

**Klinische Charakterisierung von Krankheitsverläufen
hospitalisierter Patient:innen im Kontext der
prädominanten SARS-CoV-2-Varianten während der
COVID-19-Pandemie**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades eines
Doktors der Medizin (Dr. med.)

an der

Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von

Andreas Heyer

aus

Aurich

2025

Betreuer:in / Gutachter:in der Dissertation: Prof. Dr. Julian Schulze zur Wiesch

Gutachter:in der Dissertation: Prof. Dr. Nicole Fischer

Vorsitz der Prüfungskommission: Prof. Dr. Nicole Fischer

Mitglied der Prüfungskommission: PD Dr. Robin Kobbe

Mitglied der Prüfungskommission: Prof. Dr. Stefan Kluge

Datum der mündlichen Prüfung: 23.03.2026

Inhaltsverzeichnis

1. PUBLIKATION.....	4
2. DARSTELLUNG DER PUBLIKATION	11
2.1 EINLEITUNG	11
2.1.1 Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2.....	11
2.1.1.1 Coronaviridae	11
2.1.1.2 SARS-CoV-2	11
2.1.1.3 Infektion der Wirtszelle und Replikationszyklus	11
2.1.1.4 Phylogenetisches Bild der Virusvarianten.....	12
2.1.2 COVID-19	13
2.1.2.1 Krankheitsbild und Verläufe.....	13
2.1.2.2 Diagnostik.....	14
2.1.2.3 Therapie	14
2.1.2.4 Prävention und Impfungen	16
2.1.2.5 Langzeitfolgen	17
2.1.2.6 Bedeutung für Gesellschaft und Gesundheitssystem.....	18
2.2 FRAGESTELLUNG.....	19
2.3 METHODIK	19
2.3.1 Patient:innenkollektiv	19
2.3.2 Studiendesign und Variablen	20
2.3.3 Statistische Auswertung.....	21
2.4 ERGEBNISSE	21
2.4.1 Charakteristika der Studien-Population.....	21
2.4.2 Verlauf der Erkrankung	22
2.4.3 Risikofaktoren für die COVID-19-Mortalität und Propensity-Score Matching.....	24
2.5 DISKUSSION	24
2.6 KONKLUSION	32
2.7 ZUSAMMENFASSUNG.....	33
2.8 SUMMARY	34
2.9 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	35
2.10 ABBILDUNGS- UND TABELLENVERZEICHNIS	36
2.11 LITERATURVERZEICHNIS.....	40
3. ERKLÄRUNG DES EIGENANTEILS	57
4. DANKSAGUNG	58
5. EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG	59

1. Publikation

Journal of Infection and Public Health 16 (2023) 1806–1812



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Infection and Public Health

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jiph



Comparative analysis of characteristics and outcomes in hospitalized COVID-19 patients infected with different SARS-CoV-2 variants between January 2020 and April 2022 – A retrospective single-center cohort study



Thomas Theo Brehm ^{a,b,1}, Andreas Heyer ^{a,1}, Marcel S. Woo ^{d,e}, Marlene Fischer ^c, Marc van der Meirschen ^a, Dominic Wichmann ^c, Dominik Jarczak ^c, Kevin Roedl ^c, Stefan Schmiedel ^{a,b}, Marylyn M. Addo ^{a,b,f}, Marc Lütgehetmann ^g, Martin Christner ^g, Samuel Huber ^a, Ansgar W. Lohse ^{a,b}, Stefan Kluge ^{c,1}, Julian Schulze zur Wiesch ^{a,b,1,*}

^a Department of Internal Medicine, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Martinistraße 52, 20246 Hamburg, Germany

^b German Center for Infection Research (DZIF), Partner Site Hamburg-Lübeck-Borstel-Riems, Germany

^c Department of Intensive Care Medicine, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Martinistraße 52, 20246 Hamburg, Germany

^d Department of Neurology, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany

^e Institute of Neuroimmunology and Multiple Sclerosis (INIMS), Center for Molecular Neurobiology Hamburg (ZMNH), University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany

^f Institute for Infection Research and Vaccine Development (IIRVD), University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Martinistraße 52, 20246 Hamburg, Germany

^g Institute of Medical Microbiology, Virology and Hygiene, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Martinistraße 52, 20246 Hamburg, Germany

ARTICLE INFO

Article history:

Received 15 February 2023

Received in revised form 31 March 2023

Accepted 14 August 2023

Keywords:

SARS-CoV-2

COVID-19

Alpha variant

Delta variant

Omicron variant

Mortality

ABSTRACT

Background: Since the beginning of the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic, the roll-out of vaccines and therapeutic agents, as well as the emergence of novel SARS-CoV-2 variants, have shown significant effects on disease severity.

Methods: Patients hospitalized at our center between January 2020 and April 2022 were attributed to subgroups depending on which SARS-CoV-2 variant was predominantly circulating in Germany: (i) Wild-type: January 1, 2020, to March 7, 2021, (ii) Alpha variant: August 3, 2021, to June 27, 2021, (iii) Delta variant: June 28, 2021, to December 26, 2021, and (iv) Omicron variant: December 27, 2021, to April 30, 2022.

Results: Between January 2020 and April 2022, 1500 patients with SARS-CoV-2 infections were admitted to the University Medical Center Hamburg-Eppendorf. The rate of patients who were admitted to the intensive care unit (ICU) decreased from 31.2% (n = 223) in the wild-type group, 28.5% (n = 72) in the Alpha variant group, 18.8% (n = 67) in the Delta variant group, and 13.4% (n = 135) in the Omicron variant group. Also, in-hospital mortality decreased from 20.6% (n = 111) in the wild-type group, 17.5% (n = 30) in the Alpha variant group, 16.8% (n = 33) in the Delta variant group, and 6.6% (n = 39) in the Omicron variant group. The median duration of hospitalization was similar in all subgroups and ranged between 11 and 15 days throughout the pandemic.

Conclusions: In-hospital mortality and rate of ICU admission among hospitalized COVID-19 patients steadily decreased throughout the pandemic. However, the practically unchanged duration of hospitalization demonstrates the persistent burden of COVID-19 on the healthcare system.

© 2023 Published by Elsevier Ltd on behalf of King Saud Bin Abdulaziz University for Health Sciences. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Background

Since the beginning of the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic, the roll-out of vaccination campaigns and the implementation of different therapeutic agents and treatment strategies have significantly affected patient morbidity and mortality. Also,

* Corresponding author at: Department of Internal Medicine, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Martinistraße 52, 20246 Hamburg, Germany.

E-mail address: j.schulze-zur-wiesch@uke.de (J. Schulze zur Wiesch).

¹ Contributed equally

<https://doi.org/10.1016/j.jiph.2023.08.010>

1876-0341/© 2023 Published by Elsevier Ltd on behalf of King Saud Bin Abdulaziz University for Health Sciences. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

multiple severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) variants have emerged, which differ in transmissibility, pathogenicity, and capacity for immune evasion. The Alpha variant (B.1.1.7) was first reported in the United Kingdom in November 2020. In Germany, it superseded the previously circulating SARS-CoV-2 wild-type by February 2021 [1]. The Delta variant (B.1.617.2) was first reported in India in October 2020 and became the predominant SARS-CoV-2 variant in Germany in June 2021 [2]. In November 2021, the Omicron variant (B.1.1.529) emerged and was rapidly designated a new variant of concern by the World Health Organization (WHO). It replaced the Delta variant as the predominant SARS-CoV-2 variant in Germany in January 2022 [3–5]. Several studies have assessed the clinical outcomes among COVID-19 patients, but real-world data directly comparing hospitalized COVID-19 patients with different SARS-CoV-2 variants within the same clinical setting are scarce. We have previously reported on the clinical characteristics and disease outcomes of COVID-19 during the first months of the pandemic in 2020 [6,7]. In this present study, we compared the clinical characteristics in a real-world cohort of COVID-19 patients hospitalized at the University Medical Center Hamburg-Eppendorf during different phases of the pandemic between January 2020 and April 2022. We chose this real-world, high-resolution analysis to better understand the changes in epidemiology, the influence of COVID-19 vaccinations and specific antiviral therapies on disease outcomes of hospitalized COVID-19 patients, and the interactions between patients and the healthcare system. Thus, we hope to potentially project future resources needed for hospitalized COVID-19 patients and identifies areas for improvement of care.

Materials and methods

Study design

All patients who presented at the University Medical Center Hamburg-Eppendorf with RT-PCR-confirmed SARS-CoV-2 infections between January 2020 and April 2022 were analyzed by a detailed review of the electronic patient files, which are available for all patients on regular wards as well as on the intensive care unit (ICU). Patients younger than 18 and those who presented at our emergency department or as outpatients in our clinics but did not require hospitalization were not included in the current study. We attributed patients to one of the following four time periods depending on which SARS-CoV-2 variant was predominantly circulating in Germany: (i) Wild-type: January 1, 2020, to March 7, 2021, (ii) Alpha variant: August 3, 2021, to June 27, 2021, (iii) Delta variant: June 28, 2021, to December 26, 2021, and (iv) Omicron variant: December 27, 2021, to April 30, 2022 [5,8]. The study was reviewed and approved by the Ethics Committee of the Medical Council of Hamburg (WF-052/20).

Clinical data

Patients who were admitted before the first COVID-19 vaccine BNT162b2 (Pfizer–BioNTech, Comirnaty) received conditional marketing authorization in the European Union on December 21, 2020 [9], were classified as unvaccinated. The age-adjusted Charlson Comorbidity Index (aCCI) was used to categorize preexisting medical conditions. Patients who required respiratory support (invasive mechanical ventilation after endotracheal intubation, non-invasive ventilation (NIV), high-flow oxygen therapy, low-flow oxygen therapy) were assigned to the most invasive form of respiratory support that was required. Nosocomial SARS-CoV-2 infection was defined as a positive RT-PCT four days after being admitted to the hospital. The median duration of hospitalization was calculated only for patients that were admitted with SARS-CoV-2 infections and did not contract nosocomial infections.

Statistical analyses

Continuous variables are expressed as the median and interquartile range (IQR) and compared with the Kruskal-Wallis test where reasonable. Categorical variables are expressed as numbers (%) and compared by Fisher's exact test where reasonable. Since we did not have access to follow-up data for all patients, we were not able to access 120-day mortality. Instead, we chose to compare the proportion of patients in the respective subgroups that were discharged alive during the first 120 days of hospitalization was compared via log-rank test. We further compared in-hospital mortality in unvaccinated patients and in those who had received at least two COVID-19 vaccine doses for hospitalized patients with different SARS-CoV-2 variants. To minimize confounding from sex, age, aCCI, and immunocompromised state, a propensity score was generated for each patient. Patients in the respective subgroup group were matched to the patient at a 1:1 ratio using a nearest neighbor matching algorithm. P values less than 0.05 are considered statistically significant. Statistical analyses were performed within the R environment (version 1.2.5.002) on a Mac OS X and with SPSS, version 26 (IBM Corp., Armonk, New York, USA). Figures were designed using GraphPad Prism, version 9 for macOS (GraphPad Software, La Jolla, California, USA).

Results

Characterization of the study population

Detailed baseline characteristics of the study population are presented in Table 1. Between January 2020 and April 2022, a total of 1500 hospitalized patients with SARS-CoV-2 infections were treated at the University Medical Center Hamburg-Eppendorf (Fig. 1). Of those, 36.0% (n = 540) were assigned to the wild-type group, 11.4% (n = 171) to the Alpha variant group, 13.1% (n = 196) to the Delta variant group, and 39.5% (n = 593) to the Omicron variant group depending on which SARS-CoV-2 variant was predominantly circulating in Germany. Data on isolated SARS-CoV-2 variants in patients in our study cohort are provided in Supplemental Table 1 and Supplemental Fig. 1. No patient was infected with multiple SARS-CoV-2 variants during any single disease episode. Two patients were admitted twice with SARS-CoV-2 infections throughout the pandemic, once in the wild-type group and once in the Omicron variant group. The median age was higher in patients in the wild-type group (61 years; IQR: 44–73 days) and the Omicron variant group (60 years; IQR: 41–74 days) compared to the Alpha variant group (56 years; IQR: 42–65 days) and the Delta variant group (55 years; IQR: 39–70 days). Overall, 42.9% (n = 644) of the study population were female without relevant differences in sex distribution between the subgroups. The number of patients in an immunocompromised state due to underlying medical conditions or immunosuppressive therapy continuously increased throughout the pandemic: 22.2% (n = 120) of patients in the wild-type group, 22.8% (n = 39) in the Alpha variant group, 28.6% (n = 56) in the Delta variant group and 34.4% (n = 204) in the Omicron variant group were in an immunocompromised state. Also, the distribution of particular high-risk subgroups such as patients with hematological malignancies, hematopoietic stem-cell transplantation recipients and solid organ transplant recipients was similar throughout the pandemic. Median aCCI was between 2 and 3 in all subgroups. While vaccination status was not available for all patients in our study cohort, the rate of patients who had received at least two COVID-19 vaccine doses steadily increased throughout the study period from 0.2% (n = 1) in the wild-type group, 1.8% (n = 3) in the Alpha variant group, 37.8% (n = 74) in the Delta variant group, and 43.7% (n = 259) in the Omicron group. The rate of nosocomial SARS-CoV-2 infections among the study cohort increased from 12.4% (n = 67) in the

Table 1
Baseline characteristics of COVID-19 patients hospitalized during different phases of the pandemic.

	Total	Wild-type predominant (January 1, 2020 – March 7, 2021)	Alpha predominant (March 8, 2021 – June 27, 2021)	Delta predominant (June 28, 2021 –December 26, 2021)	Omicron predominant (December 27, 2021 – April 30, 2022)
n (%)	1500	540	171	196	593
Sex, n (%)					
Female	644 (42.9)	227 (42.0)	74 (43.3)	86 (43.9)	257 (43.3)
Male	856 (57.1)	313 (58.0)	97 (56.7)	110 (56.1)	336 (56.7)
Age (years)					
Median	60	61	56	55	60
IQR (25–75)	44–73	49–74	42–65	39–70	41–74
Immunocompromised state, n (%)					
Total	419 (27.9)	120 (22.2)	39 (22.8)	56 (28.6)	204 (34.4)
Haematological malignancy	112 (7.5)	36 (6.7)	10 (5.8)	15 (7.7)	51 (8.6)
HSCt	19 (1.3)	7 (1.3)	2 (1.2)	1 (0.5)	9 (1.5)
Solid Organ transplant	93 (6.2)	28 (5.2)	4 (2.3)	10 (5.1)	51 (8.6)
Chemotherapy	111 (7.4)	40 (7.4)	8 (4.4)	16 (8.2)	47 (7.9)
B-cell depletion	50 (3.3)	18 (3.3)	2 (1.2)	7 (3.6)	23 (3.9)
Methotrexate	18 (1.2)	5 (0.9)	0 (0.0)	4 (2.0)	9 (1.5)
mTOR Inhibitors	36 (2.4)	16 (3.0)	2 (1.2)	3 (1.5)	15 (2.5)
Anti-TNF- α	9 (0.6)	5 (0.9)	1 (0.6)	0 (0.0)	3 (0.5)
Anakinra	5 (0.3)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.5)
aaCCI, n (%)					
Median	3	3	2	2	3
IQR, 25–75	1–5	1–5	0–4	0–4	1–5
0	361 (24.1)	95 (17.6)	55 (32.2)	65 (33.2)	146 (24.6)
1–2	376 (25.1)	155 (28.7)	55 (32.2)	53 (27.0)	113 (19.1)
3–4	349 (23.3)	144 (26.7)	38 (22.2)	37 (18.9)	130 (21.9)
≥ 5	414 (27.6)	146 (27.0)	23 (13.5)	41 (20.9)	204 (34.4)
Vaccination status, n (%)					
≥ 2 vaccine doses	337 (22.5)	1 (0.2)	3 (1.8)	74 (37.8)	259 (43.7)
1 vaccine dose	43 (2.9)	1 (0.2)	15 (8.8)	11 (5.6)	16 (2.7)
Unvaccinated	618 (41.2)	504 (93.3)	4 (2.3)	56 (28.6)	54 (9.1)
No data	502 (33.5)	34 (6.3)	149 (87.1)	55 (28.1)	264 (44.5)

IQR, interquartile range; HSCt, hematologic stem cell transplant; aaCCI, age-adjusted Charlson Comorbidity Index

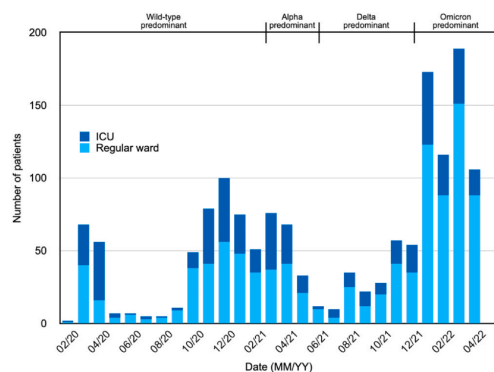


Fig. 1. Number of COVID-19 patients hospitalized at the University Medical Center Hamburg-Eppendorf between January 2020 and April 2022. Patients are attributed to the respective month depending on the date of hospital admission. ICU, intensive care unit.

wild-type group, 4.7% ($n = 8$) in the Alpha variant group, 11.7% ($n = 23$) in the Delta variant group, and 28.2% ($n = 167$) in the Omicron variant group. In the wild-type group (52.2%, $n = 35$ vs 18.0%, $n = 85$) and the Delta variant group (47.8%, $n = 11$ vs 26.0%, $n = 45$) the rate of patients in an immunocompromised state was higher among patients with community-acquired SARS-CoV-2 infections than in those with nosocomial infections. In contrast, in the Alpha variant group (12.5%, $n = 1$ vs 23.3%, $n = 38$) and the Omicron variant group (32.9%, $n = 55$ vs 35.0%, $n = 149$), the rate of patients in

an immunocompromised state was lower in those with community-acquired infections compared to those with nosocomial infections.

Clinical course

Data on the clinical course of the four SARS-CoV-2 variant subgroups are shown in Table 2. Throughout the COVID-19 pandemic, in-hospital mortality markedly decreased from 20.6% ($n = 111$) in the wild-type group, 17.5% ($n = 30$) in the Alpha variant group, 16.8% ($n = 33$) in the Delta variant group, and 6.6% ($n = 39$) in the Omicron variant group. In-hospital mortality among patients above 65 years of age was significantly higher than among those younger than 65 years of age in all subgroups but the Alpha variant group (Fig. 2). The rate of patients who were admitted to the ICU also decreased from 31.2% ($n = 223$) in the wild-type group, 28.5% ($n = 72$) in the Alpha variant group, 18.8% ($n = 67$) in the Delta variant group, and 13.4% ($n = 135$) in the Omicron variant group. In total, 20.1% ($n = 301$) of patients required invasive ventilation with the need for endotracheal intubation, 2.3% ($n = 35$) required high-flow oxygen therapy (HFOT), 3.5% ($n = 53$) non-invasive ventilation (NIV) and 22.6% ($n = 339$) low-flow oxygen therapy (LFOT). The rate of patients requiring invasive ventilation steadily decreased throughout the pandemic from 30.7% ($n = 116$) in the wild-type group, 29.8% ($n = 51$) in the Alpha variant group, 23.0% ($n = 45$) in the Delta variant group, and 6.6% ($n = 39$) in the Omicron variant group. The rate of patients who were treated with non-invasive ventilation (NIV) initially increased from the wild-type group to the Alpha variant and Delta variant group, which may reflect the development of stepwise treatment strategies with the observance of all relevant anti-infectious precautions for COVID-19 patients with respiratory failure [10,11]. The number of patients receiving extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) decreased from 14.4% ($n = 78$) in the wild-type group, 18.7% ($n = 32$) in the Alpha variant group, 11.2% ($n = 22$) in the Delta variant group, and

Table 2
Clinical outcomes of COVID-19 patients hospitalized during different phases of the pandemic.

	Total	Wild-type predominant (January 1, 2020 – March 7, 2021)	Alpha predominant (March 8, 2021 – June 27, 2021)	Delta predominant (June 28, 2021 –December 26, 2021)	Omicron predominant (December 27, 2021 – April 30, 2022)
Duration of hospitalisation (days)¹					
Median	12	11	15	15	12
IQR(25–75)	5–24	5–23	8–49	6–20	4–33
Nosocomial infection	265 (17.7)	67 (12.4)	8 (4.7)	23 (11.7)	167 (28.2)
ICU admission, n (%)	497 (31.1)	223 (41.3)	72 (28.5)	67 (18.8)	135 (13.4)
ECMO, n (%)	110 (7.3)	56 (10.4)	29 (17.0)	24 (12.2)	1 (0.2)
Renal replacement therapy, n (%)	153 (10.2)	78 (14.4)	32 (18.7)	22 (11.2)	21 (3.5)
Vasopressor therapy, n (%)	343 (22.9)	179 (33.1)	57 (33.3)	49(25)	58 (9.8)
Respiratory support, n (%)					
LPOT	339 (22.6)	134 (24.8)	30 (17.5)	52 (26.5)	123 (20.7)
HPOT	35 (2.3)	15 (2.8)	4 (2.3)	4 (2.0)	12 (2.0)
NIV	53 (3.5)	16 (3.0)	10 (5.8)	10 (5.1)	17 (2.9)
Invasive Ventilation	301 (20.1)	166 (30.7)	51 (29.8)	45 (23.0)	39 (6.6)
Deaths, n (%)	213 (14.2)	111 (20.6)	30 (17.5)	33 (16.8)	39 (6.6)

IQR, interquartile range; ICU, intensive care unit; ECMO, extracorporeal membrane oxygenation; LPOT, low-flow oxygen therapy; HPOT, high-flow oxygen therapy; NIV, non-invasive ventilation

¹ patients with nosocomial infections were excluded from the calculation of duration of hospitalization

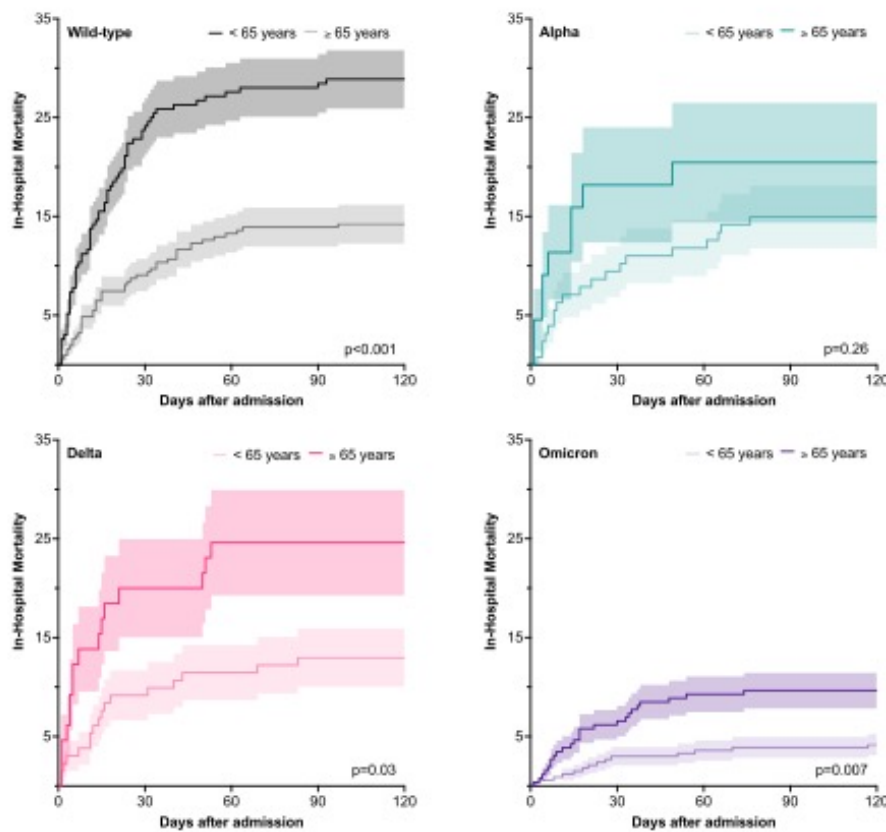


Fig. 2. In-hospital mortality in COVID-19 patients below and above 65 years of age hospitalized during different time periods. In-hospital mortality in COVID-19 patients below and above 65 years of age hospitalized during the wild-type predominant (A), Alpha variant predominant (B), Delta variant predominant (C), or Omicron variant predominant (D) time period at the University Medical Center Hamburg-Eppendorf compared by log-rank test.

