

COVID 19 – Hospitalisierung in der ersten und zweiten Welle

COVID 19 – Hospital Admission in the First and Second Wave in Germany



Autorinnen/Autoren

Mathias Lehmann¹, Sven Peeters¹, Manuel Streuter¹, Marek Nawrocki¹, Katrin Kösters², Knut Kröger³

Institute

- 1 Klinik für Pneumologie und Schlafmedizin, HELIOS Klinik, Krefeld
- 2 Klinik für Gastroenterologie und Infektiologie, HELIOS Klinik, Krefeld
- 3 Klinik für Gefäßmedizin, HELIOS Klinik, Krefeld

Schlüsselwörter

COVID 19, erste Welle, zweite Welle

Key words

COVID 19, first wave, second wave

online publiziert 19.12.2022

Bibliografie

Dtsch Med Wochenschr 2023; 148: e14–e20

DOI 10.1055/a-1951-0629

ISSN 0012-0472

© 2022. The Author(s).

This is an open access article published by Thieme under the terms of the Creative Commons Attribution-NonDerivative-NonCommercial License, permitting copying and reproduction so long as the original work is given appropriate credit. Contents may not be used for commercial purposes, or adapted, remixed, transformed or built upon. (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14,
70469 Stuttgart, Germany

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Knut Kröger
Klinik für Gefäßmedizin
HELIOS Klinikum Krefeld GmbH, Lutherplatz 40,
47805 Krefeld, Deutschland
Tel.: +49/21 51/32 16 69
Fax: +49/21 51/32 19 06
knut.kroeger@helios-gesundheit.de

ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund Analysiert wurden die Patientencharakteristika und Krankheitsverläufe aller Patienten, die mit COVID-19 in der 1. und 2. Welle im HELIOS-Klinikum Krefeld behandelt wurden.

Methoden Eingeschlossen wurden 84 Patienten aus der 1. Welle (11.03.2020–30.06.2020) und 344 Patienten aus der 2. Welle (01.07.2020–31.01.2021).

Ergebnisse Alter, Geschlecht und Komorbiditäten der Patienten waren ähnlich, mit Ausnahme der venösen Thrombose in der Anamnese. Diese lagen in der 1. Welle häufiger vor

als in der 2. Welle (6 % vs. 0,3 %, $p = 0,001$). Bei der Aufnahme gab es keine Unterschiede in den Ergebnissen der initialen Laborwerte (C-reaktives Protein, Leukozyten) und Blutgasanalysen zwischen beiden Gruppen. Die Behandlung unterschied sich in der Anwendung von Dexamethason und Antikoagulation. In der 1. Welle erhielt niemand Dexamethason, in der 2. Welle jedoch 52,6 % der Patienten für eine durchschnittliche Dauer von $3,6 \pm 4,1$ Tagen. Eine Antikoagulation mit doppelter Standardprophylaxe (2×40 mg niedermolekulares Heparin, subkutan) wurde in der 1. Welle bei 7,1 % und in der 2. Welle bei 30,2 % der Patienten ($p = 0,002$) durchgeführt. In der 1. Welle wurden mehr thromboembolische Ereignisse nach der Aufnahme diagnostiziert (19,0 % gegenüber 7,0 %, $p = 0,001$). Die Sterblichkeitsrate im Krankenhaus lag in der 1. Welle bei 26,2 % und in der zweiten Welle bei 15,4 % ($p = 0,0234$). Die meisten Todesfälle waren auf das akute Atemnotsyndrom (ARDS) zurückzuführen.

Schlussfolgerung Die Patientencharakteristika unterschieden sich in der 1. und 2. COVID-19-Welle nicht, aber Antikoagulation und Dexamethason wurden in der 2. Welle häufiger eingesetzt. Darüber hinaus traten in der 2. Welle weniger thromboembolische Komplikationen auf.

ABSTRACT

Purpose We analyzed patients' characteristics and hospital admission in Germany's first and second COVID 19 wave.

Methods We include all patients hospitalized with the proven diagnosis COVID 19 admitted to the HELIOS Hospital Krefeld, Germany, in the first wave ($n = 84$; from 11.03.2020–30.06.2020) and the second wave ($n = 344$; from 01.07.2020–31.01.2021).

Results Patients' age, gender and comorbidities were similar with the exception of venous thrombosis in medical history which was more frequent in the first wave (6 % vs 0.3 %, $p = 0,001$). At admission, there were no differences in the results of the initial lab values (c-reactive protein, leucocytes) and blood gas analyses between both groups. Treatment differed in the application of dexamethasone and anticoagulation. In the first wave, nobody received dexamethasone. However, this changed to 52.6 % of patients in the second wave for a mean length of 3.6 ± 4.1 days. Anticoagulation with double standard prophylaxis (2×40 mg low molecular heparin, subcutaneous) was applied in 7.1 % of patients in the first wave

but 30.2% ($p = 0.002$) in the second wave. In the first wave more thromboembolic events were diagnosed after admission (19.0% vs 7.0%, $p = 0.001$). In-hospital death was 26.2% in the first wave and 15.4% in the second wave ($p = 0.0234$). Most deaths were attributed to acute respiratory distress syndrome (ARDS).

