publiziert bei: **AWMF** online
Das Portal der wissenschaftlichen Medizir

Stand 05.10.2021

AWMF-Register-Nr. 113/001

# S3-Leitlinie - Empfehlungen zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19

Stefan Kluge, Uwe Janssens, Tobias Welte, Steffen Weber-Carstens, Gereon Schälte, Christoph D. Spinner, Jakob J. Malin, Petra Gastmeier, Florian Langer, Martin Wepler, Michael Westhoff, Michael Pfeifer, Klaus F. Rabe, Florian Hoffmann, Bernd W. Böttiger, Julia Weinmann-Menke, Alexander Kersten, Peter Berlit, Marcin Krawczyk, Wiebke Nehls, Reiner Haase, Oliver J. Müller, Monika Nothacker, Gernot Marx, Christian Karagiannidis

Falk Fichtner, Sven Laudi, Miriam Stegemann, Stephanie Weibel und Nicole Skoetz für das Team des COVID-19 Evidenzökosystem (CEOsys) Projektes (siehe auch Kapitel 14.1.3).

#### Federführend:

Deutsche Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin (DGIIN)

Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI)

Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP)

Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (DGI)

# Unter Mitwirkung von:

Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI)

Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM)

Gesellschaft für Thrombose und Hämostaseforschung (GTH)

Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ)

Deutscher Rat für Wiederbelebung (German Resuscitation Council; GRC)

Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)

Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN)

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK)

Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)

Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)

Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP)

Deutsche Gesellschaft für Angiologie (DGA)

Patientenvertretung (individueller Betroffener)

AWMF-Institut für Medizinisches Wissensmanagement c/o Philipps Universität Marburg/AWMF Berlin

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. med. Stefan Kluge, Klinik für Intensivmedizin, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Martinistraße 52, 20246 Hamburg, skluge@uke.de

# Inhaltsverzeichnis

Sc	hwerp	ounkte der Aktualisierung - was ist neu?	4
Zu	samn	nenfassung	4
1.	Einl	eitung	5
2.	Prä	ambel	5
3.	Dia	gnostik	6
(	3.1.	Virologische Diagnostik	6
;	3.2.	Krankheitsbild	7
	3.2.	Indikation zur stationären Aufnahme	7
	3.2.	2. Indikation zur Aufnahme auf der Intensivstation	8
	3.2.	3. Nierenbeteiligung	9
	3.2.	4. Herzbeteiligung	10
	3.2.	5. Leberbeteiligung	11
	3.2.	6. Neurologische Beteiligung	12
(	3.3.	Laborchemische Untersuchungen	13
;	3.4.	Bildgebung	13
4.	Unt	erbringung/Hygienemaßnahmen	14
5.	Maí	Inahmen bei akuter hypoxämischer respiratorischer Insuffizienz	17
5.1 Ba		auerstoffgabe, High-Flow-Sauerstofftherapie, nichtinvasive Beatmung, gerung	17
	5.1.	1. Aerosolbildung	22
ţ	5.2.	Prozeduren an den Atemwegen	23
į	5.3.	Intubation	24
į	5.4.	Extubation	25
ţ	5.5.	Invasive Beatmung und adjuvante Maßnahmen	26
į	5.6.	Tracheotomie	27
6.	Kre	islaufstillstand und kardiopulmonale Reanimation	28
7.	Thr	omboembolieprophylaxe /Antikoagulation	29
7	7.1.	Thromboembolieprophylaxe	29
7	7.2.	Therapeutische Antikoagulation zur Beeinflussung einer Krankheitsprogression	31
-	7.2.1	Nichtintensivpflichtige Patienten	32
7	7.3.	Komplexe Gerinnungsstörungen	34
8.	Med	dikamentöse Therapie	35
8	3.1.	Antiinfektive Therapie und allgemeine Therapieprinzipien	35
8	3.2.	Einleitung und Zusammenfassung spezifische medikamentöse Therapie	35
8	3.2.1.	Antivirale Therapieansätze	37
	8.2.	1.1. Monoklonale Antikörper: Casirivimab/Imdevimab	38
	8.2.	1.2. Monoklonale Antikörper bei unbekanntem IgG-Serostatus	39

8.2.1.3 Monoklonale Antikörper: Bamlanivimab-Monotherapie	41
8.2.1.4. Remdesivir	42
8.2.1.5. Rekonvaleszentenplasma	44
8.2.1.6. Azithromycin	44
8.2.1.7. Ivermectin	46
8.2.2. Immunmodulatorische Therapieansätze	47
8.2.2.1. Kortikosteroide	48
8.2.2.2. Januskinase (JAK) – Inhibitoren	50
8.2.2.3. Tocilizumab (TCZ)	51
8.2.2.4. Anakinra	53
8.2.3. Sonstige Therapieansätze	54
8.2.3.1. Vitamin D₃	54
8.2.3.2. Colchicin	55
9. Prognose, persistierende Symptome, Rehabilitation	56
9.1. Prognose	56
9.2. Persistierende Symptome	56
9.3 Rehabilitation	57
10. Besonderheiten bei pädiatrischen Patienten	58
11. Ethische und palliativmedizinische Aspekte	60
12. Verfügbarkeit von Intensivbetten:	63
13. Literatur	65
14. Methodik (Aktualisierung Oktober 2021)	82
14.1.1 Adressaten	82
14.1.2 Zusammensetzung der Leitliniengruppe	82
14.1.3 Methodische Unterstützung/Evidenzaufarbeitung	82
14.2. Ziele der Leitlinie	83
14.3. Leitlinienprozess	83
14.3.1. Vorbereitung der Empfehlungen	83
14.3.2. Empfehlungsgraduierung/Hintergrundtexte	85
14.3.3. Strukturierte Konsensfindung	86
14.3.4. Verabschiedung durch die Vorstände der beteiligten	_
Fachgesellschaften/Organisationen und Review durch die Task Force COVID-19	
14.4. Finanzierung und Interessenkonfliktmanagement	
14.4.1 Interessenkonflikte (s. a. Tabelle)	88

# Schwerpunkte der Aktualisierung - was ist neu?

Für diese Version der Leitlinie (Oktober 2021) wurden zu den Themen Beatmung, Bauchlagerung, Antikoagulation, medikamentöse Therapie (monoklonale Antikörper, Kortikosteroide, Tocilizumab, Remdesivir, Rekonvaleszentplasma, Ivermectin, Azithromycin, Vitamin D, Anakinra, Januskinase (JAK)-Inhibitoren, Colchicin) und zur palliativen Behandlung systematische Recherchen durchgeführt. Empfehlungen/Statements dazu wurden abgestimmt. Die einzelnen Hintergrundtexte wurden aktualisiert. Änderungen zur Vorversion sind in roter Schriftfarbe.

# Zusammenfassung

Seit Dezember 2019 verbreitet sich das neuartige Coronavirus SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome - Corona Virus-2) rasch im Sinne einer weltweiten Pandemie. Dies stellt Kliniker und Krankenhäuser vor große Herausforderungen und belastet die Gesundheitssysteme vieler Länder in einem nie dagewesenen Ausmaß. Die Mehrheit der Patienten mit Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) zeigt lediglich milde Symptome wie Husten und Fieber. Allerdings benötigen etwa 5 % eine stationäre Behandlung. Der frühzeitigen Klärung, ob eine stationäre und ggfs. intensivmedizinische Behandlung medizinisch sinnvoll und vom Patienten gewollt ist, kommt in der Pandemie eine besondere Bedeutung zu. Die akute hypoxämische respiratorische Insuffizienz mit Dyspnoe und hoher Atemfrequenz (> 30/Min) führt in der Regel zur Aufnahme auf die Intensivstation. Oft finden sich dann bereits bilaterale pulmonale Infiltrate/Konsolidierungen oder auch Lungenembolien in der Bildgebung. Im weiteren Verlauf entwickeln einige dieser Patienten ein akutes Lungenversagen (Acute Respiratory Distress Syndrome; ARDS). Eine Sterblichkeitsreduktion einer verfügbaren medikamentösen Therapie bei schwerer COVID-19-Erkrankung ist bisher für monoklonale Anikörper, Januskinase (JAK)-Inhibitoren, Dexamethason, Tocilizumab und eine Antikoagulation in randomisiert kontrollierten Studien nachgewiesen. Das Hauptziel der supportiven Therapie besteht in der Sicherstellung einer ausreichenden Oxygenierung. Nichtinvasive Beatmung. High-Flow-Sauerstofftherapie. Bauchlagerung und invasive Beatmung sind wichtige Elemente in der Behandlung von hypoxämischen COVID-19 Patienten. Die strikte Einhaltung der Basishygiene, einschließlich der Händehygiene, sowie das korrekte Tragen von adäguater persönlicher Schutzausrüstung sind im Umgang mit den Patienten unabdingbar. Medizinisch notwendige Handlungen am Patienten, die zur Aerosolbildung führen könnten, sollten mit Sorgfalt und adäquater Vorbereitung durchgeführt werden.

# 1. Einleitung

Im Dezember 2019 wurden erstmals in China Erkrankungen mit dem neuartigen Coronavirus SARS-CoV-2 beschrieben. Die Infektion breitete sich in der Folge als Pandemie weltweit aus. Das neuartige Coronavirus erhielt den offiziellen Namen "SARS-CoV-2"; klinisches Bild und Erkrankung werden als "COVID-19" (Coronavirus Disease 2019) bezeichnet. Eine Infektionsübertragung durch infizierte Personen erfolgt in der Regel über Tröpfcheninfektion und Aerosole, wobei enge Kontakte eine Übertragung begünstigen. Daher ist eine konsequente Umsetzung der Basishygiene (einschließlich der Händehygiene) sowie der Personalschutzmaßnahmen essenziell.

Es ist zu beachten, dass es bei dem aktuellen COVID-19 Ausbruchsgeschehen sich um eine sehr dynamisch entwickelnde Situation handelt. Umfangreiche Informationen zum Erreger und zum Ausbruchsgeschehen finden sich auf der Internetseite des Robert Koch-Instituts (www.rki.de/covid-19). Grundsätzlich empfehlen wir die Bildung multidisziplinärer Teams im Krankenhaus, die sich kontinuierlich mit der Thematik befassen. Zu diesen Teams sollten, soweit am Standort verfügbar, Infektiologen, Intensivmediziner, Krankenhaushygieniker und Pflegekräfte gehören.

# 2. Präambel

Erstmals wurde im März 2020 eine S1-Leitlinie zur intensivmedizinischen Therapie von Patienten mit COVID-19 publiziert (1). Diese Leitlinie wurde nachfolgend mehrfach für die intensivmedizinische Therapie aktualisiert und im November 2020 als S2k-Leitlinie um den gesamtstationären Bereich erweitert (2). Im Februar 2021 erfolgte eine erste Aktualisierung als S3-Leitlinie, im Mai 2021 eine weitere Überarbeitung (3). Die aktuelle Version entstand im September 2021. Für folgende relevante Fragestellungen erfolate Aktualisierungsrecherche: 1) Beatmung, 2) Antikoagulation, 3) Medikamentöse Therapie: Kortikosteroide, Remdesivir, Rekonvaleszentplasma, Ivermectin, SARS-CoV-2 spezifische monoklonale Antikörper, Tocilizumab, Vitamin D, Azithromycin, 4) palliative medikamentöse Therapie. Neu erstellt wurden Evidenzsynthesen zur Bauchlage (Prone position), SARS-CoV-2 spezifische monoklonale Antikörper Casirivimab und Imdevimab, Anakinra, Januskinase (JAK)-Inhibitoren und Colchicin. Zu allen diesen Themen wurden Empfehlungen bestätigt, modifiziert oder neu abgestimmt. Die restlichen Empfehlungen wurden ebenfalls bestätigt.

Diese vorliegende Leitlinie bezieht sich auf den gesamten stationären Versorgungsbereich. Für den ambulanten Bereich verweisen wir auf die Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (4). Aus Gründen der Lesbarkeit wurde im Text die männliche Form gewählt, nichtsdestoweniger beziehen sich die Angaben auf Angehörige jeglichen Geschlechts.

Hinweis: Die formal evidenzbasierten Empfehlungen nach GRADE sind im Dokument mit Evidenz- und Empfehlungsgrad gekennzeichnet.

# 3. Diagnostik

# 3.1. Virologische Diagnostik

# EMPFEHLUNG 1 (EK, bestätigt 09/2021):

Im Rahmen der aktuellen Pandemiesituation soll bei jeder stationären Aufnahme eines Patienten ein aktueller SARS-CoV-2 PCR-Test vorliegen oder erfolgen. 11

# EMPFEHLUNG 2 (EK, bestätigt 09/2021):

Falls bei stationärer Aufnahme zunächst ein Antigennachweis auf SARS-CoV-2 erfolgt, soll parallel die PCR Testung durchgeführt werden. ↑↑

# EMPFEHLUNG 3 (EK, bestätigt 09/2021):

Bei negativer SARS-CoV-2 PCR und dringendem klinischen Verdacht soll eine zweite Probe untersucht werden. 11

PCR-Nachweissysteme gelten als "Goldstandard" für die Diagnostik. Der Nachweis von SARS-CoV-2-RNA mittels PCR erfolgt aus einem Nasopharynx-Abstrich und/oder Oropharynx-Abstrich. Bei negativem Testergebnis und dringendem klinischem Verdacht soll eine zweite Probe getestet werden. Bei Patienten im späteren Verlauf der Erkrankung (Pneumonie, ARDS) kann SARS-CoV-2-RNA im Rachenabstrich bereits unterhalb der Nachweisgrenze sein, während in den unteren Atemwegen weiterhin SARS-CoV-2-RNA nachweisbar ist, sodass die Gewinnung von Tracheobronchialsekret oder einer BAL eine höhere diagnostische Sensitivität zeigt. Bei stationär aufgenommenen Patienten sollte ein aktueller PCR-Test auf SARS-CoV-2 vorliegen, um das Risiko von nosokomialen Infektionen zu reduzieren (5).

Antigennachweise für SARS-CoV-2 basieren auf dem Nachweis von viralem Protein in respiratorischen Probenmaterialien und stehen im Point-of-Care-Format als Schnelltest zur Verfügung. Beachtet werden muss, dass die Sensitivität, im Vergleich zur PCR, herabgesetzt ist und zwischen den verschiedenen kommerziell erhältlichen Tests erhebliche Leistungsunterschiede bestehen. Ein negatives Ergebnis im Antigentest schließt eine Infektion nicht aus, insbesondere, wenn eine niedrige Viruslast vorliegt, wie in der frühen oder späten Phase der Infektion. Im stationären Bereich soll daher bei Verwendung von Antigentests immer parallel eine PCR durchgeführt werden (6).

Antikörpernachweise dienen aktuell primär infektionsepidemiologischen Fragestellungen. Nach derzeitigem Kenntnisstand zeigt ein serologischer Nachweis von SARS-CoV-2-spezifischen Antikörpern eine Exposition mit SARS-CoV-2 an, lässt derzeit jedoch noch keine eindeutige Aussage zur Infektiosität für andere oder einem Immunstatus des Patienten zu (6).

#### 3.2. Krankheitsbild

Die Erkrankung manifestiert sich im Regelfall als Infektion der Atemwege, häufige Symptome sind Husten, Schnupfen und Fieber. Das einzige annähernd pathognomonische Symptom für COVID-19 ist der Geruchs- und Geschmacksverlust, der bei etwa 19 % der Patienten auftritt (7). In einer chinesischen Fallserie (> 70.000 Patienten) wurde der Verlauf bei 81 % der Patienten als mild, bei 14 % als schwer und bei 5 % der Patienten als kritisch beschrieben (8). Die Notwendigkeit für eine stationäre Behandlung hängt sehr stark vom Alter ab. Im April 2020 betrug in Deutschland das Durchschnittsalter der Neuinfizierten 52 Jahre, der Anteil der hospitalisierten Patienten lag dabei bei 20 %. Das Durchschnittsalter der Neuinfizierten liegt mittlerweile bei 31 Jahren, die Hospitalisierungsquote bei 5 % (Stand Oktober 2021) (9). Insgesamt sind Frauen und Männer momentan gleich häufig betroffen, allerdings erkranken Männer häufiger schwer an COVID-19 und haben insgesamt ein höheres Sterberisiko (7, 10).

#### 3.2.1. Indikation zur stationären Aufnahme

# EMPFEHLUNG 4 (EK, bestätigt 09/2021):

Die Indikation zur Krankenhausaufnahme von COVID-19 Patienten soll nach klinischen Kriterien durch einen Arzt erfolgen, insbesondere unter Berücksichtigung von Alter, Komorbiditäten, Atemfrequenz und Sauerstoffsättigung. 介介

Die Evaluation umfasst damit den funktionellen Status, die klinische Evaluation potenziell instabiler Komorbiditäten und die Messung der Sauerstoffsättigung zur Beurteilung der Oxygenierung. Leicht erkrankte Patienten ohne Risikofaktoren für Komplikationen (z.B. Immunsuppression, relevante chronische Grunderkrankungen, hohes Alter) können bei Gewährleistung einer entsprechenden ambulanten Betreuung im häuslichen Umfeld verbleiben. Bei notwendiger stationärer Aufnahme liegen oft Komorbiditäten vor. Die häufigsten sind Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems (insbesondere arterielle Hypertonie), Diabetes mellitus und chronische Lungenerkrankungen (11-14). Das Vorhandensein einer Adipositas ist ein weiterer wichtiger Risikofaktor, insbesondere bei männlichen Patienten und jüngeren Bevölkerungsgruppen (15).

#### 3.2.2. Indikation zur Aufnahme auf der Intensivstation

# EMPFEHLUNG 5 (EK, bestätigt 09/2021):

Eine Aufnahme auf die Intensivstation von COVID-19 Patienten sollte bei Erfüllung eines der folgenden Kriterien erfolgen: 1

- Hypoxämie  $SpO_2 < 90 \%$  (unter 2 4 Liter Sauerstoff/min bei nicht vorbestehender Therapie) und Dyspnoe
- Atemfrequenz > 25-30/min

Zur Aufnahme auf die Intensivstation führt im Regelfall Dyspnoe mit erhöhter Atemfrequenz; dabei steht ein Abfall der Sauerstoffsättigung mit Hypoxämie im Vordergrund. Die Zeitdauer vom Beginn der Symptome bis zur Aufnahme auf die Intensivstation beträgt ca. 6 Tage, die durchschnittliche Verweildauer im Krankenhaus bei invasiver Beatmung beträgt 18 Tage (7). Regelhaft zeigen sich bei Aufnahme auf der Intensivstation in der Bildgebung bereits pulmonale Infiltrate/Konsolidierungen (16). Bei einigen Patienten findet sich eine ausgeprägte Hypoxämie; diese scheint durch ein ausgeprägtes Ventilations-Perfusions-Mismatch verursacht zu sein (17, 18). Eine mögliche Verlaufsform ist die Entwicklung eines ARDS, ca. 50 % der Intensivpatienten benötigten eine invasive Beatmung (19, 20). Histologisch findet sich bei verstorbenen Patienten häufig ein diffuser Alveolarschaden ("diffuse alveolar damage" DAD), wie er auch bei anderen Virus-assoziierten Pneumonien gesehen wird (21). Eine Besonderheit sind jedoch gehäufte Mikrothrombosierungen, sowie strukturelle Gefäßveränderungen im kapillären Strombett (22). Weitere beschriebene Komplikationen sind Herzrhythmusstörungen, eine myokardiale Schädigung, Thrombosen, Lungenembolien sowie das Auftreten eines akuten Nierenversagens oder Multiorganversagens. (Bakterielle) Ko-Infektionen sind bei hospitalisierten Patienten mit COVID-19 eher selten (23).

Bei allen Maßnahmen, insbesondere invasiven, speziell bei multimorbiden und/oder betagten COVID-19 Patienten, ist der Wille des Patienten im Vorfeld zu klären, bei nicht einwilligungsfähigen Patienten durch den juristischen Stellvertreter. Patienten, bei denen eine Therapiebegrenzung hinsichtlich intensivmedizinischer Maßnahmen festgelegt wurde, sollten entsprechend der "Handlungsempfehlung zur Therapie von Patient\*innen mit COVID-19 aus palliativmedizinischer Perspektive" palliativmedizinisch mitversorgt werden (24), siehe Kapitel 11.

# 3.2.3. Nierenbeteiligung

# EMPFEHLUNG 6 (EK, bestätigt 09/2021):

Bei nachgewiesener COVID-19-Infektion und der Notwendigkeit einer Hospitalisierung sollte eine Urinuntersuchung (ggf. wiederholt) mit Bestimmung von Albuminurie, Hämaturie und Leukozyturie erfolgen. Î

Eine Nierenbeteiligung mit akuter Nierenschädigung (AKI) von COVID-19 Patienten ist mit einer erhöhten Morbidität und Letalität (33-50 % mit AKI versus 7-8 % ohne AKI) assoziiert (25-28) Eine Auswertung von 10.021 Patienten aus deutschen Krankenhäusern ergab, dass bei 6 % der COVID-19 Patienten ein dialysepflichtiges akutes Nierenversagen vorlag, bei den beatmungspflichtigen Patienten betrug diese Rate 27 % (10). Das akute Nierenversagen tritt bei intensivpflichtigen Patienten häufig unabhängig von der zugrundeliegenden Erkrankung auf, allerdings zeigen aktuelle Daten, dass SARS-CoV-2 die Nieren direkt schädigen könnte. Eine Analyse von 63 an COVID-19 verstorbenen Patienten konnte bei 72 % der Patienten mit akutem Nierenversagen Virus-RNA in den Nieren nachweisen, bei Patienten ohne akutes Nierenversagen war dies nur bei 43 % der Patienten der Fall. Gleichzeitig ergab die Auswertung der klinischen Verläufe, dass die Patienten mit einem Virusnachweis im Nierenparenchym eine erhöhte Letalität aufwiesen (29). Zudem wurde beobachtet, dass das aus der Niere isolierte SARS-CoV-2 in-vitro eine rasante Replikation (Faktor 1000 in 48h) aufweist, die der Replikationsgeschwindigkeit in Lungengewebe vergleichbar ist (29). Eine aktuelle Studie konnte zeigen, dass SARS-CoV-2 eine proximale Tubulusdysfunktion verursachen kann (30).

Erstes Zeichen einer Nierenbeteiligung stellt das Auftreten einer Albuminurie, Hämaturie oder Leukozyturie dar, sodass diese Parameter bereits mit Diagnosestellung einer SARS-CoV-2-Infektion bestimmt werden sollten, da ein auffälliger Urinstatus bei der Aufnahme mit einem erhöhten Risiko für eine Behandlung auf ICU, Beatmung, ECMO und Dialyse assoziiert ist (31). Dies ermöglicht frühzeitige prophylaktische und therapeutische Maßnahmen (engmaschiges Monitoring, ggf. nephroprotektive Therapie). Zudem zeigen neue Untersuchungen, dass anhand einer Urin-Proteomenanalyse in der ganz frühen SARS-CoV2-Infektion der Verlauf der COVID-19 Erkrankung prognostiziert werden kann (32).

Die Indikationsstellung zur Dialyseeinleitung bei Vorliegen eines COVID-19 assoziierten Nierenversagens unterscheidet sich nicht von den etablierten Indikationen (33). Für den Einsatz von extrakorporalen Systemen ist die bei COVID-19 auftretende Hyperkoagulabilität relevant, da diese mit häufigem "clotting" von extrakorporalen Systemen einhergeht. Eine suffiziente Antikoagulation ist daher sicherzustellen, hier zeigen erste Studienergebnisse, dass die Durchführung einer Citratdialyse zu einem verlängerten Filterüberleben führen kann (34).