0.2% (n = 1) in the Omicron variant group. Mortality among patients receiving ECMO was 67.9% (n = 38) in the wild-type group, 62.1% (n = 18) in the Alpha variant group, 58.3% (n = 14) in the Delta variant group, and 0% (n = 0) in the Omicron variant group. Also, the rate of patients who required new renal replacement therapy decreased over time. The median duration of hospitalization for the entire study period was 12 days (IQR: 5–24 days) and was similar in all subgroups. The different antiviral therapies, immunomodulatory therapies, and antibiotic agents patients received are shown in **Supplemental Table 2**. A total of 23.4% (n = 351) of COVID-19 patients received antiviral medication, 19.6% (n = 106) in the wild-type group, 14.6% (n = 25) in the Alpha variant group, 31.6% (n = 62) in the Delta variant group and 26.6% (n = 158) in the Omicron variant group. Given the date of licensing, availability or recommendation by national and international guidelines [12], nirmatrelvir/ritonavir (n = 16) and molnupiravir (n = 13) were only administered to patients in the Omicron variant group. Remdesivir and dexamethasone were used throughout the COVID-19 pandemic. In total, 19.6% (n = 106) of patients in the Omicron group, 14.6% (n = 25) in the Alpha group, 31.6% (n = 62) in the Delta group, and 26.6% (n = 158) in the Omicron group received at least one antiviral medication. Lopinavir/ritonavir (n = 9), hydroxychloroquine (n = 9), and convalescent plasma (n = 18) were only given to patients in the wild-type group during the early phases of the pandemic. While the monoclonal antibody casirivimab/imdevimab was mainly administered to patients in the Alpha variant group 0.84% (n = 6) and the Delta variant group 11.46% (n = 29), sotrovimab was primarily given to patients in the Omicron variant group 12.0% (n = 121) [13]. A total of 26.4% (n = 396) of COVID-19 patients received immunomodulatory therapy with dexamethasone, tocilizumab, or baricitinib: 28.1% (n = 152) in the wild-type group, 42.1% (n = 72) in the Alpha variant group, 40.8% (n = 80) in the Delta variant group, and 15.5% (n = 92) in the Omicron variant group. The rate of COVID-19 patients treated with antibiotics during the hospitalization steadily decreased from 59.6% (n = 322) in the wild-type group to 34.4% (n = 204) in the Omicron variant group.

Deceased patients in the Omicron variant group (December 27, 2021, to April 30, 2022)

To determine the risk factors for in-hospital mortality, particularly among patients with SARS-CoV-2 Omicron variant infections, we assessed clinical characteristics and disease outcomes of all 39 deceased patients in the Omicron group, as shown in **Supplemental Table 3**. The median age of those patients was 71 years (IQR 59–80), and 58% (n = 23) were male. COVID-19 vaccination status was available for 66.7% (n = 26) of patients. Of those, 15.4% (n = 4) were not vaccinated, and 84.6% (n = 22) had received two or three vaccine doses. Almost half of the patients (48.7%; n = 19) were in an immunocompromised state. The majority (66.7%; n = 26) were treated at the ICU, 41% (n = 16) received invasive mechanical ventilation after endotracheal intubation, and none received ECMO. Only 12.8% (n = 5) of deceased patients in the Omicron variant group received antiviral medication. While the role of COVID-19 in the death of those SARS-CoV-2-positive patients cannot be reliably determined in retrospect, 56.4% (n = 22) patients had additional severe acute diagnoses such as *Staphylococcus aureus* bacteremia, perforated cholecystitis, or heart failure, which were considered the primary diagnosis and main reason for death by treating physicians.

Propensity-score matched analysis of in-hospital mortality

We further compared in-hospital mortality between propensity-score-matched unvaccinated patients in the wild-type group and the delta variant and omicron variant group, respectively as well as between patients who had received at least two COVID-19 vaccine doses in the delta variant and omicron variant group. Those

propensity-score matched groups did not differ in terms of sex, age, aaCCI, and rate of patients in an immunocompromised state (**Supplemental Tables 4–6**). In-hospital mortality did not differ between unvaccinated patients in the wild-type group and the Delta variant group (**Supplemental Fig. 2**), between unvaccinated patients in the wild-type group and the Omicron variant group (**Supplemental Figure 3**), and between vaccinated patients in the Delta variant group and the Omicron variant group (**Supplemental Figure 4**). Matched comparisons of in-hospital mortality between other vaccinated or unvaccinated subgroups were not performed due to small patient numbers.

Discussion

In this ongoing single-center cohort study [6,7], we assessed the clinical characteristics and outcome data of 1500 consecutive COVID-19 patients who were hospitalized at the University Medical Center Hamburg-Eppendorf between January 2020 and April 2022. Rather than stratifying the patients according to the year of admission, we decided to analyze the patients according to the respective SARS-CoV-2 virus variant primarily circulating at the time of infection.

The most important finding of the current study is that as the COVID-19 pandemic evolved, the overall in-hospital mortality of hospitalized COVID-19 patients at our university hospital steadily decreased from 20.6% in the wild-type group to 17.5% in the Alpha variant group, 16.8% in the Delta variant group, and 6.6% in the Omicron variant group. This trend towards a potentially less severe clinical course is also reflected by a decreasing rate of patients requiring ICU admission, respiratory support, renal replacement therapy, and vasopressor therapy, respectively. This improved outcome was observed in our study cohort even though patients in the Omicron variant group had a higher median age than patients in the Delta variant group. Also, aaCCI did not differ between the different subgroups and the rate of patients in an immunocompromised state being treated at our center with SARS-CoV-2 infections increased throughout the study period.

While we have compared patient outcomes of four different time periods depending on whichever SARS-CoV-2 variant was predominantly circulating in Germany, the reasons for the overall improved outcomes of hospitalized COVID-19 patients throughout the pandemic seem to be multifactorial. Real-life studies like ours are not able to reliably identify which of those abovementioned factors have the highest impact on patient outcomes.

First and foremost, COVID-19 vaccines have been highly effective in preventing severe disease in most patients [14,15]. While the vaccination status was only available for 66.5% (n = 998) of patients in the entire study cohort, 37.8% (n = 74) and 43.7% (n = 259) of patients had received at least two vaccine doses in the Delta variant group and the Omicron variant group, respectively. Among patients with known immunization status, the relative rate of those patients who had received at least two vaccine doses was 52.5% in the Delta variant group and 78.7% in the Omicron variant group. By the end of the study period in April 2022, 76.0% of the German population had received at least two COVID-19 vaccine doses [16]. Importantly, a direct comparison between propensity-score matched unvaccinated patients in the wild-type group and the Delta variant group and Omicron variant group, respectively as well as between patients who had received at least two COVID-19 vaccine doses in the Delta variant and the Omicron variant group showed no differences of in-hospital mortality. This finding would suggest that the trend towards a less severe clinical course throughout the pandemic can be attributed to COVID-19 vaccines to a larger extent than to a decreased virulence of novel SARS-CoV-2 variants [17].

Also, since we did only assess whether or not patients had received at least two vaccine doses but not the exact number and

timing of COVID-19 vaccines, this finding may suggest that two vaccine doses may not have been sufficient in those patients with oftentimes multiple comorbidities.

In addition, novel therapeutic agents, and improved knowledge about the clinical management of patients with SARS-CoV-2 infections have likely contributed to a reduction in morbidity and mortality [18–20]. Interestingly, only 26.6% (n = 158) of patients in the Omicron group who were admitted when remdesivir, nirmatrelvir/ritonavir, molnupiravir and monoclonal antibodies were available in the European Union received any of those antiviral treatments. Out of all deceased patients in the Omicron group, only 12.8% (n = 5) received antiviral medication. Those antiviral treatments have mainly demonstrated efficacy in preventing hospitalization if administered during the first days of infection and may not have an effect in patients who are already hospitalized [13]. Notably, the rate of patients receiving additional antibiotic therapy markedly decreased as the expertise in identifying COVID-19 patients with bacterial superinfections requiring antibacterial therapy increased [21].

Finally, the different circulating SARS-CoV-2 variants have distinct phenotypic characteristics which impact patient outcomes. The SARS-CoV-2 Alpha variant was associated with an increased risk of mortality compared to infections with the wild-type virus [22,23]. Later, the SARS-CoV-2 Delta variant has been shown to cause a surge in severe cases and deaths compared to the Alpha variant [24]. In contrast, infections with the SARS-CoV-2 Omicron variant have been associated with reduced morbidity and mortality compared to the Delta variant [25,26]. While the observed marked decrease in severe COVID-19 cases gives reason for optimism regarding the severity in future patients hospitalized with SARS-CoV-2 infections that is comparable to other endemic viral infections, other results of our study account for persistent concern. Firstly, the absolute number of hospitalized patients with SARS-CoV-2 infections in the Omicron group was higher than ever before. However, SARS-CoV-2 infections were certainly not the sole reason for hospitalization in all patients and there are ongoing discussions on how to differentiate patients hospitalized “with SARS-CoV-2” or “for COVID-19”. It is not possible to retrospectively make this distinction for often multimorbid patients, in whom SARS-CoV-2 can exacerbate underlying conditions.

Regardless, the need for isolation of patients with SARS-CoV-2 infections to prevent nosocomial infections of vulnerable patients and healthcare workers resulted in continuous strain on our healthcare system and in some cases the isolation regulations complicated the discharge of patients or even optimal patient care. The increasing rate of nosocomial SARS-CoV-2 infections in the Omicron variant group shows that despite strict admission screening of all patients and regular RT-PCR testing of all healthcare workers, nosocomial SARS-CoV-2 transmission cannot be reliably prevented in the context of high community transmission and that infection control interventions are persistently required to protect defined vulnerable patient groups. Aside from the absolute and relative increase in nosocomial SARS-CoV-2 infections, also the number of community-acquired SARS-CoV-2 infections among admitted patients increased.

In the future, novel SARS-CoV-2 variants will likely emerge, and it is not guaranteed that those variants will have a similarly diminished severity. To overcome potential immune evasion, COVID-19 vaccines will be adapted to those novel variants. It will therefore be crucial to timely detect and characterize novel SARS-CoV-2 variants and clinical outcomes of infected patients. The in-hospital mortality among COVID-19 patients at our center in the Omicron group was comparable to the in-hospital mortality of patients with seasonal influenza [7,27]. However, it remains to be seen how the co-circulation of SARS-CoV-2 and other endemic viruses will affect epidemiology and patient outcomes in the future.

Our study has important limitations, which are mainly inherent to the retrospective single-center study design. First, the

monocentric study character may limit generalizability to other clinical settings. However, important and granular information can be gained from this approach since we compare patients hospitalized in the same clinical setting and thereby achieve a level of comparability. Second, we are only able to determine in-hospital morbidity and mortality but did not assess long-term clinical outcomes after discharge. Third, SARS-CoV-2 variant sequencing was not available for all patients, so they were assigned to whatever SARS-CoV-2 variant was predominantly circulating in Germany during the respective date of infection. Fourth, while COVID-19 vaccinations have had a substantial impact on the clinical course and were responsible for a decline in SARS-CoV-2-related morbidity and mortality worldwide, overall vaccination status were not available or assessed for all patients in our study cohort, especially in the Alpha, Delta, and Omicron variant groups.

Conclusion

In conclusion, in-hospital mortality among hospitalized patients with SARS-CoV-2 infections steadily decreased over the course of the COVID-19 pandemic. This reduction in morbidity and mortality can be attributed to the effect of COVID-19 vaccines, improved clinical management, novel therapeutic agents, and less pathogenic SARS-CoV-2 variants. However, the increasing rate of nosocomial SARS-CoV-2 infections in the Omicron variant group and the practically unchanged duration of hospitalization demonstrate the persistent burden of COVID-19 on the healthcare system.

Ethics approval and consent to participate

The study was reviewed and approved by the Ethics Committee of the Medical Council of Hamburg (WF-052/20). Informed consent was waived due to the retrospective nature of the study.

Funding

The authors declare that they have not received external funding for this research.

CRediT authorship contribution statement

T.T.B., A.H., M.F., S.K., and J.S.z.W. conceived and planned the study. T.T.B. and A.H. wrote the main manuscript text with input from all authors. T.T.B. and A.H. performed statistical analyses and designed the figures. S.K. and J.S.z.W. supervised the project. All authors reviewed the manuscript.

Data Availability

All data generated or analyzed during this study are included in this published article and its supplementary information files.

Declaration of Competing Interest

S. Kluge received research support from Cytosorbents and Daiichi Sankyo. He also received lecture fees from ADVITOS, Biotest, Daiichi Sankyo, Fresenius Medical Care, Gilead, Mitsubishi Tanabe Pharma, MSD, Pfizer and Zoll. He received consultant fees from Fresenius, Gilead, MSD and Pfizer.

Acknowledgements

We acknowledge financial support from the Open Access Publication Fund of UKE - Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

and DFG – German Research Foundation. We thank Christian Casar for review of statistical analyses. We thank Dagmar Dreier for providing technical support.

Appendix A. Supporting information

Supplementary data associated with this article can be found in the online version at doi:10.1016/j.jiph.2023.08.010.

References

- [1] Ulrich L, Halwe NJ, Taddeo A, Ebert N, Schön J, Devisme C, et al. Enhanced fitness of SARS-CoV-2 variant of concern Alpha but not Beta. *Nature* 2022;602(7896):307–13.
- [2] Organization W.H. COVID-19 Weekly Epidemiological Update, Edition 42, published 1 June 2021 [Available from: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20210601-weekly-epi-update-42.pdf>].
- [3] Organization W.H. Update on Omicron [Available from: <https://www.who.int/news/item/28-11-2021-update-on-omicron>].
- [4] Viana R, Moyo S, Amoako DG, Tegally H, Scheepers C, Althaus CL, et al. Rapid epidemic expansion of the SARS-CoV-2 Omicron variant in southern Africa. *Nature* 2022;603(7902):679–86.
- [5] Robert-Koch-Institut. Wochentlicher Lagebericht des RKI zur Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19), 10.02.2022 [Available from: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Situationsberichte/Wochenbericht/Wochenbericht_2022-02-10.pdf?__blob=publicationFile].
- [6] Brehm TT, Heyer A, Roedl K, Jarczak D, Nierhaus A, Nentwich MF, 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(11).
- [7] Brehm TT, van der Meerschen M, Hennigs A, Roedl K, Jarczak D, Wichmann D, et al. Comparison of clinical characteristics and disease outcome of COVID-19 and seasonal influenza. *Sci Rep* 2021;11(1):5803.
- [8] Robert-Koch-Institut. Wochentlicher Lagebericht des RKI zur Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19), 30.12.2021 [Available from: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Situationsberichte/Wochenbericht/Wochenbericht_2021-12-30.pdf?__blob=publicationFile].
- [9] E.M.A. B.T. [Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-first-covid-19-vaccine-authorisation-eu>].
- [10] Windisch W, Weber-Carstens S, Kluge S, Rossaint R, Welte T, Karagiannis C. Invasive and Non-Invasive Ventilation in Patients With COVID-19. *Dtsch Arztebl Int* 2020;117(31–32):528–33.
- [11] Arulkumaran N, Brealey D, Howell D, Singer M. Use of non-invasive ventilation for patients with COVID-19: a cause for concern? *Lancet Respir Med* 2020;8(6):e45.
- [12] Kluge S, U. J. T.W., S. W.-C., G. Si, C.D.S., et al. S3-Leitlinie Empfehlungen zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19 – Living Guideline. 2022.
- [13] Woo MS, Brehm TT, Fischer M, Heyer A, Wichmann D, Jordan S, et al. Sotrovimab in Hospitalized Patients with SARS-CoV-2 Omicron Variant Infection: a propensity score-matched retrospective cohort study. *Microbiol Spectr* 2022:e0410322.
- [14] Watson OJ, Barnsley G, Toor J, Hogan AB, Winskill P, Ghani AC. Global impact of the first year of COVID-19 vaccination: a mathematical modelling study. *Lancet Infect Dis* 2022;22(9):1293–302.
- [15] Andrews N, Stowe J, Kirsebom F, Toffa S, Rickeard T, Gallagher E, et al. Covid-19 Vaccine Effectiveness against the Omicron (B.1.1.529) Variant. *N Engl J Med* 2022;386(16):1532–46. (<https://impfdashboard.de>).
- [16] Paparoupa M, Schröder AS, Braunsteiner J, Addo MM, Lütgehetmann M, Roedl K, et al. The effects of SARS-CoV-2 virus type and of vaccination status on causes of death over the course of the COVID-19 pandemic. *Dtsch Arztebl Int* 2022;119(35–36):607–8.
- [17] Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021;384(8):693–704.
- [18] Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 – final report. *N Engl J Med* 2020;383(19):1813–26.
- [19] Arbel R, Wolff Sagy Y, Hoshen M, Battat E, Lavie G, Sergienko R, et al. Nirmatrelvir use and severe Covid-19 outcomes during the omicron surge. *N Engl J Med* 2022;387(9):790–8.
- [20] Langford BJ, So M, Raybardhan S, Leung V, Soucy JR, Westwood D, et al. Antibiotic prescribing in patients with COVID-19: rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* 2021;27(4):520–31.
- [21] Davies NG, Jarvis CI, Edmunds WJ, Jewell NP, Diaz-Ordaz K, Keogh RH. Increased mortality in community-tested cases of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7. *Nature* 2021;593(7858):270–4.
- [22] Challen R, Brooks-Pollock E, Read JM, Dyson L, Tsaneva-Atanasova K, Danon L. Risk of mortality in patients infected with SARS-CoV-2 variant of concern 202012/1: matched cohort study. *Bmj* 2021;372:n579.
- [23] Ong SWX, Chiew CJ, Ang LW, Mak TM, Cui L, Toh M, et al. Clinical and virological features of severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) variants of concern: a retrospective cohort study comparing B.1.1.7 (Alpha), B.1.351 (Beta), and B.1.617.2 (Delta). *Clin Infect Dis* 2022;75(1):e1128–36.
- [24] Nyberg T, Ferguson NM, Nash SG, Webster HH, Flaxman S, Andrews N, et al. Comparative analysis of the risks of hospitalisation and death associated with SARS-CoV-2 omicron (B.1.1.529) and delta (B.1.617.2) variants in England: a cohort study. *Lancet* 2022;399(10332):1303–12.
- [25] Maslo C, Friedland R, Toubkin M, Laubscher A, Akaloo T, Kama B. Characteristics and outcomes of hospitalized patients in South Africa during the COVID-19 omicron wave compared with previous waves. *Jama* 2022;327(6):583–4.
- [26] Kraef C, van der Meerschen M, Wichmann D, Kutza M, Restenmeyer C, Addo M.M., et al. [Management of seasonal influenza in 2017/2018 at a German tertiary-care hospital]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2019;62(7):870–80.

2. Darstellung der Publikation

2.1 Einleitung

2.1.1 Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2

2.1.1.1 Coronaviridae

Coronaviren sind Ribonukleinsäure-Viren (RNS), die ihren Namen durch das kranzförmige Aussehen unter dem Elektronenmikroskop erhalten haben (Chilamakuri und Agarwal, 2021). Aktuell sind vier Gattungen von Coronaviren bekannt: Alphacoronaviren, Betacoronaviren, Deltacoronaviren und Gammacoronaviren (Su et al., 2016). Sowohl Menschen als auch Tiere können infiziert werden, wobei Infektionen bei Menschen nur durch die Alphacoronaviren und Betacoronaviren bekannt sind (Li, 2016). Bisher wurden sieben Coronaviren entdeckt, die Menschen infizieren können. Zu diesen humanen Coronaviren (HCoV) gehören HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-OC43, HCoV-HKU1, Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus (SARS-CoV), Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) und Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) (Coerdts und Khachemoune, 2021). Coronaviren führen häufig zu Infektionen der oberen Atemwege, wobei es auch zu einer Infektion der unteren Atemwege mit Pneumonie kommen kann (Greenberg, 2016). Im Jahr 2002 in China und im Jahr 2012 in Saudi-Arabien wurden SARS-CoV bzw. MERS-CoV zuerst festgestellt, welche anschließend zu Pandemien führten.

2.1.1.2 SARS-CoV-2

Seit Beginn der ersten dokumentierten Infektion mit SARS-CoV-2 im Dezember 2019 in Wuhan, China (CDC: Centers for Disease Control and Prevention, 2024), kam es zu über 770.000.000 gemeldeten Coronavirus Disease of 2019 (COVID-19) Fällen (Stand: April 2025), dem Krankheitsbild einer SARS-CoV-2-Infektion (World Health Organisation, 2024). Die schnelle weltweite Ausbreitung des Virus führte schließlich zur Ausrufung einer globalen Pandemie durch die Weltgesundheitsorganisation (engl.: World Health Organisation, WHO) am 11. März 2020 (CDC: Centers for Disease Control and Prevention, 2024).

2.1.1.3 Infektion der Wirtszelle und Replikationszyklus

Die Übertragung von SARS-CoV-2 erfolgt primär aerogen oder mittels Tröpfcheninfektion aus infektiösem respiratorischem Sekret. Neben direkter und indirekter Kontaktübertragung ist auch eine vertikale Infektion prä- sowie perinatal möglich (Sharma et al., 2021). Während der Zeitraum der Kontagiosität variabel ist, erreicht sie ihr Maximum fünf Tage um den Symptombeginn (Erregersteckbrief Coronavirus SARS-CoV-2/COVID-19, 2022). Sobald SARS-CoV-2 in den Wirtskörper gelangt, stellen das membranständige Angiotensin-konvertierendes Enzym 2 (ACE-2) sowie die Transmembrane Serinprotease 2 (TMPRSS2) wichtige Membranproteine für die Invasion des Virus in die Wirtszelle dar (Li et al., 2020). Das membranständige Spike-Protein von SARS-CoV-2

bindet ACE-2 (Adsorption), sodass im Anschluss die Membranfusion mithilfe von TMPRSS2 und des Spike-Proteins vermittelt wird (Penetration). Ebendieses Spike-Protein, gegen welches neutralisierende Antikörper gebildet werden, stellte ein wichtiges Target in der Entwicklung von Impfstoffen dar (Patel et al., 2022).

2.1.1.4 Phylogenetisches Bild der Virusvarianten

Im Verlauf der COVID-19-Pandemie entstanden multiple Varianten von SARS-CoV-2, welche sich unter anderem in ihrer Virulenz, Übertragbarkeit und Immunevasion unterschieden.

Die Wildtyp-Variante wurde zuerst Ende des Jahres 2019 in Wuhan, China sequenziert und stellte somit die Referenz für die weiteren Varianten dar (Hu et al., 2021). Die später auftretenden Delta- und Omikron-Varianten zeigten eine geringere Pathogenität mit 10% bzw. 4,8% schweren Verläufen im Vergleich zu der Wildtyp-Variante mit 27% schweren Verläufen (Han et al., 2023). Eine Studie aus Italien, welche 1591 kritisch kranke Patient:innen untersuchte, zeigte eine Mortalität auf der Intensivstation (ITS) von 26%, wobei ein Großteil der älteren männlichen Patienten eine invasive Beatmung benötigten (Grasselli et al., 2020).

Die Alpha-Variante (B.1.1.7) trat zuerst im Vereinigten Königreich im November 2020 auf, bevor sie bis Februar 2021 in Deutschland zur dominierenden Variante wurde (Brehm et al., 2023). Aufgrund verschiedener Mutationen, insbesondere N501Y in der Rezeptorbindenden Domäne, steigerte sich die Affinität zu ACE-2-Rezeptoren, welches somit zu einer erhöhten Infektiosität führte (Chakraborty et al., 2021, Vikkurthi et al., 2022).

Im Oktober 2020 wurde in Indien die Delta-Variante (B.1.617.2) sequenziert, welche im Juni 2021 die Alpha-Variante als vorherrschende Variante ersetzte (Dhawan et al., 2022). Mutationen im Spike-Protein (D614G, T478K, P681R und L452R) führten durch eine erhöhte ACE-2-Rezeptor Bindungsaffinität zu einer höheren Infektiosität (Zhan et al., 2022). Weiterhin war die Delta-Variante mit einer gesteigerten Pathogenität assoziiert. So wurde eine verlängerte Virusfreisetzung aus infizierten Wirtszellen über fünf Tage, im Vergleich zu drei Tagen bei nicht-Delta-Varianten, sowie erhöhte virale RNS-Titer beobachtet (Park et al., 2022). Zudem wird durch die erhöhte Affinität der Delta-Variante an ACE-2-Rezeptoren die niedrigere Effektivität der Impfungen im Vergleich zu der Alpha-Variante erklärt (Dhawan et al., 2022).

Die im November 2021 in Südafrika entdeckte Omikron-Variante (B.1.1.529), wurde im Januar 2022 zu der in Deutschland dominierenden Variante (Setiabudi et al., 2022, Brehm et al., 2023). Seitdem kam es zur Sequenzierung zahlreicher Subvarianten, wie zum Beispiel BA.1, BA.2, BA.3, BA.4 und BA.5 sowieso rekombinante Varianten wie XBB (Chatterjee et al., 2023, Gp et al., 2024). Mit über 60 Mutationen, davon 30 im Spike-Protein und 15 in der Rezeptorbindenden Domäne (Tulimilli et al., 2022), stellt diese Variante diejenige mit den meisten Mutationen dar (Batra et al., 2023). Besonderheit der Omikron-Variante ist die reduzierte Pathogenität (Han et al., 2023) mit weniger ITS-Aufnahmen und invasiven Beatmungen im Vergleich zu den vorherigen Varianten (Modes et al., 2022). Gleichzeitig

zeigte sich eine geringere Effektivität von Therapien mit monoklonalen Antikörpern (Touret et al., 2022) sowie eine reduzierte Effektivität gegen Impfungen, sodass regelmäßige Auffrischungsimpfungen notwendig sind (Modes et al., 2022).

Weitere relevante Varianten stellen die Beta-Variante (B.1.351) dar, welche eine effektivere Replikation in den unteren Atemwegen nachwies und somit zu vermehrten akuten Lungenschädigungen führte (Bai et al., 2022), sowie die Gamma-Variante (P.1), Epsilon-Variante (B.1.427, B.1.429), Eta-Variante (B.1.525), Iota-Variante (B.1.526), Kappa-Variante (B.1.617.1), Lambda-Variante und die Mu-Variante (B.1.621) (Batra et al., 2023).