Conclusion Patients' characteristics did not vary in Germany's first and second COVID 19 wave, but anticoagulation and dexamethasone were applied more frequently in the second wave. In addition, there were fewer thromboembolic complications in the second wave.

Einleitung

SARS-CoV-2 ist eine einsträngige RNA, die mit einem Nukleoprotein verbunden ist, das von einem Kapsid auf Matrixproteinbasis umgeben ist [1]. Anfang 2020 löste es eine weltweite Pandemie namens COVID-19 aus. Trotz wirksamer Präventionsstrategien starben viele Menschen und die Pandemie ist bis heute nicht ausgestanden. COVID-19 entwickelte sich in verschiedenen Wellen, die durch Präventionsstrategien gestoppt und durch anschließende Virusmutationen erneut ausgelöst wurden. Durch rechtzeitige Eindämmungsmaßnahmen, wie z. B. Schließung von Schulen, Absage von öffentlichen/privaten Veranstaltungen, Einschränkung von Massenversammlungen an öffentlichen und privaten Orten, Einschränkung der Mobilität und des internationalen Reiseverkehrs usw., konnte die beschleunigte Ausbreitung der COVID-19-Pandemie in der Gesellschaft in der 1. Welle (März bis Juni 2020) und der 2. Welle (Juli 2020 bis Januar 2021) gebremst werden [2]. In der 2. Welle standen dann erste Erfahrungsberichte zu therapeutischen Ansätzen zur Verfügung, die die Gabe von Antikoagulantien [3, 4], Dexamethason [5, 6] oder Remdesivir [7] bei bestimmten erkrankten Risikogruppen nahelegten.

Da das Gesundheitssystem ein lernendes System ist, änderten sich die Präventions- und Behandlungsstrategien der Patienten mit jeder Welle. In Indien waren die Patienten in der 2. Welle jünger als in der 1. Welle und hatten weniger Komorbiditäten [8]. In Italien war das Durchschnittsalter in der zweiten Welle signifikant höher und die Zahl der männlichen Patienten mit mehreren Symptomen war höher als die der weiblichen [9]. In den Niederlanden änderten sich die Merkmale der Patienten hinsichtlich Alter, Geschlecht und Körpergewicht nicht. Der Anteil der Patienten, die bei der Aufnahme eine therapeutische Antikoagulation erhielten, blieb unverändert, aber 89% erhielten bei der Aufnahme hochdosiertes Dexamethason. In der 2. Welle konnte die Sterblichkeit um 47% gesenkt werden, aber die thrombotische Komplikationsrate blieb unverändert hoch [10]. Im Gegensatz dazu betrug die Sterblichkeit am Universitätsklinikum Hamburg in beiden Wellen 16% und das trotz Einführung von Dexamethason und Antikoagulation als neue Behandlungsoptionen [11].

Wir analysierten daher die Patientencharakteristika bei Krankenhausaufnahme und die Krankheitsverläufe der Patienten mit COVID-19, die in der 1. und 2. Welle am Helios-Klinikum Krefeld behandelt wurden.

Methoden

Krefeld ist eine mittelgroße Stadt im Westen Deutschlands mit 230 000 Einwohnern. Das HELIOS-Klinikum Krefeld ist ein 1000-

Betten-Krankenhaus, das alle medizinischen Fachrichtungen anbietet. Im Dezember 2020 wurde ein retrospektives Register aller mit COVID-19 hospitalisierten Fälle mit dem Namen „Beobachtungsstudie Covid 2“ (BoSCo2) gestartet. Die Erhebung wurde von der Ethikkommission der Ärztekammer Nordrhein genehmigt (Ethik-Votum vom 20.04.2020, lfd. Nummer 2020 101).

In BoSCo2 wurden die Daten von 84 Patienten aufgenommen, die in der 1. Welle (11.03.2020–30.06.2020) und von 344 Patienten, die in der 2. Welle (01.07.2020–31.01.2021) wegen COVID-19 hospitalisiert wurden. Alle Daten wurden sorgfältig aus den medizinischen Formularen extrahiert und von 3 Ärzten in einer Excel-Datenbank anonymisiert eingegeben. Zur Sicherung der Datenqualität wurden die Parameter von jedem 10. Patienten 2-mal überprüft.