# 3.2.4. Herzbeteiligung

# EMPFEHLUNG 7 (EK, bestätigt 09/2021):

Bei COVID-19 Patienten mit deutlich erhöhten Troponinwerten, ohne typische EKG Veränderungen eines Typ 1 Myokardinfarkts sollte eine Echokardiographie zur differentialdiagnostischen Abklärung durchgeführt werden (35). Î

Eine akute kardiale Beteiligung im Rahmen von kritisch kranken COVID-19 Patienten ist häufig. Eine Meta-Analyse der vorhandenen Studien zeigte eine Erhöhung des Troponin T oder I oberhalb der 99. Perzentile des oberen Referenzlimits bei 36,9 % der Patienten auf der Intensivstation im Vergleich zu nur 2,3 % der Patienten mit nicht-kritischem Verlauf (36). Die kritisch kranken Patienten mit Troponinerhöhung haben begleitend höhere NT-proBNP Werte, häufig Erhöhungen weiterer kardialer Biomarker wie CK, CK-MB und LDH und höhere Inflammationsmarker als Patienten ohne kardiale Beteiligung auf der Intensivstation. Sie höheres Risiko für die Entwicklung eines ARDS haben ein und häufiger Herzrhythmusstörungen mit ventrikulären Tachykardien oder Kammerflimmern. Die Krankenhausletalität dieser Patienten ist höher als die der Patienten ohne kardiale Beteiligung. Ursächliche Mechanismen sind vielfältig, so dass die kardiale Symptomatik bei COVID-19 sowohl Ausdruck eines unerkannten Typ 1 Myokardinfarktes, einer Multiorgandysfunktion, eines Typ-2 Myokardinfarktes durch Mismatch von myokardialem Sauerstoffangebot und -Bedarf, eine COVID-19 assoziierte vaskuläre Schädigung mit Ausbildung von Mikrothromben und Nekrosen als auch Effekt einer direkten kardialen Schädigung durch SARS-CoV-2 im Rahmen einer viralen Myokarditis sein kann (37). Letzteres legt eine Analyse von kardialen MRT Untersuchungen von überlebenden COVID-19 Patienten nahe, bei der sich eine anhaltende myokardiale Inflammation zeigte (38).

Aufgrund der über die respiratorische Symptomatik hinausgehenden möglichen kardialen Beteiligung kann, vor allem in der akuten initialen Phase eine Echokardiographie erfolgen. EKG und kardiale Biomarker wie Troponin oder BNP / NT-proBNP können engmaschig kontrolliert werden. Die weitere kardiologische Diagnostik kann in Abhängigkeit von diesen Befunden dann patientenindividuell entschieden werden. Deutliche Troponinerhöhungen (>5-fach des oberen Normwertes) vor allem in Kombination mit typischen Symptomen und EKG Veränderungen können suggestiv sein für einen Typ 1 Myokardinfarkt unabhängig von einer vorhandenen SARS-CoV-2 Infektion. Leichte Erhöhungen der Troponinwerte (<2-3-fache des oberen Normalwertes) v.a. bei älteren Patienten mit kardialen Vorerkrankungen ohne typische Angina pectoris Symptomatik und/oder EKG-Veränderungen können im Rahmen der Organdysfunktion durch die SARS-CoV-2 Infektion auftreten (35).

Selten kann es im Rahmen eines COVID-19 Hyperinflammationssyndroms zu klinisch relevanten mittelschweren und schweren Einschränkungen der systolischen links- und

rechtsventrikulären Funktion kommen, die unabhängig von einer direkten Virusschädigung sind. Hier stehen dann die Therapie des Hyperinflammationssyndroms und die intensivmedizinische Therapie der akuten Herzinsuffizienz im Vordergrund. Bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz zeigen aktuelle Studien, dass diese ein unabhängiger Risikofaktor für schwere Morbidität und Letalität ist, mit erhöhtem Risiko eines kritischen oder letalen Verlaufs bei gleichzeitig geringerer Rate einer Behandlung auf der Intensivstation (39).

# 3.2.5. Leberbeteiligung

# EMPFEHLUNG 8 (EK bestätigt 09/2021):

Bei COVID-19 Patienten mit ansteigendem Serumbilirubin, ALT ≥ 3 x ULN und Abfall der Lebersyntheseparameter sollten differenzialdiagnostisch insbesondere Ko-Infektionen mit Hepatitis-Viren und medikamentös induzierte Leberschäden abgeklärt werden. ↑

Erhöhte Leberwerte treten bei 14 - 83 % der hospitalisierten COVID-19 Patienten auf und korrelieren mit dem Schwergrad von COVID-19. In einer großen Kohortenstudie mit Daten von > 17 Millionen Patienten in Großbritannien, darunter > 100.000 Patienten mit chronischen Leberkrankheiten, und in einer US-Kohorte mit 2.780 COVID-19 Patienten waren chronische Leberkrankheiten ein Risikofaktor für Tod infolge von COVID-19 (RR 1,6 – 2,8) (40, 41). Bei Patienten mit Leberzirrhose war das Risiko 5-fach erhöht (40, 41), und 12 – 34 % dieser Patienten verstarben bei COVID-19 innerhalb von 30 Tagen an einer leberbedingten Todesursache (42, 43). Ein Viertel der stationären Patienten mit Leberzirrhose, die eine akute Dekompensation ihrer Lebererkrankung erlitten, hatte zum Zeitpunkt der COVID-19-Diagnose keine respiratorischen Symptome. Grundsätzlich sollten bei allen Patienten mit COVID-19 und erhöhten Leberwerten differenzialdiagnostisch andere Ursachen für erhöhte Leberwerte, insbesondere andere Virusinfektionen (HAV, HBV, HCV, HDV, HEV) durch PCR- und Antikörpertests und eine medikamentös-induzierte Leberschädigung (Drug induced liver injury/DILI) durch Anamnese und Durchsicht der Medikationspläne ausgeschlossen oder diskutiert werden. Eine Sonographie des Abdomens oder andere Bildgebung ist bei Verdacht auf biliäre Obstruktion oder Thrombose der Lebervenen indiziert.

Bei stabilem Verlauf oder rückläufigen Leberwerten sind laborchemische Kontrollen ausreichend. Hypoalbuminämie bei Aufnahme und ein Anstieg der alkalischen Phosphatase im Verlauf sind Prädiktoren einer erhöhten Mortalität (44). Im Falle einer progredienten Verschlechterung der Leberwerte mit akutem oder akut-auf-chronischem Leberversagen sollten weitere Ursachen eruiert werden (z.B. Ischämie, Hyperinflammationssyndrom, Rechtsherzversagen). Der Stellenwert der Leberbiopsie bei Patienten mit COVID-19 wurde nicht systematisch untersucht.

Eine antivirale Therapie der Hepatitis B und C sollte bei COVID-19 nicht unterbrochen werden, und die Einleitung der Behandlung der Hepatitis B bei einem Patienten mit COVID-19 sollte erwogen werden, wenn der Verdacht auf einen Hepatitis-Flare besteht oder eine immunsuppressive Therapie eingeleitet wird (45). Die immunsuppressive Therapie bei Patienten mit Autoimmunhepatopathie oder Zustand nach Lebertransplantation soll fortgeführt und eine Therapiemodifikation nur in individuellen Fällen vorgenommen werden.

# 3.2.6. Neurologische Beteiligung

#### EMPFEHLUNG 9 (EK, bestätigt 09/2021):

Bei Verdacht auf eine zerebrale oder auch spinale Beteiligung (z.B. Blutung oder Ischämie) durch COVID-19 sollten ein CT oder ein MRT durchgeführt werden. 1

Eine neurologische Beteiligung ist bei hospitalisierten COVID-19 Patienten häufig. Eine Studie aus Chicago zeigt, dass bei über 80 % von 509 konsekutiven Patienten neurologische Symptome auftraten, die häufigsten Manifestationen waren Myalgien, Kopfschmerzen, Riechund Geschmackstörungen und Benommenheit (46). Eine prospektive Studie aus New York fand bei 4491 COVID-19 Patienten in 13,5 % schwere neurologische Komplikationen (Enzephalopathie, Epilepsie, Schlaganfall); diese gingen mit einer signifikant erhöhten Letalität im Krankenhaus einher (Hazard ratio 1,38) (47). Für durch SARS-CoV-2 getriggerte Enzephalopathien werden als Pathomechanismen Hypoxie, schwere systemische Inflammation und Nierenversagen diskutiert. Biomarker, die in diesem Zusammenhang bei Patienten mit schwerer COVID-19-Erkrankung gefunden wurden, waren IL-2, IL-6, IL-7, GCSF, und TNF-alpha1.

Bei einigen Patienten mit deliranten Symptomen wurden nach Beendigung der intensivmedizinischen Behandlung eine Anreicherung der Leptomeningen und eine frontale Hypoperfusion, aber auch kleine akute ischämische Infarkte im kranialen MRT beobachtet. Diese Patienten hatten oft nach Entlassung ein Dysexekutivsyndrom (48). Ischämische Schlaganfälle und intrazerebrale Blutungen treten bei COVID-19 Patienten in 2-3 % auf. Bei den Ischämien handelt es sich um schwere Schlaganfälle bei thromboembolischen Verschlüssen großer Arterien, vermutlich im Rahmen einer Hyperkoagulabilität (49). Meningoenzephalitiden durch das SARS-CoV-2 selbst wurden bislang nur kasuistisch berichtet. Häufiger sind immunologisch bedingte Enzephalomyelitiden, welche oft eine hämorrhagische Komponente zeigen.

Das Post-Intensive-Care-Syndrom (PICS) stellt eine häufige und ernste Komplikation einer intensivmedizinischen Behandlung dar und kann später zu deutlichen Einbußen in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Teilhabe führen (50, 51). Es muss vom Post-COVID-Syndrom abgegrenzt werden. Das PICS zeichnet sich durch Lähmungen, kognitive

und psychische Störungen aus. Diese Komponenten können entweder einzeln oder kombiniert auftreten. Periphere Lähmungen beim PICS sind meist durch eine motorisch und axonal betonte CIP ("critical illness polyneuropathy") und eine CIM ("critical illness myopathy") bedingt, die häufig als Mischbild vorliegen. Ein Guillain-Barré-Syndrom (GBS) stellt eine seltene ernste Komplikation der COVID-19-Erkrankung dar und kann bereits wenige Tage nach den ersten respiratorischen Symptomen auftreten (52). Aufgrund der im Vordergrund stehenden respiratorischen Symptomatik können neurologische Manifestationen übersehen werden.

Die Deutsche Gesellschaft für Neurologie empfiehlt in ihrer Leitlinie, die Indikation zu zerebraler Bildgebung, EEG und Liquordiagnostik insbesondere in der initialen akuten Phase niederschwellig zu stellen (52). Die weitere neurologische Diagnostik und Therapie kann dann patientenindividuell gezielt erfolgen.

# 3.3. Laborchemische Untersuchungen

# EMPFEHLUNG 10 (EK, bestätigt 09/2021):

Bei stationären Patienten mit COVID-19 sollten CRP, LDH, AST, Differentialblutbild sowie D-Dimere Bestandteil der initialen Labordiagnostik sein und bedarfsgerecht regelmäßig kontrolliert werden. 1

In einer systematischen Übersichtsarbeit wurden 19 Studien mit 2.874 Patienten, von denen die Mehrzahl stationär behandelt wurde, analysiert (53). Laborchemisch zeigte sich häufig eine Erhöhung von CRP (58 %), LDH (57 %) und AST (33 %). 75 % der Patienten hatten einen erniedrigten Albuminspiegel. Die meisten Patienten haben einen normalen Procalcitoninwert, die Höhe korreliert allerdings mit dem Schweregrad der Erkrankung (54). In einer Meta-Analyse, die 45 Studien aus sechs Ländern umfasste, waren folgende Laborparameter mit einer schweren bzw. kritischen COVID-19 Erkrankung assoziiert: Erhöhte Neutrophilenzahl, erniedrigte Lymphozytenzahl, erhöhte(s) CRP, Troponin I, D-Dimere sowie Interleukin-6 (55). Häufigste Veränderung des Blutbildes ist eine Lymphopenie, die bei bis zu 83 % der Patienten bei Krankenhausaufnahme vorliegt, bei einem Drittel der Patienten einhergehend mit einer Leukopenie (56). Erhöhte D-Dimer-Werte finden sich bei 43 % - 60 % der Patienten und sind, genau wie erhöhte Ferritinwerte, assoziiert mit einer schlechteren Prognose (57-59).

# 3.4. Bildgebung

# EMPFEHLUNG 11 (EK, bestätigt 09/2021):

Eine CT des Thorax sollte bei COVID-19 Patienten bei differentialdiagnostischen Unsicherheiten, u.a. Verdacht auf eine Lungenembolie, durchgeführt werden. 1

Im konventionellen Röntgenbild zeigen sich bei intensivpflichtigen Patienten regelhaft bilaterale Infiltrate. In der CT finden sich bereits sehr früh im Laufe der Erkrankung bilaterale, subpleural imponierende Milchglastrübungen und eine Konsolidierung von Lungenabschnitten, Pleuraergüsse und Lymphadenopathie finden sich nur selten (60, 61). Bildmorphologisch kann bei Zunahme der Verdichtungen ein sogenanntes "Crazy paving-Muster" auftreten, welches an ein ungeordnetes Straßenpflaster erinnert. Die CT-Befunde sind allerdings nicht spezifisch für COVID-19, sondern können auch bei anderen viralen Pneumonien vorliegen. Eine CT ist sinnvoll wenn eine klinische Konsequenz (wie z.B. bei Lungenembolie) entsteht (62).

Der Stellenwert eines Screenings auf venöse Thromboembolien (VTE) ist noch nicht in größeren Studien untersucht worden. Metaanalysen zeigen allerdings eine über 3-fach erhöhte VTE-Rate bei COVID-19 durch ein VTE-Screening (63, 64). Aufgrund dieser deutlich erhöhten VTE-Neigung ist bei V.a. tiefe Beinvenenthrombose bei entsprechenden klinischen Auffälligkeiten oder Laborbefunden (z.B. unerklärter Anstieg der D-Dimere) insbesondere in Patientengruppen mit zusätzlichen Risikofaktoren (z.B. Adipositas) niederschwellig auch die Indikation zur Kompressionsultraschalluntersuchung zu prüfen (63, 64).

# 4. Unterbringung/Hygienemaßnahmen

Durch das korrekte Tragen von mehrlagigem medizinischem Mund-Nasen-Schutz (MNS) kann das Übertragungsrisiko auf Patienten und anderes medizinisches Personal im Krankenhaus bei einem Kontakt von <1,5 m reduziert werden. Daher sollte das Personal grundsätzlich bei allen Kontakten zu Patientinnen und Patienten einen MNS tragen. Es wird empfohlen, in der Versorgung tätiges Personal, in Abhängigkeit vom jeweiligen Testkonzept der Gesundheitseinrichtung regelmäßig zu testen (65).

Die strikte räumliche Trennung von SARS-CoV-2-Infizierten und anderen Patienten sollte im stationären Sektor durchgeführt werden. Dies in drei nach Möglichkeit räumlich und personell voneinander getrennten Bereichen:

- COVID-Bereich (alle Patienten SARS-CoV-2 PCR positiv)
- Verdachtsfall-Bereich (www.rki.de/covid-19-flussschema)
- Nicht-COVID-Bereich (alle Patienten SARS-CoV-2 PCR negativ und asymptomatisch)

Wenn möglich, sollte eine getrennte Isolierung/Kohortierung von Patientinnen und Patienten mit Nachweis einer besorgniserregende SARS-CoV-2-Variante (variants of concern, VOC) stattfinden, dies insbesondere bei den Varianten B1.351 und P1. Sofern vorhanden, sollten raumlufttechnische Anlagen nicht abgestellt werden. Es sollte eine regelmäßige Fensterlüftung

erfolgen, die eine wesentliche protektive Maßnahme zur aerosolbedingten Übertragung darstellt. Dabei sollte eine Luftzirkulation zwischen verschiedenen Räumen vermieden werden.

Das medizinische Personal sollte soweit möglich diesen Bereichen entsprechend zugewiesen werden. Wenigstens innerhalb einer Schicht sollte ärztliches und pflegerisches Personal nicht zwischen den Bereichen wechseln. Es sollte möglichst immer in festen Teams gearbeitet werden, damit im Falle einer neu aufgetretenen Infektion beim Personal möglichst wenige Kontaktpersonen unter dem Personal vorhanden sind. Die Unterbringung von COVID-19 Patienten und dringenden Verdachtsfällen erfolgt vorzugsweise einzeln in einem Isolierzimmer, idealerweise mit Schleuse/Vorraum. Im Falle einer Epidemie/Pandemie sollte eine Kohorten-Isolation angestrebt werden. Die Anzahl besuchender Angehöriger sollte reduziert und Besucher auf den engsten Personenkreis von Angehörigen eingegrenzt werden Alternativ sollte der Einsatz von technischen Kommunikationsmöglichkeiten (z.B. Videotelefonie via WhatsApp, MS-Teams, Skype) den Patienten und Angehörigen angeboten werden. Bei Bedarf ist den Patienten hierfür Hilfestellung zu geben. Der Personaleinsatz sollte bedarfsgerecht sein. Bei der Betreuung der Patienten ist unbedingt auf eine konsequente Umsetzung der Basishygiene (einschließlich Händehygiene) sowie auf die korrekte Verwendung der persönlichen Schutzausrüstung (PSA) zu achten. Laut Empfehlungen des RKI besteht die persönliche Schutzausrüstung aus Schutzkittel, Einweghandschuhen, dicht anliegender Atemschutzmaske (FFP2 bzw. FFP3, z.B. bei Intubation, Bronchoskopie oder anderen Tätigkeiten, bei denen Aerosole entstehen können) und Schutzbrille. Wichtig ist die korrekte Verwendung der persönlichen Schutzausrüstung, dies beinhaltet das kontrollierte Anlegen (insbesondere Dichtsitz der Maske) und das korrekte Ablegen (mit mehrfachen Händedesinfektionen), die Mitarbeiter sollten diesbezüglich geschult sein.

Konkrete Empfehlungen zu den notwendigen Hygienemaßnahmen (räumliche Unterbringung, Personalschutzmaßnahmen, Desinfektion, Reinigung, Abfallentsorgung, Krankentransport und Besucherregelungen) finden sich auf der Homepage des RKI (66). Die Festlegung von Maßnahmenbündeln sollte für jede medizinische Einrichtung lageangepasst durch ein Expertengremium erfolgen.

Eine Entisolierung von stationären Patienten nach COVID-19 Erkrankung kann bei folgenden Konstellationen erfolgen (67):

- 1) Patienten mit schwerem COVID-19-Verlauf (mit Sauerstoffbedürftigkeit)
- Mindestens 48 Stunden Symptomfreiheit (bzw. nachhaltige Besserung der akuten COVID-19-Symptomatik gemäß ärztlicher Beurteilung)

**PLUS** 

• Frühestens 14 Tage nach Symptombeginn

# **PLUS**

- PCR-Untersuchung
- negatives Ergebnis oder alternativ: positives PCR-Ergebnis nur unterhalb eines definierten Schwellenwertes, der eine Aussage über die Anzuchtwahrscheinlichkeit erlaubt (quantitative Bezugsprobe Zellkulturüberstand < 1.000.000 (10<sup>6</sup>) Kopien/ml).
- insbesondere bei kritisch Erkrankten (Aufenthalt auf der Intensivstation/Beatmung): 2 konsekutive Untersuchungen im Abstand von mind. 24 Stunden aus jeweils 2 zeitgleich durchgeführten Probenahmen (z. B. oberer Respirationstrakt plus Trachealsekret, sofern zugänglich).
- 2) Patienten mit leichtem COVID-19-Verlauf (ohne Sauerstoffbedürftigkeit)
- Mindestens 48 Stunden Symptomfreiheit (bzw. nachhaltige Besserung der akuten COVID-19-Symptomatik gemäß ärztlicher Beurteilung)

**PLUS** 

• Frühestens 14 Tage nach Symptombeginn

**PLUS** 

- Antigentest
- 3) Personen mit asymptomatischer SARS-CoV-2-Infektion
- Frühestens 14 Tage nach Erstnachweis des Erregers

**PLUS** 

Antigentest

Eine zeitlich verlängerte Ausscheidung von vermehrungsfähigem Virus kann bei Patienten mit angeborenen oder erworbenen Immundefekten oder unter immunsupprimierender Therapie bestehen. Hier muss eine Einzelfallbeurteilung erfolgen, ggf. mit Hilfe einer Virusanzucht. Aufgrund neuer Erkenntnisse kann es zu Veränderungen dieser Empfehlungen kommen, daher sollte immer auf der Seite des RKI die aktuelle gültige Version (www.rki.de/covid-19-entlassungskriterien) eingesehen werden.

- 5. Maßnahmen bei akuter hypoxämischer respiratorischer Insuffizienz
- 5.1 Sauerstoffgabe, High-Flow-Sauerstofftherapie, nichtinvasive Beatmung, Bauchlagerung

# EMPFEHLUNG 12 (EK, bestätigt und ergänzt 09/2021):

Ziel bei akuter hypoxämischer respiratorischer Insuffizienz bei COVID-19 ist eine adäquate Oxygenierung sicherzustellen. Es sollte eine SpO2 ≥ 92 % (bei COPD-Patienten > 88 %) erreicht werden. Î

# EMPFEHLUNG 13 (EK, bestätigt 09/2021):

Wir schlagen vor, bei Patienten mit COVID-19 und hypoxämischer respiratorischer Insuffizienz ( $PaO_2/FiO_2 = 100-300 \text{ mmHg}$ ) unter kontinuierlichem Monitoring und ständiger Intubationsbereitschaft einen Therapieversuch mit High-Flow-Sauerstofftherapie (HFNC) oder CPAP/nichtinvasiver Beatmung durchzuführen.  $\hat{I}$ 

Empfehlung 14	Evidenzbasierte Empfehlung, neu 09/2021	
Empfehlungsgrad:	Bei Patienten unter High-Flow-Sauerstofftherapie	
B↑	und CPAP/NIV sollte zusätzlich eine Bauchlagerung	
	durchgeführt werden.	
Qualität der Evidenz:	<u>Literatur:</u>	
Mortalität: niedrig ⊕⊕⊖⊖ Klinische Verschlechterung (kombiniert: Progress zu Intubation oder Tod): moderat ⊕⊕⊕⊖	Ehrmann S et al. Awake prone positioning for COVID-19 acute hypoxae respiratory failure: a randomised, controlled, multinational, open-label meta-trial. The Lancet. Respiratory medicine. 2021. doi:10.1016/s2213-2600  Rosén J et al. Awake prone positioning in patients with hypoxemic respiratory failure due to COVID-19: the PROFLO multicenter randomize clinical trial. Critical care (London, England). 2021;25(1):209. doi:10.1186/s13054-021-03602-9	,
	Starker Konsens	

Therapeutisch stehen bei Vorliegen einer Hypoxämie bzw. einer respiratorischen Insuffizienz zunächst die Gabe von Sauerstoff über Nasensonde, Venturi-Maske, und High-Flow-Sauerstofftherapie (HFNC) im Vordergrund (Abbildung 1) (68-70). Die High-Flow-Sauerstofftherapie wird bei akuter hypoxämischer respiratorischer Insuffizienz häufig eingesetzt und kann im Vergleich zur konventionellen Sauerstofftherapie die Notwendigkeit einer Intubation reduzieren, ohne die Sterblichkeit signifikant zu beeinflussen (71). Bei progredienter Verschlechterung des Gasaustausches und vermehrtem Sauerstoffbedarf ist die Indikation zur CPAP-Therapie oder nichtinvasiven Beatmung (NIV) bzw. invasiven Beatmung

zu überprüfen (72, 73). Da es bei diesen Patienten zu einer raschen Verschlechterung kommen kann, ist ein kontinuierliches Monitoring unter ständiger Intubationsbereitschaft zu gewährleisten. HFNC und NIV sind bei akuter hypoxämischer Insuffizienz auf der Intensivstation durchzuführen.