2.1.2 COVID-19

2.1.2.1 Krankheitsbild und Verläufe

Klinisch präsentiert sich eine SARS-CoV-2-Infektion klassischerweise als Atemwegsinfekt. Dieser kann sich über eine Pneumonie in ein akutes Lungenversagen (engl.: Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS) entwickeln (Grasselli et al., 2020). Neben Husten, Pyrexie, Schnupfen und Parosmien ist eine Störung des gustatorischen Sinnes klassischer klinischer Wegweiser einer Infektion mit SARS-CoV-2. Auch Kopf- und Gliederschmerzen, gastrointestinale Beschwerden sowie eine Konjunktivitis zählen zu dem Symptomkomplex.

Weitere Organmanifestationen stehen in Assoziation mit der Dichte an ACE-2-Rezeptoren in den entsprechenden Organen (Antony et al., 2021). Selbst bei milden Infektionen kann ein erhöhtes Troponin auf eine kardiale Beteiligung hinweisen. Insbesondere bei schweren Infektionen manifestieren sich kardiale Beteiligungen unter anderem als Myokardschädigungen, Myokarditiden und Herzinsuffizienzen (Szekely et al., 2020).

Eine Metaanalyse, welche 36 Studien einschloss, beschreibt erhöhte Leberparameter bei 46,9% aller COVID-19-Patient:innen (Zompo et al., 2020). Dabei konnte eine Studie aus Großbritannien mit über 17 Millionen Patient:innen und über 100.000 COVID-19-Patient:innen eine erhöhte Mortalität bei Patient:innen mit chronischen Leberkrankungen feststellen (Williamson et al., 2020). Eine Metaanalyse, welche 63 Studien in die Analyse inkludierte, zeigte, dass die Mortalität bei vorbestehender Leberzirrhose um das 2,48-fache (95% Konfidenzintervall (KI) 2,02-3,04) erhöht ist (Middleton et al., 2021).

Ein akutes Nierenversagen bis hin zur Dialysepflicht kann insbesondere bei schweren Verläufen mit Beatmungspflichtigkeit beobachtet werden (Yang et al., 2020).

COVID-19 kann auch zu systemischen Reaktionen führen, die sich in einer Hyperkoagulabilität äußern, welche wiederum zu Mikrozirkulationsstörungen führen kann (Sardu et al., 2020). Zuletzt kann sich bei den Patient:innen ein Hyperinflammationssyndrom entwickeln, welches in ein Multiorganversagen übergehen kann und mit einer hohen Mortalität assoziiert ist (Schmitt et al., 2023).

2.1.2.2 Diagnostik

Goldstandard für die Diagnostik einer SARS-CoV-2-Infektion ist der Virusnachweis mittels Polymerase-Kettenreaktion (engl.: Polymerase Chain Reaction, PCR) (Oliveira et al., 2023). Unterschiedliche PCR-Kits erreichten dabei Sensitivitäten von 88,2% bis 100% und Spezifitäten von 96,7% bis 100% (Bandeira et al., 2022).

Häufig wurden die SARS-CoV-2 Antigen-Tests verwendet, welche sich insbesondere durch ein schnelles Testergebnis innerhalb 5 bis 30 Minuten auszeichneten (Yildiz et al., 2024). Die Sensitivität war anhängig vom Hersteller und reichte von 50% bis zu 100%, während die Spezifität bei vielen Herstellern bei 100% lag (Bani et al., 2024). Ebenfalls korrelierte die Sensitivität mit der Viruslast. Eine Studie zeigte eine Sensitivität von 100% (95% KI 88,8%-100%) bei einem threshold cycle (CT-Wert) ≤ 20 , 63,2% (95% KI 38,6%-82,8%) bei CT-Werten zwischen 21 und 25 und 22,2% (95% KI 8,0%-45,9%) bei CT-Werten > 26 (Ahsan et al., 2024).

Serologisch hatten Chemilumineszenz-Immunoassays die höchste Sensitivität mit 81% (95% KI 0,66%-0,90%), gefolgt von Enzymimmunoassays (Shanmugam et al., 2022).

Die computertomographische Diagnostik zeigte ebenfalls eine hohe Sensitivität von 97% (95% KI 95%-98%) wobei in 75% der Patient:innen trotz negativer PCR-Ergebnisse computertomographische Auffälligkeiten zu sehen waren (Ai et al., 2020). Zu den bildmorphologischen Auffälligkeiten gehören Milchglasinfiltrate (Ojha et al., 2020), bilaterale Konsolidierungen, eine periphere Verteilung und eine prädominante Affektion der unteren Lungenlappen (Zhao et al., 2020).

Laborchemisch sind eine Leukozytose, Neutrophilie, Lymphozytopenie, Thrombozytopenie, ein erhöhter C-reaktives Protein (CRP) Wert, Procalcitonin und Interleukin-6 sowie erhöhte D-Dimere mit einem schweren Verlauf und einer erhöhten Mortalität assoziiert und können somit zur Klassifizierung von Hochrisiko-Patient:innen einbezogen werden (Chatterjee et al., 2024).

2.1.2.3 Therapie

Die Therapie und das Management von COVID-19 unterscheiden sich nach Risikofaktoren und nach der Schwere des klinischen Verlaufs von COVID-19.

Zu den Risikofaktoren eines schweren COVID-19-Verlaufs zählen ein Alter ≥ 60 Jahre, die Anzahl an und Art von chronischen Erkrankungen, Immunsuppression sowie eine unzureichende Immunität, welche einem Antigenkontakt durch eine stattgefundene Infektion oder Impfung vor mehr als 12 Monaten entspricht (WHO, 2023). Zu den chronischen Erkrankungen gehören: hepatologische Erkrankungen mit Leberzirrhose (Wang et al., 2021), neoplastische (Carreira et al., 2020), chronische pulmonale (z.B. chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (engl.: Chronic Obstructive Pulmonary Disease; COPD)) (Leung et al., 2020) und kardiovaskuläre Erkrankungen (z.B. Herzinsuffizienz) sowie eine chronische Niereninsuffizienz (Can et al., 2022). Weitere Risikofaktoren sind eine Adipositas mit Diabetes mellitus Typ II (Cariou et al., 2020), Autoimmunerkrankungen und Chromosomenaberrationen

wie Trisomie 21 (Hüls et al., 2021). Insgesamt korreliert das Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf mit dem Alter und der Anzahl an Grunderkrankungen (Carvalho et al., 2025).

Dabei ist bei milden COVID-19-Verläufen ohne Risikofaktoren ein symptomatisches Management meist ausreichend (Butler et al., 2023).

Spezifische antivirale COVID-19-Therapien sollten früh, innerhalb einer Woche nach Symptombeginn, eingesetzt werden, wenn ein hohes Risiko für einen schweren Verlauf vorliegt. Grund dafür ist die rapide Virusreplikation bei Atemwegsinfektionen innerhalb der ersten Tage bei noch nicht ausreichender Immunantwort (Malin et al., 2022). Empfohlen wird der Einsatz von Nirmatrelvir, welches die virale Protease hemmt, in Kombination mit Ritonavir, welches die Wirkung von Nirmatrelvir potenziert, innerhalb der ersten fünf Tage (Hammond et al., 2022) oder Remdesivir innerhalb der ersten sieben Tage nach Symptombeginn (Grundeis et al., 2023). Besteht durch eine COVID-19-Pneumonie ein Sauerstoff-Bedarf, ist zusätzlich Dexamethason zu geben (RECOVERY Collaborative Group et al., 2021). Tocilizumab, ein Interleukin-6-Rezeptor-Antikörper, kann bei einem rasch progredientem, sauerstoffpflichtigem Verlauf mit erhöhten Entzündungswerten, wie einem erhöhten CRP-Wert, in Kombination mit Dexamethason angewendet werden (REMAP-CAP Investigators et al., 2021, Rosas et al., 2021).

Zu Beginn der COVID-19-Pandemie wurden monoklonale Antikörper wie Sotrovimab, welcher sich gegen das Spike-Protein richtet, eingesetzt. In der Phase drei COMET-ICE-Studie wurde die Wirkung von Sotrovimab mit einer Placebogruppe verglichen. Die Kohorte bestand aus 291 Patient:innen, welche Sotrovimab erhielten, und 292 Patient:innen in der Placebogruppe. Dabei kam es bei drei Patient:innen (3%) in der Sotrovimab-Gruppe zu einer Progression der Erkrankung oder Tod, im Vergleich zu 21 Patient:innen (7%) in der Placebogruppe, was einer relativen Risiko-Reduktion von 85% entspricht. Unerwünschte Nebenwirkungen waren in der Sotrovimab-Gruppe mit 17% niedriger als in der Placebogruppe (19%) (Gupta et al., 2021). Neben Sotrovimab wurden weitere monoklonale Antikörper wie Bamlanivimab, Etesevimab Casirivimab/Imdevimab und Tixagevimab/Cilgavimab ebenfalls zu Beginn der COVID-19-Pandemie verwendet (Tanni et al., 2022). Allerdings ist keiner der in Deutschland zugelassenen monoklonalen Antikörper gegen die aktuell prädominanten Omikron-Varianten (EG.5, BA. 2.86, JN.1) ausreichend effektiv (Takashita et al., 2022, Addetia et al., 2023), sodass die Empfehlung in der aktuellen Leitlinie zurückgezogen wurde (S3-Leitlinie - Empfehlungen zur Therapie von Patienten mit COVID-19, 2024). Inhalative Steroide, Molnupiravir, Baricitinib, Anakinra, Rekonvaleszentenplasma, Ivermectin, Cholecalciferol, Azithromycin sowie Colchicin sind weitere Medikamente, welche aufgrund unzureichender Reduktion der Mortalität nicht in der aktuellen Leitlinie empfohlen werden. Auch sollte die generelle Gabe von Antibiotika aufgrund erhöhter Resistenzentwicklung möglichst vermieden werden (Granata et al., 2022).

Die Indikation eines stationären Aufenthaltes bei einer SARS-CoV-2-Infektion sollte durch eine klinische Einschätzung erfolgen. Falls eine Hypoxämie mit einer Sauerstoffsättigung < 90% unter 2-4 Liter Sauerstoff pro Minute und Dyspnoe oder eine Atemfrequenz über 25-30 vorliegen, sollte eine

intensivmedizinischen Versorgung erwägt werden (S3-Leitlinie - Empfehlungen zur Therapie von Patienten mit COVID-19, 2024). Essenzieller Bestandteil des COVID-19-Managements ist die Sauerstofftherapie, die von der Sauerstoff-Nasenbrille über eine High-Flow-Sauerstofftherapie (engl.: high-flow oxygen therapy, HFOT) und nicht-invasive Beatmung (engl: non-invasive ventilation, NIV) bis zur Intubation eskaliert werden kann. Dabei ist die Oxygenierungsstörung am besten mittels des Horowitz-Quotienten zu quantifizieren, welcher zusätzlich zur Atemfrequenz, den Vorerkrankungen und dem Ausmaß der Dyspnoe zur Entscheidungsfindung über die geeignete Beatmungstherapie hinzugezogen werden sollte (S3-Leitlinie Sauerstoff in der Akuttherapie beim Erwachsenen, 2021). Bei therapierefraktärer Hypoxämie gilt die veno-venöse extrakorporale Membranoxygenierung (vv-ECMO) als Ultima Ratio (Grasselli et al., 2023). Zuletzt sind eine Frühmobilisation sowie Frührehabilitation essenziell für eine schnelle Rekonvaleszenz und sollten daher immer eingeplant werden (Glöckl et al., 2020).

2.1.2.4 Prävention und Impfungen

Aufgrund der hohen Kontagiosität von SARS-CoV-2 stellte die Prävention der Erkrankung eine entscheidende Rolle in der Pandemiestrategie dar. Neben allgemeinen Infektionsschutzmaßnahmen wie einem ausreichenden Abstand von 1,5 bis 2 Metern, einer adäquaten Händehygiene sowie bei Bedarf einer Isolation, nahmen der Mund-Nasen-Schutz bzw. Atemschutzmasken und Impfungen eine zentrale Rolle in der Eindämmung der Ausbreitung des Virus ein (Robert Koch-Institut, 2023). Eine Metaanalyse konnte eine deutliche Reduktion des Risikos einer Übertragung bei einem Abstand von über einem Meter im Vergleich zu weniger als einem Meter feststellen (Odds Ratio = 0,15, 95% KI 0,09-0,38). Dieselbe Metaanalyse zeigte eine signifikante Reduktion des Risiko einer Infektion durch das Tragen von Atemschutzmasken (Odds Ratio 0,15, 95% KI 0,07-0,34; Risikoreduktion = 85%) (Chu et al., 2020). Bezüglich der Isolierung konnte eine finnische Beobachtungsstudie, welche die gesamte Bevölkerung Helsinkis einschloss, zeigen, dass etwa 50% (95% KI 40%-63%) der sonst entstehenden Sekundärfälle durch eine frühzeitige Isolation verhindert werden konnten. Dadurch konnte die Ausbreitungsrate ungefähr halbiert werden (Auranen et al., 2023). Eine weitere Metaanalyse, welche 54 Studien einschloss, zeigte, dass zwei Impfdosen das Risiko einer Infektion um 87% senken (Odds Ratio = 0,13, 95%, KI 0,08-0,21). Ebenfalls konnten das Risiko einer Hospitalisierung um 89% und die Mortalität um 92% reduziert werden (Rahmani et al., 2022).

Die COVID-19-Pandemie stellte eine Ausnahme in der bisherigen Impfantwicklung dar, die sich durch eine besonders zügige Entwicklungs- und Testphase charakterisierte. Von den zu Beginn vierzehn Impfpräparaten sind in Deutschland aktuell noch drei zugelassen (Paul-Ehrlich-Institut, 2025). Dazu gehören die in diesem Kontext zum ersten Mal verwendeten Boten-Ribonukleinsäure (engl: messenger ribonucleic acid; mRNA) Impfstoffe BNT162b2 und mRNA-1273 sowie der proteinbasierte Impfstoff NVX-CoV2373, welche entsprechend der im Verlauf neu entstandenen Varianten angepasst werden. Nicht mehr verwendet werden unter anderem die Vektorimpfstoffe AZD1222 und Ad26.COV2.S. In

der Zulassungsstudie von BNT162b2 mit über 43.000 Teilnehmer:innen konnte eine Wirksamkeit gegen eine symptomatische SARS-CoV-2-Infektion von 95,0% (95% KI 90,3%-97,6%) mehr als sieben Tage nach der zweiten Impfdosis festgestellt werden. Schwere COVID-19-Fälle waren sehr selten: von insgesamt 10 schweren Verläufen traten neun in der Placebogruppe und einer in der Impfstoffgruppe auf (Polack et al., 2020). In der COVE-Studie, der Zulassungsstudie des Impfstoffes mRNA-1273, verhielt es sich ähnlich: Nach mehr als 14 Tagen nach der zweiten Impfdosis konnte eine Effektivität gegen einen symptomatischen COVID-19-Verlauf von 94,1% (95% KI 89,3%-97,6%) festgestellt werden. Dabei traten keine schweren Verläufe in der Impfstoffgruppe auf, während 30 schwere Verläufe in der Placebogruppe beobachtet wurden (Baden et al., 2021). In zwei Zulassungsstudien des Impfstoffes NVX-CoV2373 wurde eine Wirksamkeit gegen einen symptomatischen COVID-19-Verlauf mehr als sieben Tage nach der zweiten Impfdosis von 89,7% (95% KI 80,1%-94,6%) (Heath et al., 2021) bzw. 90,4% (95% KI 82,9%-94,6%) (Dunkle et al., 2022) beschrieben. Dabei traten keine schweren Verläufe in der Impfstoffgruppe auf. In der Placebogruppe hingegen wurden zehn moderate und vier schwere Fälle beobachtet. In einer gemeinsamen Auswertung mehrerer Studien konnte bei der Gabe von zwei Standarddosen des Impfstoffs AZD1222 eine Effektivität von 62,1% (95% KI 41,0%-75,7%) verzeichnet werden. Bei der Gabe einer niedrigen Dosis gefolgt von einer Standarddosis stieg die Effektivität auf 90,0% (95% KI 67,4%-97,0%). Zudem traten 21 Tage nach Gabe der ersten Dosis keine Todesfälle oder Hospitalisierungen auf (Voysey et al., 2021). Die einmalige Gabe von Ad26.COV2.S führte zu einer Effektivität gegen schwere Verläufe von 66,9% (95% KI 59,0%-73,4%) (Sadoff et al., 2021). Die aktuelle Empfehlung der Ständigen Impfkommission (STIKO) geht von einer Basisimmunität bei den Altersgruppen 18-59 Jahre aus, die bei mindestens drei Antigenkontakten erreicht wird. Mindestens einer der drei Kontakte sollte durch eine Impfung geschehen. Dabei sollten Personen im Alter von 12-30 Jahren mit einem mRNA-Impfstoff geimpft werden. Für folgende Gruppen empfiehlt die STIKO, neben der Basisimmunität, eine jährliche Varianten-angepasste Auffrischungsimpfung: Personen im Alter über 60, Bewohner:innen in Pflegeeinrichtungen, Personen ab dem Alter von sechs Monaten mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf (z.B. chronische Erkrankungen der Atemwege wie einer COPD, chronische Herz- oder Nierenerkrankungen, Adipositas, Diabetes mellitus, Immunsuppression), neurologischen sowie aktiven neoplastischen Erkrankungen und medizinischem Personal mit direktem Patient:innenkontakt. Der bevorzugte Zeitpunkt für die Auffrischungsimpfung liegt im Herbst und kann mit anderen Impfungen, wie der Influenza- oder Pneumokokken-Impfung, kombiniert werden. Bei Schwangeren schlägt die Leitlinie eine Impfung, bevorzugt mit BNT162b2, ab dem zweiten Trimenon vor. Bei Kontraindikationen gegen mRNA-Impfstoffe sollte NVX-CoV2373 verwendet werden (Ständige Impfkommission, 2025).

2.1.2.5 Langzeitfolgen

Weiterhin rücken die Langzeitfolgen von COVID-19 immer mehr in den Vordergrund. Die Inzidenz von Long-COVID wird auf 10-30% aller nicht-hospitalisierten, 50-70% aller hospitalisierten und 10-

12% aller geimpften Patient:innen geschätzt (Ceban et al., 2021, Bull-Otterson et al., 2022, Ayoubkhani et al., 2022). Entsprechend der deutschen S1-Leitlinie werden unter Long-COVID Symptome verstanden, die mehr als vier Wochen nach einer Infektion mit SARS-CoV-2 anhalten. Das Post-COVID-Syndrom (PCS) hingegen wird definiert als ein Persistieren der Symptome über mehr als 12 Wochen (Soriano et al., 2021). Sowohl die Prävalenz als auch die Korrelation der Prävalenz mit dem klinischen Schweregrad einer SARS-CoV-2-Infektion sind aufgrund unzureichender Studienergebnisse oder Vergleichbarkeit der Studien noch nicht genau geklärt. So bestanden bei Patient:innen einer dänischen Kohorte, welche mit der Wildtyp-, Alpha- oder Delta-Variante infiziert waren, bei 13,3% für mindestens 28 Tage Symptome und bei 4,5% für mindestens acht Wochen (Lund et al., 2021). Im Vergleich dazu zeigte eine schwedische Studie mit 650.000 Patient:innen eine Prävalenz von 1,4% bei ungeimpften und 0,4% bei geimpften Patient:innen (Lundberg-Morris et al., 2023). Hervorzuheben ist auch der Rückgang der Inzidenz mit der Einführung der Impfungen Ende des Jahres 2020 sowie die Verdrängung der vorherigen SARS-CoV-2 Virusvarianten zugunsten der Omikron-Variante, wobei sich ein PCS auch nach asymptomatischen oder milden Verläufen entwickeln kann (Sk Abd Razak et al., 2024). Die Symptome sind meist unspezifisch und erstrecken sich über mehrere Organsysteme. Besonders häufig beschreiben Patient:innen Fatigue, Dyspnoe sowie kognitive Einschränkungen. Auch Beeinträchtigungen des kardiovaskulären Systems (orthostatische Hypotonie, posturales Tachykardie-Syndrom), pulmonalen Systems (chronische Pertussis), neurologischen Systems (Dysästhesien, Cephalgien, Vertigo), muskuloskelettalen Systems (Myalgien, Arthralgien), Insomnie sowie psychiatrische Störungen gehören zu den bekannten Symptomen. Aufgrund der meist unspezifischen Symptome eines PCS kann sich die Diagnose als kompliziert erweisen, da diagnostische Laborparameter bislang nicht bekannt sind. Neben der Ausschlussdiagnostik von somatischen oder psychischen Diagnosen sollte bei Beschwerdepersistenz von über zwei bis drei Monaten eine interdisziplinäre Diagnostik, Therapie und Rehabilitation angestrebt werden (S1-Leitlinie Long/ Post-COVID, 2024).

2.1.2.6 Bedeutung für Gesellschaft und Gesundheitssystem

Die COVID-19-Pandemie ging mit einem deutlichen Anstieg psychischer Belastung einher. Die WHO beobachtete einen weltweiten Anstieg von Depression und Angststörungen um 25% (WHO, 2022). Eine weitere Studie zeigte einen Anstieg der Inzidenz von Depression um 28%, wobei Frauen stärker betroffen waren als Männer (COVID-19 Mental Disorders Collaborators, 2021). Während die Inzidenzen in den letzten Jahren wieder abfallen, befinden sich diese allerdings weiterhin über dem prä-pandemischen Niveau (OECD, 2023). Die COPSYS-Studie fokussierte sich auf die psychische Belastung von Jugendlichen und konnte einen Anstieg von Verhaltensauffälligkeiten und Angstsymptomen auf das Doppelte (30-48% der Jugendliche) im Vergleich zu Werten vor der Pandemie feststellen. Auch die Inzidenz von Depression stieg von 10% vor der Pandemie auf bis zu 15% an (Ravens-Sieberer et al., 2022). Neben kapazitiven und personellen Belastungen des Gesundheitssystem war die ökonomische

Belastung erheblich. So stiegen in Deutschland die Gesundheitsausgaben im Jahr 2020 um 6,6% bei gleichzeitigen Wirtschaftseinbruch um 3,7% im Vergleich zum Vorjahr (State of Health in the EU Deutschland Länderprofil Gesundheit, 2023). Insgesamt werden zwischen den Jahren 2020 und 2021 wirtschaftliche Verluste von 330 Milliarden Euro geschätzt (Brandt et al., 2022).

2.2 Fragestellung

Ausgangspunkt dieser vorliegenden Promotionsarbeit war eine frühere Studie unserer Arbeitsgruppe aus dem Jahr 2021, in der die erste (27.02.2020 bis 28.07.2020) und zweite (29.07.2020 bis 31.12.2020) lokale SARS-CoV-2-Infektionswellen miteinander verglichen wurden (Brehm et al., 2021). Zwischen beiden Infektionswellen wurden keine eindeutigen Unterschiede in der Mortalität beobachtet. Außerdem gleichten sich die Erkrankten in medianem Alter und Schwere der Komorbiditäten, quantifiziert anhand des alters-adjustierten Charlson-Komorbiditätsindex (aaCCI) (Zhou et al., 2022). Allerdings zeigten sich in der zweiten Welle signifikant kürzere Hospitalisierungsdauern der Patient:innen und eine geringere Anzahl an ITS-Aufnahmen. Ebenso bedurften die Patient:innen allgemein weniger kreislauf- und beatmungsunterstützender Maßnahmen und Nierenersatzverfahren während ihrer Hospitalisierung. Seit der ersten Studie kam es zur Entstehung neuer SARS-CoV-2-Varianten sowie der Entwicklung von Impfstoffen, die in dieser Arbeit untersucht werden sollten.

Folgende Aspekte sollten insbesondere beantwortet werden:

- Der Vergleich von epidemiologischen Faktoren sowie des Effekts von Therapien auf den Verlauf von COVID-19 zwischen den in Deutschland folgenden vier prädominanten SARS-CoV-2-Varianten: Wildtyp-Variante (01.01.2020 - 07.03.2021), Alpha-Variante (08.03.2021 - 27.06.2021), Delta-Variante (28.06.2021 - 26.12.2021) und Omikron-Variante (27.12.2021 - 30.04.2022).
- Identifikation von Risikofaktoren für einen schweren COVID-19-Verlauf.
- Den Einfluss eines vollständigen Impfstatus auf die Infektionsrate von SARS-CoV-2 und den Verlauf von COVID-19 zu bestimmen.

Um die Fragestellungen zu beantworten zu können wurde eine retrospektive, monozentrische Analyse am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE) von COVID-19-Verläufen der prädominanten SARS-CoV-2-Varianten in Deutschland im Zeitraum von Januar 2020 bis April 2022 durchgeführt.

2.3 Methodik

2.3.1 Patient:innenkollektiv

Bei dieser Promotionsarbeit zugrundeliegenden Studie handelt es sich um eine retrospektive, monozentrische Studie. Initial eingeschlossen wurde jede:r Patient:in mit einer positiven SARS-CoV-2 PCR am UKE im Zeitraum von Januar 2020 bis April 2022, die vor einem stationären Aufenthalt oder ambulanten Termin durchgeführt wurden (n = 3080). Nach einer Kontrolle der Viruslast sowie ihrer Dynamik und konsekutiven PCR-Proben wurden 85 Patient:innen aufgrund niedriger Viruslasten oder

falsch-positiver Resultate ausgeschlossen. Von den übrigen 2995 Patient:innen wurden minderjährige (n = 638) sowie ambulant behandelte Patient:innen (n = 525) ausgeschlossen. n = 194 Begleitpersonen oder Besucher:innen, sowie n = 138 Personen ohne ausreichende klinische Dokumentation wurden ebenfalls aus der Analyse entfernt. So bildete ein Patient:innen-Kollektiv aus 1500 Patient:innen den finalen Datensatz zur Auswertung. Dies ist in Abbildung 1 (Seite 36) zusammengefasst.