Bei der Aufnahme wurde die Temperatur gemessen und Blut abgenommen. Falls klinisch indiziert, wurde eine Kapillarblutgasanalyse durchgeführt. Die Medikation wurde dokumentiert. Die Anamnese umfasste kardiale (arterielle Hypertonie, koronare Herzkrankheit, Herzinsuffizienz, Arrhythmie), pulmonale (chronisch obstruktive Erkrankung, Asthma), renale (chronische oder akute Insuffizienz), autoimmune (rheumatoide Arthritis, Thyreoiditis, Polymyalgia rheumatica, Psoriasis), metabolische (Diabetes, metabolisches Syndrom, Hypothyreose) und maligne Erkrankungen. Die Patientendaten zur Aufnahme und zur Therapie während des Aufenthalts, die sich insbesondere durch neue Behandlungsstrategien (Antibiose, Antikoagulation, Dexamethason und Remdesivir) zu Beginn der 2. Welle änderte, wurden retrospektiv aus den Patientenakten ausgewählt und dokumentiert. Außerdem wurde erfasst, ob die Patienten auf einer normalen Station oder auf einer Intensivstation behandelt wurden und ob sie während ihres Aufenthalts verstarben.

Statistik

Da die Studie keine vorformulierte Hypothese beantworten sollte, hat sie einen explorativen Charakter. Für die kontinuierlichen Variablen wurde jeweils der Mittelwert und die Standardabweichung berechnet und die Unterschiede zwischen den beiden Wellen mit einem 2-seitigen t-Test überprüft. Für alle kategorischen Variablen wurden jeweils absolute und relative Häufigkeiten in Bezug auf die jeweilige Stichprobe berechnet und mit dem Chi-Quadrat-Test überprüft. Ein p-Wert kleiner 0,05 wurde als Trend für einen Unterschied interpretiert. Fehlende Werte wurden nicht ersetzt. Die statistische Analyse wurde mit dem Python-Paket TableOne v.0.7.10 [12] durchgeführt.

► **Tab. 1** Patientencharakteristika bei Aufnahme, getrennt für die Fälle der 1. und 2. Welle.

	fehlend	Alle	1. Welle	2. Welle	p-Wert
n		428	84	344	
Alter , mean (SD)	0	60,8 (19,2)	63,6 (17,6)	60,2 (19,5)	0,118 *
Männer , n (%)	0	218 (50,9)	39 (46,4)	179 (52,0)	0,424 +
Frauen , n (%)	0	210 (49,1)	45 (53,6)	165 (48,0)	
Versicherungsstatus , n (%)					
▪ gesetzlich	0	368 (86,0)	66 (78,6)	302 (87,8)	0,078 +
▪ privat		55 (12,9)	16 (19,0)	39 (11,3)	
▪ international		5 (1,2)	2 (2,4)	3 (0,9)	
Verweildauer , mean (SD)	0	14,1 (17,2)	18,1 (24,7)	13,1 (14,6)	0,077 *
BMI , mean (SD)	38	28,3 (6,7)	27,9 (5,0)	28,4 (7,1)	0,497 *
Temperatur , mean (SD)	4	37,4 (1,0)	37,6 (1,0)	37,4 (1,1)	0,233 *
Herzfrequenz , mean (SD)	1	89,5 (18,9)	89,1 (15,8)	89,5 (19,6)	0,836 *
Komorbiditäten , (n/%)					
▪ kardial	0	241 (56,3)	47 (56,0)	194 (56,4)	0,961 +
▪ metabolisch	0	201 (47,0)	32 (38,1)	169 (49,1)	0,090 +
▪ pulmonal	0	88 (20,6)	16 (19,0)	72 (20,9)	0,816 +
▪ renal	0	84 (19,6)	27 (32,1)	57 (16,6)	0,002 +
▪ Tumorerkrankungen	0	81 (18,9)	10 (11,9)	71 (20,6)	0,094 +
▪ autoimmun	0	34 (7,9)	1 (1,2)	33 (9,6)	0,020 +
▪ Lungenembolie	0	14 (3,3)	4 (4,8)	10 (2,9)	0,490 +
▪ Apoplex	0	13 (3,0)	2 (2,4)	11 (3,2)	1,000 +
▪ arterieller Verschluss	0	9 (2,1)	5 (6,0)	4 (1,2)	0,017 +
▪ venöse Thrombose	0	6 (1,4)	5 (6,0)	1 (0,3)	0,001 +
Vorbestehende Antikoagulation , n (%)	0	60 (14,0)	9 (10,7)	51 (14,8)	0,425 +
▪ Fondaparinux	0	1 (0,2)		1 (0,3)	1,000 +
▪ Apixaban	0	25 (5,8)	5 (6,0)	20 (5,8)	1,000 +
▪ Rivaroxaban	0	13 (3,0)	3 (3,6)	10 (2,9)	0,725 +
▪ Edoxaban	0	8 (1,9)		8 (2,3)	1,000 +
▪ Pradaxa	0	2 (0,5)		2 (0,6)	1,000 +
▪ Phenprocoumon	0	11 (2,6)	1 (1,2)	10 (2,9)	0,700 +

mean = Mittelwert, SD = Standardabweichung, BMI = Body-Mass-Index; * = T-Test, + = Chi-Quadrat-Test.

