant häufiger an Begleiterkrankungen litten. Bei der binären logistischen Regressionsanalyse erwiesen sich diese Komorbiditäten nicht als relevante Faktoren für das Mortalitätsrisiko. Der Zusammenhang zwischen chronischen Erkrankungen und Mortalität fehlt an dieser Stelle.

6. Literaturverzeichnis

1. El-Shabasy RM, Nayel MA, Taher MM, Abdelmonem R, Shoueir KR, Kenawy ER. Three waves changes, new variant strains, and vaccination effect against COVID-19 pandemic. *Int J Biol Macromol* 2022; **204**: 161-8.
2. Carvalho T, Krammer F, Iwasaki A. The first 12 months of COVID-19: a timeline of immunological insights. *Nat Rev Immunol* 2021; **21**(4): 245-56.
3. Silverstein WK, Zipursky JS, Amaral AC, et al. Effect of Ward-Based High-Flow Nasal Cannula (HFNC) Oxygen Therapy on Critical Care Utilization During the COVID-19 Pandemic: A Retrospective Cohort Analysis. *J Gen Intern Med* 2023; **38**(5): 1160-6.
4. Gavriatopoulou M, Ntanasis-Stathopoulos I, Korompoki E, et al. Emerging treatment strategies for COVID-19 infection. *Clinical and Experimental Medicine* 2021; **21**(2): 167-79.
5. Carabelli AM, Peacock TP, Thorne LG, et al. SARS-CoV-2 variant biology: immune escape, transmission and fitness. *Nat Rev Microbiol* 2023; **21**(3): 162-77.
6. McKay B, Meyers M, Rivard L, Stankewicz H, Stoltzfus JC, Rammohan G. Comparison of Early and Late Intubation in COVID-19 and Its Effect on Mortality. *Int J Environ Res Public Health* 2022; **19**(5).
7. Rama-Maceiras P, Sanduende Y, Taboada M, et al. Critical patients COVID-19 has changed the management and outcomes in the ICU after 1 year of the pandemic? A multicenter, prospective, observational study. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed)* 2023; **41**(2): 70-8.
8. Perkins GD, Ji C, Connolly BA, et al. Effect of Noninvasive Respiratory Strategies on Intubation or Mortality Among Patients With Acute Hypoxemic Respiratory Failure and COVID-19: The RECOVERY-RS Randomized Clinical Trial. *Jama* 2022; **327**(6): 546-58.
9. Pyrc K, Berkhout B, van der Hoek L. The novel human coronaviruses NL63 and HKU1. *J Virol* 2007; **81**(7): 3051-7.
10. Khan M, Adil SF, Alkathlan HZ, et al. COVID-19: A Global Challenge with Old History, Epidemiology and Progress So Far. *Molecules* 2020; **26**(1).
11. Umakanthan S, Sahu P, Ranade AV, et al. Origin, transmission, diagnosis and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Postgraduate Medical Journal* 2020; **96**(1142): 753-8.
12. Jin Y, Yang H, Ji W, et al. Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. *Viruses* 2020; **12**(4).
13. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med* 2020; **382**(16): 1564-7.
14. Geller C, Varbanov M, Duval RE. Human coronaviruses: insights into environmental resistance and its influence on the development of new antiseptic strategies. *Viruses* 2012; **4**(11): 3044-68.
15. Xiao K, Zhai J, Feng Y, et al. Isolation and Characterization of 2019-nCoV-like Coronavirus from Malayan Pangolins. *bioRxiv* 2020: 2020.02.17.951335.
16. Sharma A, Ahmad Farouk I, Lal SK. COVID-19: A Review on the Novel Coronavirus Disease Evolution, Transmission, Detection, Control and Prevention. *Viruses* 2021; **13**(2).
17. Scherr J. Pathophysiologie von COVID-19 und deren mögliche Bedeutung für Long-COVID. *Sports Orthopaedics and Traumatology* 2021; **37**(3): 205-13.
18. Zhou P, Yang X-L, Wang X-G, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020; **579**(7798): 270-3.
19. Lukassen S, Chua RL, Trefzer T, et al. SARS-CoV-2 receptor ACE2 and TMPRSS2 are primarily expressed in bronchial transient secretory cells. *The EMBO Journal* 2020; **39**(10): e105114.
20. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell* 2020; **181**(2): 271-80.e8.
21. Singh SP, Pritam M, Pandey B, Yadav TP. Microstructure, pathophysiology, and potential therapeutics of COVID-19: A comprehensive review. *J Med Virol* 2021; **93**(1): 275-99.