2.3.2 Studiendesign und Variablen

Neben biographischen und klinischen Daten wie Alter, Geschlecht, Hospitalisierungsdauer, Intensivstationaufenthalt und Tod mit Todesursache, waren relevante Vorerkrankungen Teil der Datenerhebung aus dem klinischen Informationssystem. Die Komorbiditäten wurden mithilfe des aaCCI zur Vereinfachung der Analyse in eine Punktzahl umgerechnet. Ebenso wurden, falls differenzierbar, direkt durch die SARS-CoV-2-Infektion ausgelöste klinische Komplikationen (pulmonale Infiltrate, Lungenarterienembolien, akute kardiale Symptome (bspw. Arrhythmien, wie akutes Vorhofflimmern), akute cerebrale Insulte und epileptische Anfälle, neuropsychologische Auffälligkeiten, akute Nierenschädigungen und andere Organversagen) erhoben. Zudem wurden eine medikamentös oder erkrankungsbedingte Immunsuppression sowie bakterielle, virale und fungale Begleitinfektionen dokumentiert. Zuletzt wurden die COVID-19-spezifischen Therapien mit den entsprechenden Behandlungsdaten aufgenommen.

Die Zuordnung der Patient:innen zu einer SARS-CoV-2-Variante für die weitere Auswertung erfolgte aufgrund lückenhafter Sequenzierungsdaten über den Zeitpunkt der Hospitalisierung und die korrespondierende, in Deutschland dominierende Variante zu dem jeweiligen Zeitpunkt. Dabei waren die Zeiträume für die Wildtyp-Kohorte vom 01.01.2020 bis 07.03.2021, für die Alpha-Kohorte vom 08.03.2021 bis 27.06.2021, für die Delta-Kohorte vom 28.06.2021 bis 26.12.2021 und für die Omikron-Kohorte vom 27.12.2021 bis 30.04.2022.

Die Patient:innen wurden, falls zutreffend, einer von vier Gruppen mit ansteigender Intensität der atemunterstützenden Therapie zugeteilt. Zu diesen gehörten die low-flow (engl.: low-flow oxygen therapy, LFOT) sowie high-flow Sauerstofftherapie, nicht-invasive Beatmung sowie zuletzt die endotracheale Intubation mit maschineller Beatmung. Wenn mehr als eine atemunterstützende Therapie durchgeführt wurde, wurde das jeweils invasivere Verfahren zugeteilt.

Bei erstmaliger positiver PCR-Probe mindestens vier Tage nach stationärer Aufnahme wurde die Infektion als nosokomial eingestuft und nicht bei der Berechnung der medianen Krankenhausaufenthaltsdauer berücksichtigt.

Der Impfschutz der Patient:innen wurde bei mindestens zwei erhaltenen Impfungen mit einem zugelassenen SARS-CoV-2-Impfstoff als vollständig klassifiziert, bei einer als unvollständig und bei keiner als fehlend.

2.3.3 Statistische Auswertung

Bei normalverteilten, kontinuierlichen Variablen wurden die Werte als Mittelwert mit Standardabweichung angegeben und mittels des Kruskal-Wallis-Tests ausgewertet. Bei nicht normalverteilten Variablen wurden der Median sowie die 25. und 75. Perzentile verwendet. Kategoriale Variablen wurden als absolute Zahlen und relative Angaben (in %) aufgeführt und mittels Fisher-Exact-Test verglichen.

Die Krankenhaus-Mortalität wurde zwischen ungeimpften und geimpften (≥ 2 Impfungen) Patient:innen bei unterschiedlichen Virusvarianten Kohorten verglichen. Da Nachbeobachtungsdaten nicht erhoben wurden, konnte keine Auswertung der Mortalität nach Entlassung erfolgen. Stattdessen wurde mittels Log-Rank-Tests der Anteil der Patient:innen in den jeweiligen Untergruppen verglichen, die innerhalb von 120 Tagen lebend aus der stationären Behandlung entlassen wurden.

Ein Propensity-Score wurde für jede:n Patient:in ermittelt, um Störfaktoren (Alter, Geschlecht, aaCCI, Immunsuppression) zu minimieren. Patient:innen der jeweiligen Untergruppe wurden im Verhältnis 1:1 mithilfe des Neighbour-Matching-Algorithmus zugeordnet (Austin, 2014).

p-Werte unter 0,05 wurden als statistisch signifikant angenommen.

Die Datentabellen wurden mittels Microsoft Excel 365 (Version 16.98 für macOS, Microsoft Corporation, Redmond, Washington, USA) geführt. Für die statistische Analysen wurde R Project (Version 1.2.5.002) und SPSS Statistics (Version 26, IBM Corporation, Armonk, New York, USA) verwendet. Abbildungen wurden mittels GraphPad Prism (Version 9 für macOS, GraphPad Software, La Jolla, California, USA) und Pages (Version 14.4 für macOS, Apple Inc., California, USA) erstellt.

2.4 Ergebnisse

2.4.1 Charakteristika der Studien-Population

Im Zeitraum von Januar 2020 bis April 2022 wurden 3080 Personen am UKE mittels PCR positiv auf SARS-CoV-2 getestet, von denen 1500 in die Studie eingeschlossen wurden. Diese Zahl setzt sich zusammen aus 540 Patient:innen (36,0%), welche der Wildtyp-Variante zugeordnet wurden, 171 (11,4%) der Alpha-Variante, 196 (13,1%) der Delta-Variante und 593 (39,5%) der Omikron-Variante (Tabelle 1, Seite 38). Die Anteile aller SARS-CoV-2-Varianten, der in dieser Arbeit am UKE eingeschlossenen Patient:innen im Zeitraum von Januar 2020 bis April 2022, werden in Abbildung 2 (Seite 36) dargestellt. In Abbildung 3 (Seite 37) ist der zeitliche Verlauf der in diese Studie eingeschlossenen Patient:innen abgebildet. Konkordant zu den COVID-19-Wellen in Deutschland konnten vermehrt stationäre Aufnahmen am UKE beobachtet werden. Dabei begann die erste COVID-19-Welle in Deutschland im März 2020 und endete im Mai desselben Jahres. Die zweite Welle erstreckte sich von Oktober 2020 bis Februar 2021. Die dritte Welle spannte von März 2021 bis Mai 2021. Die vierte Welle begann Oktober 2021 und dauerte bis Dezember 2021 an, bis diese von der ersten Omikron-Welle im Dezember 2021 abgelöst wurde, welche im April 2022 endete. Gefolgt wurde die Omikron-Welle von einer weiteren Welle im Juni bis August 2022. Die letzte offizielle Welle begann im

September 2022 und schloss im Frühjahr 2023 ab (Bundesministerium für Gesundheit, Chronik zum Coronavirus SARS-CoV-2, 2025). Die Geschlechterverteilung in jeder Welle verhielt sich ähnlich – männliche Patient:innen machten dabei die Mehrheit mit einem Durchschnitt von 57,1% der stationären Aufnahmen aus. Das durchschnittliche Alter der Patient:innen, welche mit der Wildtyp- oder Omikron-Variante infiziert waren, war mit 61 (Interquartilsabstand = 49-74 Jahre) (engl.: interquartile range, IQR) bzw. 60 (IQR = 41-74 Jahre) Jahren höher als in der Alpha- oder Delta-Kohorte (56 Jahre, IQR = 42-65 Jahre bzw. 55 Jahre, IQR = 39-70 Jahre). Die Anzahl der immunsupprimierten und erkrankten Patient:innen stieg im Verlauf der COVID-19-Pandemie konstant an. Während der Anteil der mit der Wildtyp-Variante infizierten Patient:innen noch 22,2% der Gesamtkohorte betrug, stieg dieser bei der Alpha-Variante auf 22,8%, bei der Delta-Variante auf 28,6% und schließlich bei der Omikron-Variante auf 34,4% an. Der Großteil der Immunsuppressionen war auf Chemotherapien, hämatologischen Neoplasien oder Organtransplantationen zurückzuführen. Entsprechend der Zulassung der SARS-CoV-2-Impfungen im Dezember 2020, erhöhte sich die Anzahl der vakzinierten Patient:innen im Verlauf der Zeit. Von allen Patient:innen in der Wildtyp-Kohorte waren 0,2% geimpft, in den anderen Kohorten jeweils 1,8% (Alpha-Kohorte), 37,8% (Delta-Kohorte) und 43,7% (Omikron-Kohorte). Allerdings war der Anteil der undokumentierten Patient:innen hoch – bei 6,3% (Wildtyp-Kohorte), 87,1% (Alpha-Kohorte), 28,1% (Delta-Kohorte) und 44,5% (Omikron-Kohorte) blieb der Impfstatus unbekannt. Zuletzt stiegen die nosokomialen Infektionsraten im Verlauf deutlich an: Während sie bei der Wildtyp-Gruppe noch 12,4%, bei der Alpha-Gruppe 4,7%, bei der Delta-Gruppe 11,7% betrugen, erreichten sie bei der Omikron-Gruppe ein Maximum von 28,2% (Tabelle 2, Seite 39).

2.4.2 Verlauf der Erkrankung

Der klinische Verlauf der jeweiligen Kohorten ist in Tabelle 2 (Seite 39) zusammengefasst. Die durchschnittliche Hospitalisierungsdauer betrug 12 Tage (IQR = 5-24 Tage) und war in allen Kohorten ähnlich. Im Gegensatz dazu sanken die Aufnahme auf die ITS kontinuierlich mit jeder Gruppe von 41,3% über 28,5%, 18,8% auf zuletzt 13,4%. Der Gebrauch von Katecholaminen war in der Wildtyp- und Alpha-Gruppe mit 33,1% bzw. 33,3% noch vergleichsweise hoch, bevor er in der Delta- und Omikron-Kohorte auf 25,0% und 9,8% sank. Während die LFOT-Rate insgesamt zwar fluktuierte (24,8%, 17,5%, 26,5%, 20,7%), befand sich die Rate invasiver Beatmungen in der Wildtyp- und Alpha-Gruppe mit 30,7% und 29,8% auf einem hohen Niveau, bevor sie in der Delta-Gruppe auf 23,0% sank und schließlich auf 6,6% in der Omikron-Gruppe. Insgesamt erhielten 2,3% bzw. 3,5% aller Patient:innen eine HFOT bzw. NIV. Dabei sank der Anteil der HFOT erhaltenden Patient:innen kontinuierlich ab (2,8%, 2,3%, 2,0%, 2,0%). Bei der NIV hingegen stieg die Zahl von zunächst 3,0% in der Wildtyp-Gruppe auf 5,8% und 5,1% in der Alpha- sowie Delta-Gruppe an, bevor sie in der Omikron-Gruppe auf 2,9% fiel.

Ähnlich verhielt es sich mit der Mortalität. Diese sank zunächst gering (20,6%, 17,5%, 16,8%), bevor sie in der Omikron-Gruppe signifikant auf 6,6% abfiel. Wenn Patient:innen auf die ITS aufgenommen

wurden, blieb die Mortalität allerdings über alle Kohorten hoch (77,5%, 90,0%, 81,8%, 76,9%). Die durchschnittliche Sterberate über den gesamten Erfassungszeitraum betrug 14,2%, davon waren 80,3% intensivstationär. Auffällig ist, dass während in den ersten drei Gruppen die Anzahl der an COVID-19 bedingten Tode noch zwischen 80-86% lag, diese Zahl in der Omikron-Gruppe auf 53,8% abfiel. Erwähnenswert ist außerdem die signifikant höhere Mortalität bei Patient:innen über 65 Jahre, mit Ausnahme in der Alpha-Gruppe (Abbildung 4, Seite 37).

Die Dynamik von Patient:innen, welche eine extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) und Nierenersatztherapie erhielten, verhielt sich ähnlich. Nach einem initialen Anstieg von der Wildtyp-Gruppe (10,4% bzw. 14,4%) zur Alpha-Gruppe (17,0% bzw. 18,7%), konnte ein Rückgang in der Delta- (12,2% bzw. 11,2%) und Omikron-Kohorte (0,2% bzw. 3,5%) verzeichnet werden. Bemerkenswert ist die hohe Mortalität von Patient:innen, die eine ECMO-Therapie erhielten – 67,9% in der Wildtyp-Kohorte, 62,1% in der Alpha-Gruppe, 58,3% in der Delta-Gruppe und 0,0% in der Omikron-Gruppe.

Die verwendeten Therapien sind in Tabelle 3 (Seite 39) zusammengefasst. Insgesamt erhielten 23,4% aller Patient:innen antivirale Therapien und 26,4% immunmodulierende Therapien. Der Anteil der Patient:innen, die eine antivirale Therapie erhielten, stieg dabei von der Wildtyp-Kohorte (19,6%) über die Alpha-Kohorte (14,6%) bis zur Delta-Kohorte an (31,6%), um dann in der Omikron-Gruppe wieder auf 26,6% abzufallen. Bei den immunmodulierenden Therapien verhielt es sich ähnlich – zunächst stieg der Anteil von der Wildtyp-Gruppe (28,1%) in der Alpha-Gruppe (42,1%) an, fiel dann in der Delta-Gruppe leicht auf 40,8% und schließlich stark auf 15,5% in der Omikron-Gruppe ab. Die SARS-CoV-2-spezifischen antiviralen Medikationen Molnupiravir und Nirmatrelvir/Ritonavir wurden Anfang 2022 zugelassen und wurden somit zuerst in der Omikron-Kohorte eingesetzt (2,2% bzw. 2,7%). Lopinavir/Ritonavir (1,7%), eine Medikation gegen das Humane Immundefizienz-Virus (HIV), Hydroxychloroquin (1,7%) und Rekonvaleszenten-Plasma (3,0%) wurden hingegen nur in der Wildtyp-Gruppe verwendet. Zu den SARS-CoV-2-spezifischen monoklonalen Antikörpern gehören Sotrovimab, Casirivimab/Imdevimab sowie Bamlanivimab. Aufgrund der Zulassung im Dezember 2021 wurde Sotrovimab erstmals in der Delta-Gruppe verwendet (1,5%), bevor der Einsatz stark in der Omikron-Gruppe anstieg (15,7%). Casirivimab/Imdevimab wurden über den gesamten Studienzeitraum verwendet und erreichten den Höhepunkt des Einsatzes mit 27,6% in der Delta-Kohorte. Bamlanivimab wurde ausschließlich in den Wildtyp- (1,3%) und Delta-Kohorten (2,0%) verwendet und verlor die Zulassung im November 2021. Remdesivir und Dexamethason wurden im Vergleich zu den anderen Therapien am häufigsten (9,6% bzw. 25,3%) und über den gesamten Verlauf der COVID-19-Pandemie eingesetzt. Dabei war der Anteil der intensivstationär aufgenommen Patient:innen, welche Dexamethason erhielten, mit 49,7% besonders hoch. Der Anteil an Patient:innen, welche eine antibiotische Therapie erhielten, sank im Verlauf kontinuierlich (59,6%, 50,3%, 46,4%, 34,4%).

2.4.3 Risikofaktoren für die COVID-19-Mortalität und Propensity-Score Matching

Um Risikofaktoren für die Mortalität zu bestimmen, wurden die klinischen Charakteristika aller verstorbenen Patient:innen in der Omikron-Gruppe verglichen ($n = 39$). 58% der Patient:innen waren männlich und das mediane Alter lag bei 71 Jahren (IQR = 59-80 Jahre). Von allen innerhalb des Studienzeitraumes SARS-CoV-2 PCR positiv getesteten und im Verlauf verstorbenen Patient:innen wurden zwei Drittel intensivstationär aufgenommen (66,7%), 41% wurden invasiv beatmet und 12,8% erhielten eine antivirale Therapie. Der COVID-19-Impfstatus war bei 66,7% aller verstorbenen Patient:innen bekannt, von denen 84,6% vollständig geimpft waren. Zudem waren fast die Hälfte der Patient:innen immunsupprimiert (48,7%). Ob jeweils COVID-19 die definitive Todesursache war, konnte nicht mit vollständiger Sicherheit festgelegt werden, insbesondere unter dem Umstand, dass 56,4% der Patient:innen unter anderen schwerwiegenden Diagnosen, wie einem akuten Leberversagen, einer perforierten Cholezystitis, Bakteriämie oder malignen Neoplasien litten, welche im Rahmen des stationären Aufenthalts als Hauptdiagnose und Todesursache klassifiziert wurden.

Um den Effekt der Impfungen zu ermitteln, wurde die Mortalität von Propensity-Score zugeordneten Patient:innen zwischen vollständig geimpften und ungeimpften Patient:innen in einer Varianten-Kohorte verglichen. Dabei wurde die Mortalität jeweils in der Wildtyp-, Delta- und Omikron-Gruppe verglichen. Die Gruppen variierten nicht in Alter, Geschlecht, aaCCI und Anteil an immunsupprimierten Patient:innen. Die Mortalität unterschied sich nicht im Vergleich von Ungeimpften der Wildtyp- und Delta-Gruppe oder Ungeimpften der Wildtyp- und Omikron-Gruppe oder Geimpften der Delta- und Omikron-Gruppe. Andere Subgruppen waren zum Vergleich zu klein und wurden somit ausgeschlossen.

2.5 Diskussion

In dieser Promotion wurden die klinischen Charakteristika sowie SARS-CoV-2-assoziierten Komplikationen und das Outcome der 1500 am UKE eingeschlossenen Patient:innen im Zeitraum Januar 2020 bis April 2022 für die unterschiedlichen SARS-CoV-2-Varianten verglichen.

Die signifikante Reduktion der Mortalität von 20,6% in der Wildtyp-Kohorte auf 17,5%, 16,8% und 6,6% in den Alpha-, Delta-, und Omikron-Kohorten ist besonders relevant. Die Gründe dafür sind am ehesten multifaktoriell. Zum einen wird die Omikron-Variante als weniger virulent klassifiziert (Relan et al., 2023), wodurch auch die niedrigeren Raten an Beatmungen, Nierenersatzverfahren, kreislaufunterstützenden Maßnahmen und ITS-Aufnahmen trotz höheren durchschnittlichen Alters der Patient:innen in der Omikron-Kohorte erklärt werden könnten. Allerdings wurden in keiner der anderen Kohorten so viele Patient:innen stationär aufgenommen wie in der Omikron-Kohorte ($n=593$; 39,5%). Dies lässt sich möglicherweise unter anderem durch die besonders hohe Infektiosität dieser Virusvariante erklären. So konnte eine norwegische Studie eine höhere Befallsrate bei Patient:innen, welche mit der Omikron-Variante infiziert waren, im Vergleich zu der Delta-Variante identifizieren (Relatives Risiko 1,41, 95% KI 1,27-1,56) (Jalali et al., 2022). Allerdings präsentiert sich hier auch ein Schwachpunkt dieser Arbeit – die Unterscheidung zwischen Patient:innen, welche *aufgrund* oder *mit*

COVID-19 aufgenommen wurden, war retrospektiv nicht möglich. Auch ist die Wechselwirkung zwischen COVID-19-induzierten Exazerbationen von Vorerkrankungen oder vorerkrankungsbedingten schweren Verläufen von COVID-19 bei multimorbiden Patient:innen komplex, sodass nicht klar eingeordnet werden konnte, weshalb Patient:innen stationär aufgenommen wurden. Ebenso ist die endgültige Todesursache bei diesen Patient:innen mit anderen Hauptdiagnosen, wie akutem Organversagen oder malignen Neoplasien, häufig uneindeutig und dadurch der Einfluss von COVID-19 komplex und zumeist nicht vollständig zu klären.

Ähnlich wie in der Gesamtkohorte ist ein kontinuierlich abnehmender Anteil an Verstorbenen bei der Subgruppe der immunsupprimierten Patient:innen zu vermerken. Während in der Wildtyp-Kohorte noch 27,5% aller immunsupprimierten Patient:innen verstarben, sank der Anteil in der Alpha-Kohorte auf 20,5%, in der Delta-Kohorte auf 10,7% und in der Omikron-Kohorte auf 8,8%. Dies kann auf den Effekt der Impfungen, besseres klinisches Management, weniger virulente Virusvarianten oder neue, spezifische antivirale Therapien zurückzuführen sein (Shields et al., 2022, Gentile et al., 2023).

Die Untersuchung der Effektivität der Impfungen spielte eine zentrale Rolle dieser Arbeit. Jedoch war der Impfstatus bei nur 66,5% aller Patient:innen bekannt. In Deutschland waren zum Ende des Studienzeitraumes im April 2022 deutlich mehr vollständig Geimpfte (75,8%) als im Vergleich zur Omikron-Kohorte (43,7%), was den Einfluss von Impfungen auf einen milderen Verlauf unterstreichen könnte (Bundesministerium für Gesundheit, 2025). Besonders relevant erscheint der Vergleich zwischen Propensity-Score zugeordneten ungeimpften Patient:innen der Wildtyp-Gruppe und Delta- bzw. Omikron-Kohorten sowie zwischen Patient:innen der Delta- und Omikron-Kohorte, welche mindestens zwei Impfungen erhalten haben: Hier konnte kein signifikanter Unterschied in der Mortalität nachgewiesen werden, was ein Hinweis darauf sein könnte, dass im Verlauf der COVID-19-Pandemie die Impfungen einen höheren Einfluss auf einen milderen klinischen Verlauf haben als die absteigende Virulenz neuer SARS-CoV-2-Varianten. Andere Studien hingegen konnten ebenfalls eine Reduktion in der Mortalität durch Impfungen nachweisen. So zeigte eine australische Studie, welche ca. 3,8 Millionen Patient:innen über 65 Jahren einschloss, dass nach drei Monaten die Applikation von zwei Impfdosen eine Effektivität von 73% und drei Impfdosen eine Effektivität von 93% liefert, einen COVID-19-assoziierten Tod zu verhindern. Allerdings spielt der Zeitpunkt der Impfung und der Infektion eine entscheidende Rolle in der Effektivität einen schweren COVID-19-Verlauf zu vermeiden. So sank diese nach sechs Monaten bei zwei Impfungen auf 34%, bei drei Impfungen auf 56% ab (Liu et al., 2022). Zum einen unterstreicht dies die Effektivität von SARS-CoV-2-Impfungen, vulnerable Gruppen zu schützen, zum anderen die Wichtigkeit regelmäßiger Impfungen, da nicht die Anzahl, sondern der Zeitpunkt der letzten Impfung relevant für einen adäquaten Impfschutz ist. Der Grund, dass die zuvor genannte australische Studie einen Abfall in der Mortalität im Gegensatz zu der vorliegenden Promotionsarbeit nachweisen konnte, könnte darauf zurückzuführen sein, dass zum einen die Studienpopulation in der vorliegenden Studie signifikant kleiner war und zum anderen weder die Anzahl noch der Zeitpunkt der Impfungen in die Analyse einbezogen wurden. Zudem erfasste die hier

vorliegende Studie ausschließlich die Krankenhausmortalität, nicht jedoch weiterführende Verlaufsdaten oder ambulante Patient:innen. Der in klinischen Studien nachgewiesene deutliche Einfluss von Impfungen auf eine Reduktion der Mortalität von COVID-19 unterstreicht die Relevanz der Weiterentwicklung und Anpassung existenter Impfstoffe an aktuelle Virusvarianten. Bei den aktuell in der Europäischen Union zugelassenen COVID-19-Impfstoffen handelt es sich überwiegend um Spike-Protein basierte Impfstoffe, wobei sich neue Ansätze auf zusätzliche Zielstrukturen konzentrieren. Eine im Jahr 2022 in Taiwan durchgeführte Phase-II-Studie untersuchte die Effektivität einer Impfung gegen die zu diesem Zeitpunkt dominierenden Omikron-Varianten BA.2 und BA.5 (Wang et al., 2024). Der UB-612-Impfstoff zielt gegen die Rezeptor-Bindungsdomäne auf der S1-Untereinheit des monomeren Spike-Proteins sowie auf fünf Varianten-übergreifende sequenzkonservierte T-Zell-Epitope, welche auf dem Spike-S2-Protein und den Nicht-Spike-Proteinen M und N gefunden wurden (Wang et al., 2023). Dabei konnte eine niedrigere Hospitalisierungsrate, eine Vermeidung schwerer Krankheitsverläufe und höhere Impftiter im Vergleich zu mRNA-Impfstoffen festgestellt werden. Insbesondere konnte eine langanhaltende cluster of differentiation-8-positive (CD8+) T-Zell-Immunität erreicht werden, welche wahrscheinlich mit hoher Effektivität gegen schwere Infektion schützt (Wang et al., 2024).