Ergebnisse

Die Ergebnisse basieren auf der Analyse der Daten von 84 Patienten, die in der 1. Welle (11.03.2020–30.06.2020) und von 344 Patienten, die in der 2. Welle (01.07.2020–31.01.2021) wegen COVID-19 hospitalisiert wurden. Dies entsprach im 1. Zeitraum 0,61 % aller Patienten (n = 13 745), die im HELIOS-Klinikum Krefeld behandelt wurden und im 2. Zeitraum 1,13 % aller Patienten (n = 30 398).

Das Alter der Patienten war mit $63,6 \pm 17,6$ Jahren in der 1. Welle und $60,2 \pm 19,5$ Jahren in der 2. Welle in beiden Wellen vergleichbar (► **Tab. 1**). Der Anteil der Männer betrug in der ersten Welle 46,4 % (n = 39) und in der zweiten Welle 52,0 % (n = 179).

Die klinische Präsentation mit erhöhter Temperatur und Tachykardie sowie die Häufigkeit von Komorbiditäten waren in beiden Wellen mit wenigen Ausnahmen vergleichbar. Eine Venenthrombose in der Vorgeschichte war in der 1. Welle mit 6,0 % (n = 5) gegenüber 0,3 % (n = 1) in der 2. Welle häufiger (p 0,001). Nierenerkrankungen waren in der 1. Welle tendenziell häufiger (32,1 % (n = 27) vs. 16,6 % (n = 57), p = 0,002). Der Anteil der Patienten, die bei der Aufnahme eine orale Antikoagulation erhielten, war in beiden Wellen ähnlich (10,7 % (n = 9) vs. 14,8 % (n = 51)).

Die Raten der Patienten mit pathologischen Befunden in der ersten Röntgenaufnahme des Thorax waren in beiden Gruppen

► **Tab. 2** Aufgeführt sind die absoluten Zahlen und der Anteil der Patienten, bei denen bei der Aufnahme pathologische Befunde im Röntgenbild des Thorax, in der Blutanalyse und in der kapillaren Blutgasanalyse festgestellt wurden.

	fehlend	alle	1. Wave	2. Wave	p-Wert (adjustiert)
n		428	84	344	
Pathologischer Röntgenbefund, n (%)	32	288 (72,7)	68 (81,0)	220 (70,5)	0,077 *
Laborwerte bei Aufnahme, M (SD)					
▪ Procalcitonin,	117	1,4 (7,5)	3,7 (14,3)	0,7 (3,4)	0,093 *
▪ C-reaktives Protein,	1	71,3 (75,5)	80,4 (85,6)	69,0 (72,8)	0,265 *
▪ Leukozyten	0	8,3 (5,3)	7,8 (4,2)	8,4 (5,6)	0,249 *
▪ Hämoglobin	0	12,7 (2,2)	12,5 (2,4)	12,7 (2,1)	0,575 *
▪ Kreatinin	1	2,2 (9,6)	1,3 (1,4)	2,4 (10,7)	0,080 *
▪ AST	6	47,9 (132,9)	56,6 (149,2)	45,7 (128,8)	0,543 *
▪ LDH	11	374,3 (395,2)	363,4 (177,6)	376,9 (432,8)	0,659 *
Blutgasanalyse, M (SD)					
▪ kapillar arteriell pO ₂	117	80,5 (29,0)	84,4 (28,9)	79,7 (29,0)	0,271 *
▪ kapillar arteriell pCO ₂	117	36,1 (17,1)	37,2 (11,4)	35,9 (18,1)	0,495 *

AST: Aspartat-Aminotransferase, LDH = Laktat-Dehydrogenase, M = Mittelwert, SD = Standardabweichung; * = T-Test, † = Chi-Quadrat-Test.

ähnlich. Die Blutwerte, die auf eine Entzündung hinwiesen (C-reaktives Protein, Leukozyten und Procalcitonin) und die Sauerstoffsättigung des Blutes unterschieden sich in beiden Wellen nicht (► **Tab. 2**).

Die Behandlung unterschied sich in der Rate der Patienten, die im Krankenhaus Dexamethason und Antikoagulation erhielten (► **Tab. 3**). In der ersten Welle erhielt kein Patient Dexamethason, aber 52,6 % in der 2. Welle für eine mittlere Dauer von $3,6 \pm 4,1$ Tagen. Die angewandte Dosis betrug 6 mg.