In verschiedenen retrospektiven Kohortenstudien wurde eine ergänzende Bauchlagerung bei wachen nicht invasiv beatmeten oder mit HFNC therapierten Patienten für wenige Stunden beschrieben, die sich allerdings nicht für alle Patienten unter NIV oder HFNC als tolerabel oder durchführbar erwies (74-76). Oftmals fand sich darunter eine Verbesserung der Oxygenierung, andererseits wurden auch Intubationsverzögerungen beschrieben. Eine prospektive Studie (durchgeführt zwischen 04/2020-01/2021) konnte eine Reduktion der Intubationshäufigkeit aufzeigen (77), was sich in einer weiteren kleineren prospektiven Studie (78) bestätigte. Wenngleich die Mortalität zwar nicht reduziert wurde, so zeigt sich in beiden Studien, dass es neben Reduktion der Intubationsrate der unter Bauchlage keiner Prognoseverschlechterung kommt.

Empfehlung 15	Evidenzbasierte Empfehlung, bestätigt 09/2021
Empfehlungsgrad:	Wir schlagen vor, bei Patienten mit COVID-19 und einer
	schwereren Hypoxämie (PaO₂/FiO₂ < 150 mmHg) und
B↑	Atemfrequenzen > 30/min die Intubation und invasive
	Beatmung zu erwägen, bei einem PaO₂/FiO₂ von < 100
	mmHg sollten im Regelfall eine Intubation und invasive
	Beatmung erfolgen.
Qualität der Evidenz:	<u>Literatur:</u>
Mortalität: sehr niedrig ⊕⊖⊖ ⊝	DGAI. S3-Leitlinie Invasive Beatmung und Einsatz extrakorporaler Verfahren bei akuter respiratorischer Insuffizienz. 2017. Empfehlung 1
	DGP. S3-Leitlinie Nicht-invasive Beatmung als Therapie der akuten respiratorischen Insuffizienz. 2015. Empfehlung 14 und 16
	COVID-19 spezifische Evidenz aus systematischer Recherche: Schünemann HJ et al. Ventilation Techniques and Risk for Transmission of Coronavirus Disease, Including COVID-19: A Living Systematic Review of Multiple Streams of Evidence. Ann Intern Med. 2020;173(3):204-216. Thomas R et al. Update Alert 2: Ventilation Techniques and Risk for Transmission of Coronavirus Disease, Including COVID-19. Ann Intern Med. 2020 Dec 1;173(11):W152-W153 Grieco DL et al. Effect of Helmet Noninvasive Ventilation vs High-Flow Nasal Oxygen on Days Free of Respiratory Support in Patients With COVID-19 and Moderate to Severe Hypoxemic Respiratory Failure: The HENIVOT Randomized Clinical Trial. Jama. 2021;325(17):1731-43. doi:10.1001/jama.2021.4682 Ehrmann S et al. Awake prone positioning for COVID-19 acute hypoxaemic respiratory failure: a randomised, controlled, multinational, open-label meta-trial. The Lancet. Respiratory medicine. 2021. doi:10.1016/s2213-2600
	weitere berücksichtigte Evidenz: siehe Hintergrundtext:

Starker Konsens

# Darlegung der Evidenzgrundlage

Bei COVID-19 Patienten mit schwerer respiratorischer Insuffizienz sind bislang die für eine Non-COVID-Situation gültigen Empfehlungen angewendet worden, wonach bei Patienten mit schwerer Form der ambulant erworbenen Pneumonie unter Beachtung der Kontraindikationen und Abbruchkriterien und bei mildem ARDS (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> = 201-300 mmHg) ein Therapieversuch mit NIV erwogen werden kann (73). Die Empfehlung zur Intubation beruht in erster Linie auf der S3 Leitlinienempfehlung zur invasiven Beatmung (70), Patienten mit schwerem ARDS (PaO₂/FiO₂ ≤ 100 mmHg) primär invasiv zu beatmen. Es zeigt sich bei COVID-19 im Hinblick auf die in praxi erfolgten therapeutischen Entscheidungen eine extreme Heterogenität, sowohl was HFNC, CPAP oder NIV mit nachfolgender Indikation zur Intubation betrifft, als auch die durch diese Maßnahmen erzielten Ergebnisse. Die bisher publizierten Studien müssen dabei auch immer im Zusammenhang mit begrenzten Therapieressourcen und primär festgelegten Therapiebegrenzungen interpretiert werden. Daten aus RCTs zu Vorteilen bzw. Risiken einer invasiven Beatmung vs. einer möglichst ausgedehnten NIV-Therapie bei COVID-19 Patienten fehlen bisher. Bisher publizierte kleinere Kohortenstudien wiesen in Bezug auf die berichteten Endpunkte ein hohes Risiko für Bias auf. Außerdem muss die Evidenz als indirekt bewertet werden, weil keine RCTs mit definierter Interventions- und Kontrollgruppe eingeschlossen werden konnten, sondern bei klinischer Verschlechterung von einem hohen Cross-over vom NIV- in den IMV-Arm ausgegangen werden muss. Aus der systematischen Recherche wurden für diese Leitlinie retrospektive Studien aus dem Review von Schünemann et al., sowie den nachfolgenden Updates einbezogen, deren Aussagesicherheit zum Vergleich NIV - Invasive Beatmung sehr schwach ist (79, 80). Zusätzlich haben die Autoren neuere und größere Fallserien berücksichtigt (81-90) die allerdings die Aussagesicherheit der Evidenz nicht ändern, jedoch die Vergrößerung des Erfahrungswissens deutlich machen.

Das Therapieversagen unter nicht-invasiver Behandlungsstrategie bei COVID-19 schwankt erheblich. Für HFNC werden Versagerquoten von 32.2 % (81) und 35.6 % (91) berichtet. Für CPAP/NIV liegen sie zwischen 27.9 % (82) und 61.5 % (83); speziell für die CPAP-Therapie mit Helm werden 44.6 % berichtet (84). Die Letalitätsraten unter HFNC werden mit etwa 15 % angegeben (81, 92), wobei hierbei der Stellenwert von HFNC im Rahmen der Therapiealgorithmen und das oft retrospektive Studiendesign zu berücksichtigen ist (91, 93). Ehrmann et al. sahen in einer großen prospektiven Studie mit 1121 Patienten bei Bauchlage weniger Therapieversagen (kombinierter Endpunkt aus Intubation und Tod) verglichen mit einer Standardbehandlung (relative risk 0·86 [95% CI 0·75–0·98]). Das geringere Therapieversagen resultiert aus einer signifikanten Reduktion der Intubationsraten [(HR) 0·75

(0·62–0·91)], ohne dass es zu einer Reduktion der Mortalität [HR 0·87 (0·68–1·11)] innerhalb von 28 Tagen kam (77). Auch die KH-Verweildauer und die Beatmungsdauer der invasiv beatmeten Patienten waren nicht signifikant unterschiedlich. Rosen et al. konnten in einer ebenfalls kleineren prospektiven Studie keine Vorteile im Hinblick auf Intubation und Mortalität feststellen (78). Diese Beobachtungen bestätigen sich in einer Metaanalyse von insgesamt 46 publizierten und 4 unpublizierten, allerdings alleinigen Observationsstudien, in die 2994 Patienten eingeschlossen wurden, von denen 921 Patienten mit HFNC oder CPAP/NIV im Gegensatz zu 870 Patienten mit Standardtherapie zusätzlich in Bauchlage gebracht wurden (94). Danach wurde die Bauchlage gut toleriert, hatte aber keinen Einfluss auf die Intubationsrate und führte – trotz eines gewissen Trends – dennoch zu keiner signifikanten Reduktion der Mortalität.

In einer prospektiv-randomisierten Studie zum Vergleich von HFNC und Helm-NIV waren die Intubationsrate und Dauer der invasiven Beatmung unter Helm-NIV signifikant niedriger, allerdings ergab sich kein signifikanter Unterschied bezüglich der beatmungsfreien Tage innerhalb von 28 Tagen und der Krankenhaus-Mortalität von 25 % für HFNC und 24% für Helm-NIV (95). In einer allerdings retrospektiven matched-pairs Analyse von Patienten, die im Rahmen des prospektiven RISC-19-ICU registry mit HFNC, NIV und/oder invasiver Beatmung behandelt wurden, fanden Wendel Garcia et al. – verglichen mit HFNC und invasiver Beatmung sogar höhere Mortalitätsraten für die NIV (96). Dies galt sowohl für die initiale, aber auch die im Rahmen einer Therapieeskalation erfolgte Anwendung.

Wie beim klassischen ARDS ist die Letalität des CPAP/NIV-Versagens hoch, kann bis zu 50 % betragen und ist abhängig von der Schwere der Oxygenierungsstörung (10, 85). Auch hohe Tidalvolumen (> 9,5 ml/kg KG) in den ersten vier Behandlungsstunden sind prädiktiv für ein NIV-Versagen (92). Einflussfaktoren für ein schlechteres Outcome sind zusätzlich Alter, BMI, Niereninsuffizienz, Hypertonus, eine hämodynamische Instabilität und ein erhöhter APACHE-II-Score, sowie eine verlängerte Zeitspanne von nicht-invasiven Verfahren bis zur Intubation.

#### Begründung des Empfehlungsgrades

Exemplarisch wichtigster Vorteil von NIV und HFNC ist aus Patientensicht sicher die Vermeidung der Intubation und einer dazu notwendigen tieferen Sedierung, sowie der Erhalt eines höheren Maßes an Wachheit, Bewusstsein und Kontaktfähigkeit. Wichtigstes Risiko liegt in der mit einem Therapieversagen assoziierten erhöhten Sterblichkeit bei Patienten mit schwerer Oxygenierungsstörung. Neben der Schwere des aktuellen Krankheitsbildes ist das Ausmaß der Oxygenierungsstörung ein wichtiger Prädiktor für das NIV-Versagen; als kritische Grenze für eine erhöhte Letalität wird in den Leitlinien zur schweren hypoxischen respiratorischen Insuffzienz allgemein ein PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub><150 mmHg beschrieben (97). Die aus mehreren nationalen Registern bzw. Studien zusammengetragenen PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>-Werte bei

Intubation von COVID-19-Patienten schwankten jedoch zwischen 83 und 220 mmHg (85, 86, 98). Unter Berücksichtigung der für die jeweiligen Studien angegebenen medianen Werte und der Größe der Kollektive ergibt sich unter Berücksichtigung von 8254 Patienten aus diesen Studien ein mittlerer PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> von 125 mmHg bei Intubation. Wie die mitunter deutlich unter einem PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> von 150 mmHg und z.T. sogar unter 100 mmHg liegenden Werte zeigen, bei denen nicht-invasive Verfahren noch fortgesetzt wurden und/oder erst Intubationen erfolgten (81, 85, 86, 98), kann ein PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>-Schwellenwert, bei dem intubiert werden sollte, nur einen Richtwert darstellen. Er kann lediglich dazu dienen, bei Vorliegen eines derartigen Index engmaschig die Dynamik des Krankheitsverlaufs und insbesondere die klinischen Stabilitätskriterien im Blick zu behalten und diese neben Komorbiditäten bei der Entscheidungsfindung zu berücksichtigen. In zwei aktuellen Studien war eine Leitlinien- und Evidenz-basierte Vorgehensweise vorteilhaft assoziiert mit dem Patientenoutcome (geringere Intubationsraten, Ventilator-freie Tage und höheres Überleben) (87, 88). Dies beinhaltete eine an die Krankheitsschwere (v.a. Schwere der Gasaustauschstörung) angepasste, stufenweise Therapie mit HFNC, NIV und invasiver Beatmung von COVID-Patienten mit respiratorischer Insuffizienz. Aus Behandlersicht sind unter COVID-Bedingungen NIV und invasive Beatmung mit erheblichem Aufwand verbunden. Erhöhte Arbeitsbelastung und Mangel an adäguat insbesondere auch bezüglich NIV – ausgebildetem Personal wie auch Equipment können ein limitierender Faktor bei der jeweiligen Anwendung von Ventilationsverfahren sein (99).

Zusammenfassend ist eine frühe Intubation bei COVID-19 und respiratorischer Insuffizienz nicht indiziert. Andererseits ist eine Therapie mit HFNC/NIV bei schwerer, progredienter Oxygenierungsstörung mit einem hohen Atemstress, nicht zu empfehlen. Die nicht-invasive Behandlungsstrategie stellt zwar eine erste Behandlungsoption dar. Es muss jedoch davon ausgegangen werden, dass auch bei COVID-19 eine kritische Verzögerung der Intubation bei Nichtansprechen oder Versagen einer High-flow/CPAP/NIV-Therapie die Prognose verschlechtert (70). Deshalb sollte eine notfallmäßige Intubation auch aufgrund des dann erhöhten Übertragungsrisikos unbedingt vermieden werden. In die Entscheidung zur Intubation müssen neben einer kritischen Störung der Oxygenierung und dem respiratorischen Stress (Atemarbeit) auch weitere klinische Faktoren einfließen. Dies betrifft insbesondere neben dem Alter auch Komorbiditäten und begleitende bzw. sich entwickelnde Organfunktionsstörungen, wie in einer Studie von Liu et al. (100) bestätigt werden konnte. Auf Grundlage der vorliegenden Studien und in Anlehnung an die Empfehlung der S3-Leitlinien Nicht-invasive Beatmung (73) und Invasive Beatmung (70) wurden so die obigen Empfehlungen formuliert. Zudem wurde aufgrund neuer prospektiver Daten aus RCTs zur Behandlung von COVID-19 Patienten mit akuter respiratorischer Insuffizienz, welche vorteilhafte Effekte einer zusätzlichen Bauchlagerung bereits während der Phase

nichtinvasiver Beatmung bzw. HFNC zeigen, eine schwache Empfehlung für die Wach-Bauchlagerung ausgesprochen. Erste Hinweise aus prospektiven Studiendaten (HENIVOT-Trial) zum Vergleich von NIV und HFNC in der Therapie von COVID-19 assoziiertem akutem respiratorischen Versagen, veranlassen die Leitliniengruppe eine Präferenz zugunsten von NIV gegenüber HFNC in der Therapie einer progredienten respiratorischen Insuffizienz bei COVID-19 Patienten, die bisher nur Low-Flow-Sauerstofftherapie erhielten, auszusprechen (95).

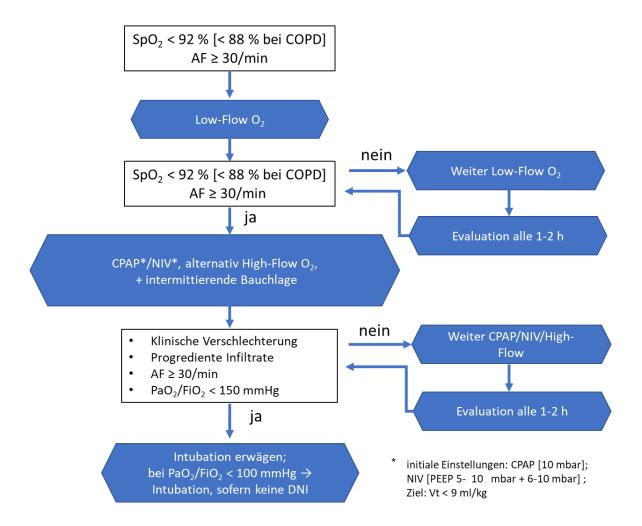


Abbildung 1: Mögliche apparative Therapieeskalation bei akuter respiratorischer Insuffizienz infolge COVID-19. Adaptiert nach (69) (AF = Atemfrequenz,  $O_2$  = Sauerstofftherapie, CPAP = Continuous Positive Airway Pressure, NIV = Nichtinvasive Beatmung, DNI = Do not intubate).

#### 5.1.1. Aerosolbildung

Sowohl bei Anwendung der High-Flow-Sauerstofftherapie als auch der NIV besteht – in Abhängigkeit von den applizierten Beatmungsdrücken bzw. zunehmenden Flow-Werten –

eine vermehrte Aerosolbildung, die bei COVID-19-Infektion ein potenzielles Risiko für eine Viruskontamination darstellt (101, 102). In einer italienischen retrospektiven Untersuchung von 670 COVID-19 Patienten, die entweder mit HFNC, CPAP oder NIV behandelt wurden, betrug die Infektionsrate beim medizinischen Personal 11,4 % (93).

Jede Ausatmung erzeugt Aerosole, die abgegebene Menge korreliert dabei mit der Atemzugtiefe (103). Eine vermehrte Abgabe infektiöser Partikel konnte bisher nur bei Patienten unter NIV mit Leckagesystem und erhöhter Sekretlast nachgewiesen werden (104). Studien zur Charakterisierung der Exspirationswolke unter NIV und HFNC zeigen keine vermehrten Luftströme jenseits von einem Meter Abstand zum Gesicht des Patienten (105-107).

Absolut notwendig ist allerdings, wie bei allen patientennahen Arbeiten, die korrekte Verwendung der persönlichen Schutzausrüstung beim Personal (insbesondere korrekter Dichtsitz der FFP2-Maske) (62). Ein adäquater Sitz der nasalen High-Flow-Brille bzw. der NIV-Maske beim Patienten ist wichtig, um die Aerosolbildung zu reduzieren (105). Bei der High-Flow-Sauerstofftherapie sollten die Patienten einen Mund-Nasen-Schutz über der Kanüle tragen (108). In Simulationsmodellen reduziert das die Exspirationswolke (109), ohne dass hierdurch die Effektivität der High-Flow-Sauerstofftherapie kompromittiert wird (110). Auch liegen bisher keine klinischen Untersuchungen vor, ob damit eine Reduktion der Infektiosität zu erreichen ist.

Bei Durchführung der NIV müssen aber Leckagen auf ein Minimum reduziert werden. Deshalb sollten bei COVID-19 Nasen-Mund-Masken, Vollgesichtsmasken oder Beatmungshelme zum Einsatz kommen. Zudem müssen Leckage-freie Masken (non-vented Masken) Verwendung finden. Die bei COVID-19 eingesetzten Beatmungsgeräte sollten bevorzugt mit Doppelschlauchsystemen betrieben werden, um das Risiko der Umgebungskontamination zu vermeiden. Bei der Verwendung von Einschlauchsystemen soll zwischen dem Interface und der intendierten Leckage (whisper-swivel) bzw. dem Ausatemventil ein virendichter Filter eingesetzt werden (69). Hierdurch ist tendenziell die Aerosolabgabe verglichen mit der Spontanatmung sogar zu reduzieren (104).

#### 5.2. Prozeduren an den Atemwegen

Prozeduren an den Atemwegen (Intubation, Bronchoskopie, offenes Absaugen, manuelle Beatmung, Tracheotomie) sind aufgrund der Aerosolbildung mit entsprechenden Schutzmaßnahmen (inkl. Schutzkittel, Einweghandschuhen, FFP2/FFP3-Maske und Schutzbrille) durchzuführen (Tabelle 2). Ergänzt werden kann dies um ein Schutzvisier (111-113).

#### 5.3. Intubation

# EMPFEHLUNG 16 (EK, bestätigt 09/2021):

Eine Instrumentierung der Atemwege bei COVID-19 soll ausschließlich mit vollständig angelegter persönlicher Schutzausrüstung erfolgen. 111

Insbesondere im Nahbereich kann das zusätzliche Tragen eines Schutzvisiers die direkte Kontamination des Gesichts durch Tröpfchen und Aerosole signifikant reduzieren.

# STATEMENT (EK, bestätigt 09/2021):

Für den in der indirekten Laryngoskopie Erfahrenen ist der Einsatz der Videolaryngoskopie bei COVID-19 eine Möglichkeit, mit einer größeren Distanz zu den Atemwegen der Patienten arbeiten zu können.

Endotracheale Intubationen sind bei Patienten mit V. a. bzw. nachgewiesener SARS-CoV-2-Infektion Hochrisiko-Interventionen (114). Diese Interventionen erfordern spezielle, kommunizierte und eingeübte Protokolle bezüglich Vorbereitung, Durchführung und Hygiene (115, 116). So weit wie möglich, soll die Intubation daher geplant und damit elektiv durchgeführt werden. Der Einsatz transparenter Folie oder einer "Box" zur Reduktion einer Aerosolausbreitung werden zurückhaltend diskutiert. Aus Einschränkung der Operativität resultiert eine prolongierte Intubation. Ebenso kam es bei Erwachsenen und Kindern zu einer signifikanten Zunahme eines "unerwartet schwierigen Atemwegs". Hinsichtlich der Verwendung erging seitens der FDA eine eindeutige Warnung, verbunden mit dem Hinweis, diese im Fall prozeduraler Hindernisse/Patientengefährdung unverzüglich zu entfernen (117-119). Unumstritten scheint der Schutz des Intubierenden gegenüber direkter Tröpfchen- und Aerosolexposition, bei Verwendung adäquat abdichtender Systeme und in Verbindung mit einer Absaugeinrichtung (120, 121). Partiell offene Systeme, die Entfernung der "Barrieren" sowie potenziell notwendige Manipulation (schwieriger Atemweg), Stress und mangelnde Übung, ermöglichen eine unkontrollierte Aerosolfreisetzung (122, 123). "Barrieren" ersetzen keinesfalls die adäquate Verwendung der persönlichen Schutzausrüstung und sollten, wenn überhaupt, nur additiv verwendet werden (124).

Die Intubation sollte – so möglich – durch einen in der endotrachealen Intubation erfahrenen Arzt durchgeführt werden, um die Anzahl der Intubationsversuche und die Instrumentationszeit zu minimieren (125), sowie eine Aggravierung der Hypoxämie zu verhindern. Es wird empfohlen, zur Erhöhung des Abstands zwischen Patient und Intubierendem ein Video-Laryngoskop zu benutzen, wenn dieses vorhanden ist und ausreichende Erfahrung mit der Methode besteht (126). Die Verwendung eines Führungsstabes bei der Intubation wird

ausdrücklich empfohlen und ist ein Muss bei der Videolaryngoskopie. Auf fiberoptische Wachintubationen sollte aufgrund der damit verbundenen Aerosolexposition nach Möglichkeit verzichtet werden. Dieses Verfahren kommt nur in Betracht, wenn keine andere Möglichkeit (schwieriger Atemweg) besteht. Dabei kann zur Reduktion der Umgebungskontamination durch ausgeatmete Luft der Patient weiterhin eine MNS-Maske (positioniert über dem Mund) tragen. Um eine Aerosolbildung bei Maskenbeatmung zu minimieren, sollte auf diese verzichtet und nach einer Präoxygenierung über eine bi-manuell fixierte, dicht sitzende Gesichtsmaske und bei einem PEEP (Positive Endexpiratory Pressure) von ≤ 5 cm H<sub>2</sub>O unter Spontanatmung eine Narkoseeinleitung als "rapid sequence induction" (RSI) durchgeführt werden. Zur Vermeidung weiterer Aerosolbildung wird bei Sistieren der Atmung nach Applikation des Muskelrelaxans kurz vor dem Zeitpunkt der Abnahme der Gesichtsmaske zur Intubation die weitere Sauerstoffzufuhr unterbrochen ("0" Frischgasflow). Sofort nach Intubation (und noch vor Anschluss an den Respirator) wird ein HME-Filter auf den endotrachealen Tubus aufgesetzt. Prinzipiell sollen bei der Beatmung qualitativ hochwertige Virenfilter mit einer Filtrationseffizienz von mindestens > 99,9 % eingesetzt werden (127). Diese Vorgaben erfüllen zahlreiche etablierte Produkte am Markt. Der Einsatz von mechanischen HEPA-Filtern hat theoretisch hinsichtlich der geringeren permeablen Partikelgröße Vorteile. Spezifische Tests oder Publikationen zum Einsatz von etablierten Beatmungs-Filtersystemen bei COVID-19 existieren allerdings nicht. Bei COVID-19 und invasiver Beatmung sollte ein geschlossenes Absaugsystem verwendet werden.