Mit dem Verlauf der Pandemie entwickelte sich auch der Einsatz der antiviralen Therapie weiter. So konnte eine deutliche Abnahme der eingesetzten antiviralen Therapien von der Delta- zur Omikron-Kohorte (31,6% bzw. 26,6%) beobachtet werden, vermutlich da mildere Verläufe zu einem restriktiveren Einsatz führten. Allerdings stieg der Anteil der mit Remdesivir therapierten Patient:innen in der Omikron-Gruppe im Vergleich zur Delta-Gruppe um das Vierfache an (10,3% bzw. 2,6%), während die gegenläufige Abnahme des Einsatzes spezifischer monoklonaler Antikörper auffällig war (31,1% zu 18,1%). Ein möglicher Grund dafür ist die Erkenntnis, dass eine antivirale Therapie, insbesondere mit Remdesivir, nur in den ersten Krankheitstagen nützlich ist und das Risiko einer Hospitalisierung und die Mortalität nur bei seronegativen Patient:innen senken kann (Gottlieb et al., 2022) und das die in Deutschland zugelassenen monoklonalen Antikörper keine ausreichende klinische Effektivität gegen die Omikron-Varianten hatten (Wilhelm et al., 2022). Eine weitere Arbeit unserer Arbeitsgruppe untersuchte den Effekt von Remdesivir auf die Evolution und genetische Diversität von SARS-CoV-2 bei protrahierten SARS-CoV-2-Infektionen (Heyer et al., 2022). Insgesamt wurde das Virusgenom von 14 Patient:innen untersucht, welche mindestens 30 Tage seropositiv waren und wiederholt mit Remdesivir behandelt wurden. Von den 14 Patient:innen zeigten vier eine Mutation des Virus während der Erkrankung. Dabei konnten Mutationen in dem RNS-abhängigen RNS-Polymerase Gen und der N-terminalen Region des Spike-Protein nachgewiesen werden, welche mit einer veränderten Immunogenität assoziiert sind (McCarthy et al., 2021). Auch wenn eine prolongierte Infektion mit SARS-CoV-2 nicht zwangsläufig die genetische Diversität des Virus erhöht, kann der Einsatz von Remdesivir durch einen erhöhten Selektionsdruck zu einer beschleunigten Mutation des Virus und somit neuen Virusvarianten führen, weshalb der Einsatz über einen längeren Zeitraum

abgewägt werden sollte (Heyer et al., 2022). Der Einsatz von Hydroxychloroquin wurde aufgrund mangelnder Therapieerfolge frühzeitig eingestellt (Gupta et al., 2022). Auch konnte in der CAPSID-Studie keine signifikante Abnahme der Mortalität durch die Gabe von Rekonvaleszentenplasma nachgewiesen werden, weshalb diese ausschließlich in der Wildtyp-Kohorte verwendet wurden (Körper et al., 2021).

Insgesamt waren die antiviralen Therapien bei bereits hospitalisierten Patient:innen weniger effektiv und wurden aufgrund der schnellen Mutation neuer SARS-CoV-2-Varianten frühzeitig unwirksam. Daher wurden monoklonale Antikörper wie Casirivimab/Imdevimab vor allem in der frühen Phase der COVID-19-Pandemie verwendet und mit der Omikron-Variante wegen einer reduzierten Effektivität weniger oder nicht mehr verwendet (Focosi et al., 2022). Eine weitere Studie unserer Arbeitsgruppe konnte ähnliches zeigen: Diese zielte darauf ab, die Effektivität von Sotrovimab bei mit der Omikron-Variante infizierten hospitalisierten Patient:innen anhand der Mortalität zu ermitteln (Woo et al., 2022). Dabei zeigte sich in allen Omikron-Sublinien kein signifikanter Unterschied in der Mortalität zwischen Patient:innen, welche mit Sotrovimab behandelt wurden, und der Kontrollgruppe, in der Patient:innen keine spezifischen antivirale Therapien erhielten. Dies ist kongruent mit in-vitro Untersuchungen, welche einen Verlust der Effektivität von Sotrovimab gegen die Omikron-Sublinien BA.2, BA.4 und BA.5, bei allerdings erhaltender Effektivität gegen die BA.1 Sublinie, identifizieren konnten (Takashita et al., 2022). Auch war in unserer Kohorte ein Rückgang des Einsatzes von Antibiotika zu verzeichnen, welcher am ehesten auf klinische Fortschritte bezüglich der Therapie bakterieller Superinfektionen bei SARS-CoV-2-Infektionen sowie dem Verständnis, dass bakterielle Superinfektionen in nur ca. 5-10% aller COVID-19-Fälle vorkommen, zurückzuführen ist (Calderon et al., 2023). Eine Studie, welche über 510.000 SARS-CoV-2-positive Patient:innen aus den Vereinigten Staaten von Amerika in Bezug auf den Einsatz von Antibiotika untersuchte, konnte feststellen, dass der Einsatz von Antibiotika bei Patient:innen insgesamt von > 80% zu Beginn der COVID-19-Pandemie auf 35% in den Jahren 2022 bis 2023 absank und sich dort stabilisierte (Pulia et al., 2025). Dies stimmt mit den Daten der vorliegenden Studie überein, die einen reduzierten Einsatz von Antibiotika von initial 59,6% in der Wildtyp-Kohorte auf 34,4% in der Omikron-Kohorte zeigt. Allerdings sollte bei der Inkongruenz zwischen bakteriellen Superinfektionsraten und dem Einsatz von Antibiotika in Zukunft auf eine strengere Indikationsstellung von Antibiotikagaben zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung geachtet werden. Dabei kann in Zukunft ein Procalcitonin-adaptierter Einsatz von Antibiotika genutzt werden (Ruggeri et al., 2021).

Zentraler Bestandteil der Arbeit war der klinische Vergleich zwischen SARS-CoV-2-Varianten. So deutet eine längere mediane Hospitalisierungsdauer und die häufigeren ECMO-Therapien in den Alpha- und Delta-Kohorten auf eine höhere Virulenz dieser Varianten hin. Eine Studie aus Singapur zeigte ebenfalls ein höheres Risiko für schwere Verläufe bei einer Infektion mit der Alpha- oder Delta-Variante (Ong et al., 2022), wobei die Mortalität unter diesen Varianten, im Gegensatz zu den Ergebnissen der vorliegenden Studie, auch erhöht war. Die erhöhte Virulenz der Alpha-Variante äußerte sich, im

Gegensatz zu den anderen Kohorten, auch durch eine nicht signifikant niedrigere Mortalität bei Patient:innen unter 65 Jahren. Ebenfalls stieg der Einsatz von Dexamethason in der vorliegenden Studie von 25,9% in der Wildtyp-Kohorte auf 41,4% bzw. 40,3% in der Alpha- bzw. Delta-Kohorte an, bevor er auf 15,2% in der Omikron-Kohorte sank. Grund für den initialen Anstieg von Dexamethason waren Ergebnisse der RECOVERY-Studie, welche eine geringere Mortalität bei Patient:innen mit Sauerstoffgabe ohne invasive Beatmung (Ratenverhältnis = 0,82, 95% KI 0,72%-0,94%) oder invasiver Beatmung (Ratenverhältnis = 0,64, 95% KI 0,51%-0,81%) unter Dexamethason Therapie nachweisen konnte (RECOVERY Collaborative Group et al., 2021). Allerdings ergab sich bei nicht-sauerstoffpflichtigen Patient:innen kein Nutzen. Dies könnte ebenfalls den Abfall der Dexamethason Gaben auf 15,2% bei einem synchronen Abfall von sauerstoffpflichtigen Patient:innen auf 32,2% in der Omikron-Kohorte erklären.

Die auffällig hohe Rate nosokomialer Infektionen von 28,2% sowie die hohe Anzahl an hospitalisierten Patient:innen in der Omikron-Kohorte (n = 593) spiegelt die wahrscheinlich höhere Infektiosität und damit einhergehende Belastung für das Gesundheitssystem wider, da trotz ausgeprägter Präventionsmaßnahmen, wie dem Tragen von Masken und regelmäßige PCR-Kontrollen, die Infektiosität der Omikron-Variante besonders hoch zu sein scheint (Jalali et al., 2022). Eine Studie zeigte dabei die eingeschränkte Wirksamkeit eines einfachen Immunschutzes mit zwei Impfungen und die signifikante Steigerung des Schutzes nach einer Auffrischungsimpfung. Da auch dieser Schutz nach neun Wochen auf 64,4% absinkt, sind die Weiterentwicklung und regelmäßigen Booster-Impfungen, analog der Influenza-Impfung, ein wichtiger Bestandteil der kontinuierlichen Infektionskontrolle (Andrews et al., 2022). Aufgrund der eingeschränkten Effektivität von Hygienemaßnahmen bei ausgesprochen infektiösen Keimen und potenziell fluktuierender Virulenz zukünftiger Varianten ist der Schutz von vulnerablen Patient:innengruppen über Impfungen auch zukünftig von zentraler Wichtigkeit. Auch wenn die Relevanz von COVID-19 im gesamtgesellschaftlichen Kontext abzunehmen scheint, sind die Auswirkungen weiterhin nicht zu unterschätzen. So konnte eine Veränderung in der Saisonalität von Infektionen mit den Influenzaviren A und B sowie dem Respiratorischen Synzytial-Virus (RSV) festgestellt werden. Vor der COVID-19-Pandemie erreichte die Influenza-Saison in der nördlichen Hemisphäre in der ersten Hälfte von Februar ihren Höhepunkt (Robert Koch Institut, 2024). Dieser verschob sich im Verlauf der COVID-19-Pandemie auf Dezember und wurde auf elf Wochen verlängert. Durch die ähnlichen Transmissionswege von SARS-CoV-2 und Influenzaviren steigt zusätzlich das Risiko von Koinfektionen. Dabei steigt die Mortalität bei Koinfektionen mit SARS-CoV-2 und Influenzaviren im Vergleich zu Monoinfektionen auf das bis zu Zweifache (Rezaee et al., 2023). Auch können Influenzaviren die Immunantwort hindern, Antikörperlevel senken und zu einem Zytokinsturm führen, was zu einer erhöhten Morbidität führt (Liu et al., 2021, LeMessurier et al., 2020, Rezaee et al., 2023). Regelmäßige Impfungen gegen Influenza und COVID-19 schützen vor Koinfektionen (Liang et al., 2024). Auch die alleinige Influenza Impfung kann durch eine trainierte Immunität vor einer Infektion mit SARS-CoV-2 schützen (Liang et al., 2024). RSV ist die führende Ursache von Infektionen der

unteren Atemwege bei Kindern und die zweithäufigste Ursache für Säuglingsmortalität (Jain et al., 2015). Vor der COVID-19-Pandemie lag der Höhepunkt der Infektionen mit RSV im Januar, dieser verschob sich in der nördlichen Hemisphäre um ein bis zwei Monate nach vorne. Wie bei Koinfektionen mit Influenza, führen Koinfektionen mit RSV und SARS-CoV-2 zu einer Exazerbation von Symptomen und erhöhten Morbidität (Nunziata et al., 2023). Die Transmission von RSV basiert, vergleichbar mit SARS-CoV-2, überwiegend auf einer aerogenen Übertragung. Auffällig war ein Rückgang der Inzidenz von RSV-Infektionen im Winter 2021 bis 2022 aufgrund weitgreifender COVID-19-Pandemie-Maßnahmen, wie dem Tragen von Atemschutzmasken. Mit dem Aufheben dieser Maßnahmen konnte wieder eine Steigerung der Inzidenz beobachtet werden (Contes und Liu 2025).

Die Effektivität von korrektem Händewaschen, einem angemessenen Sicherheitsabstand und dem Tragen von Atemschutzmasken beim Eindämmen der Übertragung aerosoler pathogener Keime stellt eine wichtige Erkenntnis dar, die aus der COVID-19-Pandemie gezogen werden kann (Talic et al., 2021). Dementsprechend sollten diese persönlichen Schutzmaßnahmen sowie eine effektive und flächendeckende Verteilung von Atemschutzmasken bei zukünftigen Pandemiegeschehen eine Priorität bilden. Ebenfalls kann durch den frühen und flächendeckenden Einsatz von Multiplex-PCR der gleichzeitige Nachweis von multiplen Keimen erfolgen, sodass die Indikation einer raschen Therapie oder stationären Aufnahme gestellt werden kann.

Die vorliegenden Ergebnisse können deutlich die Relevanz der Definition von Risikogruppen, welche im Falle neuer SARS-CoV-2-Infektionswellen geschützt werden sollten, aufzeigen. So empfiehlt die STIKO bei > 60-jährigen regelmäßige Auffrischungsimpfungen (Ständige Impfkommission, 2025). Unter Betrachtung des demographischen Wandels und somit einer Vergrößerung dieser Risikopopulation in den nächsten Jahrzehnten, ergibt sich die Wichtigkeit von Schutzkonzepten für diese vulnerable Gruppe bei zukünftigen Pandemien. Auch ist die kontinuierliche Evaluation der Virulenz neuer SARS-CoV-2-Varianten essenziell, um adaptiert Hygienemaßnahmen, wie das Tragen von Atemschutzmasken, zu empfehlen, sowie COVID-19-spezifische Therapien und Impfungen weiterzuentwickeln. Wie die vorliegende Arbeit zeigen konnte, hatte ein vollständiger Impfstatus einen positiven Einfluss auf einen milderen Verlauf der Erkrankung. Allerdings garantiert ein vollständiger Impfstatus keinen Schutz vor einer Infektion (Graña et al., 2022, Franco-Paredes, 2022), sodass Anpassungen von Impfkampagnen erfolgen sollten, um die Erwartungshaltung in der Bevölkerung entsprechend ändern zu können. Unter Betrachtung der bundesweiten Impfquote bei Erwachsenen von lediglich 20,9% im Zeitraum 2023/2024 (Impfdashboard RKI, 2025) sollte durch eine verstärkte Aufklärung und Edukation versucht werden, eine erhöhte Impfbereitschaft zu erreichen.

Die Aufarbeitung der COVID-19-Pandemie ist von zentraler Bedeutung, um zukünftige Pandemien effektiver bewältigen zu können. Die in Deutschland etablierte „NFDI4Health Task Force COVID-19“ verfolgt das Ziel, Forschung bezüglich COVID-19 zu stärken, neue Erkenntnisse zu präsentieren und die Folgen des Pandemiegeschehens in Hinblick auf Morbidität, Mortalität, Belastung des Gesundheitssystems sowie sozialer Isolation zu beobachten (NFDI4Health Task Force COVID-19,

2025). Einige Änderungen, wie beispielsweise ein Abwassermonitoring für SARS-CoV-2, Influenza und RSV (Infektionsradar, 2025), das Vorantreiben der Digitalisierung im Gesundheitswesen (Bundesministerium für Gesundheit, 2025) und ein Infektionsradar für SARS-CoV-2, Influenza und RSV (Infektionsradar, 2025), wurden bereits umgesetzt. Darüber hinaus sollte die beschleunigte Entwicklung und entbürokratisierte Zulassung der Impfstoffe bei hoher Effektivität gegen SARS-CoV-2 als ein Vorbild für zukünftige Pandemien genutzt werden (Beladiya et al., 2024). Aspekte, die in der Zukunft verbessert werden sollten, sind zum Beispiel ein Ausbauen von Infrastruktur bezüglich Kühlketten von Impfstoffen sowie eine strukturierte Distribution der Impfstoffe. Auch sollten essenzielle Hilfsmittel wie Atemschutzmasken zentralisiert verteilt werden und Lieferketten ausgebaut werden, um das Risiko von Lieferengpässen zu vermeiden. Internationale Beziehungen bezüglich des Austausches von Forschungsergebnissen und Partnerschaften in Produktion von Waren wie Impfstoffen, Medikamenten oder Atemschutzmasken sollten ebenfalls gefördert werden. Zuletzt sollte die psychische Belastung bei zukünftigen Pandemiegeschehen nicht unterschätzt werden. Psychische Begleitsymptome wie Schlafstörungen, Fatigue und Depression hatten während der COVID-19-Pandemie eine hohe Inzidenz und persistieren im Gegensatz zu den somatischen Beschwerden häufiger (Kubota et al., 2023). Diese individuellen Belastungen führen einerseits bei Kindern und Jugendlichen zu sozialen Einbußen, und andererseits zur ökonomischen Belastung des Arbeitsmarktes durch erhöhte Krankheitsfälle. Neben psychischen Folgen ist auch Forschung auf dem Gebiet von Long-COVID relevant, um die sozioökonomischen Folgen und medizinischen Auswirkungen dieser Folgeerkrankung zu bewältigen. Nach aktuellem Stand ist die Pathogenese von Long-COVID noch nicht bekannt, allerdings wird von einer autoimmunen Komponente (Talwar et al., 2025) und immunen Dysregulation mit einer reduzierten Anzahl von cluster of differentiation-4-positiven (CD4+) und CD8+ T-Zellen sowie erschöpften T-Zellen ausgegangen (Klein et al., 2023). Durch einen Mangel an diagnostischen Markern und unklaren klinischen Definitionen ist die Diagnosestellung von Long-COVID weiterhin erschwert. Auch existieren aktuell keine effektiven Therapien für Long-COVID. Gleichzeitig ist die Studienlage unter anderem durch Bias lückenhaft (David et al., 2023). Impfungen schützen zum einen gegen eine Infektion mit SARS-CoV-2, zum anderen reduzieren sie das Risiko, Long-COVID zu entwickeln, wobei 10% bis 12% aller Geimpften dennoch Long-COVID entwickeln können (Bosworth et al., 2022). Daher sollte in Zukunft, durch weiterführende Forschung, die Etablierung von diagnostischen Biomarkern und Präventionsmaßnahmen sowie eine Verbesserung der Therapien angestrebt werden.

Ein limitierender Faktor dieser Arbeit war, dass die zeitliche Korrelation zwischen der ersten oder zweiten Impfung und dem Zeitpunkt der SARS-CoV-2-Infektion nicht ausgewertet werden konnte, sodass die Aussagekraft über den Impfschutz eingeschränkt war. Auch floss die Anzahl der Impfdosen bei vollständig geimpften Patient:innen nicht in die Auswertung ein. So kann nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden, dass Patient:innen, welche mit 2 Impfungen, und somit per definitionem vollständig geimpft, ausreichend geschützt waren. Zudem floss die Art oder der Hersteller der

Impfungen aufgrund fehlender Dokumentation nicht in die Auswertung mit ein. Dadurch erfolgte kein Vergleich der Effektivität zwischen Impfpräparaten.

Zudem erfolgte die Einteilung von Patient:innen in Virusvarianten Kohorten basierend auf Zeiträumen, in denen die jeweilige Variante prädominant in Deutschland war, sodass eine Zuteilung der Patient:innen, insbesondere in den Übergängen zwischen zwei Kohorten, in die inkorrekte Kohorte nicht auszuschließen ist.

Weiterhin wurden zwar die Krankenhaus-Mortalität und Morbidität bestimmt, allerdings wurden keine Nachbeobachtungs- oder Langzeitdaten erhoben. Insbesondere im Hinblick auf Risikofaktoren zur Entwicklung des zunehmend sozioökonomisch relevanten Long-COVID-Syndroms wäre dies von Interesse gewesen.

Unter Beachtung der stark angestiegenen stationären Aufnahmen in der Omikron-Kohorte fällt der bereits genannte Aspekt ins Gewicht, dass nicht differenziert wurde, ob Patient:innen mit oder aufgrund von COVID-19 aufgenommen wurden. Dies könnte die Relevanz von COVID-19-bedingten Aufnahmen verzerren.

Die potenziell wichtigste Limitation ist die monozentrische Durchführung der Studie, was eine Extrapolation auf die generelle Population nur eingeschränkt möglich macht. Dennoch konnten wichtige Informationen in Bezug auf die Mortalität und Therapieevolution erschlossen werden.

2.6 Konklusion

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen die Abnahme der Krankenhaus-Mortalität und ITS-Aufnahmen sowie die rückläufige Beatmungspflichtigkeit über den Verlauf der COVID-19-Pandemie im Kontext neuer Virusvarianten.

Die Implementierung neuer, spezifischer antiviraler Therapien, sowie mildere neue Virusvarianten tragen zur reduzierten Mortalität und mildereren klinischen Verläufen bei.

Die Mortalität war nicht durch den Impfstatus beeinflusst.

Trotz rückläufiger Mortalität blieb die mediane Aufenthaltsdauer, bei ähnlichem aaCCI, zwischen den unterschiedlichen Virusvarianten stabil.

Patient:innen über 65 Jahre haben, mit Ausnahme der Alpha-Kohorte, eine höhere Krankenhaus-Mortalität und stellen daher eine Risikogruppe für einen schweren Verlauf dar.

Die drastische Zunahme der Anzahl von Virusnachweisen bei stationär aufgenommenen Patient:innen in der Omikron-Kohorte unterstreicht die auch zukünftig andauernde ökonomische und personelle Belastung des Gesundheitssystems durch Isolationsmaßnahmen zur Prävention von SARS-CoV-2-Infektionen.

2.7 Zusammenfassung

Ziel dieser Promotionsarbeit war es, die Verläufe von COVID-19 von den vier in Deutschland prädominanten SARS-CoV-2-Varianten im Zeitraum Januar 2020 bis April 2022 zu vergleichen sowie demographische Charakteristika, relevante Risikogruppen und den Effekt von Impfungen und neuen Therapien auszuwerten.

SARS-CoV-2 ist ein zuerst im Dezember 2019 in Wuhan (China) entdecktes behülltes RNS-Virus, welches innerhalb kurzer Zeit eine globale Pandemie auslöste.

Alle Patient:innen am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf in dem Zeitraum Januar 2020 bis April 2022, welche mittels PCR positiv auf SARS-CoV-2 getestet wurden, wurden in die Studie eingeschlossen. Von diesen 3080 Patient:innen wurden 85 aufgrund niedriger Viruslast ausgeschlossen. Weitere 1495 Patient:innen wurden aus der finalen Auswertung genommen, da diese entweder ambulant, minderjährig oder Begleitpersonen waren oder ungenügende Dokumentationen vorlagen, sodass letztlich 1500 Patient:innen das finale Kollektiv ausmachten.

Das mediane Alter der Gesamtkohorte betrug 60 Jahre, 42,9% aller Patient:innen waren weiblich, der mediane aaCCI betrug 3, insgesamt erhielten 22,5% aller Patient:innen mindestens zwei Impfungen, während 41,2% ungeimpft waren. Bei fast gleichbleibender medianer Hospitalisierungsdauer sanken Mortalität, ITS-Aufnahmen und invasive Beatmungen im zeitlichen Verlauf kontinuierlich, während die nosokomiale Infektionsrate in der Omikron-Kohorte stark anstieg.

Insgesamt konnte ein Rückgang unspezifischer Therapien wie Antibiotika oder Dexamethason im Verlauf beobachtet werden, während der Einsatz von monoklonalen Antikörpern mit Zulassung in der Delta-Kohorte relevant zunahm. Impfungen zeigten keinen Einfluss auf die Mortalität, aber wahrscheinlich auf einen milderen klinischen Verlauf. Insgesamt starben im Verlauf weniger immunsupprimierte Patient:innen, was ein Hinweis auf besseres klinisches Management, Früherkennung und Therapien sein kann. Patient:innen über 65 Jahre kristallisierten sich, mit Ausnahme von Patient:innen der Alpha-Kohorte, als Risikogruppe mit erhöhter Mortalität heraus. Im Einklang mit der Literatur bestätigte sich die größere Virulenz der Alpha- und Delta-Variante.

Diese Arbeit unterstreicht die Relevanz der Definition von Risikogruppen, um adäquate Schutzkonzepte bei zukünftigen Pandemien schnell zu entwickeln. Eine Aufarbeitung der COVID-19-Pandemie kann genutzt werden, um in Zukunft gezielter und effizienter auf mögliche Pandemien zu reagieren und diese einzugrenzen. Zuletzt sollten klar definierte Diagnosekriterien und Therapiekonzepte für Long-COVID entwickelt werden, um neben einer erleichterten Diagnose die psychischen und gesellschaftlichen Langzeitfolgen von Long-COVID eindämmen zu können.

2.8 Summary

This study aimed to compare the course of disease of the four predominant SARS-CoV-2 variants in Germany from January 2020 to April 2022 as well as establish demographic characteristics, risk groups and the effect of vaccinations and novel therapies.

SARS-CoV-2 is an enveloped ribonucleic acid virus which was first sequenced in December 2019 in Wuhan (China), its outbreak leading to a global pandemic in the timespan of a few months.

All patients presented at the University Medical Center Hamburg-Eppendorf with a positive SARS-CoV-2 PCR test between January 2020 and April 2022 were included in this study. Of these 3080 patients 85 were excluded due to low viral loads. A further 1495 patients were excluded for being minors, outpatients, accompanying patients or for insufficient clinical data. This resulted in a total of 1500 patients constituting the final data base.

The median age of the study cohort was 60 years, female patients accompanied for 42.9% of the cohort, the median aaCCI was 3 and a total of 22.5% of all patients received at least 2 vaccinations while 41.2% remained unvaccinated. With the duration of hospitalisation remaining constant, mortality, intensive care unit admissions and invasive ventilation rates decreased over the course of the study. Nosocomial infections spiked during the final period of the study in the omicron group.

A decline of unspecific therapies such as antibiotics or dexamethasone could be registered while the use of monoclonal antibodies increased significantly with the authorisation of those in the delta group. Vaccination status did not influence mortality but likely leads to a less severe clinical course. Over the course of the study period mortality of immunocompromised patients decreased which may be a result of better clinical management of the disease, earlier detection and improved therapies. Importantly, patients over the age of 65, apart from patients assigned to the alpha group, were identified as a risk group with increased mortality. This corresponds with other studies who identified the alpha and delta variants as more severe.

This study aims to underline the importance of defining risk groups to develop safety concepts for future pandemics. Reviewing and analysing the COVID-19 pandemic will assist in reacting more efficiently to future pandemics. Finally, in order to compact the psychological and social impact of Long-COVID, clear diagnostic criteria as well as therapy strategies should be created.