Rund 80 % der Patienten erhielten in beiden Wellen nach der Aufnahme eine Antikoagulation. Eine prophylaktische Antikoagulation wurde in der 1. Welle häufiger durchgeführt (59,5 % (n = 50) vs. 42,4 % (n = 146)). In der 2. Welle wurde die doppelte Standardprophylaxe subkutan mit niedermolekularem Heparin durchgeführt (7,1 % (n = 6) vs. 30,2 % (n = 104), p = 0,002). Eine therapeutische Antikoagulation, subkutan oder über intravenöses aPTT-gesteuertes, unfraktioniertes Heparin wurde bei 21,4 % (n = 18) der Patienten in der 1. Welle, aber nur bei 9,3 % (n = 32) in der 2. Welle durchgeführt. Der Anteil der Patienten, die Remdesivir erhielten, war in beiden Wellen gering.

In der 1. Welle wurden mehr thromboembolische Ereignisse nach der Aufnahme diagnostiziert (19,0 % (n = 16) vs. 7,0 % (n = 24), p = 0,001 (► **Tab. 3**)). Die Rate der Patienten, die auf der Intensivstation behandelt wurden, war ähnlich. Die Sterblichkeitsrate im Krankenhaus betrug 26,2 % (n = 22) in der 1. Welle und 15,1 % (n = 52) in der 2. Welle (p = 0,0234). Die häufigste Todesursache in beiden Wellen waren die septische Pneumonie und eine akute respiratorische Insuffizienz (ARDS = Acute Respiratory Distress Syndrome). Die Patienten, die auf der Normalstation verstarben, waren in der 2. Welle älter ($78 \pm 6,6$ vs. $84 \pm 9,0$ Jahre, p = 0,044).

Diskussion

Unsere Analyse zeigt nur geringe Unterschiede in den Komorbiditäten, der Krankheitsintensität und dem Verlauf der Patienten, die wegen COVID-19 in der 1. und 2. Welle der COVID-19 Pandemie im HELIOS-Klinikum Krefeld hospitalisiert wurden.

Aus Deutschland gibt es nur eine mit unserer Analyse vergleichbare Publikation vom Uniklinikum Eppendorf (UKE), Hamburg [11]. In dieser Analyse wurden 174 Patienten der 1. Welle mit 331 Patienten der 2. Welle verglichen. Die Patienten unterschieden sich weder im Alter noch im altersbereinigten Charlson-Comorbidity-Index. Das Alter betrug im Median 59 (Interquartilsabstand 46–71) Jahre in der 1. Welle und 58 Jahre (42–73; p = 0,82) in der 2. Welle. Der mediane Charlson-Comorbidity-Index lag bei 2 (p = 0,50) in beiden Wellen.

In der 2. Welle wurden weniger Patienten auf der Intensivstation behandelt (43 % vs. 29 %). Interessanterweise unterschied sich trotz neuer Behandlungsstrategien die Krankenhaussterblichkeit in beiden Wellen nicht (16 % vs. 16 %; p = 0,89). Eine Analyse von 10 021 stationären Patienten der Allgemeinen Ortskrankenkasse (AOK) aus 920 verschiedenen Krankenhäusern nur aus der 1. Welle (zwischen dem 26. Februar und dem 19. April 2020) gibt die Gesamtmortalität mit 22 % an [13]. Eine deutschlandweite Analyse der Daten des Instituts für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) ergab, dass der Anteil der intensivpflichtigen Patienten von 30 % in der 1. Welle (Woche 23) auf 14 % in der 2. Welle (Wochen 49–52) des Jahres 2020 zurückging, was einem relativen Rückgang der Intensivbehandlungen um mehr als 50 % entspricht [14]. Die Autoren schlussfolgern, dass eine dramatische Verbesserung bei der Behandlung von Patienten mit COVID-19 nachgewiesen werden konnte. Im Vergleich zur 1. Welle wurden während der 2. Welle

► **Tab. 3** Aufgeführt sind die Behandlungsoptionen und Ergebnisse, getrennt für die Fälle der ersten und zweiten Welle.