22. Batah SS, Fabro AT. Pulmonary pathology of ARDS in COVID-19: A pathological review for clinicians. *Respir Med* 2021; **176**: 106239.
23. Scaramuzzo G, Nucera F, Asmundo A, et al. Cellular and molecular features of COVID-19 associated ARDS: therapeutic relevance. *J Inflamm (Lond)* 2023; **20**(1): 11.
24. Beaumont AL, Rozencwajg S, Peiffer-Smadja N, Montravers P. COVID-19: Brief overview of therapeutic strategies. *Anaesth Crit Care Pain Med* 2023; **42**(1): 101181.
25. Yuan Y, Jiao B, Qu L, Yang D, Liu R. The development of COVID-19 treatment. *Front Immunol* 2023; **14**: 1125246.
26. Grasselli G, Tonetti T, Protti A, et al. Pathophysiology of COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome: a multicentre prospective observational study. *Lancet Respir Med* 2020; **8**(12): 1201-8.
27. Swenson KE, Swenson ER. Pathophysiology of Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19 Lung Injury. *Crit Care Clin* 2021; **37**(4): 749-76.
28. Force* TADT. Acute Respiratory Distress Syndrome: The Berlin Definition. *JAMA* 2012; **307**(23): 2526-33.
29. Hai CN, Duc TB, Minh TN, et al. Predicting mortality risk in hospitalized COVID-19 patients: an early model utilizing clinical symptoms. *BMC Pulm Med* 2024; **24**(1): 24.
30. Kartsonaki C, Baillie JK, Barrio NG, et al. Characteristics and outcomes of an international cohort of 600000 hospitalized patients with COVID-19. *Int J Epidemiol* 2023; **52**(2): 355-76.
31. Mobeireek A, AlSaleh S, Ezzat L, et al. Risk factors for intensive care admission in patients with COVID-19 pneumonia: A retrospective study. *J Infect Public Health* 2023; **16**(8): 1230-5.
32. Baranova A, Cao H, Teng S, Zhang F. A phenome-wide investigation of risk factors for severe COVID-19. *J Med Virol* 2023; **95**(1): e28264.
33. Chi WY, Li YD, Huang HC, et al. COVID-19 vaccine update: vaccine effectiveness, SARS-CoV-2 variants, boosters, adverse effects, and immune correlates of protection. *J Biomed Sci* 2022; **29**(1): 82.
34. Frat JP, Quenot JP, Badie J, et al. Effect of High-Flow Nasal Cannula Oxygen vs Standard Oxygen Therapy on Mortality in Patients With Respiratory Failure Due to COVID-19: The SOHO-COVID Randomized Clinical Trial. *Jama* 2022; **328**(12): 1212-22.
35. Crimi C, Noto A, Madotto F, et al. High-flow nasal oxygen versus conventional oxygen therapy in patients with COVID-19 pneumonia and mild hypoxaemia: a randomised controlled trial. *Thorax* 2023; **78**(4): 354-61.
36. He Y, Liu N, Zhuang X, Wang X, Ma W. High-flow nasal cannula versus noninvasive ventilation in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Respir Dis* 2022; **16**: 17534666221087847.
37. Chowdhury O, Wedderburn CJ, Duffy D, Greenough A. CPAP review. *Eur J Pediatr* 2012; **171**(10): 1441-8.
38. Kofod LM, Jeschke KN, Krogh-Madsen R, Albek CM, Hansen EF. [CPAP for patients with COVID-19]. *Ugeskr Laeger* 2020; **182**(33).
39. Westhoff M NP, Geiseler J, Bickenbach J, Arzt M, Bachmann M, Braune S, Delis S, Dellweg , Dreher M, Dubb R, Fuchs H, Hämäläinen N, Heppner H, Kluge S, Kochanek, M LP, Meyer FJ, Neumann B , Putensen C, Schimandl D, Schönhofer, Schreiter, D WS, Windisch W. Non-invasive Mechanical Ventilation in Acute Respiratory Failure. Clinical Practice Guidelines on behalf of the German Society of Pneumology and Ventilatory Medicine.
40. Cammarota G, Simonte R, De Robertis E. Comfort During Non-invasive Ventilation. *Front Med (Lausanne)* 2022; **9**: 874250.
41. Riera J, Barbata E, Tormos A, et al. Effects of intubation timing in patients with COVID-19 throughout the four waves of the pandemic: a matched analysis. *Eur Respir J* 2023; **61**(3).
42. Golcnik A, Zivanovic I, Gorjup V, Berden J. Same but Different-ECMO in COVID-19 and ARDS of Other Etiologies. Comparison of Survival Outcomes and Management in Different ARDS Groups. *J Intensive Care Med* 2023: 8850666231157286.