2.9 Abkürzungsverzeichnis

aaCCI	alters-adjustierter Charlson-Komorbiditätsindex
ACE-2	Angiotensin-konvertierendes Enzym 2
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome, Akutes Atemnotsyndrom
BMI	Body-Mass-Index
CD4+	cluster of differentiation-4-positiv
CD8+	cluster of differentiation-8-positiv
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease, chronisch obstruktive Lungenerkrankung
COVID-19	Coronavirus Disease of 2019
CRP	C-reaktives Protein
CT-Wert	threshold cycle
ECMO	extrakorporale Membranoxygenierung
HCoV	humane Coronaviren
HFOT	high-flow oxygen therapy, High-Flow-Sauerstofftherapie
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
IQR	Interquartile range, Interquartilsabstand
ITS	Intensivstation
KI	Konfidenzintervall
LFOT	low-flow oxygen therapy, Low-Flow-Sauerstofftherapie
MERS- CoV	Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus
mRNA	messenger ribonucleic acid, Boten-Ribonukleinsäure
mTOR	mechanistic target of rapamycin,
NIV	nicht-invasive Beatmung
PCR	Polymerase Chain Reaction, Polymerase Kettenreaktion
PCS	Post-COVID-Syndrom
RNS	Ribonukleinsäure
RSV	Respiratorisches Synzytial-Virus
SARS-CoV	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus
SARS-CoV-2	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2
STIKO	Ständige Impfkommission
TMPRSS2	Transmembrane Serinprotease 2
TNF- α	Tumornekrosefaktor-alpha
UKE	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
vv-ECMO	veno-venöse extrakorporale Membranoxygenierung
WHO	World Health Organisation, Weltgesundheitsorganisation

2.10 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

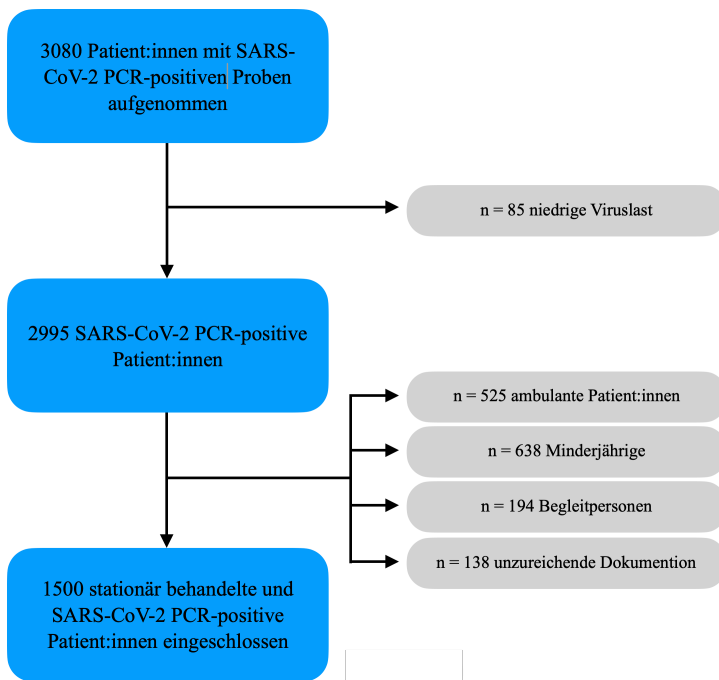


Abbildung 1 Schematische Darstellung des Patient:innenkollektivs
SARS-CoV-2: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2; PCR: Polymerase Chain Reaction
(Brehm et al., 2023)



Abbildung 2 Durch PCR-Proben nachgewiesene prozentuale Verteilung der SARS-CoV-2 Varianten im Zeitraum Januar 2020 bis April 2022 am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf.
PCR: Polymerase Chain Reaction; SARS-CoV-2: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2
(Brehm et al., 2023)

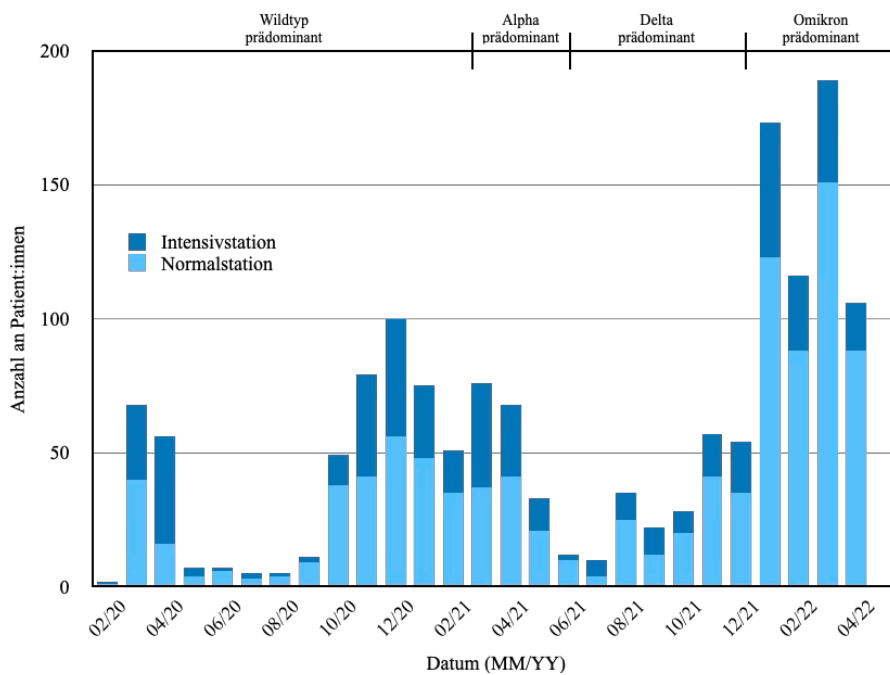


Abbildung 3 Anzahl der SARS-CoV-2 PCR-positiven Patient:innen am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf im Zeitraum Januar 2020 bis April 2022. Patient:innen wurden dem jeweiligen Monat entsprechend der stationären Aufnahme zugeteilt.

SARS-CoV-2: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2; PCR: Polymerase Chain Reaction
Modifiziert nach (Brehm et al., 2023)

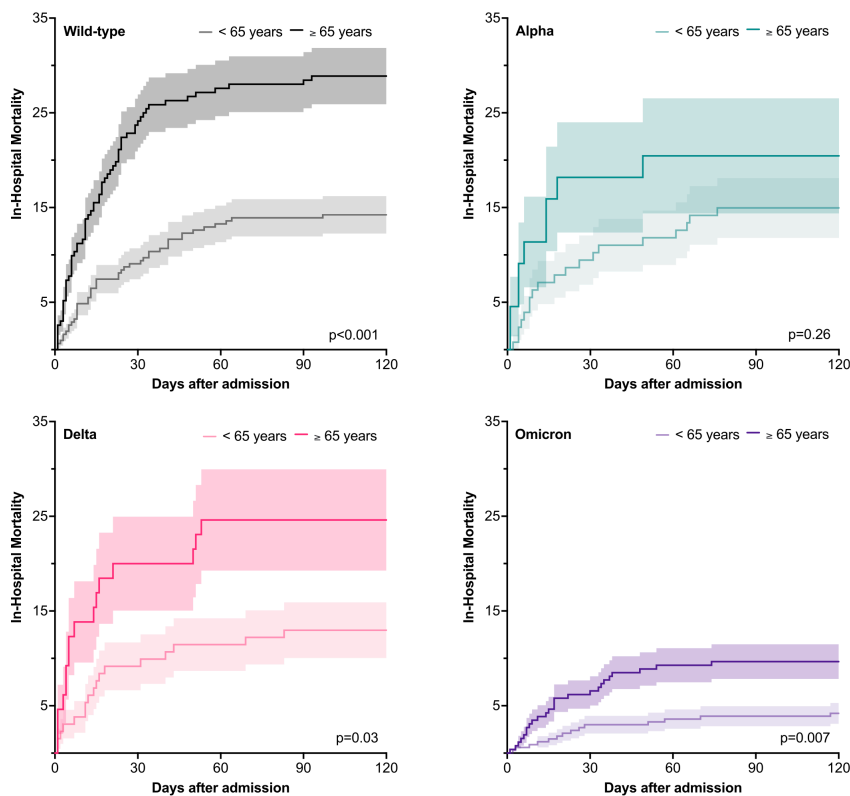


Abbildung 4 Mortalität im Vergleich über und ab 65 Jahre für die unterschiedlichen Varianten (Brehm et al., 2023)

	Gesamt- kohorte	Wildtyp prädominant (01.01.2020 – 07.03.2021)	Alpha prädominant (08.03.2021 – 27.06.2021)	Delta prädominant (28.06.2021 – 26.12.2021)	Omikron prädominant (27.12.2021 – 30.04.2022)
n	1500	540	171	196	593
Geschlecht, n (%)					
weiblich	644 (42,9)	227 (42,0)	74 (43,3)	86 (43,9)	257 (43,3)
männlich	856 (57,1)	313 (58,0)	97 (56,7)	110 (56,1)	336 (56,7)
Alter (Jahre)					
Median	60	61	56	54,5	60
IQR (25; 75)	44-73	49-74	42-65	39-70	41-74
Immunsuppression, n (%)					
Insgesamt	419 (27,9)	120 (22,2)	39 (22,8)	56 (28,6)	204 (34,4)
Hämatologische Malignität	112 (7,5)	36 (6,7)	10 (5,8)	15 (7,7)	51 (8,6)
HSCT	19 (1,3)	28 (5,2)	4 (2,3)	10 (5,1)	51 (8,6)
Organtransplantation	93 (6,2)	7 (1,3)	2 (1,2)	1 (0,5)	9 (1,5)
Chemotherapie	111 (7,4)	40 (7,4)	8 (4,4)	16 (8,2)	47 (7,9)
B-Zell Depletion	50 (3,3)	18 (3,3)	2 (1,2)	7 (3,6)	23 (3,9)
Methotrexat	18 (1,2)	5 (0,9)	0 (0,0)	4 (2,0)	9 (1,5)
mTOR-Inhibitoren	36 (2,4)	16 (3,0)	2 (1,2)	3 (1,5)	15 (2,5)
Anti TNF- α	9 (0,6)	5 (0,9)	1 (0,6)	0 (0,0)	3 (0,5)
Anakinra	5 (0,3)	2 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (0,5)
aaCCI, n					
Median	3	3	2	2	3
IQR (25; 75)	4 (1; 5)	4 (1; 5)	3 (3; 0)	4 (4; 0)	4 (5; 1)
0	361 (24,1)	95 (17,6)	55 (32,2)	65 (33,2)	146 (24,6)
1-2	376 (25,1)	155 (28,7)	55 (32,2)	53 (27,0)	113 (19,1)
3-4	349 (23,3)	144 (26,7)	38 (22,2)	37 (18,9)	130 (21,9)
≥ 5	414 (27,6)	146 (27,0)	23 (13,5)	41 (20,9)	204 (34,4)
Anzahl Komorbiditäten, n (%)					
Median	2	2	1	1	2
IQR (25; 75)	2 (3; 1)	2 (3; 1)	2 (2; 0)	2 (2; 0)	2 (3; 1)
0	372 (24,8)	118 (21,9)	60 (35,1)	54 (27,6)	140 (23,6)
1-2	650 (43,3)	242 (44,8)	81 (47,4)	101 (51,5)	226 (38,1)
>2	478 (31,9)	180 (33,3)	30 (17,5)	41 (20,9)	227 (38,3)
Impfstatus, n (%)					
vollständig	337 (22,5)	1 (0,2)	3 (1,8)	74 (37,8)	259 (43,7)
partiell	43 (2,9)	1 (0,2)	15 (8,8)	11 (5,6)	16 (2,7)
ungeimpft	618 (41,2)	504 (93,3)	4 (2,3)	56 (28,6)	54 (9,1)
keine Daten	502 (33,5)	34 (6,3)	149 (87,1)	55 (28,1)	264 (44,5)

Tabelle 1 Charakteristika der COVID-19-Kohorten

COVID-19: Coronavirus Disease of 2019; IQR: Interquartilsabstand; HSCT: hämatologische Stammzelltransplantation; mTOR: mechanistic target of rapamycin; TNF- α : Tumornekrosefaktor-alpha; aaCCI: alters-adjustierter Charlson-Komorbiditätsindex (Brehm et al., 2023)

	Gesamt- kohorte	Wildtyp prädominant (01.01.2020 – 07.03.2021)	Alpha prädominant (08.03.2021 – 27.06.2021)	Delta prädominant (28.06.2021 - 26.12.2021)	Omikron prädominant (27.12.2021 – 30.04.2022)
Hospitalisierungsdauer (Tage)					
Median	12	11	15	15	12
IQR (25; 75)	5-24	5-23	8-49	6-20	4-33
Nosokomiale Infektion, n (%)	265 (17,7)	67 (12,4)	8 (4,7)	23 (11,7)	167 (28,2)
ITS-Aufnahmen, n (%)	497 (31,1)	223 (41,3)	72 (28,5)	67 (18,8)	135 (13,4)
ECMO, n (%)	110 (7,3)	56 (10,4)	29 (17,0)	24 (12,2)	1 (0,2)
Nierenersatztherapie, n (%)	153 (10,2)	78 (14,4)	32 (18,7)	22 (11,2)	21 (3,5)
Katecholamine, n (%)	343 (22,9)	179 (33,1)	57 (33,3)	49 (25,0)	58 (9,8)
Beatmung, n (%)					
LFOT	339 (22,6)	134 (24,8)	30 (17,5)	52 (26,5)	123 (20,7)
HFOT	35 (2,3)	15 (2,8)	4 (2,3)	4 (2,0)	12 (2,0)
NIV	53 (3,5)	16 (3,0)	10 (5,8)	10 (5,1)	17 (2,9)
Invasive Beatmung	301 (20,1)	166 (30,7)	51 (29,8)	45 (23,0)	39 (6,6)
Tode, n (%)	213 (14,2)	111 (20,6)	30 (17,5)	33 (16,8)	39 (6,6)
ITS-Tode	171 (80,3)	86 (77,5)	27 (90,0)	27 (81,8)	30 (76,9)
COVID-19-bedingte Tode	168 (78,9)	95 (85,6)	24 (80,0)	28 (84,8)	21 (53,8)

Tabelle 2 Klinischer Verlauf

IQR: Interquartilsabstand; ITS: Intensivstation; ECMO: Extrakorporale Membranoxygenierung; LFOT: low-flow oxygen therapy; HFOT: high-flow oxygen therapy; NIV: nicht-invasive Beatmung, COVID-19: Coronavirus Disease of 2019 (Brehm et al., 2023)

	Gesamt- kohorte	Wildtyp prädominant (01.01.2020 – 07.03.2021)	Alpha prädominant (08.03.2021 – 27.06.2021)	Delta prädominant (28.06.2021 - 26.12.2021)	Omikron prädominant (27.12.2021 – 30.04.2022)
Antivirale Therapien, n (%)					
Insgesamt	351 (23,4)	106 (19,6)	25 (14,6)	62 (31,6)	158 (26,6)
Molnupinavir	13 (0,9)	0	0	0	13 (2,2)
Nirmatrelvir/Ritonavir	16 (1,1)	0	0	0	16 (2,7)
Lopinavir/Ritonavir	9 (0,6)	9 (1,7)	0	0	0
Remdesivir	144 (9,6)	69 (12,8)	9 (5,3)	5 (2,6)	61 (10,3)
Hydroxychloroquin	9 (0,6)	9 (1,7)	0	0	0
Rekonvaleszenten-Plasma	16 (1,1)	16 (3,0)	0	0	0
Sotrovimab	96 (6,4)	0	0	3 (1,5)	93 (15,7)
Casirivimab/Imdevimab	94 (6,3)	3 (0,6)	23 (13,5)	54 (27,6)	14 (2,4)
Bamlanivimab	11 (0,7)	7 (1,3)	0	4 (2,0)	0
Immunmodulierende Therapien, n (%)					
Insgesamt	396 (26,4)	152 (28,1)	72 (42,1)	80 (40,8)	92 (15,5)
Dexamethason	380 (25,3)	140 (25,9)	71 (41,5)	79 (40,3)	90 (15,2)
Tocilizumab	32 (2,1)	5 (0,9)	3 (1,8)	14 (7,1)	10 (1,7)
Adrecizumab	8 (0,5)	8 (1,5)	0	0	0
Baricitinib	12 (0,8)	0	0	5 (2,6)	7 (1,2)
Antibiotika, n (%)	704 (46,9)	322 (59,6)	86 (50,3)	91 (46,4)	204 (34,4)

Tabelle 3 Therapien

(Brehm et al., 2023)

2.11 Literaturverzeichnis

1. Chilamakuri R, Agarwal S. COVID-19: Characteristics and Therapeutics. *Cells*. 2021; 10(2):206. <https://doi.org/10.3390/cells10020206>
2. Su, S., Wong, G., Shi, W., Liu, J., Lai, A. C. K., Zhou, J., Liu, W., Bi, Y., & Gao, G. F. (2016). Epidemiology, Genetic Recombination, and Pathogenesis of Coronaviruses. *Trends in microbiology*, 24(6), 490–502. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2016.03.003>
3. Li F. (2016). Structure, Function, and Evolution of Coronavirus Spike Proteins. *Annual review of virology*, 3(1), 237–261. <https://doi.org/10.1146/annurev-virology-110615-042301>
4. Coerdt, K. M., & Khachemoune, A. (2021). Corona viruses: reaching far beyond the common cold. *African health sciences*, 21(1), 207–213. <https://doi.org/10.4314/ahs.v21i1.27>
5. Greenberg S. B. (2016). Update on Human Rhinovirus and Coronavirus Infections. *Seminars in respiratory and critical care medicine*, 37(4), 555–571. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1584797>
6. <https://www.cdc.gov/museum/timeline/covid19.html> [Zugriff: 12.12.2024]
7. <https://data.who.int/dashboards/covid19/cases> [Zugriff: 12.12.2024]
8. Sharma, A., Ahmad Farouk, I., & Lal, S. K. (2021). COVID-19: A Review on the Novel Coronavirus Disease Evolution, Transmission, Detection, Control and Prevention. *Viruses*, 13(2), 202. <https://doi.org/10.3390/v13020202>
9. SARS-CoV-2 Steckbrief zur Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19) des RKI [Zugriff: 23.06.2025]
10. Li, X., Geng, M., Peng, Y., Meng, L., & Lu, S. (2020). Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *Journal of pharmaceutical analysis*, 10(2), 102–108. <https://doi.org/10.1016/j.jpha.2020.03.001>
11. Patel, R., Kaki, M., Potluri, V. S., Kahar, P., & Khanna, D. (2022). A comprehensive review of SARS-CoV-2 vaccines: Pfizer, Moderna & Johnson & Johnson. *Human vaccines & immunotherapeutics*, 18(1), 2002083. <https://doi.org/10.1080/21645515.2021.2002083>
12. Hu, B., Guo, H., Zhou, P., & Shi, Z. L. (2021). Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nature reviews. Microbiology*, 19(3), 141–154. <https://doi.org/10.1038/s41579-020-00459-7>
13. Han, X., Chen, J., Chen, L., Jia, X., Fan, Y., Zheng, Y., Alwalid, O., Liu, J., Li, Y., Li, N., Gu, J., Wang, J., & Shi, H. (2023). Comparative Analysis of Clinical and CT Findings in Patients with SARS-CoV-2 Original Strain, Delta and Omicron Variants. *Biomedicines*, 11(3), 901. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11030901>
14. Grasselli, G., Zangrillo, A., Zanella, A., Antonelli, M., Cabrini, L., Castelli, A., Cereda, D., Coluccello, A., Foti, G., Fumagalli, R., Iotti, G., Latronico, N., Lorini, L., Merler, S., Natalini, G., Piatti, A., Ranieri, M. V., Scandroglio, A. M., Storti, E., Cecconi, M., ... COVID-19

- Lombardy ICU Network (2020). Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected with SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA*, 323(16), 1574–1581. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.5394>
15. Brehm, T. T., Heyer, A., Woo, M. S., Fischer, M., van der Meirschen, M., Wichmann, D., Jarczak, D., Roedl, K., Schmiedel, S., Addo, M. M., Lütgehetmann, M., Christner, M., Huber, S., Lohse, A. W., Kluge, S., & Schulze Zur Wiesch, J. (2023). Comparative analysis of characteristics and outcomes in hospitalized COVID-19 patients infected with different SARS-CoV-2 variants between January 2020 and April 2022 - A retrospective single-center cohort study. *Journal of infection and public health*, 16(11), 1806–1812. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2023.08.010>
 16. Chakraborty, C., Bhattacharya, M. & Sharma, A. R. (2021). Present variants of concern and variants of interest of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2: Their significant mutations in S-glycoprotein, infectivity, re-infectivity, immune escape and vaccines activity. *Reviews in Medical Virology*, 32(2). <https://doi.org/10.1002/rmv.2270>
 17. Vikkurthi, R., Ansari, A., Pai, A. R., Jha, S. N., Sachan, S., Pandit, S., Nikam, B., Kalia, A., Jit, B. P., Parray, H. A., Singh, S., Kshetrapal, P., Wadhwa, N., Shrivastava, T., Coshic, P., Kumar, S., Sharma, P., Sharma, N., Taneja, J., Pandey, A. K., ... Gupta, N. (2022). Inactivated whole-virion vaccine BBV152/Covaxin elicits robust cellular immune memory to SARS-CoV-2 and variants of concern. *Nature microbiology*, 7(7), 974–985. <https://doi.org/10.1038/s41564-022-01161-5>
 18. Dhawan, M., Sharma, A., Priyanka, Thakur, N., Rajkhowa, T. K., & Choudhary, O. P. (2022). Delta variant (B.1.617.2) of SARS-CoV-2: Mutations, impact, challenges and possible solutions. *Human vaccines & immunotherapeutics*, 18(5), 2068883. <https://doi.org/10.1080/21645515.2022.2068883>
 19. Zhan, Y., Yin, H. & Yin, J. (2022). B.1.617.2 (Delta) Variant of SARS-CoV-2: features, transmission and potential strategies. *International Journal Of Biological Sciences*, 18(5), 1844–1851. <https://doi.org/10.7150/ijbs.66881>
 20. Park, S., Lim, S. Y., Kim, J. Y., Park, H., Lim, J. S., Bae, S., Kim, J., Jung, J., Kim, M. J., Chong, Y. P., Choi, S. H., Lee, S. O., Kim, Y. S., Park, M. S. & Kim, S. H. (2022). Clinical and Virological Characteristics of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) B.1.617.2 (Delta) Variant: A Prospective Cohort Study. *Clinical Infectious Diseases*, 75(1), e27–e34. <https://doi.org/10.1093/cid/ciac239>
 21. Setiabudi, D., Sribudiani, Y., Hermawan, K., Andriyoko, B. & Nataprawira, H. M. (2022). The Omicron variant of concern: The genomics, diagnostics, and clinical characteristics in children. *Frontiers in Pediatrics*, 10. <https://doi.org/10.3389/fped.2022.898463>
 22. Chatterjee, S., Bhattacharya, M., Nag, S., Dhama, K. & Chakraborty, C. (2023). A Detailed Overview of SARS-CoV-2 Omicron: Its Sub-Variants, Mutations and Pathophysiology,

- Clinical Characteristics, Immunological Landscape, Immune Escape, and Therapies. *Viruses*, 15(1), 167. <https://doi.org/10.3390/v15010167>
23. Gp, C., May, F., B, S., Mk, S. & Sk, D. (2024). A Genomic Surveillance During the Evolution of SARS-CoV-2 Omicron Variants in Sri Lanka. *Journal Of Virology Research & Reports*, 1–7. [https://doi.org/10.47363/jvrr/2024\(5\)168](https://doi.org/10.47363/jvrr/2024(5)168)
 24. Tulimilli, S. V., Dallavalasa, S., Basavaraju, C. G., Rao, V. K., Chikkahonnaiah, P., Madhunapantula, S. V. & Veeranna, R. P. (2022). Variants of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and Vaccine Effectiveness. *Vaccines*, 10(10), 1751. <https://doi.org/10.3390/vaccines10101751>
 25. Batra, B., Srinivasan, S., Gopalakrishnan, S. G., Patel, C. N., Kumar, V., Sourirajan, A. & Dev, K. (2023). Molecular insights into the interaction of eighteen different variants of SARS-CoV-2 spike proteins with sixteen therapeutically important phytocompounds: in silico approach. *Journal Of Biomolecular Structure And Dynamics*, 41(22), 12880–12907. <https://doi.org/10.1080/07391102.2023.2169761>
 26. Modes, M. E., Directo, M. P., Melgar, M., Johnson, L. R., Yang, H., Chaudhary, P., Bartolini, S., Kho, N., Noble, P. W., Isonaka, S. & Chen, P. (2022). Clinical Characteristics and Outcomes Among Adults Hospitalized with Laboratory-Confirmed SARS-CoV-2 Infection During Periods of B.1.617.2 (Delta) and B.1.1.529 (Omicron) Variant Predominance — One Hospital, California, July 15–September 23, 2021, and December 21, 2021–January 27, 2022. *MMWR Morbidity And Mortality Weekly Report*, 71(6), 217–223. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7106e2>
 27. Touret, F., Baronti, C., Pastorino, B., Villarroel, P. M. S., Ninove, L., Nougairède, A. & De Lamballerie, X. (2022). In vitro activity of therapeutic antibodies against SARS-CoV-2 Omicron BA.1, BA.2 and BA.5. *Scientific Reports*, 12(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-022-16964-z>
 28. Bai, Y., He, Q., Yang, J., Lu, S., Mao, Q., Gao, F., Bian, L., Zhang, J., An, C., Liu, J., Wu, X., Yu, W., Wang, Z., Peng, X., Wang, J., Liang, Z. & Xu, M. (2022). B.1.351 SARS-CoV-2 Variant Exhibits Higher Virulence but Less Viral Shedding than That of the Ancestral Strain in Young Nonhuman Primates. *Microbiology Spectrum*, 10(5). <https://doi.org/10.1128/spectrum.02263-22>
 29. Antony, P., & Vijayan, R. (2021). Role of SARS-CoV-2 and ACE2 variations in COVID-19. *Biomedical journal*, 44(3), 235–244. <https://doi.org/10.1016/j.bj.2021.04.006>
 30. Szekely, Y., Lichter, Y., Taieb, P., Banai, A., Hochstadt, A., Merdler, I., Gal Oz, A., Rothschild, E., Baruch, G., Peri, Y., Arbel, Y., & Topilsky, Y. (2020). Spectrum of Cardiac Manifestations in COVID-19: A Systematic Echocardiographic Study. *Circulation*, 142(4), 342–353. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047971>