	fehlend	Alle	1. Wave	2. Wave	p-Wert (adjustiert)
n		428	84	344	
Behandlung					
▪ Multiple Antibiotika, n (%)	116	85 (27,2)	20 (23,8)	65 (28,5)	0,494 ⁺
▪ Dauer der antibiotischen Therapie (Tage), M (SD)	35	5,1 (8,6)	7,7 (11,4)	4,4 (7,5)	0,014 [*]
▪ Dexamethason, n (%)	0	181 (42,3)	0	181 (52,6)	<0,001 ⁺
▪ Dexamethason (Tage), M (SD)	0	2,9 (4,0)	0	3,6 (4,1)	<0,001 [*]
▪ Remdesivir, n (%)	0	14 (3,3)	1 (1,2)	13 (3,8)	0,321 ⁺
▪ Remdesivir (Tage), M (SD)	0	0,1 (0,8)	0,0 (0,3)	0,2 (0,8)	0,033 [*]
Neue Antikoagulation, n (%)					0,002 ⁺
▪ Prophylaktisch	14	196 (45,8)	50 (59,5)	146 (42,4)	
▪ Therapeutisch	14	50 (11,7)	18 (21,4)	32 (9,3)	
▪ Doppelte Standardprophylaxe	14	110 (25,7)	6 (7,1)	104 (30,2)	
Ereignisse im Verlauf, n (%)					
▪ Thromboembolisches Ereignis	0	40 (9,3)	16 (19,0)	24 (7,0)	0,001 ⁺
▪ Intensivbehandlung	0	126 (29,4)	28 (33,3)	98 (28,5)	0,4233 ⁺
▪ Sterblichkeit	0	74 (17,3)	22 (26,2)	52 (15,1)	0,0234 ⁺
Normalstation	0	32	14	18	
▪ Alter, M (SD)	0	81,5 (8,5)	78 (6,5)	84 (9,0)	0,044 [*]
▪ Septische Pneumonie, n (von Todesfällen)	0	28 (87,5%)	14 (100%)	14 (78%)	0,1129 ⁺
▪ andere, n (von Todesfällen)	0			3 HI, 1 C	
Intensivstation		42	8	34	
▪ Alter, M (SD)	0	70,7 (11,1)	67 (16)	71 (10,1)	0,3754 [*]
▪ Septische Pneumonie, n (von Todesfällen)	0	11 (26,19)	4 (50%)	7 (21%)	0,17 ⁺
▪ ARDS, n (von Todesfällen)	0	16 (38,1)	2 (25%)	14 (42%)	0,688 ⁺
▪ andere, n (von Todesfällen)	0		2 CB, (25%)	9 (11%)	

HI = Heart Insufficiency, CB = Cerebral Bleeding, C = Cancer, ARDS = *Acute Respiratory Distress Syndrome* = akutes Atemnotsyndrom, M = Mittelwert, SD = Standardabweichung; * = T-Test, + = Chi-Quadrat-Test.

der Pandemie 50 % weniger Patienten in die Intensivstation eingewiesen. Die Prognose der Intensivpatienten blieb jedoch unverändert schlecht.

Unsere Analyse ergab ebenfalls keinen Unterschied in der klinischen Präsentation oder den Komorbiditäten der COVID-19-Patienten bei stationärer Aufnahme in der 1. und 2. Welle. Dies steht im Einklang mit der Studie aus Hamburg [11] und den Daten aus Colmar, Frankreich [15], aber im Gegensatz zu anderen internationalen Berichten [8, 9]. Bestimmte Komorbiditäten, die mit einem erhöhten Risiko für Krankenhausaufenthalte oder schwere Verläufe von COVID-19 einhergehen, wurden bereits in der 1. Welle identifiziert [16]. Das Alter der Patienten vom UKE Hamburg und am HELIOS-Klinikum Krefeld war mit etwa 60 Jahren ähnlich. Der Anteil der intensivmedizinisch behandelten Patienten betrug am UKE in Hamburg (1. Welle 43 % vs. 2. Welle 29 %) und am HELIOS-Klinikum Krefeld (33,3 % vs. 28,5 %). Sie waren höher als im bundesweiten Durchschnitt der AOK-Daten (30 % vs. 14 %

[13]. Dies könnte daran liegen, dass es sich bei beiden Häusern um Maximalversorger handelt, die aufgrund ihrer Intensivkapazität auch intensivpflichtige Patienten aus anderen Häusern übernommen haben. Auffallend sind die Unterschiede in den Sterblichkeitsraten. Diese lagen in beiden Wellen am UKE in Hamburg bei 16 %, am HELIOS-Klinikum Krefeld bei 26,2 % in der 1. Welle und 15,1 % in der 2. Welle und – laut der Analyse der AOK-Daten, basierend auf den Daten von 920 verschiedenen Krankenhäusern – bei 22 % in der 1. Welle. Die Behandlungsänderungen mit vermehrter Anwendung von Dexamethason und therapeutischer Antikoagulation passen zu der abnehmenden Sterblichkeit in Krefeld, aber nicht zur unveränderten Sterblichkeit in Hamburg [11]. Die Entscheidung für Dexamethason basierte auf der Recovery-Studie, die zeigte, dass bei Patienten mit COVID-19 und mittelschwerem oder schwerem ARDS die Anwendung von intravenösem Dexamethason plus Standardbehandlung im Vergleich zur Standardbehandlung allein zu einer statistisch signifikanten Erhö-