43. Rahman S, Montero MTV, Rowe K, Kirton R, Kunik F, Jr. Epidemiology, pathogenesis, clinical presentations, diagnosis and treatment of COVID-19: a review of current evidence. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2021; **14**(5): 601-21.
44. Broadhurst AGB, Botha C, Calligaro G, et al. The optimal management of the patient with COVID-19 pneumonia: HFNC, NIV/CPAP or mechanical ventilation? *Afr J Thorac Crit Care Med* 2022; **28**(3).
45. Marini JJ, Gattinoni L. Management of COVID-19 Respiratory Distress. *Jama* 2020; **323**(22): 2329-30.
46. Talic S, Shah S, Wild H, et al. Effectiveness of public health measures in reducing the incidence of covid-19, SARS-CoV-2 transmission, and covid-19 mortality: systematic review and meta-analysis. *Bmj* 2021; **375**: e068302.
47. Zhang JJ, Dong X, Liu GH, Gao YD. Risk and Protective Factors for COVID-19 Morbidity, Severity, and Mortality. *Clin Rev Allergy Immunol* 2023; **64**(1): 90-107.
48. Crimi C, Pierucci P, Renda T, Pisani L, Carlucci A. High-Flow Nasal Cannula and COVID-19: A Clinical Review. *Respiratory Care* 2022; **67**(2): 227-40.
49. García-Pereña L, Ramos Sesma V, Tornero Divieso ML, Lluna Carrascosa A, Velasco Fuentes S, Parra-Ruiz J. Benefits of early use of high-flow-nasal-cannula (HFNC) in patients with COVID-19 associated pneumonia. *Med Clin (Engl Ed)* 2022; **158**(11): 540-2.
50. Alshahrani MS, Alshaqaaq HM, Alhumaid J, et al. High-Flow Nasal Cannula Treatment in Patients with COVID-19 Acute Hypoxemic Respiratory Failure: A Prospective Cohort Study. *Saudi J Med Med Sci* 2021; **9**(3): 215-22.
51. Sedda L, Ashish A, Unsworth A, Martindale J, Sundar R, Farrier M. Comparison of COVID-19 survival in relation to CPAP length of treatment and by comorbidity and transmission setting (community or hospital acquired) in a medium-sized UK hospital in 2020: a retrospective study. *BMJ Open* 2022; **12**(11): e060994.
52. Hussain Khan Z, Maki Aldulaimi A, Varpaei HA, Mohammadi M. Various Aspects of Non-Invasive Ventilation in COVID-19 Patients: A Narrative Review. *Iran J Med Sci* 2022; **47**(3): 194-209.
53. Srinivasaiiah M, Krishnappa Gowda Varma MM, M GN, V C, Gulur H, V H. A Retrospective Analysis of Ventilatory Strategy Comparing Non-invasive Ventilation (NIV) With Invasive Ventilation in Patients Admitted With Severe COVID-19 Pneumonia. *Cureus* 2023; **15**(1): e34249.
54. Thomas R, Abdulateef MM, Godard A. A review of the role of non-invasive ventilation in critical care responses to COVID-19 in low- and middle-income countries: lessons learnt from Baghdad. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2022; **116**(5): 386-9.
55. 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-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* 2020; **8**(5): 475-81.
56. Lim ZJ, Subramaniam A, Ponnappa Reddy M, et al. Case Fatality Rates for Patients with COVID-19 Requiring Invasive Mechanical Ventilation. A Meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2021; **203**(1): 54-66.
57. Grotberg JC, Kraft BD. Timing of Intubation in COVID-19: When It Is Too Early and When It Is Too Late. *Crit Care Explor* 2023; **5**(2): e0863.
58. de Alencar JCG, Sternlicht JM, Veiga ADM, et al. Timing to Intubation COVID-19 Patients: Can We Put It Off until Tomorrow? *Healthcare (Basel)* 2022; **10**(2).
59. Kluge S, Janssens U, Welte T, Weber-Carstens S, Marx G, Karagiannidis C. German recommendations for critically ill patients with COVID-19. *Med Klin Intensivmed Notfmed* 2020; **115**(Suppl 3): 111-4.
60. Papoutsis E, Giannakoulis VG, Xourgia E, Routsis C, Kotanidou A, Siempos, II. Effect of timing of intubation on clinical outcomes of critically ill patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis of non-randomized cohort studies. *Crit Care* 2021; **25**(1): 121.
61. Raouf S, Nava S, Carpati C, Hill NS. High-Flow, Noninvasive Ventilation and Awake (Nonintubation) Prone Positioning in Patients With Coronavirus Disease 2019 With Respiratory Failure. *Chest* 2020; **158**(5): 1992-2002.
62. Tobin MJ, Laghi F, Jubran A. Caution about early intubation and mechanical ventilation in COVID-19. *Ann Intensive Care* 2020; **10**(1): 78.