Bei einer erwarteten oder unerwarteten schwierigen Intubation sollte nach der S1-Leitlinie "Atemwegsmanagement" vorgegangen werden (128). Bei unmöglicher Intubation erfolgt als erste Rückfallebene der Einsatz eines supraglottischen Atemwegs (Larynxmaske). Führt diese nicht zur gewünschten Oxygenierung und liegt eine "cannot intubate, cannot oxygenate" (CICO) Situation vor, wird die unmittelbare Koniotomie empfohlen (129).

#### 5.4. Extubation

Idealerweise wird der Patient unter Vermeidung von Husten, Pressen und Blähmanövern extubiert. Die Verwendung eines geschlossenen Absaugsystems zur endotrachealen Absaugung unmittelbar vor der Extubation ist möglich. Zur Extubation verbleibt der HME-Filter auf dem Tubus und wird dann gemeinsam mit diesem entsorgt. Idealerweise gelingt nach der Extubation die Oxygenierung über Sauerstoffgesichtsmaske (Reservoir) (127, 130).

# 5.5. Invasive Beatmung und adjuvante Maßnahmen

# EMPFEHLUNG 17 (EK, bestätigt 09/2021):

Bei beatmeten Patienten mit COVID-19 und ARDS sollte das Tidalvolumen ≤ 6 ml/kg Standardkörpergewicht betragen, der endinspiratorische Atemwegsdruck ≤ 30 cm H₂O. ↑

In verschiedenen Leitartikeln und kleineren Fallserien wurde zu Beginn der COVID-19 Pandemie vermutet, dass das COVID-19 ARDS atypisch ist, da es sich, zumindest in einem Teil der Fälle, in der Frühphase durch eine höhere Compliance, reduzierte Rekrutierbarkeit sowie eine hohe Shunt-Fraktion vom "klassischen ARDS" unterschied (17, 131). In den zuletzt publizierten größeren Studien zeigte sich aber, dass es bei Patienten mit COVID-19 assoziiertem ARDS im späteren Verlauf im Vergleich zu sonstigen Ursachen des ARDS keine signifikanten Unterschiede im Hinblick auf Lungencompliance, Beatmungsdrücke und Driving-Pressure gibt (132-134). Aufgrund fehlender randomisierter Studien zur Beatmungstherapie bei COVID-19, leiten sich daher die Empfehlungen zur Beatmungstherapie von den zuletzt publizierten Leitlinien zur invasiven Beatmung bei akuter respiratorischer Insuffizienz ab (68, 70). Dies beinhaltet die Empfehlungen zum Tidalvolumen (≤ 6 ml/kg ideales Körpergewicht) und dem endinspiratorischen Atemwegsdruck (PEI) ≤ 30 cm H₂O).

# EMPFEHLUNG 18 (EK, bestätigt 09/2021):

Für die orientierende Einstellung des PEEP bei COVID-19 sollte die FiO₂/PEEP-Tabelle des ARDS-Networks berücksichtigt werden. Durch ein engmaschiges Monitoring kann der PEEP der individuellen Situation des Patienten angepasst werden. ↑

Hinsichtlich der Einstellung des positiven end-exspiratorischen Drucks (PEEP) erscheint für Patienten in der Frühphase (ohne klassische Konsolidierungen, hohe Compliance, erwartbar geringe Rekrutierbarkeit) die PEEP Einstellung entsprechend den Werten der LOW-FiO<sub>2</sub>/PEEP-Tabelle sinnvoll. Bei der klassischen bildmorphologischen Ausprägung eines ARDS mit reduzierter Compliance sollte die Einstellung eher nach der High FiO<sub>2</sub>/PEEP-Tabelle erfolgen (70, 98).

Bei ARDS und einem PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 150 mmHg soll konsequent eine Bauchlagerung durchgeführt werden, das Bauchlagerungsintervall beträgt dabei mind. 16 Stunden (70). Im Einzelfall können zur Überbrückung einer schweren Hypoxämie die Applikation von inhalativem NO, eine Muskelrelaxierung oder ein Rekrutierungsmanöver erwogen werden. Bei Patienten mit schwerem ARDS und therapierefraktärer Hypoxämie (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>-Quotient < 80 bzw. 60 mmHg) ist der Einsatz der veno-venösen ECMO eine therapeutische Option um den

Gasaustausch zu stabilisieren. Eine ECMO-Anlage ist allerdings nur in Erwägung zu ziehen, wenn alle sonstigen Therapiemaßnahmen ausgeschöpft sind, keine Kontraindikationen bestehen und der Patientenwille diesbezüglich evaluiert ist. In einer aktuellen französischen Studie lag die Sterblichkeit von mit veno-venöser ECMO behandelten COVID-19 Patienten nach 90 Tagen bei 54 % (135).

Das Management von Analgesie und Sedierung bei intensivmedizinisch behandelten Patienten sollte zielgerichtet erfolgen und an Hand validierter Messinstrumente überwacht werden (136). Das Sedierungsziel umfasst allenfalls eine leichte Sedierung, insbesondere mit Hinblick auf die Nebenwirkungen der Sedativa wie: Delir, Depression der Atmung, Hypotension und Immunsuppression. Tiefe Sedierung und Übersedierung sind auch bei COVID-19 Erkrankten ein Risikofaktor für ein schlechteres Outcome.

#### 5.6. Tracheotomie

Im Rahmen einer invasiven Beatmung kann die Tracheotomie das Weaning vom Respirator beschleunigen und somit Intensivkapazitäten schaffen (137, 138). Die Tracheotomie ermöglicht, wie bei anderen Patientengruppen auch, eine Reduktion bzw. einen Verzicht auf Sedativa und somit die mögliche Konversion in ein Spontanatmungsverfahren mit Reduktion des Risikos für die Entwicklung einer Critical-Illness-Myopathie oder -Polyneuropathie nach Langzeitbeatmung (139). Dennoch sollten bei Patienten mit verbesserten Organfunktionen, insbesondere bezogen auf die Lungenfunktion, die Kriterien zur Extubation überprüft und diese gegebenenfalls durchgeführt werden. Jedoch ist gerade bei COVID-19 bedingter Viruspneumonie die Gefahr eines Extubationsversagens hoch, dann notwendige Maßnahmen zur Vermeidung einer Re-Intubation gehen mit vermehrter Aerosolbildung einher (114). Die Entscheidung zur Tracheotomie bleibt trotz Vorliegen einiger Empfehlungen z.B. bei Traumapatienten eine Einzelfallentscheidung (140, 141) und sollte nach den Kriterien der Leitlinie "Invasive Beatmung" durchgeführt werden (70). Allgemeine Empfehlungen geben aufgrund der mit zunehmender Beatmungsdauer abnehmenden Viruslast bei COVID-19 an, eine Tracheotomie eher ab dem 14. oder sogar 21. Beatmungstag durchzuführen. Aktuell wird der Fokus aber vermehrt auf den klinischen Zustand des Patienten gelegt (142). Laryngeale Schäden/Dysfunktionen, eine Ventilator-assoziierte Atrophie der Atemhilfsmuskulatur und die Kommunikationsfähigkeit der Patienten sprechen eher für eine frühere Tracheotomie, durchaus auch vor dem 14. Beatmungstag, das Vorliegen eines Multiorganversagens eher für eine spätere Tracheotomie (137). Der Patient sollte vor der Tracheotomie respiratorisch so stabil sein, dass er notwendige Apnoephasen für die sichere Durchführung der Tracheotomie toleriert. Mögliche Verfahren sind die perkutane Dilatationstracheotomie, die chirurgisch plastische Tracheotomie oder Hybridverfahren. Für die perkutane Dilatationstracheotomie sprechen eine schnellere und unkomplizierte Durchführung durch das intensivmedizinische

Personal selbst ohne Einbindung operativen Personals und zumindest eine für Non-COVID-19 Patienten beschriebene geringere Rate an Wundinfektionen und Blutungen im Vergleich zum chirurgischen Verfahren (143). Für ein chirurgisches Verfahren sprechen ein gesicherter Atemweg auch bei akzidenteller Dislokation der Kanüle während Bauchlagerungen, der mögliche Verzicht auf eine Bronchoskopie mit zusätzlicher Aerosolbildung sowie das häufige Vorhandensein von Adipositas bei Covid-19 Patienten als relative Kontraindikation für ein dilatatives Verfahren. Analog zur Intubation sollte die Anzahl des vorhandenen Personals auf das Notwendigste beschränkt werden und erfahrenes Personal den Eingriff durchführen. Risikofaktoren seitens des Patienten, sowie seitens des Personals, sollten in jedem Fall bedacht werden und die lokalen Gegebenheiten und Expertisen mit in die Entscheidung zur Tracheotomie und dem jeweiligen Verfahren einfließen.

Es existieren zwar keine COVID-19 spezifischen Weaning-Konzepte, prinzipiell sollten aber auch nach Tracheotomie bei COVID-19 die strukturellen, personellen und apparativen Vorgaben entsprechend der Leitlinie "Prolongiertes Weaning" inklusive infektiologischer und hygienischer Aspekte bei COVID-19 Anwendung finden (138). Eine aktuelle Ergänzung zur Leitlinie "Prolongiertes Weaning" teilt COVID-19 Patienten entsprechend des Weaning-Potentials in drei Kategorien ein und vertieft die sich daraus ergebenden Aufgaben für die Weaning-Zentren (144).

# 6. Kreislaufstillstand und kardiopulmonale Reanimation

Ein Kreislaufstillstand ist eine nicht seltene Komplikation bei hospitalisierten Patienten mit COVID-19. Der initiale Rhythmus ist dabei meist eine elektromechanische Dissoziation oder eine Asystolie, die Überlebenswahrscheinlichkeit ist entsprechend niedrig (145-147). Da wahrscheinlich sowohl Thoraxkompressionen als auch das Atemwegsmanagement Aerosole freisetzen können, ist eine entsprechende persönliche Schutzausrüstung bei kardiopulmonaler Reanimation unabdingbar (148). Eine Defibrillation generiert wahrscheinlich kaum Aerosole. Bei der Feststellung des Kreislaufstillstandes wird empfohlen, nicht auf Atemzüge zu hören und nicht die eigene Wange in die Nähe des Gesichts des Patienten zu bringen. Wenn ein Defibrillator sofort verfügbar ist soll zunächst geprüft werden, ob ein defibrillierbarer Rhythmus vorliegt. In diesem Falle können bis zu drei Schocks in Folge abgegeben werden, bis weitere Helfer eine persönliche Schutzausrüstung angelegt haben. Wichtig ist die strikte Beschränkung der Anzahl der Mitarbeiter im Zimmer (148). Das Atemwegsmanagement soll immer durch die erfahrenste Person und letztlich mittels endotrachealer Intubation erfolgen. Bei der manuellen Beatmung ist die Zwei-Helfer-Methode empfehlenswert: Ein Helfer hält die Maske dicht mit beiden Händen, der andere übernimmt die Thoraxkompressionen und drückt im Intervall den Beatmungsbeutel. Auch bei supraglottischen Atemwegshilfen soll ein Kompressions-Ventilations-Verhältnis von 30:2 angewandt werden. Für manuelle und maschinelle Beatmung sollen Virenfilter eingesetzt werden. Bei längerer kardiopulmonaler Reanimation kann ein mechanisches Thoraxkompressionsgerät zum Einsatz kommen (148). Bei einem Kreislaufstillstand in Bauchlage sollen nicht intubierte Patienten auf den Rücken gedreht werden. Bei intubierten Patienten ist die kardiopulmonale Reanimation auch in Bauchlage möglich, gedrückt werden muss dann zwischen den Schulterblättern (148). Sollten der diastolische Druck dabei nicht mehr als 25 mmHg betragen oder andere Gründe dafür sprechen, den Patienten auf den Rücken zu drehen, soll dies erfolgen. In Bauchlage können Defi-Pads anterior-posterior oder bi-axillär angebracht werden. Verstorbene Patienten mit COVID-19 zeigen eine sehr hohe Inzidenz von tiefen Venenthrombosen und Lungenembolien. Bei Kreislaufstillstand ist daher - wie immer bei kardiopulmonaler Reanimation und Verdacht auf Lungenembolie – der Einsatz eines Thrombolytikums während der kardiopulmonalen Reanimation zu erwägen (149).

# 7. Thromboembolieprophylaxe / Antikoagulation

# 7.1. Thromboembolieprophylaxe

# EMPFEHLUNG 19A (EK, bestätigt 09/2021):

Hospitalisierte Patienten mit COVID-19 sollen in Abwesenheit von Kontraindikationen eine standardmäßige medikamentöse Thromboembolieprophylaxe mit niedermolekularem Heparin erhalten. Alternativ kann Fondaparinux zur Anwendung kommen. ↑↑↑

Thromboembolische Ereignisse sind eine häufige Komplikation bei COVID-19 und betreffen vorwiegend das venöse, jedoch auch das arterielle Gefäßsystem (150-152). Alle stationär behandelten Patienten sollen daher zur Prophylaxe einer venösen Thromboembolie (VTE) niedermolekulares Heparin (NMH) in einer für den Hochrisikobereich zugelassenen Dosierung erhalten, z. B. Enoxaparin 4.000 IE, Dalteparin 5.000 IE, Tinzaparin 4.500 IE, Certoparin 3.000 IE, Nadroparin (< 70kg KG 3.800 IE, > 70kg KG 5.700 IE). Alternativ, z.B. bei Heparinunverträglichkeit oder stattgehabter heparininduzierter Thrombozytopenie (HIT), ist die Gabe von Fondaparinux möglich. Die Empfehlung basiert auf der S3-Leitlinie Prophylaxe der venösen Thromboembolie (153). Der Nutzen einer medikamentösen VTE-Prophylaxe, vorzugsweise mit NMH, bei stationären Patienten mit akuten internistischen Erkrankungen und Bettlägerigkeit wurde in mehreren randomisierten Studien prospektiv untersucht. Bezüglich hospitalisierter Patienten mit COVID-19 liegen zwar keine spezifischen Studiendaten zur VTE-Prophylaxe vor; die bisher verfügbare Evidenz ist aber auf die Pandemiesituation übertragbar. Unter Berücksichtigung von Kontraindikationen reduziert die Thromboseprophylaxe mit NMH (oder alternativ mit Fondaparinux) hochwirksam das VTE-Risiko, ohne das Risiko für schwere Blutungen signifikant zu erhöhen.

Empfehlung 19B	Evidenzbasierte Empfehlung, neu 09/2021	
Empfehlungsgrad:	Bei hospitalisierten Patienten mit COVID-19 sollte keine	
В∜	halbtherapeutische Antikoagulation erfolgen.	
Qualität der Evidenz:	Literatur:	
Jegliches thrombotisches Ereignis	Sadeghipour et al. Intermediate-Dose versus Standard-Dose Prophylactic	
oder Tod innerhalb von 30 Tagen:	Anticoagulation in Patients with COVID-19 Admitted to the Intensive Care	
niedrig ⊕⊝ ⊝⊝	Unit: 90-Day Results from the INSPIRATION Randomized Trial. Thromb	
Erhöhtes Risiko für schwere	Haemost. 2021 Apr 17. doi: 10.1055/a-1485-2372.	
Blutung:	Perepu et al. Standard prophylactic versus intermediate dose enoxaparin	
niedrig ⊕⊝ ⊝⊝	in adults with severe COVID-19: A multi-center, open-label, randomized	
	controlled trial. J Thromb Haemost. 2021 Sep;19(9):2225-2234. doi:	
	10.1111/jth.15450.	
	Starker Konsens	

Beobachtungsstudien suggerierten, dass standarddosiertes NMH zur VTE-Prophylaxe nicht ausreichend wirksam ist. Aus diesem Grund wurde bisher unter Berücksichtigung von Blutungsrisiko und Nierenfunktion im Einzelfall eine intensivierte Antikoagulation, z.B. mit einer intermediären, halbtherapeutischen NMH-Dosis, erwogen. In einer systematischen Metaanalyse von vorwiegend retrospektiven Beobachtungsstudien war die VTE-Rate unter intermediär dosierter Prophylaxe numerisch, nicht jedoch statistisch signifikant niedriger als unter standarddosierter Prophylaxe (154).

#### Darlegung der Evidenzgrundlage

Die Evidenzgrundlage umfasst zwei RCTs (155-157) von denen 763 hospitalisierte Patienten in die Metaanalyse einbezogen werden konnten. In einer prospektiv randomisierten Studie an 600 Intensivpatienten zeigte die Antikoagulation mit NMH intermediärer (halbtherapeutischer) Dosis (Enoxaparin 1 mg/kg) gegenüber der NMH-Standardprophylaxe (Enoxaparin 40 mg) keine Vorteile bezüglich des kombinierten Wirksamkeitsendpunktes aus venöser oder arterieller Thromboembolie, Notwendigkeit einer ECMO-Therapie und 30-Tages-Mortalität (Ereignisrate 45,7 % vs. 44,1 %; OR 1,06; 95 %-KI 0,76-1,48; P=0,70) (155). Bei vergleichbarer VTE-Rate (3,3 % vs. 3,5 %) waren klinisch relevante Blutungen mit 6,2 % vs. 3,1 % numerisch, nicht jedoch statistisch signifikant häufiger unter der intensivierten Antikoagulation (OR 2,02; 95 %-KI 0,89-4,61; P=0,08). Auch die 90-Tages-Mortalität war nicht signifikant verändert (156). Eine weitere randomisierte prospektive Studie an 176 Patienten auf der Intensivstation oder mit Gerinnungsaktivierung zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen einer halbtherapeutischen und standarddosierten Prophylaxe bezüglich der Endpunkte 30-Tages-Mortalität, arterielle oder venöse Thromboembolien und schwere Blutungen (157). Ein klinischer Nutzen der halbtherapeutischen Antikoagulation bei wegen COVID-19 hospitalisierten Patienten mit überwiegend schwerer Erkrankung konnte im Evidenzprofil nicht gezeigt werden. Dagegen fand sich in der Gruppe mit intensivierter NMH-Prophylaxe ein numerisch häufigeres Auftreten von schweren Blutungen (24/1000 versus 16/1000), sodass potenziell schädliche Wirkungen zumindest nicht ausgeschlossen werden können (niedrige Qualität der Evidenz; siehe Evidenzreport).

Somit kann der routinemäßige Einsatz von halbtherapeutisch dosiertem NMH aktuell nicht empfohlen werden. Im begründeten Einzelfall, z.B. bei ausgeprägter Adipositas oder stattgehabter VTE, ist die empirisch intensivierte NMH-Prophylaxe unter sorgfältiger Abwägung des Risikos jedoch weiterhin eine vertretbare und im Klinikalltag häufig praktizierte Option.

# Begründung des Empfehlungsgrades

Auf der vorgenannten Grundlage spricht die Leitliniengruppe eine moderate Empfehlung gegen die Verwendung einer halbtherapeutischen NMH-Prophylaxe bei wegen COVID-19 hospitalisierten Patienten aus.

# 7.2. Therapeutische Antikoagulation zur Beeinflussung einer Krankheitsprogression

Da die Ausbildung von Mikrothromben in der pulmonalen Endstrombahn als charakteristischer Befund des COVID-19-assoziierten ARDS angesehen werden kann (22), wurde der Nutzen einer therapeutisch dosierten Antikoagulation mit dem Ziel, über eine Prävention von orthotopen Mikrothromben die Gesamtletalität und Notwendigkeit organunterstützender Maßnahmen (z.B. mechanische Beatmung) zu reduzieren, in retrospektiven und prospektiven Studien untersucht (158-162) Die vorliegenden RCTs untersuchten dabei verschiedene Patientenkollektive: hospitalisierte COVID-19 Patienten mit mechanischer Beatmung (160), gemischte hospitalisierte Patientenkollektive (25 % ohne Sauerstoff, 60 % Sauerstoff via Maske, 15 % High-Flow-Sauerstoff/Intubation/NIV) (162), überwiegend intensivpflichtige COVID-19 Patienten mit mindestens High-Flow-Sauerstoff (163) oder überwiegend nichtintensivpflichtige COVID-19 Patienten ohne High-Flow-Sauerstoff, Beatmung oder Vasopressoren/Inotropika (161).

# 7.2.1 Nichtintensivpflichtige Patienten

# EMPFEHLUNG 19C (EK, geändert 09/2021):

Bei hospitalisierten, nichtintensivpflichtigen Patienten mit COVID-19 und erhöhtem Risiko (z.B. D-Dimere ≥ 2 mg/l) kann bei niedrigem Blutungsrisiko eine therapeutische Antikoagulation, präferenziell mit NMH oder UFH, erwogen werden.

Die Frage einer prophylaktischen versus therapeutischen Antikoagulation mit NMH wurde von den ATTACC, ACTIV-4a, und REMAP-CAP-Studiengruppen untersucht, die Daten von 2219 hospitalisierten nichtintensivpflichtigen COVID-19 Patienten aus ihren randomisierten open label Studien, getrennt vom Pool der intensivpflichtigen COVID-19 Patienten, ausgewertet haben (161). Eine Antikoagulation in therapeutischer Dosis war mit einer absoluten Steigerung des Krankenhausüberlebens ohne Organunterstützung um 4 % bei Patienten verbunden, die bei Studieneinschluss keine Unterstützung auf der Intensivstation benötigten (definiert als High-Flow-Sauerstoff, NIV/CPAP, invasive Beatmung oder Anwendung von Vasopressoren/inotropen Medikamenten) im Vergleich zur üblichen Thromboembolieprophylaxe (hier erhielten allerdings 27 % eine Thromboembolieprophylaxe in intermediärer Dosis). Ein Behandlungsnutzen wurde sowohl bei Patienten mit niedrigen als auch bei Patienten mit hohen D-Dimer-Spiegeln beobachtet, obwohl der Behandlungseffekt bei Patienten mit höheren D-Dimer-Spiegeln größer war. Die ACTION-Studie untersuchte randomisiert 615 Patienten mit überwiegend mittelschwerer Erkrankung. Die Patienten erhielten entweder Rivaroxaban 20 mg einmal täglich (eine Dosis, die weder für die VTE-Prophylaxe noch für die Akuttherapie einer VTE zugelassen ist) oder NMH in prophylaktischer Dosis über mindestens 30 Tage (162). Bei instabilen Patienten in der Rivaroxaban-Gruppe war eine Vorbehandlung mit therapeutischem Heparin möglich. Hierbei zeigte sich, dass eine therapeutische Antikoagulation die Sterblichkeit oder die Dauer des Krankenhausaufenthaltes nicht verbesserte, jedoch das Risiko für klinisch relevante Blutungen von 2 % auf 8 % erhöhte.