hung der Anzahl der beatmungsfreien Tage über 28 Tage führte [5, 6]. Die Antikoagulation spielt eine Schlüsselrolle bei der Behandlung der COVID-19-Infektion, aber das optimale Antikoagulationsmittel und die optimale Dosis sind nach wie vor unklar [3, 17, 18]. Mit zunehmendem Einblick in die Pathologie von COVID-19 wurde in der 2. Welle von einer prophylaktischen zu einer doppelten Standardprophylaxe übergegangen. Dies korreliert mit einem Rückgang der thromboembolischen Ereignisse von 19,0% in der 1. Welle auf 7,0% in der 2. Welle. In anderen Berichten wurde der routinemäßige empirische Einsatz einer prophylaktischen Antikoagulation in mittlerer Dosierung bei unselektierten Patienten, die mit COVID-19 auf die Intensivstation aufgenommen wurden, nicht unterstützt. Bei Patienten, die mit COVID-19 auf die Intensivstation aufgenommen wurden, führte eine prophylaktische Antikoagulation in mittlerer Dosierung (Enoxaparin, 1 mg/kg täglich) im Vergleich zu einer prophylaktischen Antikoagulation in Standarddosierung nicht zu einem signifikanten Unterschied in Bezug auf den primären Endpunkt, d. h. eine diagnostizierte venöse oder arterielle Thrombose, eine Behandlung mit extrakorporaler Membranoxygenierung oder die Sterblichkeit innerhalb von 30 Tagen [4].

Schaut man sich die Größenordnungen der Sterblichkeit an, bleibt die Frage, warum am UKE in Hamburg in der 1. Welle deutlich weniger COVID-19-Patienten verstarben als am HELIOS-Klinikum Krefeld sowie im bundesweiten Durchschnitt und warum diese Sterblichkeit trotz neuer Behandlungsstrategien in der 2. Welle nicht gesenkt werden konnte. Dies würde einen direkten Vergleich beider Patientenpopulationen notwendig machen. Nur so könnten bisher nicht beschriebene Faktoren der Patientenselektion, des Schweregrades der Erkrankung und der Intensität der Behandlung erkannt werden. Virusvarianten spielten 2020 noch eine geringe Bedeutung. Es gibt jedoch Vermutungen, dass selbst in den ersten Monaten der Pandemie die genomische Epidemiologie von SARS-CoV-2 variierte und dies einen Einfluss auf den Schweregrad der Erkrankung gehabt haben könnte [19]. Ob dies in Deutschland regionale Unterschiede in der Mortalität erklären könnte, ist unklar.

Stärken und Limitationen

Eine große Stärke unserer Studie ist die strukturierte Entwicklung dieses Registers und die konsekutive Erfassung der Daten aus den medizinischen Unterlagen. Die Publikation aus Hamburg erfolgte lediglich auf der Basis von dokumentierten Verweildauer und Komorbiditäten. Die Analyse der AOK-Daten und der InEK-Daten ist eine Sekundäranalyse von Abrechnungsdaten.

Es gibt Faktoren, die die Interpretation unserer Ergebnisse dennoch einschränken. Erstens ist unsere Analyse rein deskriptiv und monozentrisch. Als Maximalversorger könnten der Schweregrad der Erkrankung von COVID-19-Patienten und die Sterblichkeit im Krankenhaus im Vergleich zu anderen Krankenhäusern höher sein. So wurden zur Entlastung anderer Krankenhäuser auch Intensivpatienten übernommen. Zweitens wurden nur Standardparameter analysiert, die routinemäßig dokumentiert wurden. Wir haben nicht nach dem Schweregrad der Komorbiditäten differenziert. Eine spezifische Analyse des Zeitpunkts der Infektion, der Infek-

tionsquelle oder der Behandlung vor der Krankenhausaufnahme wurde nicht durchgeführt. Drittens konnte nur die Sterblichkeit im Krankenhaus berücksichtigt werden, da Angaben zu poststationären Krankheitsverläufen fehlen. Viertens handelt es sich trotz einer Kohortengröße von 428 Personen statistisch gesehen um eine kleine, geografisch begrenzte Studie. So können wir keine Aussage zur Bedeutung von SARS-CoV-2-Mutationen und deren Einfluss auf Hospitalisationsraten und Krankheitsverläufe machen, die mögliche Unterschiede zwischen unseren Patienten und den Patienten am UKE Hamburg erklären.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass wir zwischen den Patientencharakteristika in der 1. und 2. COVID-19-Welle keine Unterschiede beobachtet haben, dass aber in der 1. Welle mehr venöse Thrombosen vor und mehr thromboembolische Komplikationen nach der Aufnahme auftraten als in der 2. Welle. Zu erwähnen ist auch, dass in der 2. Welle vermehrt die doppelte Standardprophylaxe durchgeführt wurde, was zuvor im klinischen Alltag nicht üblich war. Außerdem konnte gezeigt werden, dass Dexamethason in der 2. Welle häufiger eingesetzt wurde. Diese neuen Therapiestrategien gingen in Krefeld mit einer Reduktion der Sterblichkeit einher.