63. Rola P, Farkas J, Spiegel R, et al. Rethinking the early intubation paradigm of COVID-19: time to change gears? *Clin Exp Emerg Med* 2020; **7**(2): 78-80.
64. Kluge S. S3-Leitlinie - Empfehlungen zur Therapie von Patienten mit COVID-19. *AWMF online* 2023.
65. Escribano-Santana I, Martínez-Gimeno ML, Herráiz-Bermejo L. Adjuvant treatments to invasive mechanical ventilation in the management of acute respiratory distress syndrome secondary to COVID-19. *Enferm Intensiva (Engl Ed)* 2023; **34**(2): 90-9.
66. Golcicnik A, Zivanovic I, Gorjup V, Berden J. Same but Different-ECMO in COVID-19 and ARDS of Other Etiologies. Comparison of Survival Outcomes and Management in Different ARDS Groups. *J Intensive Care Med* 2023; **38**(7): 635-42.
67. Ramanathan K, Shekar K, Ling RR, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2021; **25**(1): 211.
68. Karagiannidis C, Strassmann S, Merten M, et al. High In-Hospital Mortality Rate in Patients with COVID-19 Receiving Extracorporeal Membrane Oxygenation in Germany: A Critical Analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2021; **204**(8): 991-4.
69. Bellou V, Tzoulaki I, van Smeden M, Moons KGM, Evangelou E, Belbasis L. Prognostic factors for adverse outcomes in patients with COVID-19: a field-wide systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2022; **59**(2).
70. Bhatraju PK, Ghassemieh BJ, Nichols M, et al. Covid-19 in Critically Ill Patients in the Seattle Region - Case Series. *N Engl J Med* 2020; **382**(21): 2012-22.
71. Mohan A, Rastogi R, Agarwal A, et al. Differential Radiographic Chest Findings in COVID-19 Positive Patients with and Without Comorbidities. *Adv Biomed Res* 2023; **12**: 143.
72. Scheidt-Nave C, Du Y, Knopf H, et al. [Prevalence of dyslipidemia among adults in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS 1)]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2013; **56**(5-6): 661-7.
73. Arulanandam B, Beladi H, Chakrabarti A. Obesity and COVID-19 mortality are correlated. *Sci Rep* 2023; **13**(1): 5895.
74. Sprockel Díaz JJ, Coral Zuñiga VE, Angarita Gonzalez E, et al. Obesity and the obesity paradox in patients with severe COVID-19. *Med Intensiva (Engl Ed)* 2023.
75. 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**(9): 853-62.
76. Kloka JA, Blum LV, Old O, Zacharowski K, Friedrichson B. Characteristics and mortality of 561,379 hospitalized COVID-19 patients in Germany until December 2021 based on real-life data. *Sci Rep* 2022; **12**(1): 11116.

7. Vorabveröffentlichungen von Ergebnissen

Posterpräsentation: 63. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. 29.03.2023 – 01.04.2023 in Düsseldorf.

Posterpräsentation: European Respiratory Society Congress 07.09.2023 – 11.09.2023 in Mailand.

Wissenschaftspreis (dritter Preis): Westdeutsche Gesellschaft für Pneumologie (WdGP) 27.01.2024 in Münster.