In Abwesenheit einer gesicherten Indikation kann eine therapeutisch dosierte Antikoagulation aktuell nicht routinemäßig empfohlen werden. Diese kann jedoch im Einzelfall, präferenziell mit NMH oder UFH, erwogen werden, wenn Patienten ein erhöhtes Risiko und niedriges Blutungsrisiko aufweisen (z.B. D-Dimere ≥ 2 mg/l) oder eine zeitnahe bildgebende Diagnostik zur Abklärung einer Lungenarterienembolie oder tiefen Beinvenenthrombose (z.B. bei akuter Rechtsherzbelastung, unerklärter Verschlechterung des Gasaustausches und/oder rasch ansteigenden D-Dimeren) nicht zur Verfügung steht.

Wurde die Indikation zur therapeutischen Antikoagulation gestellt, ist bei deutlich eingeschränkter Nierenfunktion (eGFR < 30 ml/min) UFH gegenüber NMH zu bevorzugen. Im Falle eines Nichtansprechens der aPTT, oder bei pathologischer Verlängerung der PTT bei Koagulopathie, sollte das Monitoring einer UFH-Therapie zusätzlich über eine Bestimmung

der Anti-X-Aktivität erfolgen. Liegt aufgrund einer massiven Inflammation eine "UFH-Resistenz" vor, kann alternativ Argatroban zur Anwendung kommen (164, 165). Wegen des potenziell hohen Blutungsrisikos unter Argatroban sind eine kritische Indikationsstellung, eine adäquate Dosisanpassung bei kritisch kranken Patienten und ein sorgfältiges Monitoring zwingend erforderlich.

# 7.2.2 Intensivpflichtige Patienten

Empfehlung 20	Evidenzbasierte Empfehlung, neu 09/2021
Empfehlungsgrad:	Bei Intensivpatienten ohne spezifische Indikation (z.B.
	Lungenembolien) sollte eine therapeutische
B↓	Antikoagulation nicht erfolgen.
Qualität der Evidenz:	Literatur:
Thrombot. Ereignisse oder	Goligher EC et al. Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Critically III
Blutung: niedrig ⊕⊝⊝	Patients with Covid-19. N Engl J Med. 2021 Aug 26;385(9):777-789. doi:
Schwere Blutung: niedrig	10.1056/NEJMoa2103417.
⊕⊕⊝⊝	Lemos ACB, do Espírito Santo DA, Salvetti MC, et al. Therapeutic versus
	prophylactic anticoagulation for severe COVID-19: A randomized phase II
	clinical trial (HESACOVID). Thrombosis research. 2020;196:359-66.
	doi:10.1016/j.thromres.2020.09.026
	Lopes RD, et al.; ACTION Coalition COVID-19 Brazil IV Investigators.
	Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for patients admitted to
	hospital with COVID-19 and elevated D-dimer concentration (ACTION):
	an open-label, multicentre, randomised, controlled trial. Lancet. 2021 Jun
	12;397(10291):2253-2263. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01203-4.
	Starker Konsens

#### Darlegung der Evidenzgrundlage

Die Evidenzgrundlage bei Intensivpatienten umfasst zwei dahingehend auswertbare Studien mit parenteraler Antikoagulation mit insgesamt 1091 (163) und 20 Patienten (160). Für den am stärksten gewichteten Endpunkt, dem Auftreten eines thrombotischen Ereignisses oder Sterblichkeit bis zum Tag 28, weist die Effektschätzung basierend auf der REMAP-CAP-Studie ein relatives Risiko von 0,99 (95 % CI 0,86–1,14) auf, so dass bei Intensivpatienten eine therapeutische Antikoagulation keinen oder einen nur sehr geringen Effekt auf das klinisch relevante Outcome hat, auch wenn eine Vollantikoagulation thrombotische Ereignisse bei allen hospitalisierten Patientenkollektiven mit gleicher Tendenz reduziert (rel. Risiko 0,65; 95 % CI 0,49–0,85). Dagegen ist die Gefahr von schweren Blutungen nominell, jedoch nicht signifikant erhöht in der Subgruppe der intensivpflichtigen COVID-19 Patienten (rel. Risiko 1,63; 95 % CI 0,82–3,25). In der Metaanalyse mit Studien zu allen Patientenkollektiven zeigte sich ein signifikant erhöhtes Risiko für schwere Blutungen (rel. Risiko 1,94; 95 % CI 1,21–3,10).

Die ACTION-Studie (Rivaroxaban versus NMH-Prophylaxe) hat nur eine kleine Anzahl von Patienten mit schwerem COVID-19 Verlauf untersucht (51 versus 40 Patienten pro Gruppe) (162). Insgesamt zeigte diese Studie jedoch ähnliche Effekte wie die REMAP-CAP-Studie zu den intensivpflichtigen COVID-19 Patienten im Hinblick auf das Auftreten thrombotischer Ereignisse oder Sterblichkeit bis zum Tag 28 (rel. Risiko 1,03; 95 % CI 0,70–1,50) und schwerer Blutungen (rel. Risiko 2,45; 95 % CI 0,78–7,73).

# Begründung des Empfehlungsgrades

In der REMAP-CAP, ACTIV-4a, und ATTACC Studie führte eine Vollantikoagulation nicht zu einer Erhöhung des Krankenhausüberlebens ohne Organunterstützung im Vergleich zu einer standardmäßigen Thromboembolieprophylaxe (wobei 52 % in der Prophylaxegruppe eine intermediäre Dosis erhielten). In Anbetracht der sehr fraglichen positiven Effekte auf den klinischen Verlauf bei Intensivpatienten (kein signifikanter Unterschied beim Auftreten thromboembolischer Ereignisse oder Sterblichkeit) und Signal für vermehrte Blutungen sollte ohne eine spezifische Indikation (z.B. Lungenembolie) eine therapeutische Antikoagulation nicht erfolgen.

# 7.3. Komplexe Gerinnungsstörungen

Die Entwicklung einer disseminierten intravasalen Gerinnung (DIC) mit Hyperfibrinolyse oder Verbrauchskoagulopathie ist selten und allenfalls im fortgeschrittenen Krankheitsstadium zu beobachten. Zur Beschreibung der hämostaseologischen Laborveränderungen wurden unter Berücksichtigung der spezifischen Pathophysiologie die Begriffe COVID-19-assoziierte Koagulopathie (CAC) (166) und pulmonale intravaskuläre Koagulopathie (PIC) (166) eingeführt. Bei COVID-19 Patienten mit komplexer Koagulopathie ist ein Monitoring relevanter Laborparameter (Thrombozytenzahl, Quick/INR, Fibrinogen, D-Dimere, Antithrombin) sinnvoll.

# 8. Medikamentöse Therapie

# 8.1. Antiinfektive Therapie und allgemeine Therapieprinzipien

Bei Verdacht auf eine bakteriell bedingte ambulant erworbene Pneumonie, nosokomiale Pneumonie oder bakterielle Ko-Infektion mit extrapulmonalem Fokus soll leitliniengerechte Diagnostik und Einleitung einer empirischen Antibiotikatherapie frühzeitig initiiert werden (167-169). Grundsätzlich sollte bei Beginn der Behandlung auf der Intensivstation und bei einer Verschlechterung des Patienten im Verlauf, die Abnahme von mindestens zwei (sowohl aeroben als auch anaeroben) Blutkultur-Sets erfolgen (167). Neben den entsprechenden klinischen Zeichen kann ein erhöhter PCT-Wert auf eine bakterielle Superinfektion hinweisend sein (54). Das CRP hingegen eignet sich bei COVID-19 nicht gut zur Einschätzung einer bakteriellen Superinfektion, wohl aber zur Schwere des Verlaufs (170). Die Antibiotikatherapie soll wieder beendet werden, wenn sich der Verdacht auf eine bakterielle Ko-Infektion nicht bestätigt, beispielsweise bei fehlendem Erregernachweis, fehlendem laborchemischem Hinweis oder regredientem Fieber. Wenn der Verdacht auf eine bakterielle Infektion sich bestätigt, soll die Antibiotikatherapie spätestens nach 48-72h reevaluiert, an vorliegende mikrobiologische Befunde angepasst und möglichst deeskaliert werden. Die leitliniengerechte Pneumonie-Therapiedauer von 5-7 Tagen soll eingehalten werden. Eine prophylaktische Antibiotikagabe bei schon gesicherter Infektion mit SARS-CoV-2 wird nicht empfohlen, da bakterielle Ko-Infektionen selten sind (23).

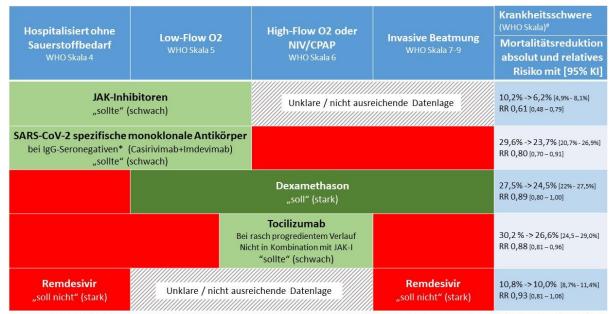
Das Auftreten einer COVID-19-assoziierten invasiven pulmonalen Aspergillose (CAPA) wird in Fallserien und Beobachtungsstudien mit sehr unterschiedlicher Prävalenz berichtet. Die tatsächliche Prävalenz ist aufgrund von uneinheitlichen Definitionen und diagnostischen Kriterien noch nicht klar. Bei kritisch kranken COVID-19 Patienten mit fortgeschrittener COVID-19-Erkrankung und mit klinischer Verschlechterung sollte eine CAPA in Betracht gezogen werden (171). Die diagnostische Aufarbeitung soll mittels Kombination von klinischen, radiologischen und mikrobiologischen Kriterien sowie Bestimmung von Biomarkern (z.B. Galactomannan, GM) entsprechend der Leitlinien erfolgen. Zu beachten ist, dass bei nichtneutropenen Patienten die Sensitivität der Biomarkerbestimmung im Serum/Plasma niedriger als in der BAL ist.

# 8.2. Einleitung und Zusammenfassung spezifische medikamentöse Therapie

Die nachfolgenden Beurteilungen sind aufgrund der raschen Generierung neuer Studienergebnisse als in beständiger Überarbeitung angesehen und müssen in kurzem Abstand re-evaluiert, überarbeitet oder ergänzt werden.

Für die medikamentöse Therapie hospitalisierter COVID-19 Patienten gibt es zwei Ansätze: antiviral und immunmodulatorisch. Im Folgenden sind Therapien aufgeführt, die in einem randomisiert-kontrollierten Studiendesign untersucht und peer-reviewed veröffentlicht worden

sind. Es wird darauf verwiesen, dass die Mehrheit der Arzneimittel (derzeit nur Remdesivir) trotz Empfehlung in der Leitlinie nicht zur Anwendung der Covid-19 Therapie zugelassen ist.



Sofern keine tagesaktuelle Bestimmung des Serostatus möglich ist, kann bei Patienten mit unvollständiger Immunisierung (eine Impfung, keine Impfung oder schwere Immunsuppression) innerhalb von 72 Stunden, maximal bis 7Tage nach Symptombeginn, eine Therapie mit zugelassenen oder durch die EMA genehmigten Antikörperpräparaten erfolgen. (Expertenkonsens)
 WHO clinical progression scale (Lancet Infect Dis 2020. doi: 10.1016/ 51473-3099(20)30483-7)

Abbildung 2: Übersicht der Empfehlungen der medikamentösen Therapie bei COVID-19, abhängig von der Krankheitsschwere.

In der Frühphase der COVID-19-Erkrankung, in der Patienten noch keine humorale Immunantwort entwickelt haben, können SARS-CoV-2 neutralisierende MABs einen positiven Einfluss auf den Krankheitsverlauf haben. Für JAK-Inhibitoren wie Baricitinib, Tofacitinib und Ruxolitinib gibt es inzwischen ausreichend Evidenz für einen Überlebensvorteil, wenn diese bei hospitalisierten Patienten ohne Sauerstoffbedarf oder mit maximal Low-Flow-Sauerstoff (WHO Skala 4-5) eingesetzt werden. Alle Patienten mit Low-Flow-Sauerstoff-Bedarf oder schwerem Erkrankungsverlauf sollen zudem Dexamethason erhalten (WHO Skala 5-9). Ein klinischer Nutzen einer Therapie mit dem IL-6-Antagonisten Tocilizumab ist nur bei Patienten mit Sauerstoffbedarf und rasch progredientem Krankheitsverlauf hin zum respiratorischen Versagen (WHO Skala 5/6) zu erwarten. Tocilizumab sollte jedoch nicht zusammen mit JAK-Inhibitoren eingesetzt werden, der Nutzen oder Schaden einer sequentiellen Therapie wurde in klinischen Studien nicht geprüft. Der klinische Nutzen von Remdesivir bei Patienten mit Low-Flow- und High-Flow-Sauerstoff bis hin zur nicht-invasiven Beatmung (WHO Skala 5-6) bleibt auf Grundlage der vorliegenden Evidenz aus randomisiert kontrollierten Studien weiterhin unsicher. Bei Patienten ohne Sauerstoffbedarf (WHO Skala 4) oder mit invasiver Beatmung

(WHO Skala 7-9) soll Remdesivir nicht zur Therapie der COVID-19 Erkrankung eingesetzt werden.

MEDIKAMENTÖSE INTERVENTION	Empfehlung bei hospitalisierten Patienten mit COVID-19	Mortalitätsreduktion absolut und relatives Risiko (CI 95%)	Quality of evidence (bzgl. Mortalität)
Rekonvaleszentenplasma	Soll nicht	23,7% -> 23,3% (21,8% - 24,9%) RR 0,98 (0,92 - 1,05)	High
Ivermectin	Soll nicht	9,6% -> 5,8% (1,3% - 24,1%) RR 0,6 (0,14 - 2,51)	Very low
Vitamin D	Soll nicht	Not pooled (heterogeneity)	Very low
Azithromycin	Soll nicht	22,3% -> 21,9% (20,1% - 23,6%) RR 0,98 (0,9 - 1,06)	High
Bamlanivimab Monotherapie	Soll nicht	2,7% -> 3,8% (1,1% - 13,0%) RR 1,39 (0,4 - 4,83)	Low
Anakinra	Soll nicht	23,6% -> 21,9% (11,1% - 43,2%) RR 0,93 (0,47 - 1,83)	Moderate
Colchicin	Soll nicht	20,7% -> 20,7% (19,3% - 22,4%) RR 1 (0,93 - 1,08)	Moderate

Tabelle 1: Evidenzbasierte Negativempfehlungen zur medikamentösen Therapie bei COVID-19.

#### 8.2.1. Antivirale Therapieansätze

Antivirale Therapieansätze zielen auf die direkte oder indirekte Hemmung der Virusvermehrung durch Interaktion mit Schlüsselproteinen des viralen Replikationszyklus oder anderer für die Virusvermehrung notwendiger Strukturen ab. Virusneutralisierende monoklonale Antikörper (MABs) besitzen die Fähigkeit durch Interaktion mit dem SARS-CoV-2 Spikeprotein den Viruseintritt in die Zelle zu verhindern. Aufgrund der pathophysiologischen Dynamik von akuten Atemwegsinfektionen, bei denen der Virusvermehrung die größte Bedeutung in den ersten Tagen nach der Infektion beigemessen wird, ist das therapeutische Zeitfenster für antivirale Ansätze im Vergleich zu immunmodulatorischen Therapien kurz und auf die Frühphase der Infektion, in der sich zumeist noch keine eigene Immunantwort etabliert hat, begrenzt. Die Entwicklung einer humoralen Immunantwort mit Immunglobulin G (IgG)-Antikörpern gegen SARS-CoV-2 kann diesbezüglich als Surrogat dienen (172). Die Bewertung der Evidenz für nachfolgende Therapien ist naturgemäß auf die in Studien untersuchten Erkrankungsphasen (überwiegend später als 7 Tage nach Symptombeginn) beschränkt, sodass derzeit keine sicheren Aussagen über einen möglichen Nutzen von antiviralen Substanzen in früheren Phasen gemacht werden können.

#### 8.2.1.1. Monoklonale Antikörper: Casirivimab/Imdevimab

Empfehlung 21	Evidenzbasierte Empfehlung, neu 09/2021	
Empfehlungsgrad:	Bei hospitalisierten IgG-seronegativen Patienten mit	
	Covid-19-Erkrankung und fehlendem Sauerstoffbedarf	
Bî	oder maximal Low-Flow-Sauerstoff sollte eine Therapie	,
	mit der Kombination aus den SARS-CoV-2 spezifischer	n
	monoklonalen Antikörpern Casirivimab und Imdevimab	)
	erfolgen.	
Qualität der Evidenz:	<u>Literatur:</u>	
Letalität: moderat ⊕⊕⊕⊝	Kreuzberger et al. SARS-CoV-2-neutralising monoclonal antibodies for	
Progression (Beatmung oder	treatment of COVID-19. Cochrane Database Syst Rev. 2021 Sep	
Tod): moderat ⊕⊕⊕⊝	2;9(9):CD013825. doi: 10.1002/14651858.CD013825.pub2.	
	Starker Konsens	

#### Sondervotum der DGKJ:

Zu dieser Empfehlung legte die DGKJ folgendes Sondervotum ein: Die DGKJ spricht sich gegen diese Empfehlung aus.

#### Darlegung der Evidenzgrundlage

Die Evidenzgrundlage zum Einsatz von Casirivimab und Imdevimab umfasst Daten von insgesamt 9785 hospitalisierten Patienten, welche im Rahmen einer Cochrane Meta-Analyse qualitativ bewertet und analysiert wurden (172). Auf Grundlage von 3153 Patienten mit negativem SARS-CoV-2-Immunglobulin G (IgG) ergibt sich eine Reduktion der 28-Tage-Sterblichkeit (absolute Risikoreduktion von 29,6 % auf 23,7 %, relatives Risiko 0,8) und ein positiver Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit einer Krankheitsprogression mit Notwendigkeit einer invasiven Beatmung oder Tod bis zum Tag 28 im Vergleich zum Therapiestandard (moderate Qualität der Evidenz). In der Gesamtgruppe inklusive der Patienten, welche bereits IgG-Antikörper entwickelt haben, lassen sich hingegen keine positiven Effekte einer Therapie mit Casarivimab und Imdevimab ableiten. Die IgG-seronegative Studienpopulation umfasste COVID-19 Patienten ohne Sauerstoffbedarf (10 %, WHO Skala 4), mit Low-Flow-Sauerstoff (66 %, WHO Skala 5) und 23 % erhielten eine Form der Beatmung (WHO Skala 6-9) (173). gibt keine Hinweise auf vermehrte thromboembolische Ereignisse oder Nierenersatztherapien (moderate Qualität der Evidenz), es wurden bislang jedoch keine Informationen über das Auftreten von unerwünschten Ereignissen bei hospitalisierten Patienten veröffentlicht. Die Sicherheit und Verträglichkeit von Casirivimab und Imdevimab war in Dosierungen von jeweils 600 bis 4000 mg in ambulanten Studien gut (174, 175).

In Anbetracht der positiven Effekte auf die Sterblichkeit und den Krankheitsverlauf bei IgGseronegativen Patienten ohne Sauerstoffbedarf oder mit Low-Flow-Sauerstoff-Therapie (WHO Skala 4-5) spricht die Leitliniengruppe eine schwache Empfehlung für den Einsatz bei diesen Patientengruppen aus. Die Verabreichung erfolgt einmalig i.v. in einer zugelassenen oder von der EMA empfohlenen Dosis. Es gibt aktuell keinen Hinweis auf eine relevante Dosis-Wirkungsbeziehung im Vergleich der in Studien verwendeten Dosierungen von jeweils 1200 mg gegenüber jeweils 4000 mg Antikörper. Wenn möglich sollte eine schnelle serologische Diagnostik zur Bestimmung des IgG-Serostatus, z.B. auch im Rahmen eines validierten Pointof-Care-Tests, durchgeführt werden. Der Einsatz sollte aber nicht durch ein Abwarten der Diagnostik über 24 Stunden hinaus verzögert werden (siehe Empfehlung 25). Der Einsatz bei Patienten mit High-Flow-Sauerstoff oder mechanischer Beatmung (WHO Skala 6-9) kann aufgrund des potenziellen Risikos für negative Effekte auf den Krankheitsverlauf (176) in Abwesenheit von Sicherheitsdaten für dieses spezifische Patientenkollektiv zum aktuellen Zeitpunkt nicht empfohlen werden. Zirkulierende SARS-CoV-2-Varianten könnten Resistenzen gegenüber verfügbaren MABs wie Casirivimab und Imdevimab aufweisen. Behandler sollten vor dem Einsatz die aktuellen Informationen des Robert-Koch-Instituts beachten (177). Die Verteilung der MABs erfolgt über bevorratende Stern- und Satellitenapotheken für monoklonale Antikörper (178). Eine Beratung kann über das Beratungsnetzwerk von STAKOB und DGI in Anspruch genommen werden (179).

## 8.2.1.2. Monoklonale Antikörper bei unbekanntem IgG-Serostatus

#### EMPFEHLUNG 22 (EK, neu 09/2021):

Sofern keine tagesaktuelle Bestimmung des Serostatus möglich ist, kann bei hospitalisierten Patienten mit unvollständiger Immunisierung\* und früher SARS-CoV-2 Infektion, innerhalb von 72 Stunden, maximal jedoch bis 7 Tage nach Symptombeginn, eine Therapie mit SARS-CoV-2 spezifischen monoklonalen Antikörpern erfolgen.

\* Keine oder unvollständige aktive Immunisierung mit einem zugelassenen SARS-CoV-2 Vakzin oder Vorliegen einer schweren Immunsuppression.

### Sondervotum der DGKJ:

Zu dieser Empfehlung legte die DGKJ folgendes Sondervotum ein: Die DGKJ spricht sich gegen diese Empfehlung aus.

### Darlegung der Evidenzgrundlage

Für eine Bewertung des Einsatzes von SARS-CoV-2 spezifischen MABs bei hospitalisierten Patienten mit unklarem Serostatus liegen aktuell keine ausreichenden Daten vor. Ein klinischer

Nutzen bei hospitalisierten Patienten ist nur für Personen, welche noch keine humorale Immunantwort mit IgG-Antikörpern gegenüber SARS-CoV-2 ausgebildet haben (IgG-seronegativ), belegt (172). Der Einsatz sollte grundsätzlich schnellstmöglich nach der Diagnosestellung erfolgen. Eine tagesaktuelle Bestimmung des Serostatus erweist sich in der klinischen Praxis bisher jedoch häufig als nicht praktikabel. Die hier ausgesprochene Empfehlung beruht auf Expertenmeinungen unter Einbeziehung der verfügbaren Evidenz zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von MABs aus dem stationären und ambulanten Bereich sowie auf bisherigen Erfahrungen aus der Verwendung im Rahmen von individuellen Heilversuchen.