31. Del Zompo, F., De Siena, M., Ianiro, G., Gasbarrini, A., Pompili, M., & Ponziani, F. R. (2020). Prevalence of liver injury and correlation with clinical outcomes in patients with COVID-19: systematic review with meta-analysis. *European review for medical and pharmacological sciences*, 24(24), 13072–13088. https://doi.org/10.26355/eurev_202012_24215
32. Williamson, E. J., Walker, A. J., Bhaskaran, K., Bacon, S., Bates, C., Morton, C. E., Curtis, H. J., Mehrkar, A., Evans, D., Inglesby, P., Cockburn, J., McDonald, H. I., MacKenna, B., Tomlinson, L., Douglas, I. J., Rentsch, C. T., Mathur, R., Wong, A. Y. S., Grieve, R., Harrison, D., ... Goldacre, B. (2020). Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature*, 584(7821), 430–436. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2521-4>
33. Middleton, P., Hsu, C., & Lythgoe, M. P. (2021). Clinical outcomes in COVID-19 and cirrhosis: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ open gastroenterology*, 8(1), e000739. <https://doi.org/10.1136/bmjgast-2021-000739>
34. Yang, X., Yu, Y., Xu, J., Shu, H., Xia, J., Liu, H., Wu, Y., Zhang, L., Yu, Z., Fang, M., Yu, T., Wang, Y., Pan, S., Zou, X., Yuan, S., & Shang, Y. (2020). Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *The Lancet. Respiratory medicine*, 8(5), 475–481. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5)
35. Sardu, C., Gambardella, J., Morelli, M. B., Wang, X., Marfella, R., & Santulli, G. (2020). Hypertension, Thrombosis, Kidney Failure, and Diabetes: Is COVID-19 an Endothelial Disease? A Comprehensive Evaluation of Clinical and Basic Evidence. *Journal of clinical medicine*, 9(5), 1417. <https://doi.org/10.3390/jcm9051417>
36. Schmitt, C. A., Tchkonja, T., Niedernhofer, L. J., Robbins, P. D., Kirkland, J. L., & Lee, S. (2023). COVID-19 and cellular senescence. *Nature reviews. Immunology*, 23(4), 251–263. <https://doi.org/10.1038/s41577-022-00785-2>
37. Oliveira, M. C., Scharan, K. O., Thomés, B. I., Bernardelli, R. S., Reese, F. B., Kozesinski-Nakatani, A. C., Martins, C. C., Lobo, S. M. A., & Réa-Neto, Á. (2023). Diagnostic accuracy of a set of clinical and radiological criteria for screening of COVID-19 using RT-PCR as the reference standard. *BMC Pulmonary Medicine*, 23(1). <https://doi.org/10.1186/s12890-023-02369-9>
38. Bandeira, A., Utiyama, A., Vanderlinde, R., Silva, C., Thorrecilha, J., Ramadan, & Tufik, S. (2022). ANALYTICAL PERFORMANCE COMPARISON OF COVID-19 DIAGNOSTIC METHODS DURING THE ACUTE PHASE. *Sao Paulo Medical Journal*, 86–87. <https://doi.org/10.5327/1516-3180.140s1.7238>
39. Yildiz, M. Ç., Ağca, H., Kaya, O., Selçuk, İ., Akalın, P., & Akalın, E. H. (2024). Comparison of the i-test COVID-19 Rapid Antigen Test with Real-Time Reverse Transcriptase PCR. *Infectious diseases & clinical microbiology*, 6(1), 66–69. <https://doi.org/10.36519/idcm.2024.295>

40. Bani, S., Amakye, E. K., Akomea, S., Nyarko, E. N., Dodoo, D., Aidoo, C., Fynn-Buadu, M., Adom, M., Bani, F., & Obirikorang, C. (2024). An Evaluation of the Sensitivity and Specificity of Three COVID-19 Rapid Immunochromatographic Test Kits Compared to Real-Time Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction (rRT-PCR) Among Clinical Samples. *Cureus*, 16(6), e63294. <https://doi.org/10.7759/cureus.63294>
41. Ahsan A, Shabbir CA, Qadeer MA, Rafiq A, Yaseen A, Ali MS, Ahmad I. (2024). Comparison of rapid antigen test with RT-PCR for COVID-19 diagnosis: Performance and limitation | Russian Open Medical Journal. *Russian Open Medical Journal*, 13(2), e0210. <https://romj.org/2024-0210>
42. Shanmugam, C., Behring, M., Luthra, V., Leal, S. M., Varambally, S., Netto, G. J., & Manne, U. (2022). Meta-analysis of the robustness of COVID-19 diagnostic kit performance during the early pandemic. *BMJ open*, 12(4), e053912. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-053912>
43. Ai, T., Yang, Z., Hou, H., Zhan, C., Chen, C., Lv, W., Tao, Q., Sun, Z., & Xia, L. (2020). Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. *Radiology*, 296(2), E32–E40. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200642>
44. Ojha, V., Mani, A., Pandey, N. N., Sharma, S., & Kumar, S. (2020). CT in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review of chest CT findings in 4410 adult patients. *European radiology*, 30(11), 6129–6138. <https://doi.org/10.1007/s00330-020-06975-7>
45. Zhao, W., Zhong, Z., Xie, X., Yu, Q., & Liu, J. (2020). Relation Between Chest CT Findings and Clinical Conditions of Coronavirus Disease (COVID-19) Pneumonia: A Multicenter Study. *AJR. American journal of roentgenology*, 214(5), 1072–1077. <https://doi.org/10.2214/AJR.20.22976>
46. Chatterjee, B., Modi, N., Desai, K., Murugan, Y., & Trivedi, A. (2024). Alterations in hematologic, coagulation, and inflammatory markers based on fever status in hospitalized COVID-19 patients: A retrospective study. *Journal of family medicine and primary care*, 13(8), 3220–3224. https://doi.org/10.4103/jfmpe.jfmpe_226_24
47. Communicable Diseases. (2023, November 10). *Therapeutics and COVID-19: Living guideline, 10 November 2023*. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2023.2> [Zugriff: 30.01.2025]
48. Wang, Q., Davis, P. B., & Xu, R. (2021). COVID-19 risk, disparities and outcomes in patients with chronic liver disease in the United States. *EClinicalMedicine*, 31, 100688. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100688>
49. Carreira, H., Strongman, H., Peppia, M., McDonald, H. I., Dos-Santos-Silva, I., Stanway, S., Smeeth, L., & Bhaskaran, K. (2020). Prevalence of COVID-19-related risk factors and risk of severe influenza outcomes in cancer survivors: A matched cohort study using linked English

- electronic health records data. *EClinicalMedicine*, 29-30, 100656. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100656>
50. Leung, J. M., Yang, C. X., Tam, A., Shaipanich, T., Hackett, T. L., Singhera, G. K., Dorscheid, D. R., & Sin, D. D. (2020). ACE-2 expression in the small airway epithelia of smokers and COPD patients: implications for COVID-19. *The European respiratory journal*, 55(5), 2000688. <https://doi.org/10.1183/13993003.00688-2020>
 51. Can, Ö., Bilek, G., & Sahan, S. (2022). Risk factors for infection and mortality among hemodialysis patients during COVID-19 pandemic. *International urology and nephrology*, 54(3), 661–669. <https://doi.org/10.1007/s11255-021-02926-3>
 52. Cariou, B., Hadjadj, S., Wargny, M., Pichelin, M., Al-Salameh, A., Allix, I., Amadou, C., Arnault, G., Baudoux, F., Bauduceau, B., Borot, S., Bourgeon-Ghittori, M., Bourron, O., Boutoille, D., Cazenave-Roblot, F., Chaumeil, C., Cosson, E., Coudol, S., Darmon, P., Disse, E., ... CORONADO investigators (2020). Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with COVID-19 and diabetes: the CORONADO study. *Diabetologia*, 63(8), 1500–1515. <https://doi.org/10.1007/s00125-020-05180-x>
 53. Hüls, A., Costa, A. C. S., Dierssen, M., Baksh, R. A., Bargagna, S., Baumer, N. T., Brandão, A. C., Carfi, A., Carmona-Iragui, M., Chicoine, B. A., Ghosh, S., Lakhanpaul, M., Manso, C., Mayer, M. A., Ortega, M. D. C., de Asua, D. R., Rebillat, A. S., Russell, L. A., Sgandurra, G., Valentini, D., ... T21RS COVID-19 Initiative (2021). Medical vulnerability of individuals with Down syndrome to severe COVID-19-data from the Trisomy 21 Research Society and the UK ISARIC4C survey. *EClinicalMedicine*, 33, 100769. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.100769>
 54. Carvalho, M. C., Fernandes, F. E. C. V., Almeida, M. V. D. S., Santos, J. M. A. D., Amestoy, S. C., & Melo, R. A. (2025). Factors associated with mortality in patients with cardiovascular diseases affected by COVID-19: a cross-sectional study. *Revista latino-americana de enfermagem*, 33, e4551. <https://doi.org/10.1590/1518-8345.7609.4551>
 55. Butler, C. C., Hobbs, F. D. R., Gbinigie, O. A., Rahman, N. M., Hayward, G., Richards, D. B., Dorward, J., Lowe, D. M., Standing, J. F., Breuer, J., Khoo, S., Petrou, S., Hood, K., Nguyen-Van-Tam, J. S., Patel, M. G., Saville, B. R., Marion, J., Ogburn, E., Allen, J., Rutter, H., ... PANORAMIC Trial Collaborative Group (2023). Molnupiravir plus usual care versus usual care alone as early treatment for adults with COVID-19 at increased risk of adverse outcomes (PANORAMIC): an open-label, platform-adaptive randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*, 401(10373), 281–293. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)02597-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)02597-1)
 56. Malin, J. J., Bunse, T., Spinner, C. D., & Protzer, U. (2022). Antivirale Medikamente : Potente Wirkstoffe, Hoffnungsträger bei COVID-19 und therapeutische Grenzen [Antiviral drugs : Potent agents, promising therapies for COVID-19 and therapeutic limitations]. *Der Internist*, 63(1), 118–128. <https://doi.org/10.1007/s00108-021-01233-4>

57. Hammond, J., Leister-Tebbe, H., Gardner, A., Abreu, P., Bao, W., Wisemandle, W., Baniecki, M., Hendrick, V. M., Damle, B., Simón-Campos, A., Pypstra, R., Rusnak, J. M., & EPIC-HR Investigators (2022). Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19. *The New England journal of medicine*, 386(15), 1397–1408. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2118542>
58. Grundeis, F., Ansems, K., Dahms, K., Thieme, V., Metzendorf, M. I., Skoetz, N., Benstoem, C., Mikolajewska, A., Griesel, M., Fichtner, F., & Stegemann, M. (2023). Remdesivir for the treatment of COVID-19. *The Cochrane database of systematic reviews*, 1(1), CD014962. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD014962.pub2>
59. RECOVERY Collaborative Group, Horby, P., Lim, W. S., Emberson, J. R., Mafham, M., Bell, J. L., Linsell, L., Staplin, N., Brightling, C., Ustianowski, A., Elmahi, E., Prudon, B., Green, C., Felton, T., Chadwick, D., Rege, K., Fegan, C., Chappell, L. C., Faust, S. N., Jaki, T., ... Landray, M. J. (2021). Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *The New England journal of medicine*, 384(8), 693–704. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021436>
60. REMAP-CAP Investigators, Gordon, A. C., Mouncey, P. R., Al-Beidh, F., Rowan, K. M., Nichol, A. D., Arabi, Y. M., Annane, D., Beane, A., van Bentum-Puijk, W., Berry, L. R., Bhimani, Z., Bonten, M. J. M., Bradbury, C. A., Brunkhorst, F. M., Buzgau, A., Cheng, A. C., Detry, M. A., Duffy, E. J., Estcourt, L. J., ... Derde, L. P. G. (2021). Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19. *The New England journal of medicine*, 384(16), 1491–1502. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2100433>
61. Rosas, I. O., Bräu, N., Waters, M., Go, R. C., Hunter, B. D., Bhagani, S., Skiest, D., Aziz, M. S., Cooper, N., Douglas, I. S., Savic, S., Youngstein, T., Del Sorbo, L., Cubillo Gracian, A., De La Zerda, D. J., Ustianowski, A., Bao, M., Dimonaco, S., Graham, E., Matharu, B., ... Malhotra, A. (2021). Tocilizumab in Hospitalized Patients with Severe Covid-19 Pneumonia. *The New England journal of medicine*, 384(16), 1503–1516. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2028700>
62. Gupta, A., Gonzalez-Rojas, Y., Juarez, E., Crespo Casal, M., Moya, J., Falci, D. R., Sarkis, E., Solis, J., Zheng, H., Scott, N., Cathcart, A. L., Hebner, C. M., Sager, J., Mogalian, E., Tipple, C., Peppercorn, A., Alexander, E., Pang, P. S., Free, A., Brinson, C., ... COMET-ICE Investigators (2021). Early Treatment for Covid-19 with SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody Sotrovimab. *The New England journal of medicine*, 385(21), 1941–1950. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107934>
63. Tanni, S. E., Batista, D. R., Bacha, H. A., Barbosa, A. N., & Bernardo, W. M. (2022). The use of neutralizing monoclonal antibody in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Revista da Associacao Medica Brasileira (1992)*, 68(6), 723–735. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.2022D686>

64. Takashita, E., Yamayoshi, S., Simon, V., van Bakel, H., Sordillo, E. M., Pekosz, A., Fukushi, S., Suzuki, T., Maeda, K., Halfmann, P., Sakai-Tagawa, Y., Ito, M., Watanabe, S., Imai, M., Hasegawa, H., & Kawaoka, Y. (2022). Efficacy of Antibodies and Antiviral Drugs against Omicron BA.2.12.1, BA.4, and BA.5 Subvariants. *The New England journal of medicine*, 387(5), 468–470. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2207519>
65. Addetia, A., Piccoli, L., Case, J. B., Park, Y. J., Beltramello, M., Guarino, B., Dang, H., de Melo, G. D., Pinto, D., Sprouse, K., Scheaffer, S. M., Bassi, J., Silacci-Fregni, C., Muoio, F., Dini, M., Vincenzetti, L., Acosta, R., Johnson, D., Subramanian, S., Saliba, C., ... Veesler, D. (2023). Neutralization, effector function and immune imprinting of Omicron variants. *Nature*, 621(7979), 592–601. <https://doi.org/10.1038/s41586-023-06487-6>
66. Deutsche Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin e.V. (DGIIN), S3-Leitlinie „Empfehlungen zur Therapie von Patienten mit COVID-19“, Version 10.0, 16.09.2024, verfügbar unter: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/113-001>
67. Granata, G., Schiavone, F., Pipitone, G., Taglietti, F., & Petrosillo, N. (2022). Antibiotics Use in COVID-19 Patients: A Systematic Literature Review. *Journal of clinical medicine*, 11(23), 7207. <https://doi.org/10.3390/jcm11237207>
68. Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP), S3-Leitlinie „Sauerstoff in der Akuttherapie beim Erwachsenen“, Version 1.0, 01.06.2024, verfügbar unter: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/020-021>
69. Grasselli, G., Calfee, C. S., Camporota, L., Poole, D., Amato, M. B. P., Antonelli, M., Arabi, Y. M., Baroncelli, F., Beitler, J. R., Bellani, G., Bellington, G., Blackwood, B., Bos, L. D. J., Brochard, L., Brodie, D., Burns, K. E. A., Combes, A., D'Arrigo, S., De Backer, D., Demoule, A., ... European Society of Intensive Care Medicine Taskforce on ARDS (2023). ESICM guidelines on acute respiratory distress syndrome: definition, phenotyping and respiratory support strategies. *Intensive care medicine*, 49(7), 727–759. <https://doi.org/10.1007/s00134-023-07050-7>
70. Glöckl, R., Buhr-Schinner, H., Koczulla, A. R., Schipmann, R., Schultz, K., Spielmanns, M., Stenzel, N., & Dewey, S. (2020). DGP-Empfehlungen zur pneumologischen Rehabilitation bei COVID-19 [Recommendations from the German Respiratory Society for Pulmonary Rehabilitation in Patients with COVID-19]. *Pneumologie (Stuttgart, Germany)*, 74(8), 496–504. <https://doi.org/10.1055/a-1193-9315>
71. Chu, D. K., Akl, E. A., Duda, S., Solo, K., Yaacoub, S., Schünemann, H. J., & COVID-19 Systematic Urgent Review Group Effort (SURGE) study authors (2020). Physical distancing, face masks, and eye protection to prevent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet (London, England)*, 395(10242), 1973–1987. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31142-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31142-9)

72. Auranen, K., Shubin, M., Erra, E., Isosomppi, S., Kontto, J., Leino, T., & Lukkarinen, T. (2023). Efficacy and effectiveness of case isolation and quarantine during a growing phase of the COVID-19 epidemic in Finland. *Scientific reports*, 13(1), 298. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-27227-2>
73. Rahmani, K., Shavaleh, R., Forouhi, M., Disfani, H. F., Kamandi, M., Oskooi, R. K., Foogardi, M., Soltani, M., Rahchamani, M., Mohaddespour, M., & Dianatinasab, M. (2022). The effectiveness of COVID-19 vaccines in reducing the incidence, hospitalization, and mortality from COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Public Health*, 10. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.873596>
74. Dr. Matthias an der Heiden, Andreas Hicketier, PD Dr. med. Viviane Bremer (alle RKI), Prof. Dr. Kayvan Bozorgmehr, Dr. Diogo Costa, Sven Rohleder (Universität Bielefeld) (2023) Wirksamkeit und Wirkung von anti-epidemischen Maßnahmen auf die COVID-19-Pandemie in Deutschland (StopptCOVID-Studie). Robert Koch-Institut
75. Polack, F. P., Thomas, S. J., Kitchin, N., Absalon, J., Gurtman, A., Lockhart, S., Perez, J. L., Pérez Marc, G., Moreira, E. D., Zerbini, C., Bailey, R., Swanson, K. A., Roychoudhury, S., Koury, K., Li, P., Kalina, W. V., Cooper, D., Frenck, R. W., Jr, Hammitt, L. L., Türeci, Ö., ... C4591001 Clinical Trial Group (2020). Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *The New England journal of medicine*, 383(27), 2603–2615. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2034577>
76. Baden, L. R., El Sahly, H. M., Essink, B., Kotloff, K., Frey, S., Novak, R., Diemert, D., Spector, S. A., Rouphael, N., Creech, C. B., McGettigan, J., Khetan, S., Segall, N., Solis, J., Brosz, A., Fierro, C., Schwartz, H., Neuzil, K., Corey, L., Gilbert, P., ... COVE Study Group (2021). Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *The New England journal of medicine*, 384(5), 403–416. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2035389>
77. Heath, P. T., Galiza, E. P., Baxter, D. N., Boffito, M., Browne, D., Burns, F., Chadwick, D. R., Clark, R., Cosgrove, C., Galloway, J., Goodman, A. L., Heer, A., Higham, A., Iyengar, S., Jamal, A., Jeanes, C., Kalra, P. A., Kyriakidou, C., McAuley, D. F., Meyrick, A., ... 2019nCoV-302 Study Group (2021). Safety and Efficacy of NVX-CoV2373 Covid-19 Vaccine. *The New England journal of medicine*, 385(13), 1172–1183. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107659>
78. Dunkle, L. M., Kotloff, K. L., Gay, C. L., Áñez, G., Adelglass, J. M., Barrat Hernández, A. Q., Harper, W. L., Duncanson, D. M., McArthur, M. A., Florescu, D. F., McClelland, R. S., Garcia-Fragoso, V., Riesenberger, R. A., Musante, D. B., Fried, D. L., Safirstein, B. E., McKenzie, M., Jeanfreau, R. J., Kingsley, J. K., Henderson, J. A., ... 2019nCoV-301 Study Group (2022). Efficacy and Safety of NVX-CoV2373 in Adults in the United States and Mexico. *The New England journal of medicine*, 386(6), 531–543. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2116185>

79. Voysey, M., Clemens, S. A. C., Madhi, S. A., Weckx, L. Y., Folegatti, P. M., Aley, P. K., Angus, B., Baillie, V. L., Barnabas, S. L., Bhorat, Q. E., Bibi, S., Briner, C., Cicconi, P., Collins, A. M., Colin-Jones, R., Cutland, C. L., Darton, T. C., Dheda, K., Duncan, C. J. A., Emary, K. R. W., ... Oxford COVID Vaccine Trial Group (2021). Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet (London, England)*, 397(10269), 99–111. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32661-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32661-1)
80. Sadoff, J., Gray, G., Vandebosch, A., Cárdenas, V., Shukarev, G., Grinsztejn, B., Goepfert, P. A., Truyers, C., Fennema, H., Spiessens, B., Offergeld, K., Scheper, G., Taylor, K. L., Robb, M. L., Treanor, J., Barouch, D. H., Stoddard, J., Ryser, M. F., Marovich, M. A., Neuzil, K. M., ... ENSEMBLE Study Group (2021). Safety and Efficacy of Single-Dose Ad26.COVS.2.S Vaccine against Covid-19. *The New England journal of medicine*, 384(23), 2187–2201. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2101544>
81. <https://www.pei.de/DE/arzneimittel/impfstoffe/covid-19/covid-19-node.html> [Zugriff: 30.01.2025]
82. Ständige Impfkommission: Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) beim Robert Koch-Institut, *Epid Bull* 2025;4:1-75 | DOI 10.25646/12971.2
83. Ceban, F., Ling, S., Lui, L. M. W., Lee, Y., Gill, H., Teopiz, K. M., Rodrigues, N. B., Subramaniapillai, M., Di Vincenzo, J. D., Cao, B., Lin, K., Mansur, R. B., Ho, R. C., Rosenblat, J. D., Miskowiak, K. W., Vinberg, M., Maletic, V., & McIntyre, R. S. (2022). Fatigue and cognitive impairment in Post-COVID-19 Syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Brain, behavior, and immunity*, 101, 93–135. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2021.12.020>
84. Bull-Otterson, L., Baca, S., Saydah, S., Boehmer, T. K., Adjei, S., Gray, S., & Harris, A. M. (2022). Post-COVID conditions among adult COVID-19 survivors aged 18–64 and ≥65 years — United States, March 2020–November 2021. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report*, 71(21), 713–717. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7121e1>
85. Ayoubkhani, D., Bosworth, M. L., King, S., Pouwels, K. B., Glickman, M., Nafilyan, V., Zaccardi, F., Khunti, K., Alwan, N. A., & Walker, A. S. (2022). Risk of Long Covid in people infected with SARS-CoV-2 after two doses of a COVID-19 vaccine: community-based, matched cohort study. *medRxiv (Cold Spring Harbor Laboratory)*. <https://doi.org/10.1101/2022.02.23.22271388>
86. Soriano, J. B., Murthy, S., Marshall, J. C., Relan, P., Diaz, J. V., & WHO Clinical Case Definition Working Group on Post-COVID-19 Condition (2022). A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. *The Lancet. Infectious diseases*, 22(4), e102–e107. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00703-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00703-9)

87. Lund, L. C., Hallas, J., Nielsen, H., Koch, A., Mogensen, S. H., Brun, N. C., Christiansen, C. F., Thoxsmsen, R. W., & Pottegård, A. (2021). Post-acute effects of SARS-CoV-2 infection in individuals not requiring hospital admission: a Danish population-based cohort study. *The Lancet. Infectious diseases*, 21(10), 1373–1382. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00211-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00211-5)
88. Lundberg-Morris, L., Leach, S., Xu, Y., Martikainen, J., Santosa, A., Gisslén, M., Li, H., Nyberg, F., & Bygdell, M. (2023). Covid-19 vaccine effectiveness against post-covid-19 condition among 589 722 individuals in Sweden: population based cohort study. *BMJ (Clinical research ed.)*, 383, e076990. <https://doi.org/10.1136/bmj-2023-076990>
89. Sk Abd Razak, R., Ismail, A., Abdul Aziz, A. F., Suddin, L. S., Azzeri, A., & Sha'ari, N. I. (2024). Post-COVID syndrome prevalence: a systematic review and meta-analysis. *BMC public health*, 24(1), 1785. <https://doi.org/10.1186/s12889-024-19264-5>
90. Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP), S1-Leitlinie „Long/Post-Covid“, Version 4.1, 30.05.2024, verfügbar unter: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/020-027>, Zugriff am 31.01.2025
91. COVID-19 pandemic triggers 25% increase in prevalence of anxiety and depression worldwide. (02.03.2022). <https://www.who.int/news/item/02-03-2022-covid-19-pandemic-triggers-25-increase-in-prevalence-of-anxiety-and-depressionworldwide#:~:text=In%20the%20first%20year%20of,has%20changed%20during%20the%20pandemic> [Zugriff: 24.06.2025]
92. COVID-19 Mental Disorders Collaborators (2021). Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic. *Lancet (London, England)*, 398(10312), 1700–1712. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02143-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02143-7)
93. Health at a Glance 2023 OECD Indicators (07.11.2023) https://www.oecd.org/en/publications/2023/11/health-at-a-glance-2023_e04f8239/full-report/mental-health_af4ca002.html#:~:text=2022%20typically%20show%20small%20decreases,climate%20crisis%20and%20geopolitical%20tensions [Zugriff: 24.06.2025]
94. Ravens-Sieberer, U., Erhart, M., Devine, J., Gilbert, M., Reiss, F., Barkmann, C., Siegel, N. A., Simon, A. M., Hurrelmann, K., Schlack, R., Hölling, H., Wieler, L. H., & Kaman, A. (2022). Child and Adolescent Mental Health During the COVID-19 Pandemic: Results of the Three-Wave Longitudinal COPSYS Study. *The Journal of adolescent health : official publication of the Society for Adolescent Medicine*, 71(5), 570–578. <https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2022.06.022>