KERNAUSSAGEN

- SARS-CoV-2 löste Anfang 2020 eine weltweite Pandemie namens COVID-19 aus.
- Rechtzeitige Eindämmungs- und Isolationsmaßnahmen waren die wichtigsten Maßnahmen zur Bekämpfung der Pandemie in der 1. und 2. Welle. Erste Erfahrungen zum Einsatz von Antikoagulantien, Dexamethason und Remdesivir gab es zu Beginn der 2. Welle.
- Unterschiede in den Patientencharakteristika in der 1. und 2. COVID-19-Welle konnten am HELIOS-Krankenhaus Krefeld nicht beobachtet werden, aber die Sterblichkeitsrate lag in der 1. Welle bei 26,2% und in der 2. Welle bei 15,4%.
- In der 2. Welle wurde vermehrt die doppelte Standardprophylaxe zur Thromboseprophylaxe appliziert und die Gabe von Dexamethason praktiziert.

Förderung

Diese Studie wurde von der Helios Kliniken GmbH gefördert, Grant-ID: 2020_0142.

Interessenkonflikt

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

Literatur

- [1] Wang C, Horby PW, Hayden FG et al. A novel coronavirus outbreak of global health concern. *Lancet* 2020; 395: 470–473
- [2] Graichen H. What is the difference between the first and the second/third wave of COVID-19? – German perspective. *J Orthop* 2021; 24: A1–A3

- [3] Lopes RD, de Barros E, Silva PGM et al. Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for patients admitted to hospital with COVID-19 and elevated D-dimer concentration (ACTION): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial. *Lancet* 2021; 397: 2253–2263
- [4] Sadeghipour P, Talasaz AH, Rashidi F et al. Effect of Intermediate-Dose vs. Standard-Dose Prophylactic Anticoagulation on Thrombotic Events, Extracorporeal Membrane Oxygenation Treatment, or Mortality Among Patients With COVID-19 Admitted to the Intensive Care Unit: The INSPIRATION Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2021; 325: 1620–1630
- [5] Horby P, Lim WS, Emberson JR et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with COVID-19. *NEJM* 2021; 384: 693–704
- [6] Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB et al. Effect of Dexamethasone on Days Alive and Ventilator-Free in Patients With Moderate or Severe Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19: The CoDEX Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2020; 324: 1307–1316
- [7] Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE et al. Remdesivir for the Treatment of COVID-19—Final Report. *NEJM* 2020 383: 1813–1826
- [8] Kumar G, Mukherjee A, Sharma RK et al. Clinical profile of hospitalized COVID-19 patients in first & second wave of the pandemic: Insights from an Indian registry-based observational study. *Indian J Med Res* 2021; 153: 619–628
- [9] Quaresima V, Scarpazza C, Sottini A et al. Sex differences in a cohort of COVID-19 Italian patients hospitalized during the first and second pandemic waves. *Biol Sex Differ* 2021; 12: 45
- [10] Kaptein FHJ, Stals MAM, Grootenboers M et al. Incidence of thrombotic complications and overall survival in hospitalized patients with COVID-19 in the second and first wave. *Thromb Res* 2021; 199: 143–148
- [11] Brehm TT, Heyer A, Roedl K et al. Patient Characteristics and Clinical Course of COVID-19 Patients Treated at a German Tertiary Center during the First and Second Waves in the Year 2020. *J Clin Med* 2021; 10: 2274
- [12] Pollard TJ, Johnson AEW, Raffa JD et al. An open source Python package for producing summary statistics for research papers. *Jamia Open* 2018; 1: 26–31. doi:10.1093/jamiaopen/ooy012
- [13] Karagiannidis C, Mostert C, Hentschker C et al. Case characteristics, resource use, and outcomes of 10 021 patients with COVID-19 admitted to 920 German hospitals: an observational study. *Lancet Respir Med* 2020; 8: 853–862
- [14] Karagiannidis C, Windisch W, McAuley DF et al. Major differences in ICU admissions during the first and second COVID-19 wave in Germany. *Lancet Respir Med* 2021; 9: e47–e48
- [15] Martinot M, Eyriey M, Gravier S et al. Evolution of baseline characteristics and severe outcomes in COVID-19 inpatients during the first and second waves in Northeastern France. *Infect Dis* 2022; 52: 35–39
- [16] Koppe U, Wilking H, Harder T et al. COVID-19 patients in Germany: exposure risks and associated factors for hospitalization and severe disease. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2021; 64: 1107–1115
- [17] Hadid T, Kafri Z, Al-Katib A. Coagulation and anticoagulation in COVID-19. *Blood Rev* 2021; 47: 100761
- [18] Sholzberg M, Tang GH, Rahhal H et al. Effectiveness of therapeutic heparin versus prophylactic heparin on death, mechanical ventilation, or intensive care unit admission in moderately ill patients with covid-19 admitted to hospital: RAPID randomised clinical trial. *BMJ* 2021; 375: n2400
- [19] Esper FP, Cheng YW, Adhikari TM et al. Genomic epidemiology of SARS-CoV-2 infection during the initial pandemic wave and association with disease severity. *JAMA Netw Open* 2021; 4: e217746