### Begründung des Empfehlungsgrades

Die Leitliniengruppe würdigt die diagnostischen Limitationen bei der zeitnahen Bestimmung von SARS-CoV-2-spezifischem IgG und vertritt die Auffassung, dass diese den Einsatz nicht verhindern sollte, wenn ein klinischer Nutzen angenommen werden kann. Dies ist der Fall bei nicht - oder unvollständig immunisierten Patienten, welche sich in der Frühphase der Erkrankung (maximal 7 Tage seit Symptombeginn) klinisch vorstellen und hospitalisiert werden müssen (WHO Skala 4-5), da mit hoher Wahrscheinlichkeit von einem negativen IgG-Antikörperstatus ausgegangen werden kann (180). Gleiches gilt für schwer immunsupprimierte Patienten, die häufig schlechte oder ausbleibende humorale Immunantworten auf aktive COVID-19 Immunisierungen zeigen (181-183) und generell ein stark erhöhtes Risiko für schwere Verläufe von COVID-19 aufweisen (184). Zur Einschätzung des Schweregrads einer Immunsuppression wird auf die aktuelle Einschätzung der Ständigen Impfkommission verwiesen (185). Im Falle einer nosokomialen SARS-CoV-2-Infektion sieht die Leitliniengruppe ausreichend Evidenz aus den Studiendaten des ambulanten Bereichs, um den Einsatz in der Frühphase der Infektion zu rechtfertigen. Bei ambulanten Patienten mit milder bis moderater COVID-19-Erkrankung und Risikofaktoren für einen schweren Verlauf kann die Verabreichung von SARS-CoV-2 spezifischen MABs das Risiko für schwere Verläufe nachweislich reduzieren und zu einer schnelleren Reduktion der Viruslast führen (174, 186-189). Weiterhin kann die Verabreichung bei stark exponierten Personen im Rahmen einer Postexpositionsprophylaxe das Risiko für eine symptomatische COVID-19-Erkrankung reduzieren (175, 190). Die Empfehlung der Leitliniengruppe würdigt das Risiko für einen progredienten Verlauf der (nosokomialen) SARS-CoV-2-Infektion bei Patienten, die sich aufgrund einer anderen Indikation als COVID-19 in stationärer Behandlung befinden. Aufgrund der Hospitalisierung besteht hier andererseits die Möglichkeit einer sehr raschen passiven Immuntherapie mit MABs im frühen Infektionsverlauf. Diese sollte idealerweise ≤ 72 Stunden nach erstmalig positivem SARS-CoV-2 PCR-Nachweis, und (falls vorhanden) ≤ 7 Tage nach Symptombeginn erfolgen. Eine positive Bewertung durch den Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der

Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) ist bei der Wahl des Antikörperpräparats ist eine Grundvoraussetzung. Zirkulierende SARS-CoV-2-Varianten können Resistenzen gegenüber verfügbaren MABs aufweisen. Behandler sollten vor dem Einsatz die aktuellen Informationen des Robert-Koch-Instituts beachten (177). Die Verteilung der MABs erfolgt über bevorratende Stern- und Satellitenapotheken für monoklonale Antikörper (191). Eine Beratung kann über das Beratungsnetzwerk von STAKOB und DGI in Anspruch genommen werden (179).

#### 8.2.1.3 Monoklonale Antikörper: Bamlanivimab-Monotherapie

Empfehlung 23	Evidenzbasierte Empfehlung, aktualisiert 09/2021
Empfehlungsgrad:	Der SARS-CoV-2 spezifische monoklonale Antikörper
	Bamlanivimab soll nicht bei erwachsenen Patienten mit
В∜	einer in der PCR nachgewiesenen moderaten bis
	schweren SARS-CoV-2-Infektion zur Monotherapie im
	stationären Bereich eingesetzt werden.
Qualität der Evidenz:	Literatur:
Letalität: niedrig ⊕⊕⊖⊝	Lundgren JD et al. A Neutralizing Monoclonal Antibody for Hospitalized
Unerwünschte Ereignisse: niedrig	Patients with Covid-19. The New England journal of medicine. 2020.
⊕⊕⊝⊝	doi:10.1056/NEJMoa2033130
	Starker Konsens

### Darlegung der Evidenzgrundlage

Die Evidenzgrundlage umfasst eine RCT mit 314 hospitalisierten Patienten (192). Ein klinischer Nutzen von Bamlanivimab bei wegen COVID-19 hospitalisierten Patienten mit einer moderaten bis schweren SARS-CoV-2-Infektion (WHO Skala 4-6) konnte im Rahmen der ACTIV3-/TICO-Studie nicht gezeigt werden (niedrige bis moderate Qualität der Evidenz). In der Interventionsgruppe bestand ein numerisch häufigeres Auftreten von Dialysepflichtigkeit (13/1000 vs. 0/1000), Delir (26/1000 vs. 7/1000), sowie von Grad 3 - 4 unerwünschten Ereignissen (227/1000 vs. 179/1000), sodass potenziell schädliche Wirkungen zumindest nicht ausgeschlossen werden können (niedrige Qualität der Evidenz).

#### Begründung des Empfehlungsgrades

Auf der vorgenannten Grundlage spricht die Leitliniengruppe eine starke Empfehlung gegen die Verwendung einer Bamlanivimab-Monotherapie bei wegen COVID-19 hospitalisierten Patienten aus. Für die Kombination der Antikörper liegt derzeit noch keine ausreichende Evidenz aus Phase-III RCT vor, so dass keine Empfehlung formuliert werden kann.

#### 8.2.1.4. Remdesivir

Empfehlung 24	Evidenzbasierte Empfehlung, aktualisiert 09/2021
Empfehlungsgrad:	Remdesivir soll bei Patienten mit COVID-19 ohne
ΑΨΨ	Sauerstoffbedarf und bei invasiv beatmeten Patienten
	nicht eingesetzt werden.
	Ergänzendes Statement bestätigt 09/2021
	Bei hospitalisierten Patienten mit COVID-19 Pneumonie
	und erforderlicher Low-Flow/High-Flow-
	Sauerstofftherapie oder nichtinvasiver Beatmung, kann
	weder eine Empfehlung dafür noch gegen eine Therapie
	mit Remdesivir abgegeben werden.
Qualität der Evidenz:	Literatur:
28d Sterblichkeit: moderat	Beigel JH et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report.
$\oplus \oplus \oplus \ominus$	The New England journal of medicine. 2020.
SAE – Rate: moderat ⊕⊕⊕⊖	doi:10.1056/NEJMoa2007764
Daten zur klinischen	Pan H et al. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 - Interim WHO
Verschlechterung/Verbesserung:	Solidarity Trial Results. The New England journal of medicine. 2020.
niedrig ⊕⊕⊖⊝	doi:10.1056/NEJMoa2023184
	Spinner CD et al. Effect of Remdesivir vs Standard Care on Clinical
	Status at 11 Days in Patients with Moderate COVID-19: A Randomized
	Clinical Trial. Jama. 2020;324(11):1048-57.
	doi:10.1001/jama.2020.16349
	Wang Y et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised,
	double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. Lancet (London,
	England). 2020;395(10236):1569-78. doi:10.1016/s0140-6736(20)31022-
	9
	Ansems K. et al. Remdesivir for the treatment of COVID-19. Cochrane
	Database of Systematic Reviews 2021, Issue 8. Art. No.: CD014962.
	doi: 10.1002/14651858.CD014962.
	Starker Konsens

#### Darlegung der Evidenzgrundlage

Es wurden insgesamt vier RCT in die Evidenzbewertung einbezogen (193-197). In der Meta-Analyse basierend auf 7142 Patienten ergibt sich im Vergleich zur Standardtherapie kein signifikanter Vorteil in Hinblick auf die 28-Tage-Sterblichkeit (moderate Qualität der Evidenz) oder hinsichtlich weiterer prädefinierter klinischer Endpunkte (sehr niedrige bis moderate Qualität der Evidenz). Unter Ausschluss der größten RCT (SOLIDARITY ohne Angaben zum Endpunkt "new need for invasive mechanical ventilation") ergab sich auf Grundlage von 1159

Patienten ein möglicher Hinweis für einen günstigen Effekt auf die Notwendigkeit einer invasiven Beatmung bis Tag 28 (niedrige Qualität der Evidenz). Die Ergebnisse der Einzelstudien sind heterogen. In einer randomisierten Doppelblindstudie mit 1062 hospitalisierten Patienten (ACTT-1) verringerte eine 10-tägige Behandlung mit Remdesivir die Zeit bis zur Genesung von median 15 auf 10 Tage gegenüber. In einer kleineren RCT mit 237 Patienten konnte kein Effekt von Remdesivir auf die Zeit bis zur klinischen Besserung nachgewiesen werden (196), die Ergebnisse einer weiteren Studie waren inkonklusiv (195). In der WHO SOLIDARITY-Studie erhielten 2750 Patienten Remdesivir: Es fand sich kein Vorteil hinsichtlich der Endpunkte Sterblichkeit, Initiierung einer Beatmung und Dauer der Hospitalisierung (194). Subgruppenanalysen nach Krankheitsschwere (bzw. dem notwendigen respiratorischen Support) sind aufgrund unzureichender und uneinheitlicher Differenzierung in den Studienergebnissen (z.B. SOLIDARITY-Trial ohne Differenzierung Lowvs. High-Flow-Sauerstoff) methodisch nur eingeschränkt möglich, sodass sichere Aussagen auf Grundlage von randomisiert kontrollierten Studien nur für Patienten mit invasiver Beatmung oder ohne Sauerstoffbedarf getroffen werden können. Die Verträglichkeit von Remdesivir war in allen Studien gut, wobei sich weniger SAE unter Remdesivir im Vergleich zu Placebo zeigten (niedrige Qualität der Evidenz). Nach Abschluss der Evidenzsynthese wurden Ergebnisse der DisCoVeRy-Studie veröffentlicht. Bei hospitalisierten Patienten mit Sauerstoffbedarf oder pneumonischen Infiltraten (857 Patienten) war eine Therapie mit Remdesivir dem Therapiestandard nicht überlegen (198).

## Begründung des Empfehlungsgrades

Aus der Meta-Analyse und den Ergebnissen der Einzelstudien kann zusammenfassend keine Wirksamkeit einer Therapie mit Remdesivir für Patienten ohne Sauerstoffbedarf (WHO Skala 4) und für Patienten mit mechanischer Beatmungsunterstützung (WHO Skala 7-9) abgeleitet werden. Aufgrund des fehlenden klinischen Nutzens, bei zugleich relevanten Therapiekosten, spricht die Leitliniengruppe eine starke Empfehlung gegen den Einsatz bei diesen Patientengruppen aus. Über einen klinischen Nutzen von Remdesivir bei hospitalisierten Patienten mit Low-Flow-Sauerstoff, High-Flow-Sauerstoff und nichtinvasiver Beatmung (WHO Skala 5-6) kann derzeit keine sichere Aussage getroffen werden. Die Aussagekraft von durchgeführten Subgruppenanalysen ist aufgrund von methodischen Einschränkungen durch heterogene Studiendesigns limitiert, sodass weiterhin Unsicherheiten bezüglich eines klinischen Nutzens von Remdesivir bei diesen Patientengruppen bestehen.

#### 8.2.1.5. Rekonvaleszentenplasma

Empfehlung 25	Evidenzbasierte Empfehlung, bestätigt 09/2021
Empfehlungsgrad:	Rekonvaleszentenplasma soll nicht bei hospitalisierten
	Patienten mit COVID-19 eingesetzt werden. Zu
A <b>↓</b> ↓	spezifischen Subgruppen lässt sich auf Basis der
	derzeitigen Evidenz keine Empfehlung ableiten.
Qualität der Evidenz:	<u>Literatur:</u>
28 Tage Letalität: ⊕⊕⊕⊕	Piechotta et al. Convalescent plasma or hyperimmune immunoglobulin
Unerwünschte Ereignisse:	for people with COVID-19: a living systematic review. Cochrane
⊕⊕⊝⊝	Database Syst Rev. 2021 May 20;5(5):CD013600. doi:
	10.1002/14651858.CD013600.pub4.
	Starker Konsens

### Darlegung der Evidenzgrundlage

Als Evidenzgrundlage für die Empfehlung dienen neun randomisiert kontrollierte Studien, bei insgesamt 12762 Patienten lagen Daten zur 28-Tage Mortalität vor (199-210). Auf Grundlage der Meta-Analyse kann kein Vorteil einer Therapie hinsichtlich 28-Tage-Sterblichkeit (hohe Qualität der Evidenz) und des klinischen Zustandes (niedrige bis hohe Qualität der Evidenz) festgestellt werden. Gleichzeitig zeigt sich ein Trend hin zu einem häufigeren Auftreten von schweren unerwünschten Ereignissen (niedrige Qualität der Evidenz). Weiterhin muss bei der Verabreichung von Plasmapräparaten das immanente Risiko von transfusionsbezogenen Ereignissen berücksichtigt werden.

### Begründung des Empfehlungsgrades

In Abwägung von Risiken und Nutzen von Rekonvaleszentenplasma spricht die Leitliniengruppe eine starke Empfehlung gegen den Einsatz bei hospitalisierten Patienten mit COVID-19 aus. In diese Empfehlung flossen zusätzlich Erwägungen über begrenzte Ressourcen für Logistik der Spende und Verabreichung, Aufarbeitung, Lagerung, Distribution und der finanzielle Rahmen mit ein. Die Herstellung setzt zudem eine ausreichende Spenderverfügbarkeit voraus. Eine flächendeckende Verfügbarkeit der Therapie scheint durch diese Aspekte fraglich.

#### 8.2.1.6. Azithromycin

Empfehlung 26	Evidenzbasierte Empfehlung, bestätigt 09/2021
Empfehlungsgrad:	Azithromycin soll nicht bei hospitalisierten Patienten
A ₩	zur antiviralen COVID-19 Therapie verabreicht werden.
Qualität der Evidenz:	<u>Literatur:</u>
Letalität: hoch ⊕⊕ ⊕⊕	

Unerwünschte Ereignisse:	RECOVERY Collaborative Group. Azithromycin in patients admitted to
moderat ⊕⊕⊕⊝	hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-
	label, platform trial. Lancet (London, England). 2021. doi:10.1016/s0140-
	6736(21)00149-5
	Furtado RHM et al. Azithromycin in addition to standard of care versus
	standard of care alone in the treatment of patients admitted to the
	hospital with severe COVID-19 in Brazil (COALITION II): a randomised
	clinical trial. Lancet (London, England). 2020;396(10256):959-67.
	doi:10.1016/s0140-6736(20)31862-6
	Cavalcanti AB et al. Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in
	Mild-to-Moderate Covid-19. The New England journal of medicine.
	2020;383(21):2041-52. doi:10.1056/NEJMoa2019014
	Sekhavati E et al. Safety and effectiveness of azithromycin in patients
	with COVID-19: An open-label randomised trial. International journal of
	antimicrobial agents. 2020;56(4):106143.
	doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.106143
	Popp M et al. Antibiotics for the treatment of COVID-19. Cochrane
	Database of Systematic Reviews 2021, Issue 10. Art. No.: CD015025.
	DOI: 10.1002/14651858.CD015025 (in press)
	Starker Konsens

#### Darlegung der Evidenzgrundlage

Azithromycin wurde aufgrund seiner in vitro nachgewiesenen antiviralen Wirksamkeit als antivirales Therapeutikum zur Behandlung von COVID-19 in vier randomisierten kontrollierten Studien untersucht (211-214). Die Evidenzgrundlage umfasst sechs RCT mit insgesamt 8790 Patienten. In der Meta-Analyse zeigen sich keine Vorteile von Azithromycin im Hinblick auf relevante Endpunkte wie 28-Tage-Sterblichkeit, klinische Verbesserung, Beatmungsstatus sowie Hospitalisierungsdauer (moderate bis hohe Qualität der Evidenz) (215). Der größte Anteil des untersuchten Patientenkollektivs stammt aus der RECOVERY-Studie mit 7763 hospitalisierten Patienten, die größtenteils keine invasive Beatmung erhielten (75 % WHO Skala 5) (211). In der Meta-Analyse zeigte sich ein Trend zu mehr unerwünschten und schweren unerwünschten Ereignissen bei Patienten die mit Azithromycin behandelt wurden, jedoch keine vermehrten kardialen Ereignisse (niedrige bis moderate Qualität der Evidenz).

#### Begründung des Empfehlungsgrades

Aufgrund des fehlenden Nutzens bei potenziellem Risiko für unerwünschte Ereignisse spricht die Leitliniengruppe eine starke Empfehlung gegen einen Einsatz von Azithromycin <u>zur antiviralen Therapie</u> bei COVID-19 aus. Bei vermuteter oder nachgewiesener bakterieller Ko-Infektion wird auf den Beginn dieses Kapitels sowie die Pneumonie-Leitlinien verwiesen (168, 169). Die Assoziation des Einsatzes von Makroliden wie Azithromycin mit der Verbreitung

antibiotikaresistenter Bakterien wurde im Kontext von COVID-19 bisher nicht systematisch untersucht.

8.2.1.7. Ivermectin

Empfehlung 27	Evidenzbasierte Empfehlung, bestätigt 09/2021
Empfehlungsgrad:	Ivermectin soll bei hospitalisierten Patienten nicht zur
A↓↓	COVID-19-Behandlung verabreicht werden.
Qualität der Evidenz:	Literatur:
Zeit bis zur Viruselimination: sehr	Ahmed S et al. A five-day course of ivermectin for the treatment of
niedrig ⊕⊝ ⊝⊝	COVID-19 may reduce the duration of illness. International journal of
Dauer des	infectious diseases : IJID : official publication of the International Society
Krankenhausaufenthalts:	for Infectious Diseases. 2021;103:214-6. doi:10.1016/j.ijid.2020.11.191
sehr niedrig ⊕⊝ ⊝⊝	Popp M et al. Ivermectin for preventing and treating COVID-19.
	Cochrane Database of Systematic Reviews 2021, Issue 7. Art. No.:
	CD015017. DOI: 10.1002/14651858.CD015017.pub2.
	Starker Konsens

### Darlegung der Evidenzgrundlage

Es existieren zahlreiche, vielfach nur in Preprint-Form veröffentlichte Studien zu Ivermectin, welche aufgrund des Mangels an erfassten klinisch relevanten Endpunkten und/oder aufgrund von methodologischen Mängeln keine Aussage über klinische Endpunkte erlauben (216). Zum Zeitpunkt des Leitlinienupdates stehen als Evidenzgrundlage Daten aus vier RCT mit insgesamt 393 Patienten zur Verfügung, die im Rahmen dieser Leitlinie berücksichtigt werden konnten (216, 217). In der Meta-Analyse ergeben sich keine günstigen Effekte auf die 28-Tage-Sterblichkeit oder den klinischen Status (sehr niedrige bis niedrige Qualität der Evidenz). In zwei Studien wurden hospitalisierte Patienten (WHO Skala 4 bis 5) eingeschlossen und mit Ivermectin oder Placebo behandelt. Es zeigte sich kein eindeutiger Hinweis auf eine schnellere Viruseliminierung in konsekutiven nasopharyngealen Abstrichen in der Gruppe, die mit Ivermectin in Monotherapie behandelt wurde (sehr niedrige Qualität der Evidenz). Es ergeben sich aus den vorliegenden Daten keine Hinweise auf vermehrte unerwünschte oder schwere unerwünschte Ereignisse bei Patienten die im Rahmen von klinischen Studien mit Ivermectin behandelt wurden (sehr niedrige Qualität der Evidenz). Die Centers for Disease Control and Prevention berichten jedoch über einen deutlichen Anstieg von Meldungen über Medikamententoxizitäten in den Vereinigten Staaten, welche mit Ivermectin-haltigen Produkten in Verbindung gebracht werden (218). Nach Abschluss der Evidenzsynthese wurde eine weitere RCT mit 164 Patienten veröffentlicht. Auch in dieser Prüfung zeigte sich kein Sterblichkeitsvorteil (219).

Aufgrund des unsicheren Nutzens bei potenziellen toxischen Effekten und Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln sowie der Gefahr einer missbräuchlichen Verwendung von Ivermectin spricht die Leitliniengruppe eine starke Empfehlung gegen die Verwendung bei Patienten mit COVID-19 außerhalb von klinischen Studien aus. In die kritische Haltung flossen weiterhin grundlegende pharmakokinetische Erwägungen mit ein, wonach mit oraler Verabreichung erreichbare Gewebekonzentrationen die mittlere Hemmkonzentration *in vitro* deutlich unterschreitet (220). Es sind derzeit über 30 laufende klinische Studien zu Ivermectin registriert, welche mehr Evidenz über den Nutzen von Ivermectin bei COVID-19 schaffen könnten (216).

#### 8.2.2. Immunmodulatorische Therapieansätze

Die Basis für immunmodulatorische Therapien bei hospitalisierten Patienten mit mindestens Low-Flow-Sauerstofftherapie (WHO Skala 5-9) bilden aktuell Kortikosteroide. Inzwischen wurden darüber hinaus weitere immunmodulatorische Therapieansätze, insbesondere eine Blockade des zellulären Interleukin-6 (IL-6) Rezeptors oder Modulation des Januskinase (JAK)-STAT Signalwegs, welcher Signaltransduktoren und Aktivatoren der Transkription (STAT) reguliert, in klinischen Studien geprüft. Die JAK-Inhibitoren Baricitinib, Tofacitinib und Ruxolitinib zeigten günstige Effekte auf den Krankheitsverlauf bei Patienten mit moderater COVID-19-Erkrankung auch ohne Sauerstoffbedarf (WHO Skala 4-5) und wurden nun erstmalig im Rahmen dieser Leitlinie bewertet. Weiterhin wurde erstmalig der IL-1 Antagonist Anakinra untersucht und bewertet. Kombinationstherapien mit unterschiedlichen immunmodulatorischen Substanzen außer Kortikosteroiden sind in klinischen Prüfungen bislang nicht untersucht und sollten aufgrund des hohen Risikos auf Wechselwirkungen und/oder unerwünschte Wirkungen nicht außerhalb von klinischen Studien angewendet werden.