95. *State of Health in the EU Deutschland Länderprofil Gesundheit 2023*. (2023). https://www.oecd.org/content/dam/oecd/de/publications/reports/2023/12/germany-country-health-profile-2023_2e55ab0e/7fd88e75-de.pdf [Zugriff: 24.06.2025]
96. Brandt, F., Simone, G., Loth, J., & Schilling, D. (2024). COVID-19-associated costs and mortality in Germany: an incidence-based analysis from a payer's perspective. *BMC health services research*, 24(1), 321. <https://doi.org/10.1186/s12913-024-10838-y>
97. Brehm, T. T., Heyer, A., Roedl, K., Jarczak, D., Nierhaus, A., Nentwich, M. F., van der Meirschen, M., Schultze, A., Christner, M., Fiedler, W., Kröger, N., Huber, T. B., Klose, H., Sterneck, M., Jordan, S., Kreuels, B., Schmiedel, S., Addo, M. M., Huber, S., Lohse, A. W., ... Schulze Zur Wiesch, J. (2021). 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. *Journal of clinical medicine*, 10(11), 2274. <https://doi.org/10.3390/jcm10112274>
98. Zhou, S., Zhang, X. H., Zhang, Y., Gong, G., Yang, X., & Wan, W. H. (2022). The Age-Adjusted Charlson Comorbidity Index Predicts Prognosis in Elderly Cancer Patients. *Cancer management and research*, 14, 1683–1691. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S361495>
99. Austin P. C. (2014). A comparison of 12 algorithms for matching on the propensity score. *Statistics in medicine*, 33(6), 1057–1069. <https://doi.org/10.1002/sim.6004>
100. <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/129863/EMA-Tocilizumab-bei-schwerem-COVID-19-zugelassen> [Zugriff: 04.02.2025]
101. <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/coronavirus/chronik-coronavirus.html> [Zugriff: 26.06.2025]
102. Relan, P., Motaze, N. V., Kothari, K., Askie, L., Le Polain, O., Van Kerkhove, M. D., Diaz, J., & Tirupakuzhi Vijayaraghavan, B. K. (2023). Severity and outcomes of Omicron variant of SARS-CoV-2 compared to Delta variant and severity of Omicron sublineages: a systematic review and metanalysis. *BMJ global health*, 8(7), e012328. <https://doi.org/10.1136/bmjgh-2023-012328>
103. Jalali, N., Brustad, H. K., Frigessi, A., MacDonald, E. A., Meijerink, H., Feruglio, S. L., Nygård, K. M., Rø, G., Madslien, E. H., & de Blasio, B. F. (2022). Increased household transmission and immune escape of the SARS-CoV-2 Omicron compared to Delta variants. *Nature communications*, 13(1), 5706. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-33233-9>
104. Shields, A. M., Tadros, S., Al-Hakim, A., Nell, J. M., Lin, M. M. N., Chan, M., Goddard, S., Dempster, J., Dziadzio, M., Patel, S. Y., Elkalifa, S., Huissoon, A., Duncan, C. J. A., Herwadkar, A., Khan, S., Bethune, C., Elcombe, S., Thaventhiran, J., Klenerman, P., Lowe, D. M., ... Richter, A. G. (2022). Impact of vaccination on hospitalization and mortality from COVID-19 in patients with primary and secondary immunodeficiency: The United Kingdom experience. *Frontiers in immunology*, 13, 984376. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.984376>

105. Gentile, I., Foggia, M., Silvitelli, M., Sardanelli, A., Cattaneo, L., & Viceconte, G. (2023). Optimizing COVID-19 treatment in immunocompromised patients: early combination therapy with remdesivir, nirmatrelvir/ritonavir and sotrovimab. *Virology journal*, 20(1), 301. <https://doi.org/10.1186/s12985-023-02269-8>
106. <https://impfdashboard.de> [Zugriff: 18.03.2025]
107. Liu, B., Stepien, S., Dobbins, T., Gidding, H., Henry, D., Korda, R., Mills, L., Pearson, S. A., Pratt, N., Vajdic, C. M., Welsh, J., & Macartney, K. (2023). Effectiveness of COVID-19 vaccination against COVID-19 specific and all-cause mortality in older Australians: a population based study. *The Lancet regional health. Western Pacific*, 40, 100928. <https://doi.org/10.1016/j.lanwpc.2023.100928>
108. Wang, C. Y., Peng, W. J., Kuo, B. S., Ho, Y. H., Wang, M. S., Yang, Y. T., Chang, P. Y., Shen, Y. H., & Hwang, K. P. (2023). Toward a pan-SARS-CoV-2 vaccine targeting conserved epitopes on spike and non-spike proteins for potent, broad and durable immune responses. *PLoS pathogens*, 19(4), e1010870. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1010870>
109. Wang, C. Y., Kuo, B. S., Lee, Y. H., Ho, Y. H., Pan, Y. H., Yang, Y. T., Chang, H. C., Fu, L. F., & Peng, W. J. (2024). UB-612 pan-SARS-CoV-2 T cell immunity-promoting vaccine protects against COVID-19 moderate-severe disease. *iScience*, 27(2), 108887. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2024.108887>
110. Gottlieb, R. L., Vaca, C. E., Paredes, R., Mera, J., Webb, B. J., Perez, G., Oguchi, G., Ryan, P., Nielsen, B. U., Brown, M., Hidalgo, A., Sachdeva, Y., Mittal, S., Osiyemi, O., Skarbinski, J., Juneja, K., Hyland, R. H., Osinusi, A., Chen, S., Camus, G., ... GS-US-540-9012 (PINETREE) Investigators (2022). Early Remdesivir to Prevent Progression to Severe Covid-19 in Outpatients. *The New England journal of medicine*, 386(4), 305–315. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2116846>
111. Wilhelm, A., Widera, M., Grikscheit, K., Toptan, T., Schenk, B., Pallas, C., Metzler, M., Kohmer, N., Hoehl, S., Marschalek, R., Herrmann, E., Helfritz, F. A., Wolf, T., Goetsch, U., & Ciesek, S. (2022). Limited neutralisation of the SARS-CoV-2 Omicron subvariants BA.1 and BA.2 by convalescent and vaccine serum and monoclonal antibodies. *EBioMedicine*, 82, 104158. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2022.104158>
112. Heyer, A., Günther, T., Robitaille, A., Lütgehetmann, M., Addo, M. M., Jarczak, D., Kluge, S., Aepfelbacher, M., Schulze Zur Wiesch, J., Fischer, N., & Grundhoff, A. (2022). Remdesivir-induced emergence of SARS-CoV2 variants in patients with prolonged infection. *Cell reports. Medicine*, 3(9), 100735. <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2022.100735>
113. McCarthy, K. R., Rennick, L. J., Nambulli, S., Robinson-McCarthy, L. R., Bain, W. G., Haidar, G., & Duprex, W. P. (2021). Recurrent deletions in the SARS-CoV-2 spike glycoprotein drive antibody escape. *Science (New York, N.Y.)*, 371(6534), 1139–1142. <https://doi.org/10.1126/science.abf6950>

114. Gupta, T., Thakkar, P., Kalra, B., & Kannan, S. (2022). Hydroxychloroquine in the treatment of coronavirus disease 2019: Rapid updated systematic review and meta-analysis. *Reviews in medical virology*, 32(2), e2276. <https://doi.org/10.1002/rmv.2276>
115. Körper, S., Weiss, M., Zickler, D., Wiesmann, T., Zacharowski, K., Corman, V. M., Grüner, B., Ernst, L., Spieth, P., Lepper, P. M., Bentz, M., Zinn, S., Paul, G., Kalbhenn, J., Dollinger, M. M., Rosenberger, P., Kirschning, T., Thiele, T., Appl, T., Mayer, B., ... CAPSID Clinical Trial Group (2021). Results of the CAPSID randomized trial for high-dose convalescent plasma in patients with severe COVID-19. *The Journal of clinical investigation*, 131(20), e152264. <https://doi.org/10.1172/JCI152264>
116. Focosi, D., McConnell, S., Casadevall, A., Cappello, E., Valdiserra, G., & Tuccori, M. (2022). Monoclonal antibody therapies against SARS-CoV-2. *The Lancet. Infectious diseases*, 22(11), e311–e326. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(22\)00311-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00311-5)
117. Woo, M. S., Brehm, T. T., Fischer, M., Heyer, A., Wichmann, D., Jordan, S., Nörz, D., Lütgehetmann, M., Addo, M. M., Lohse, A. W., Schmiedel, S., Kluge, S., & Schulze Zur Wiesch, J. (2023). Sotrovimab in Hospitalized Patients with SARS-CoV-2 Omicron Variant Infection: a Propensity Score-Matched Retrospective Cohort Study. *Microbiology spectrum*, 11(1), e0410322. <https://doi.org/10.1128/spectrum.04103-22>
118. Takashita, E., Yamayoshi, S., Simon, V., van Bakel, H., Sordillo, E. M., Pekosz, A., Fukushi, S., Suzuki, T., Maeda, K., Halfmann, P., Sakai-Tagawa, Y., Ito, M., Watanabe, S., Imai, M., Hasegawa, H., & Kawaoka, Y. (2022). Efficacy of Antibodies and Antiviral Drugs against Omicron BA.2.12.1, BA.4, and BA.5 Subvariants. *The New England journal of medicine*, 387(5), 468–470. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2207519>
119. Calderon, M., Gysin, G., Gujjar, A., McMaster, A., King, L., Comandé, D., Hunter, E., & Payne, B. (2023). Bacterial co-infection and antibiotic stewardship in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *BMC infectious diseases*, 23(1), 14. <https://doi.org/10.1186/s12879-022-07942-x>
120. Pulia, M. S., Griffin, M., Schwei, R. J., Pop-Vicas, A., Schulz, L., Shieh, M. S., Pekow, P., & Lindenauer, P. K. (2025). National Trends in Antibiotic Prescribing for Adults Hospitalized With Coronavirus Disease 2019 and Other Viral Respiratory Infections. *Open forum infectious diseases*, 12(2), ofaf045. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaf045>
121. Ruggeri, A., Landoni, G., & Ciceri, F. (2021). Trend towards reduction in COVID-19 in-hospital mortality. *The Lancet regional health. Europe*, 3, 100059. <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2021.100059>
122. Ong, S. W. X., Chiew, C. J., Ang, L. W., Mak, T. M., Cui, L., Toh, M. P. H. S., Lim, Y. D., Lee, P. H., Lee, T. H., Chia, P. Y., Maurer-Stroh, S., Lin, R. T. P., Leo, Y. S., Lee, V. J., Lye, D. C., & Young, B. E. (2022). Clinical and Virological Features of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Variants of Concern: A Retrospective Cohort Study

- Comparing B.1.1.7 (Alpha), B.1.351 (Beta), and B.1.617.2 (Delta). *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 75(1), e1128–e1136. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab721>
123. Andrews, N., Stowe, J., Kirsebom, F., Toffa, S., Rickeard, T., Gallagher, E., Gower, C., Kall, M., Groves, N., O'Connell, A. M., Simons, D., Blomquist, P. B., Zaidi, A., Nash, S., Iwani Binti Abdul Aziz, N., Thelwall, S., Dabrera, G., Myers, R., Amirthalingam, G., Gharbia, S., ... Lopez Bernal, J. (2022). Covid-19 Vaccine Effectiveness against the Omicron (B.1.1.529) Variant. *The New England journal of medicine*, 386(16), 1532–1546. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2119451>
 124. https://www.rki.de/SharedDocs/FAQs/DE/Influenza/FAQ_Liste_Grippesaison.html# [Zugriff: 01.05.2025]
 125. Rezaee, D., Bakhtiari, S., Jalilian, F. A., Doosti-Irani, A., Asadi, F. T., & Ansari, N. (2023). Coinfection with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and influenza virus during the COVID-19 pandemic. *Archives of virology*, 168(2), 53. <https://doi.org/10.1007/s00705-022-05628-y>
 126. Liu, B. M., Martins, T. B., Peterson, L. K., & Hill, H. R. (2021). Clinical significance of measuring serum cytokine levels as inflammatory biomarkers in adult and pediatric COVID-19 cases: A review. *Cytokine*, 142, 155478. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2021.155478>
 127. LeMessurier, K. S., Rooney, R., Ghoneim, H. E., Liu, B., Li, K., Smallwood, H. S., & Samarasinghe, A. E. (2020). Influenza A virus directly modulates mouse eosinophil responses. *Journal of leukocyte biology*, 108(1), 151–168. <https://doi.org/10.1002/JLB.4MA0320-343R>
 128. Rezaee, D., Bakhtiari, S., Jalilian, F. A., Doosti-Irani, A., Asadi, F. T., & Ansari, N. (2023). Coinfection with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and influenza virus during the COVID-19 pandemic. *Archives of virology*, 168(2), 53. <https://doi.org/10.1007/s00705-022-05628-y>
 129. Liang, J., Wang, Y., Lin, Z., He, W., Sun, J., Li, Q., Zhang, M., Chang, Z., Guo, Y., Zeng, W., Liu, T., Zeng, Z., Yang, Z., & Hon, C. (2024). Influenza and COVID-19 co-infection and vaccine effectiveness against severe cases: a mathematical modeling study. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 14, 1347710. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2024.1347710>
 130. Jain, S., Williams, D. J., Arnold, S. R., Ampofo, K., Bramley, A. M., Reed, C., Stockmann, C., Anderson, E. J., Grijalva, C. G., Self, W. H., Zhu, Y., Patel, A., Hymas, W., Chappell, J. D., Kaufman, R. A., Kan, J. H., Dansie, D., Lenny, N., Hillyard, D. R., Haynes, L. M., ... CDC EPIC Study Team (2015). Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. children. *The New England journal of medicine*, 372(9), 835–845. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1405870>

131. Nunziata, F., Salomone, S., Catzola, A., Poeta, M., Pagano, F., Punzi, L., Lo Vecchio, A., Guarino, A., & Bruzzese, E. (2023). Clinical Presentation and Severity of SARS-CoV-2 Infection Compared to Respiratory Syncytial Virus and Other Viral Respiratory Infections in Children Less than Two Years of Age. *Viruses*, 15(3), 717. <https://doi.org/10.3390/v15030717>
132. Contes, K. M., & Liu, B. M. (2025). Epidemiology, Clinical Significance, and Diagnosis of Respiratory Viruses and Their Co-Infections in the Post-COVID Era. *Pathogens (Basel, Switzerland)*, 14(3), 262. <https://doi.org/10.3390/pathogens14030262>
133. Talic, S., Shah, S., Wild, H., Gasevic, D., Maharaj, A., Ademi, Z., Li, X., Xu, W., Mesa-Eguiagaray, I., Rostron, J., Theodoratou, E., Zhang, X., Motee, A., Liew, D., & Ilic, D. (2021). 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 (Clinical research ed.)*, 375, e068302. <https://doi.org/10.1136/bmj-2021-068302>
134. Graña C, Ghosn L, Evrenoglou T, Jarde A, Minozzi S, Bergman H, Buckley BS, Probyn K, Villanueva G, Henschke N, Bonnet H, Assi R, Menon S, Marti M, Devane D, Mallon P, Lelievre J-D, Askie LM, Kredt T, Ferrand G, Davidson M, Riveros C, Tovey D, Meerpohl JJ, Grasselli G, Rada G, Hróbjartsson A, Ravaud P, Chaimani A, Boutron I. Efficacy and safety of COVID-19 vaccines. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2022, Issue 12. Art. No.: CD015477. DOI: 10.1002/14651858.CD015477.
135. Transmissibility of SARS-CoV-2 among fully vaccinated individuals Franco-Paredes, Carlos The Lancet Infectious Diseases, Volume 22, Issue 1, 16
136. https://public.data.rki.de/t/public/views/VacMap/Erw_Maindashboard?%3Aembed=y&%3AisGuestRedirectFromVizportal=y [Zugriff: 01.05.2025]
137. <https://www.nfdi4health.de/en/task-force-covid-19.html> [Zugriff: 26.05.2025]
138. <https://infektionsradar.gesund.bund.de/de/rsv/abwasser> [Zugriff: 02.05.2025]
139. <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/digitalisierung/digitalisierung-im-gesundheitswesen.html> [Zugriff: 02.05.2025]
140. <https://infektionsradar.gesund.bund.de/de> [Zugriff: 02.05.2025]
141. Beladiya, J., Kumar, A., Vasava, Y., Parmar, K., Patel, D., Patel, S., Dholakia, S., Sheth, D., Boddu, S. H. S., & Patel, C. (2024). Safety and efficacy of COVID-19 vaccines: A systematic review and meta-analysis of controlled and randomized clinical trials. *Reviews in medical virology*, 34(1), e2507. <https://doi.org/10.1002/rmv.2507>
142. Kubota, T., Kuroda, N., & Sone, D. (2023). Neuropsychiatric aspects of long COVID: A comprehensive review. *Psychiatry and clinical neurosciences*, 77(2), 84–93. <https://doi.org/10.1111/pcn.13508>
143. Talwar, S., Harker, J. A., Openshaw, P. J. M., & Thwaites, R. S. (2025). Autoimmunity in long COVID. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 155(4), 1082–1094. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2025.02.005>

144. Klein, J., Wood, J., Jaycox, J. R., Dhodapkar, R. M., Lu, P., Gehlhausen, J. R., Tabachnikova, A., Greene, K., Tabacof, L., Malik, A. A., Silva Monteiro, V., Silva, J., Kamath, K., Zhang, M., Dhal, A., Ott, I. M., Valle, G., Peña-Hernández, M., Mao, T., Bhattacharjee, B., ... Iwasaki, A. (2023). Distinguishing features of long COVID identified through immune profiling. *Nature*, 623(7985), 139–148. <https://doi.org/10.1038/s41586-023-06651-y>
145. Davis, H. E., McCorkell, L., Vogel, J. M., & Topol, E. J. (2023). Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. *Nature reviews. Microbiology*, 21(3), 133–146. <https://doi.org/10.1038/s41579-022-00846-2>
146. Bosworth, D. a. a. M. (2022, May 5). *Self-reported long COVID after infection with the Omicron variant in the UK* - Office for National Statistics. <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/conditionsanddiseases/bulletins/selfreportedlongcovidafterinfectionwiththeomicronvariant/6may2022>

3. Erklärung des Eigenanteils

Die Promotion führte Andreas Heyer (AH) in der medizinischen Klinik und Poliklinik für Infektiologie unter der Betreuung von Herrn Prof. Dr. med. Schulze zur Wiesch (SZW) und Herrn Dr. med. Thomas Brehm (TB) durch.

TB und AH trugen gleich zur Publikation bei und teilten sich die Erstautorenschaft,

Das Studiendesign entwickelten SZW, TB und AH. Marcel Seungsu Woo (MSW) trug zu dem Studiendesign bei. Zu der Planung und Umsetzung trug AH maßgeblich bei.

Eine Liste mit allen PCR-positiven Patient:innen wurde von dem Institut für Medizinische Mikrobiologie, Virologie und Hygiene durch Herrn Dr. med. Marc Lütgehetmann bereitgestellt. AH führte die Datenerhebung selbständig durch.

Die Vorlage der Datentabelle für klinische Daten stammte von TB und AH. Die Vorlage der Datentabelle für mikrobiologischen Daten stammte von AH. Die Datenbank für klinischen Daten wurden von TB, Herrn Dr. med. Marc van der Meirschen (VDM) und AH gepflegt. Die Datenbank für mikrobiologische Daten pflegte AH maßgeblich. Mit maßgeblicher Beteiligung von AH war diese Datenbank die Basis für weitere peer-reviewed Publikationen zu dem Thema COVID-19.

Die statistische Auswertung erfolgte durch TB und AH. Während der Revision des Papers erfolgten weitere Auswertungen sowie Kontrollen durch das Institut für Medizinische Biometrie und Epidemiologie des UKE. Sämtliche klinischen Tabellen und klinischen Graphen wurden von AH erstellt. TB erstellte die Graphen der Log-Rank-Tests.

Das Verfassen der ersten Fassung des Manuskripts erfolgte durch TB und AH. Die weitere Durchsicht erfolgte durch SZW. In der Revision erfolgten Anpassungen durch TB, SZW und AH.

Diese vorliegende Zusammenfassung der Publikationspromotion wurde eigenständig von mir erstellt. Abbildungen habe ich der Publikation entnommen und angepasst bzw. erweitert.

SZW hatte Aufsicht über das gesamte Projekt.

4. Danksagung

Zunächst bedanke ich mich ausdrücklich bei den Institutsleitern der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik, Herrn Prof. Dr. med. Lohse und Herrn Prof. Dr. med. Huber, dafür, dass ich meine Doktorarbeit and deren Institut durchführen konnte.

Des Weiteren möchte ich mich ausdrücklich bei allen Personen, die mir über die Jahre Unterstützung an dieser Arbeit gegeben haben, bedanken.

Mein größter Dank geht an meinen Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. Schulze zur Wiesch, welcher mich seit dem fünften Semester bis an das Ende meines Studiums begleitete und mir zahlreiche, institutsübergreifende Möglichkeiten der Forschung angeboten hat. Von dem ersten Gespräch, über nächtliche Telefonate, neue Einfälle am Sonntagabend hatte er stets ein offenes Ohr für mich. Seine unvergleichliche Art wird mich noch viele Jahre begleiten. Meine Liebe zur Forschung ist zu signifikanten Teilen ihm zu verdanken. Ich hätte mir keinen besseren Mentor wünschen können.

Ein weiterer großer Dank gilt meinem Betreuer, Herrn Dr. med. Brehm. Von Anfang an hatte er erstaunliche Geduld, zeigte immer Verständnis und übte den nötigen Druck aus, damit ich mich in der noch neuen Welt der Wissenschaft zurechtfinden konnte.

Auch Herrn Dr. med. Lütgehetmann möchte ich ausdrücklich für die Bereitstellung seines Büros und Wissens sowie sein ansteckendes Lachen danken.

Zudem möchte ich dem Labor von Herrn Prof. Dr. med. Schulze zur Wiesch meinen ausdrücklichen Dank geben. Wann immer Fragen auftraten, wusste ich, dass Robin, Silke und Leon aus dem Labor von Prof. Dr. med. Schulze zur Wiesch, ohne zu zögern helfen würden.

Ich danke Frau Prof. Dr. rer. nat. Fischer für die außerordentlich interessante Zusammenarbeit und Ihre Aufgeschlossenheit. Unser gemeinsames Projekt bildet einen wichtigen Meilenstein meiner Studienzeit.

Zuletzt möchte ich meiner γαγιά, meinem Bruder und meinen Freunden, welche mir immer zur Seite standen, danken. Aris, Daniel, Clara, Vera, Maria und Sahra - ich danke Euch vielmals für die unvergesslichen Erinnerungen der letzten Jahre. Auch der Familie Gabler möchte ich meinem Dank aussprechen – Johann, Kathleen und Markus, besonders die letzten Monaten haben mir gezeigt, wie wichtig tiefe Freundschaften wie die unsere sind und wie sehr ich mich auf Euch verlassen konnte, kann und werden kann. Ein besonders großer Dank gilt meiner Zweitfamilie: Louisa, Kathrin und Christoph, ich kann mich nicht genug für Eure, mir nicht mehr wegzudenkende, Freundschaft bedanken, die sich in den letzten Jahren in so viel mehr für mich entwickelt hat. Egal wann, egal wo, ich wusste, auf Eure Unterstützung und bedingungslose Liebe und Hilfe konnte ich immer zählen. Wie schön es ist, Teil Eures Lebens sein zu dürfen.

Den letzten Dank widme ich meinen Eltern. Als meine Vorbilder begleitet und führt ihr mich seit meinem ersten Tag. Vielen Dank für die unermüdliche Unterstützung der letzten Jahrzehnte.

5. Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe, insbesondere ohne entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- und Beratungsdiensten, verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe. Das gilt insbesondere auch für alle Informationen aus Internetquellen.

Soweit beim Verfassen der Dissertation KI-basierte Tools („Chatbots“) verwendet wurden, versichere ich ausdrücklich, den daraus generierten Anteil deutlich kenntlich gemacht zu haben. Die „Stellungnahme des Präsidiums der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) zum Einfluss generativer Modelle für die Text- und Bilderstellung auf die Wissenschaften und das Förderhandeln der DFG“ aus September 2023 wurde dabei beachtet.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich damit einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Datum 19.08.2025

Unterschrift

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'J. Klee', written in a cursive style.