# 8.2.2.1. Kortikosteroide

Empfehlung 28A+B	Evidenzbasierte Empfehlung, aktualisiert 09/2021
Empfehlungsgrad:	Bei Patienten mit COVID-19- und Sauerstoff-Bedarf (Low-
<b>A ↑</b> ↑	Flow, High-Flow, Nichtinvasive Beatmung/CPAP, invasive Beatmung) soll eine Therapie mit systemischen
Α ""	Kortikosteroiden erfolgen. Die Therapie sollte mit 6 mg
	Dexamethason p.o. oder i.v. über zehn Tage erfolgen.
ΑΨΨ	Bei Patienten mit moderater Erkrankung (hospitalisiert ohne Notwendigkeit einer Sauerstoffgabe soll keine Therapie mit systemischen Kortikosteroiden erfolgen.
Qualität der Evidenz:	<u>Literatur:</u>
28 Tage Letalität:	Horby P. et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 -
moderat ⊕⊕⊕⊝	Preliminary Report. The New England journal of medicine. 2020.
Unerwünschte Ereignisse:	doi:10.1056/NEJMoa2021436
Sehr niedrig ⊕⊖⊝	Tomazini BM et al. Effect of Dexamethasone on Days Alive and
	Ventilator-Free in Patients With Moderate or Severe Acute Respiratory
	Distress Syndrome and COVID-19: The CoDEX Randomized Clinical Trial. Jama. 2020. doi:10.1001/jama.2020.17021
	Edalatifard M et al. Intravenous methylprednisolone pulse as a treatment
	for hospitalised severe COVID-19 patients: results from a randomised
	controlled clinical trial. The European respiratory journal. 2020;56(6).
	doi:10.1183/13993003.02808-2020
	Dequin PF et al. Effect of Hydrocortisone on 21-Day Mortality or
	Respiratory Support Among Critically III Patients With COVID-19: A
	Randomized Clinical Trial. Jama. 2020. doi:10.1001/jama.2020.16761
	Jeronimo CMP et al. Methylprednisolone as Adjunctive Therapy for
	Patients Hospitalized With COVID-19 (Metcovid): A Randomised, Double-
	Blind, Phase IIb, Placebo-Controlled Trial. Clinical infectious diseases :
	an official publication of the Infectious Diseases Society of America.
	2020. doi:10.1093/cid/ciaa1177
	Angus DC et al. Effect of Hydrocortisone on Mortality and Organ Support
	in Patients With Severe COVID-19: The REMAP-CAP COVID-19
	Corticosteroid Domain Randomized Clinical Trial. Jama.
	2020;324(13):1317-29. doi:10.1001/jama.2020.17022
	Wagner C et al. Systemic corticosteroids for the treatment of COVID-19.
	Cochrane Database of Systematic Reviews 2021, Issue 8. Art. No.:
	CD014963. doi: 10.1002/14651858.CD014963.
	Starker Konsens

#### Darlegung der Evidenzgrundlage

Die Evidenzgrundlage umfasst neun RCT mit insgesamt 7930 Patienten (221-229). Für den am stärksten gewichteten Endpunkt, einer Verminderung der Sterblichkeit bis zum Tag 28, weist die Meta-Analyse bei hospitalisierten Patienten mit COVID-19 eine Verminderung der Sterblichkeit bis zum Tag 28 mit einer absoluten Risikoreduktion von 27,5 % auf 24,5 % (KI 95 %: 22 % - 27,5 %) bei Patienten nach, die zusätzlich zum Therapiestandard mit systemischen Kortikosteroiden behandelt wurden (moderate Qualität der Evidenz). Während der günstige Effekt in der Betrachtung der Gesamtgruppe (WHO Skala 4-9) statistisch knapp nicht signifikant ist (RR 0.89, 95 % KI 0.80 - 1.00), belegt die Subgruppenanalyse einen signifikanten Effekt bei allen Patientengruppen welche eine Sauerstofftherapie oder respiratorischen Unterstützung benötigen (WHO Skala 5-9) (relatives Risiko 0.86, KI 95 % 0.76-0.97), (Evidenzreport 7.2.6). Hier zeigt sich zudem eine generelle Tendenz zu einer Zunahme des Effekts bei höherer Krankheitsschwere. Die eindeutigste Evidenz liegt für den Wirkstoff Dexamethason mit 6 mg Tagesdosis vor. In der größten publizierten RCT zu Dexamethason wurde bei invasiv beatmeten Patienten (WHO Skala 7-9; (230)) eine absolute Sterblichkeitsreduktion von 12 %, für Patienten mit Sauerstoffbedarf (WHO Skala 5-6) von 3% erzielt (221). Bei Patienten ohne notwendige Sauerstofftherapie (WHO Skala 4) zeigte sich in der Meta-Analyse hingegen eine nummerisch höhere 28-Tage-Sterblichkeit (RR 1,27, 95 % KI 1.00-1.60) und ein statistisch signifikanter Subgruppenunterschied (Evidenzreport 7.2.6.). Als weiterer positiver Therapieeffekt der Dexamethason-Behandlung von kritisch kranken COVID-19 Patienten zeigte sich in der Meta-Analyse basierend auf einer RCT mit 299 Patienten (CODEX-Studie) (222) eine Zunahme der Anzahl beatmungsfreier Tage um durchschnittlich 2,6 Tage bei Patienten, die bei Therapiebeginn bereits aufgrund von COVID-19 invasiv beatmet waren (niedrige Qualität der Evidenz). In dieser Studie wurde hingegen keine signifikante Reduktion der 28-Tage-Sterblichkeit nachgewiesen (sekundäre Endpunkt-Analyse der CODEX-Studie). Die Sicherheit und Verträglichkeit von Kortikosteroiden bei hospitalisierten Patienten mit COVID-19 wird auf Grundlage vorhandener Evidenz als sehr gut eingestuft (sehr niedrige Qualität der Evidenz). Es gibt aber Hinweise auf nachteilige Effekte auf die Sterblichkeit bei Patienten mit moderater COVID-19 Erkrankungen, die keine Sauerstofftherapie benötigen. Eine erhöhte Anfälligkeit für zusätzliche Infektionen kann aus den derzeitig vorliegenden Daten nicht abgeleitet werden.

#### Begründung des Empfehlungsgrades

In Anbetracht der positiven Effekte auf die Sterblichkeit bei Patienten mit Sauerstoffbedarf oder invasiver Beatmung (WHO Skala 5-9), sowie der guten Verträglichkeit und breiten Verfügbarkeit von Dexamethason spricht die Leitliniengruppe eine starke Empfehlung für die Verwendung in diesen Patientengruppen aus. Die empfohlene Dosis beträgt 6 mg

Dexamethason p. o./i. v. täglich für 10 Tage. In begründeten Fällen kann alternativ auch ein anderes systemisches Glukokortikoid (z. B. Hydrocortison 50 mg i. v. alle 8h) verwendet werden.

### 8.2.2.2. Januskinase (JAK) - Inhibitoren

Empfehlung 29 A+B	Evidenzbasierte Empfehlung, Neu 09/2021
Empfehlungsgrad:	Januskinase (JAK) - Inhibitoren sollten bei Patienten
B↑	mit COVID-19-Erkrankung ohne Sauerstoffbedarf oder
	mit Low-Flow-Sauerstoffbedarf unter Beachtung der
	Kontraindikationen eingesetzt werden.
ήή	JAK-Inhibitoren sollen nicht als Kombinationstherapie mit Tocilizumab eingesetzt werden.
Qualität der Evidenz:	Literatur:
Letalität: hoch ⊕⊕⊕	Kalil A et al. N Engl J Med. 2021 Mar 4;384(9):795-807. doi:
Klinische Verschlechterung:	10.1056/NEJMoa2031994. Epub 2020 Dec 11.
moderat ⊕⊕⊕⊝	Marconi VC. Et al. Lancet Respir Med. 2021 Aug 31;S2213-
Unerwünschte Ereignisse:	2600(21)00331-3. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00331-3.
moderat ⊕⊕⊕⊝	Patrícia O et al. N Engl J Med. 2021 Jul 29;385(5):406-415. doi:
Spezielle AEs (Myelosuppression,	10.1056/NEJMoa2101643. Epub 2021 Jun 16.
GI-Perforationen etc.) sehr niedrig	Cao Y et al. J Allergy Clin Immunol. 2020 Jul;146(1):137-146.e3. doi:
⊕⊖⊝⊖	10.1016/j.jaci.2020.05.019. Epub 2020 May 26.
	Starker Konsens

#### Darlegung der Evidenzgrundlage

Die Evidenzgrundlage umfasst vier RCT mit insgesamt 2888 hospitalisierten Patienten, welche mit den JAK-Inhibitoren Baricitinib (231, 232), Tofaticinib (233) oder Ruxolitinib (234) behandelt wurden. In der Meta-Analyse zeigt sich über alle geprüften Wirkstoffe ein günstiger Einfluss auf die 28-Tage-Sterblichkeit mit einer absoluten Risikoreduktion von 10,2 % auf 6,2 % (95 % KI: 4,9 % – 8,1 %) bei Patienten ohne Sauerstoffbedarf oder mit Low-Flow-Sauerstofftherapie (WHO Skala 4-5), welche mindestens 2/3 des untersuchten Kollektivs bildeten (hohe Qualität der Evidenz). Eine Studie mit 1525 Patienten erfasste zusätzlich die Sterblichkeit nach 60 Tagen, welche in der Interventionsgruppe ebenfalls niedriger war (moderate Qualität der Evidenz). Im Vergleich der einzelnen Wirkstoffe untereinander zeigt sich keine Evidenz für signifikante Subgruppen-Unterschiede (Evidenzreport 7.13.5). Die Sicherheit und Verträglichkeit von JAK-Inhibitoren war in den Studien sehr gut. Es zeigten sich weniger unerwünschte und schwere unerwünschte Ereignisse (moderate bis hohe Qualität der Evidenz). Gleichsam ergeben sich bisher keine Hinweise auf spezielle unerwünschte

Wirkungen, die der Wirkstoffklasse zugeschrieben werden können, wie Anämien, Lymphozytopenien oder Sekundärinfektionen (sehr niedrige bis niedrige Qualität der Evidenz). Patienten, die eine Therapie mit IL-6-Antagonisten erhielten, wurden in den Studien aus Sicherheitsgründen ausgeschlossen.

### Begründung des Empfehlungsgrades

Aufgrund des nachgewiesenen geringen Sterblichkeitsvorteils und des günstigen Nebenwirkungsprofils der für andere Indikationen bereits zugelassenen Wirkstoffe Baricitinib, Tofaticinib und Ruxolitinib spricht die Leitliniengruppe eine schwache Empfehlung für den Einsatz bei COVID-19-Patienten ohne Sauerstoffbedarf oder mit Low-Flow-Sauerstoff (WHO Skala 4-5) aus (z. B. Baricitinib: 1 x 4 mg/Tag oder Tofacitinib 2 x 10 mg/Tag für jeweils 14 Tage (oder bis zur Krankenhausentlassung, wenn diese früher stattfindet)). Von einer Kombination mit JAK-Inhibitoren und anderen immunmodulatorischen Wirkstoffen außer Kortikosteroiden außerhalb von klinischen Studien muss aktuell dringend abgeraten werden, da bisher keine Daten zur Sicherheit solcher Kombinationstherapien vorliegen. Für sequenzielle Therapien von JAKI und nachfolgend anderen Immunmodulatoren in der Therapie von COVID-19 Patienten liegen bisher ebenfalls keine Daten vor. Neben der Therapiedauer bis zu 14 Tagen und der damit einhergehenden moderaten Therapiekosten wurde durch die Leitliniengruppe eine mögliche Ressourcenproblematik hinsichtlich der zeitgleichen Versorgung von Patienten mit COVID-19 und zugelassenen Indikationen für diese Substanzen berücksichtigt.

### 8.2.2.3. Tocilizumab (TCZ)

Empfehlung 30 A+B+C	Evidenzbasierte Empfehlung, aktualisiert 09/2021
Empfehlungsgrad:	Tocilizumab sollte bei COVID-19-Patienten mit
Bît	progredient schwerer Erkrankung zur COVID-19-
	Behandlung verabreicht werden.
	Tocilizumab sollte nicht eingesetzt werden bei
В∜	Erkrankung ohne oder mit niedrigem Sauerstoffbedarf sowie bei bestehender invasiver Beatmung.
<b>#</b>	Tocilizumab soll nicht als Kombinationstherapie mit
	JAK-Inhibitoren angewendet werden.
Qualität der Evidenz:	Literatur:
28d Letalität:	Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19
moderat ⊕⊕⊕⊝	(RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial.
Vermeidung der Zunahme der	Lancet. 2021;397(10285):1637-45. doi:10.1016/s0140-6736(21)00676-0
Krankheitsschwere (Progress zu	

notwendiger Invasiver Beatmung):	Gordon AC et al Et al. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically III
moderat ⊕⊕⊕⊝	Patients with Covid-19. N Engl J Med. 2021;384(16):1491-502.
Schwere unerwünschte	doi:10.1056/NEJMoa2100433
Ereignisse: niedrig ⊕⊕⊖⊝	Rosas IO et al. Tocilizumab in Hospitalized Patients with Severe Covid-
Unerwünschte Ereignisse: niedrig	19 Pneumonia. N Engl J Med. 2021 Apr 22;384(16):1503-1516. doi:
$\oplus \oplus \ominus \ominus$	10.1056/NEJMoa2028700. Epub 2021 Feb 25.
	Ghosn L et al. Interleukin-6 blocking agents for treating COVID-19: a
	living systematic review. Cochrane Database Syst Rev. 2021 Mar
	18;3:CD013881. doi: 10.1002/14651858.CD013881. PMID: 33734435.
	Starker Konsens

#### Darlegung der Evidenzgrundlage

Für die Bewertung von Tocilizumab wurden neun RCT mit insgesamt 6482 Patienten einbezogen (235-243). In der Meta-Analyse zeigt sich ein günstiger Einfluss auf die 28-Tage-Sterblichkeit [absolute Risikoreduktion von 30,2 % auf 26,6 % (95 % KI: 24,5 % - 29 %); relatives Risiko 0,88 (95 % CI: 0,81 – 0,96)] und den Progress zu einer invasiven Beatmung (moderate Qualität der Evidenz). Ein klinisch relevanter Nutzen lässt sich für sauerstoffpflichtige Patienten mit progredienter Erkrankung ableiten (WHO Skala 5-6), nicht jedoch für Patienten mit bereits eingeleiteter invasiver Beatmung. Den größten Einfluss auf den positiven Effekt in der Meta-Analyse hat die RECOVERY-Studie, in der 2022 Patienten im Tocilizumab-Arm behandelt wurden (Intention-To-Treat-Population) (242).Einschlusskriterium wurde die Erhöhung des C-reaktiven Proteins (CRP) > 75mg/L als Surrogatmarker einer systemischen Inflammation angewendet. Die Verträglichkeit von Tocilizumab war in den Studien, welche dezidierte Sicherheitsdaten berichten gut. Es gab keine Hinweise auf mehr unerwünschte Ereignisse oder mehr schwere unerwünschte Ereignisse. Jedoch erscheinen die Sicherheitsdaten der RECOVERY-Studie bereits in der quantitativen Betrachtung als unvollständig berichtet (sehr niedrige bis niedrige Qualität der Evidenz).

#### Begründung des Empfehlungsgrades

Aufgrund des statistisch signifikanten aber geringen absoluten Effekts wurde eine schwache Empfehlung für den Einsatz dieser Substanz <u>in Kombination mit Kortikosteroiden</u> bei Patienten mit (rasch) progredienter sauerstoffpflichtiger Erkrankung ausgesprochen. Bei Patienten sollten Hinweise für eine systemische Inflammation (z.B. deutlich erhöhtes CRP) und ein erhöhter Sauerstoffbedarf vorliegen. Für Patienten mit bereits notwendiger invasiver Beatmung über einen Zeitraum von mehr als 24 Stunden sieht die Leitliniengruppe keinen Nachweis für einen Nutzen von Tocilizumab. Von einer gleichzeitigen Therapie mit JAK-Inhibitoren wird aus Sicherheitsbedenken dringend abgeraten. Über die Wirksamkeit und Sicherheit einer sequenziellen Therapie mit JAK-Inhibitoren liegen keine Erkenntnisse vor. Bei

gesicherter Unverträglichkeit von Tocilizumab, aktiver bakterieller oder fungaler Infektion soll der Einsatz grundsätzlich nicht erfolgen. Es liegen keine Daten zur Sicherheit von Tocilizumab bei Schwangerschaft vor. Die Dosierung erfolgt in Abhängigkeit des Körpergewichts (> 90kg: 800 mg; ≤90kg: 600 mg; ≤ 65kg: 400 mg; ≤ 40kg: 8 mg/kgKG) als intravenöse Einmalgabe. Eine Empfehlung für eine Wiederholung der Gabe wird aufgrund fehlender vergleichender Studiendaten nicht ausgesprochen. Bei der Erstellung der Empfehlung hat die Leitliniengruppe neben den qualitativen Unsicherheiten der Evidenz (siehe Evidenzreport) die vergleichsweise hohen Kosten einer Therapie und die aufwendige Refinanzierung berücksichtigt.

#### 8.2.2.4. Anakinra

Empfehlung 31	Evidenzbasierte Empfehlung, neu 09/2021	
Empfehlungsgrad:	Anakinra soll nicht bei hospitalisierten Patienten zur	•
A₩₩	COVID-19-Behandlung verabreicht werden	
Qualität der Evidenz:	<u>Literatur:</u>	
Letalität: moderat ⊕⊕⊕⊖	Tharaux, P. et al. Lancet Respir Med. 2021 Mar;9(3):295-304. doi:	
Progression (Invasive Beatmung	10.1016/S2213-2600(20)30556-7. Epub 2021 Jan 22.	
oder Tod):moderat ⊕⊕⊕⊝		
	Starker Konsens	

#### Darlegung der Evidenzgrundlage

Die Evidenzgrundlage umfasst ein RCT mit insgesamt 144 COVID-19-Patienten mit Low-Flow-Sauerstofftherapie (WHO Skala 5), welche aufgrund eines fehlenden Effektivitätssignals vorzeitig beendet wurde (244). In der systematischen Analyse zeigen sich keine positiven Effekte auf klinisch relevante Endpunkte wie Sterblichkeit, Dauer des stationären Aufenthalts oder den klinischen Status (moderate Qualität der Evidenz). Eine weitere, erst kürzlich veröffentlichte RCT (245) verglich Anakinra gegenüber Placebo bei 594 Patienten mit erhöhtem Risiko auf respiratorisches Versagen auf Grundlage eines erhöhten Biomarkers (Urokinase Plasminogenrezeptor), der in Studien in Zusammenhang mit einem erhöhten Progressionsrisiko mit respiratorischem Versagen gebracht wird (246). Eine Evidenzsynthese beider RCT, unter Vernachlässigung dieser spezifischen Vorselektion, ergab keine relevante Änderung der Effekte auf klinisch relevante Endpunkte zugunsten von Anakinra. Aufgrund der heterogenen Patientenpopulationen ist eine valide Evidenzsynthese jedoch nicht möglich. Es gab in der eingeschlossenen Studie keine Hinweise auf vermehrte unerwünschte Ereignisse bei einer fünftägigen Therapie mit Anakinra (niedrige Qualität der Evidenz). Bei längerem Gebrauch von Anakinra im Rahmen andere Indikationen sind insbesondere schwere Sekundärinfektionen und Blutbildveränderungen bekannt.

In Anbetracht des unsicheren Nutzens von Anakinra zur COVID-19-Therapie bei potenziell schädlichen Wirkungen spricht die Leitliniengruppe eine starke Empfehlung gegen den Einsatz außerhalb von klinischen Studien aus.

## 8.2.3. Sonstige Therapieansätze

#### 8.2.3.1. Vitamin D<sub>3</sub>

Empfehlung 32	Evidenzbasierte Empfehlung, bestätigt 09/2021
Empfehlungsgrad:	Vitamin D₃ soll nicht bei hospitalisierten Patienten zur
A UU	COVID-19-Behandlung verabreicht werden.
Qualität der Evidenz:	Literatur:
Klinische Verschlechterung:	Entrenas Castillo M et al. Effect of calcifediol treatment and best available
niedrig ⊕⊕⊖⊝	therapy versus best available therapy on intensive care unit admission
Unerwünschte Ereignisse: sehr	and mortality among patients hospitalized for COVID-19: A pilot
niedrig ⊕⊖⊖	randomized clinical study. The Journal of steroid biochemistry and
	molecular biology. 2020;203:105751. doi:10.1016/j.jsbmb.2020.105751
	Murai IH et al. Effect of a Single High Dose of Vitamin D3 on Hospital
	Length of Stay in Patients With Moderate to Severe COVID-19: A
	Randomized Clinical Trial. Jama. 2021. doi:10.1001/jama.2020.26848
	Stroehlein et al. Vitamin D supplementation for the treatment of COVID-
	19: a living systematic review. Cochrane Database Syst Rev. 2021 May
	24;5(5):CD015043. doi: 10.1002/14651858.CD015043.
	Starker Konsens

### Darlegung der Evidenzgrundlage

Die Evidenzgrundlage umfasst zwei RCT mit insgesamt 313 Patienten (247-249). Das Cochrane Review zeigt, dass eine Verabreichung von Vitamin D<sub>3</sub> bei hospitalisierten Patienten im Vergleich zur Standardtherapie keinen Vorteil in Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte wie Sterblichkeit und Notwendigkeit einer mechanischen Beatmung (sehr niedrige bis niedrige Qualität der Evidenz) hat. Analog zu anderen Erkrankungen, insbesondere bei schwer verlaufenden Erkrankungen mit notwendiger intensivmedizinischer Versorgung gibt es Beobachtungen, dass bei Patienten mit COVID-19 relativ häufig eine erniedrigte Vitamin-D<sub>3</sub>-Serumkonzentration vorliegt, welche möglicherweise mit der Krankheitsschwere korreliert (250). Hieraus lässt sich weder ein Kausalzusammenhang ableiten, noch ist damit eine Therapie mit Vitamin D<sub>3</sub> gerechtfertigt.

Vor diesem Hintergrund spricht die Leitliniengruppe eine starke Empfehlung gegen den Einsatz von Vitamin D<sub>3</sub> aus. In diese Entscheidung wurden neben der fehlenden Evidenzgrundlage auch die breite Verfügbarkeit bei niedrigen Kosten, das Vermeiden von Fehlanreizen zur Selbstmedikation und potenziell schädliche Wirkungen durch Überdosierung einbezogen. Aufgrund der fehlenden therapeutischen Konsequenz wird die regelhafte Kontrolle des Serumspiegels bei COVID-19 Patienten ebenfalls nicht empfohlen.

Auch die deutsche Gesellschaft für Ernährung gibt keine pauschale Empfehlung für eine Vitamin-D<sub>3</sub>-Supplementation zur Reduzierung des Risikos für eine SARS-CoV-2-Infektion oder der Schwere des Verlaufs einer COVID-19-Erkrankung ab. Insbesondere bei Personen mit adäquatem Vitamin-D<sub>3</sub>-Status ist bisher nicht nachgewiesen, dass eine Vitamin-D<sub>3</sub>-Supplementation einen diesbezüglichen Zusatznutzen hat (251).

#### 8.2.3.2. Colchicin

Empfehlung 33	Evidenzbasierte Empfehlung, neu 09/2021	
Empfehlungsgrad:	Colchicin soll nicht bei hospitalisierten Patienten zu	r
A ₩₩	COVID-19-Therapie eingesetzt werden.	
Qualität der Evidenz:	<u>Literatur:</u>	
	Deftereos SG et al. JAMA Netw Open. 2020 Jun 1;3(6):e2013136. de	oi:
Letalität: moderat⊕⊕⊕	10.1001/jamanetworkopen.2020.13136.	
Verbesserung des klinischen	Lopes MI et al. RMD Open. 2021 Feb;7(1):e001455. doi:	
Status: moderat⊕⊕⊕⊖	10.1136/rmdopen-2020-001455.	
	Starker Konsens	

### Darlegung der Evidenzgrundlage

Die Evidenzgrundlage umfasst drei RCT mit insgesamt 11,517 Patienten (252-254). In der Meta-Analyse ergibt sich kein Hinweis auf einen günstigen Effekt auf patientenrelevante Endpunkte wie 28-Tage-Sterblichkeit oder Einfluss auf den klinischen Status (moderate Qualität der Evidenz). Nur eine Studie mit 72 Patienten macht Angaben über unerwünschte Ereignisse. Auf dieser limitierten Grundlage ergeben sich keine Hinweise auf vermehrte unerwünschte Ereignisse durch eine zehntägige Therapie mit Colchicin bei Patienten mit COVID-19 (sehr niedrige Qualität der Evidenz). Bekannte unerwünschte Wirkungen dieser Substanz beinhalten insbesondere gastrointestinale Beschwerden. Diese unerwünschten Wirkungen wurden in 2 Studien berichtet (252, 253) und traten tendenziell häufiger im Interventionsarm auf (lediglich Diarrhoe in Defteros 2020 (253) mit statistischer Signifikanz).

Es besteht hinreichend Evidenz dafür, dass Colchicin keinen günstigen Effekt auf den Krankheitsverlauf bei Patienten mit COVID-19 hat. Vor diesem Hintergrund spricht die Leitliniengruppe eine starke Empfehlung gegen den Einsatz aus.

### 9. Prognose, persistierende Symptome, Rehabilitation

#### 9.1. Prognose

Eine große Studie wertete die Daten von 10021 deutschen AOK-versicherten Patienten aus, die mit der Diagnose COVID-19 in 920 deutsche Krankenhäuser eingeliefert wurden (10). Die Sterblichkeit im Krankenhaus betrug 22 %, wobei es große Unterschiede zwischen Patienten ohne Beatmung (16 %) und mit Beatmung gab (53 %). Die Sterblichkeit stieg mit dem Lebensalter an, so hatten beatmete Patienten mit einem Alter von ≥ 80 Jahren eine Krankenhaussterblichkeit von 72 %. In einer Folgeauswertung, die die 2. Welle der Pandemie berücksichtigte, blieb die Sterblichkeit auf der Intensivstation gleichbleibend hoch (255).

Eine weitere Studie wertete die Daten von 1904 deutschen Patienten aus, die in 86 Krankenhäusern mit COVID-19 aufgenommen wurden (256). Die Sterblichkeitsrate betrug 17 %, bei beatmeten Patienten 33 %. Risikofaktoren für ein Versterben waren männliches Geschlecht, eine vorbestehende Lungenerkrankung sowie ein erhöhtes Patientenalter. Beachtet werden muss, dass bei der letztgenannten Studie ein Teil der Patienten bei der Abschlussanalyse noch auf der Intensivstation lag und die Anzahl von Komorbiditäten geringer war.

#### 9.2. Persistierende Symptome

#### EMPFEHLUNG 34 (EK, bestätigt 09/2021):

Bei Patienten mit stationär behandelter COVID-19 Erkrankung sollte nach 8-12 Wochen eine Nachuntersuchung bezüglich Langzeitfolgen erfolgen. ↑

Idealerweise sollte dies im Rahmen von Registern oder Studien erfolgen.

Nachuntersuchungen von COVID-19 Erkrankten zeigten, dass viele Betroffene weit über die Zeit der eigentlichen Viruserkrankung hinaus symptomatisch blieben.

Eine Kohortenstudie aus Wuhan (China) untersuchte 1733 Patienten mit COVID-19 nach sechs Monaten. 76 % der Patienten hatten mindestens ein Symptom, häufig berichtet wurden Müdigkeit oder Muskelschwäche (63 %), Schlafprobleme (26 %), sowie Angstzustände oder Depressionen (23 %) (257). Eine italienische Arbeitsgruppe beschrieb 179 Patienten, die im Schnitt 60 Tage nach Beginn der COVID-19 Symptomatik nachuntersucht wurden (258). Von

diesen klagten 87.4 % über persistierende Symptome, wobei Luftnot und ein als Fatigue-Symptomenkomplex, der bereits nach anderen Infektionskrankheiten wie Mononukleose oder der CMV-Infektion, aber auch als Folge der SARS Corona Viruspandemie 2002/2003 beschrieben wurde, dominierte (259). Es wurden in dieser Untersuchung allerdings ausschließlich hospitalisierte Patienten nachuntersucht, von denen nur 5 % invasiv beatmet worden waren.

Das "Post-COVID-19 Syndrom" kann unabhängig von der Schwere der Erkrankung auftreten, also auch bei Patienten, die nur leicht erkrankt waren und ambulant behandelt wurden. Im Bereich der Lunge werden fibrosierende Lungenveränderungen beschrieben, wobei verschiedene histologische Pathologien (organisierende Pneumonie, nicht spezifische interstitielle Pneumonie, NSIP, idiopathische Lungenfibrose) genannt werden (260). Eine MRT-Studie des Herzens zeigte bei 15 % genesener COVID-19 Patienten nach 11-53 Tagen Befunde, die auf eine Myokarditis hindeuteten, allerdings ist der klinische Stellenwert dieser Befunde unklar (261). Alle nachweisbaren Organveränderungen nach COVID-19 sollten Anlass zu einer für die jeweilige Erkrankung empfohlenen Diagnostik und eventuell Therapie geben.

Neben spezifischen Organmanifestationen findet sich häufig ein Fatigue-Syndrom, das neben einem allgemeinen Krankheitsgefühl mit Mattigkeit, Antriebslosigkeit, Niedergeschlagenheit, schneller Erschöpfung und mangelnder Belastbarkeit auch neurokognitive Störungen wie vermehrte Vergesslichkeit und Konzentrationsstörungen umfasst. Die Symptome sind psychoneuroimmunologisch als direkte Auswirkung des Infektionsgeschehens zu verstehen. Zudem kommt es zu psychischen Symptomen wie z.B. Ängstlichkeit, Depressivität oder psychovegetativer Übererregbarkeit als Ausdruck posttraumatischer Verarbeitungsprozesse. Die Mehrzahl dieser Patienten ist nur mit Mühe oder gar nicht in der Lage, den Alltag zu bewältigen. Therapeutisch werden derzeit spezifische Rehabilitationsprogramme optimiert, die atemphysiologische, muskelstimulierende, neurokognitive und psychoedukative bzw. psychotherapeutische Komponenten beinhalten. In einer deutschen Studie zeigte sich durch eine 3-wöchige Rehabilitation eine Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit, der Lungenfunktion und der Lebensqualität betroffener Patienten (262).

#### 9.3 Rehabilitation

Insbesondere nach schweren und kritischen Verläufen von COVID-19 kommt es bei Patienten zu hoch variablen Krankheitsverläufen. Neben den zumeist führenden Lungenveränderungen kann es zu zahlreichen weiteren Organschädigungen kommen. Das Schädigungsmuster kann hierbei neben der Lunge auch Herz, Nieren, Nervensystem, Gefäßsystem, Muskulatur und Psyche betreffen (263). Zu deren Behandlung sollten rehabilitative Angebote initiiert werden. Diese Therapien sollten ein wesentlicher Bestandteil der Versorgung sein und bereits auf der

Normalstation bzw. Intensivstation indiziert werden. Sie sollten sich fortsetzen als stationäre oder ambulante Rehabilitation, vor allem in pneumologischen Rehabilitationskliniken. Insbesondere sollte, sofern vorhanden, in Kliniken der Maximalversorgung hausintern eine Frührehabilitation begonnen werden.

Nach den Empfehlungen gelten folgende Kriterien zur Reha-Fähigkeit nach durchgemachter COVID-19 Erkrankung (263):

- Die COVID-19 bedingte Akutsymptomatik sollte vor Verlegung mindestens 2 Tage abgeklungen sein.
- Die respiratorische und Kreislauf-Situation sollten so stabil sein, dass Rückverlegungen in den Akutbereich nicht zu erwarten sind.

Bei COVID-19 und Post-COVID-19 Betroffenen mit fortbestehenden Störungen der Lunge (z. B. respiratorische Insuffizienz, nach komplikativer Beatmung, prolongiertes Weaning, chronische pulmonale oder atemmuskuläre Grunderkrankung) soll eine pneumologische (Früh-) Rehabilitation durchgeführt werden. Besteht ein fortgesetztes Weaning-Versagen, so sollte die weitere Behandlung in einem spezialisierten Weaning-Zentrum erfolgen. Bei COVID-19 und Post-COVID-19 Betroffenen mit schwereren Schädigungen des zentralen und/oder peripheren Nervensystems soll eine neurologisch-neurochirurgische Frührehabilitation durchgeführt werden, diese schließt fallbezogen auch eine prolongierte Beatmungsentwöhnung (Weaning) ein (264). Für die Initiierung einer Anschlussrehabilitation nach COVID-19 gilt allgemein: Sind die pulmonalen, kardialen oder neurologischen Schädigungen ("Impairment") für die Rehabilitationsbedürftigkeit führend, soll entsprechend eine indikationsspezifische pneumologische, kardiologische oder neurologische Rehabilitation erfolgen. Bei führenden psychischen oder psychosomatischen Störungen sollte eine psychotherapeutische / psychosomatische Behandlung in einer Akutversorgungs- oder Rehabilitationseinrichtung erfolgen.

#### 10. Besonderheiten bei pädiatrischen Patienten

Mit weniger als 1 % der Fälle sind Kinder und Jugendliche insgesamt deutlich seltener als Erwachsene von COVID-19 betroffen (20, 265). Im Vergleich zu Erwachsenen zeigt sich bei Kindern ein deutlich milderer Krankheitsverlauf und schwere Verläufe sind selten. Der Grund hierfür ist unklar. Insgesamt müssen pädiatrische Patienten nur sehr selten auf eine pädiatrische Intensivstation (PICU) aufgenommen werden (266). Knapp 1/3 der auf die PICU aufgenommenen Patienten war < 1 Jahr alt, wobei es sich hier in der überwiegenden Anzahl der Fälle um eine kurze stationäre Beobachtung auf Grund des jungen Lebensalter gehandelt haben dürfte und nur wenige schwere Verläufe beschrieben wurden.

Es sind bisher nur einzelne Todesfälle im Zusammenhang mit COVID-19 im Kindesalter beschrieben. Die für das pädiatrische Kollektiv errechnete Letalität ist mit 0,0018 % extrem niedrig (266), allerdings ist die Datengrundlage für diese Berechnung auch bei Kindern eventuell nicht ausreichend (u.a. wegen asymptomatischer bisher nicht gezählter COVID-19 Fälle). Insgesamt wurden mit Stand 01.10.2021 bisher in Deutschland 1866 stationäre Aufnahmen im Register der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI) gemeldet, von denen 89 (5 %) eine Intensivtherapie benötigten (https://dgpi.de/covid-19). In einem Review von 2914 pädiatrischen Patienten hatten 47 % im Verlauf der Erkrankung Fieber. Die häufigsten sonstigen Symptome sind Husten (48 %) und Pharyngitis (29 %), in ca. 10% der Fälle auch gastrointestinale Symptome mit Durchfall sowie Übelkeit und Erbrechen (266). Zusätzlich wurde eine Fallserie von Kindern mit COVID-19 assoziierten akuten Krupp-Anfällen publiziert (267). Bisher wurden bei Säuglingen und Kindern nur Einzelfallberichte über die bei Erwachsenen häufig auftretende COVID-19-Pneumonie oder ein akutes Lungenversagen berichtet (268, 269). Therapeutisch gelten für die Applikation von Sauerstoff, High-Flow-Sauerstofftherapie, nicht-invasiver Beatmung oder endotrachealer Intubation dieselben Überlegungen und Einschränkungen hinsichtlich einer möglichen Ansteckung des Personals wie bei erwachsenen Patienten. Therapieversuche für das Kindesalter orientieren sich an Studienergebnissen und Erfahrungen aus der Erwachsenenmedizin, da bisher keine randomisierten Interventionsstudien für Kinder publiziert wurden.

Analog zu Erwachsenen kann weder eine Empfehlung für noch gegen eine Therapie mit Remdesivir abgegeben werden. Bei kritischem Verlauf (akutes Lungenversagen mit Notwendigkeit der invasiven Beatmung, Sepsis, hoher Vasopressorenbedarf) kann analog den Erwachsenen-Therapieempfehlungen Dexamethason (0,2-0,4 mg/kg/d für 10 Tage, max. 6 mg/Tag für 10 Tage) verabreicht werden.

Bei schwer oder kritisch kranken Kindern und Jugendlichen kann eine prophylaktische Antikoagulation mit niedermolekularem Heparin (low-molecular weight herparin, LMH) erwogen werden.

Im Zusammenhang mit COVID-19 wird auch in Deutschland von einem gehäuften Auftreten eines akuten hyperinflammatorischen Syndroms mit Multiorganbeteiligung (Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome - PIMS) berichtet. Ein Synonym für die Erkrankung lautet "Multisystem inflammatory syndrome in children" (MIS-C). Das mediane Intervall zwischen COVID-19-Infektion und PIMS beträgt 25 Tage (range, 6-51 Tage), die berichtete Letalität liegt zwischen 1-2 % (270-272), in Deutschland ist die Letalität von PIMS laut den Registerdaten bisher 0%.

Neben Fieber, Exanthem, Konjunktivitis, Polyserositis, gastrointestinalen Symptomen und Ödemen zeigen diese Patienten häufig einen vasoplegischen Schock. Einige Patienten zeigten zusätzlich auch Kawasaki-Syndrom-ähnliche Symptome mit Koronar-Anomalien oder

schwerer linksventrikulärer Funktionseinschränkung (272). Neben einer antibiotischen Therapie wird in Analogie zum klassischen Kawasaki-Syndrom, eine antiinflammatorische Therapie mit Steroiden (Prednison/Prednisolon/Methyprednisolon 2 mg/kg/d, Dexamethason 0,2-0,4 mg/kg) und Hochdosis-Immunglobulinen (2g/kg über 12h oder 2 x 1 g/kg/d) durchgeführt. In Fällen einer schweren Schocksymptomatik kann auch eine initiale Stoßtherapie mit Methylprednisolon 20 mg/kg/d (max. 1g i.v.) für 1-3 Tage erwogen werden, gefolgt von einer ausschleichenden Therapie (2 mg/kg/d /max. 60 mg). Bei kardialer Beteiligung im Sinne eines Kawasaki-Syndroms (Koronararteriendilatation, Aneurysmen) soll in Abwägung mit dem Thrombozytenwert mit Acetylsalicylsäure (50 mg/kg, nach 48-72h Fieberfreiheit auf 3-5 mg/kg/d reduzieren) behandelt werden (273).

Bei Therapieresistenz können als Rescue-Therapie der Einsatz von Biologika zur Interleukin-1-Blockade (Anakinra 2 bis 6 mg/kgKG/d subkutan alle 12h, 48-72h nach klinischer Besserung absetzen) oder Interleukin-6-Blockade (Tocilizumab < 30 kg: 12 mg/kg in 1 ED, > 30 kg; 8 mg/kg in 1 ED, max. 800 mg) diskutiert werden. Aufgrund der kürzeren Halbwertszeit und des besseren Nebenwirkungsprofils wird zunehmend häufig die off-label-Anwendung von Anakinra als erste Option gewählt und nur bei lebensgefährlichem Verlauf und Therapieresistenz von Anakinra auf Tocilizumab gewechselt, auch wenn die hierfür vorliegende Evidenz sehr gering wurde ist (274).Die Schocksymptomatik mit Volumenbolus-Gaben Katecholamintherapie behandelt. Diese hyperinflammatorischen Syndrome waren zumeist innerhalb weniger Tage beherrschbar, es wurden nur Einzelfälle von ECMO-Behandlungen berichtet. Es wird ergänzend zu dem bisherigen COVID-19 Register seit Ende Mai 2020 in Deutschland die Erfassung von PIMS/MIS-C in Deutschland auf der DGPI-Seite durchgeführt. Hier wurden bis 19.09.2021 insgesamt 418 Fälle aus Deutschland berichtet (www.dgpi.de). Eine Stellungnahme der pädiatrischen Fachgesellschaften findet sich ebenfalls auf der Internetseite der DGPI (www.dgpi.de/stellungnahme-medikamentoesen-behandlung-kinderncovid-19/).

#### 11. Ethische und palliativmedizinische Aspekte

Die Durchführung der medizinischen Behandlung von Patienten mit COVID-19 folgt im Grundsatz den wesentlichen ethischen Prinzipien wie Autonomie, Fürsorge, Nicht-Schaden, Gerechtigkeit und Menschenwürde. Dabei kommt der Festlegung von individuellen Therapiezielen und der Entscheidungsfindung eine sehr hohe Bedeutung zu. Eine zulässige Behandlungsmaßnahme beruht nach dem Konzept der partizipativen Entscheidungsfindung auf zwei Voraussetzungen:

- Für den Beginn oder die Fortführung besteht nach Einschätzung der behandelnden Ärzte eine medizinische Indikation und
- die Durchführung entspricht dem Patientenwillen.

Erfüllt die jeweils geprüfte Behandlungsmaßnahme beide Voraussetzungen, muss die Behandlung eingeleitet oder fortgeführt werden. Liegt eine der beiden Voraussetzungen nicht vor, ist insoweit eine Therapiezieländerung und Begrenzung der Therapie nicht nur erlaubt, sondern sogar geboten (275). Dabei müssen Entscheidungen für oder gegen eine medizinische Maßnahme immer sorgfältig abgewogen werden und stellen für den verantwortlichen Arzt eine große ethische Herausforderung dar. Mitglieder des lokalen Ethikkomitees, Palliativmediziner, Ethikberater, Seelsorger und Psychologen können hierbei unterstützen. Patienten mit chronischen fortschreitenden malignen und nicht-malignen Grunderkrankungen, die üblicherweise im Fokus der Palliativversorgung stehen, sind bei Infektion mit SARS-CoV-2 besonders gefährdet. Bei diesen Patienten und bei allen Patienten, die für sich den Wunsch nach Therapiebegrenzung hinsichtlich invasiver Beatmung und Reanimation formulieren, sollte eine palliativmedizinische Expertise mit einbezogen werden (24, 276).

Regelhaft sollte in diesen Fällen, entsprechend des bei Patienten und Angehörigen erhobenen Bedarfs, eine psychosoziale und spirituelle Mitbetreuung erfolgen (277). Der Palliativversorgung mit dem Ziel der optimalen Linderung von belastenden Symptomen wie Dyspnoe, Husten, Schwäche und Fieber, Angst, Panik, Unruhe und Delir kommt in diesen Situationen eine besondere Bedeutung zu (24).

Empfehlung 35	Evidenzbasierte Empfehlung, bestätigt 09/2021
Empfehlungsgrad:	Patienten mit COVID-19 sollen zur palliativen
	medikamentösen Symptombehandlung bei
<b>A ↑</b> ↑	Luftnot: Opioide
	Angst: Benzodiazepine
	Rasselatmung: Anticholinergika
	Delir: Neuroleptika
	erhalten.
Qualität der Evidenz:	<u>Literatur:</u>
Symptomlinderung:	Alderman B et al. An audit of end-of-life symptom control in patients with
sehr niedrig ⊕⊖⊖ ⊖	corona virus disease 2019 (COVID-19) dying in a hospital in the United
	Kingdom. Palliat Med. 2020;34(9):1249-55.
	doi:10.1177/0269216320947312 (278)
	Lovell N et al. Characteristics, Symptom Management, and Outcomes of
	101 Patients With COVID-19 Referred for Hospital Palliative Care. J Pain
	Symptom Manage. 2020;60(1):e77-e81.
	doi:10.1016/j.jpainsymman.2020.04.015 (279)
	Hetherington L et al. COVID-19 and Hospital Palliative Care - A service
	evaluation exploring the symptoms and outcomes of 186 patients and the

impact of the pandemic on specialist Hospital Palliative Care. Palliat Med.
2020;34(9):1256-62. doi:10.1177/0269216320949786 (280)
Strang P et al. Symptom Relief Is Possible in Elderly Dying COVID-19
Patients: A National Register Study. J Palliat Med. 2021;24(4):514-9.
doi:10.1089/jpm.2020.0249 (281)
Strang P et al. COVID-19: Symptoms in Dying Residents of Nursing
Homes and in Those Admitted to Hospitals. J Palliat Med. 2021.
doi:10.1089/jpm.2020.0688 (282)
Starker Konsens

# Darlegung der Evidenzgrundlage

Die systematische Recherche erbrachte 5 retrospektive Studien bei COVID-19 Patienten zu palliativen medikamentösen Interventionen (Register-Auswertungen mit 61 bis 2105 Patienten). Randomisierte-kontrollierte Studien wurden nicht identifiziert, ebenso wenig Studien zu nicht-pharmakologischen Interventionen. Die medikamentöse Therapie zur Symptomlinderung von Dyspnoe erfolgte mit Opioiden (z.B. Morphin), von Angst mit Benzodiazepinen (z.B. Lorazepam), von Rasselatmung mit Anticholinergika (z.B. Butylscopolamin) und von Delir mit Neuroleptika (z.B. Haloperidol) (278-282). Nur in einer Studie wurde die Erfolgsrate mit einer standardisierten Skala (EQL – end of life questionnaire erhoben). Für die einzelnen Symptome wurden unterschiedliche Ansprecharten berichtet (z.B. für die komplette und partielle Besserung der Atemnot zwischen 63 % und 97 %), z.T. erfolgte nur eine Gesamtauswertung. Die Evidenzqualität für die Symptomlinderung wurde als sehr niedrig bewertet.

#### Begründung für den Empfehlungsgrad

Die Studienergebnisse stehen im Einklang mit klinisch von den Mitgliedern der Leitliniengruppe berichteten Effekten und der Vorgehensweise bei Nicht-COVID-Patienten. Palliative Symptomlinderung ist ethisch geboten, die aufgeführten Interventionen werden bei adäquater Anwendung als bestmögliche Versorgung eingeschätzt, aus diesem Grund wurde eine starke Empfehlung ausgesprochen.

Zu grundsätzlichen Aspekten der Therapiezielfindung und Kriterien der Entscheidungsfindung sowie zur Wahrnehmung und Behandlung von belastenden Symptomen wird darüber hinaus auf die S3-Leitlinie Palliativmedizin verwiesen (283). Eine besondere Herausforderung im Pandemieverlauf ist die palliative Begleitung jüngerer Patienten.

Es sind Konzepte zu erarbeiten, wie Abschiednehmen von sterbenden COVID-19 Patienten durch die Angehörigen unter Einhaltung der Schutzmaßnahmen gelingen kann. Aufgrund der großen Herausforderungen der in der Pandemie tätigen Gesundheitsversorger müssen standortbezogene Strategien zur psychosozialen Unterstützung und Entlastung der Mitarbeitenden entwickelt werden (277).

Sollten in Deutschland, trotz optimaler Nutzung der erhöhten Intensivkapazitäten, die intensivmedizinischen Ressourcen nicht mehr für alle Patienten ausreichen, wurden für diesen Fall Empfehlungen zur Verteilung intensivmedizinischer Ressourcen im Kontext der COVID-19 Pandemie erarbeitet (284).

### 12. Verfügbarkeit von Intensivbetten:

Im DIVI-Intensivregister, konzipiert vom ARDS Netzwerk, der Sektion respiratorisches Versagen der DIVI und dem RKI, melden alle Krankenhaus-Standorte in Deutschland, die intensivmedizinische Behandlungskapazitäten vorhalten, betreibbare Intensivbetten, freie Behandlungskapazitäten, Patienten mit invasiver Beatmung/ ECMO, sowie die Anzahl der intensivmedizinisch behandelten COVID-19 Patienten. Durch die Verordnung zur Aufrechterhaltung und Sicherung intensivmedizinischer Krankenhauskapazitäten (DIVI-Intensivregister-Verordnung) des BMG vom 08. April 2020, wurde die tägliche Meldung im DIVI-Intensivregister verpflichtend. Die Eingabe erfolgt unter <a href="https://www.intensivregister.de/">https://www.intensivregister.de/</a>.

#### Abkürzungen:

AKI = Akute Nierenschädigung

EK = Expertenkonsens

RCT = randomisierte kontrollierte Studie

SAE = serious adverse event

ULN = upper limit of normal (oberer Grenzwert)

Aerosolbildung	Risikominimierung
Endotracheale Intubation	Notfallintubation vermeiden
	Intubation durch Erfahrenen
	Rapid Sequence Induction
	Maskenbeatmung vermeiden
	Optimale Vorbereitung & Briefing
	Ideal: Videolaryngoskop (Armlänge-Abstand)
	Endotrachealer Tubus mit Führungsstab
Präoxygenierung	Dicht abschließende Gesichtsmaske
	Bimanuelle Maskenfixation
	immer FiO <sub>2</sub> 1,0
	PEEP max. +5 cmH₂O
	3min Spontanatmung mit Gesichtsmaske
	oder 1 min, 8-12 tiefe Atemzüge
	oder CPAP/NIV 5/15 cm H <sub>2</sub> O
Fiberoptische Intubation (FOI)	Vermeiden, wenn möglich (Aerosole)
	ggf. Lokalanästhesie
	MNS Maske Patient
Absaugung	Geschlossene Systeme
Nichtinvasive Beatmung (NIV)	Nur bei klarer Indikation
	Non-vented Maske, Virenfilter
	Optimalen Sitz der Maske sicherstellen
High-Flow-Sauerstofftherapie	Nur bei klarer Indikation
	MNS Maske Patient
Bronchoskopie	Nur bei klarer Indikation
Tracheotomie	Durchführung durch Erfahrenen
	Starke Aerosolbildung bei allen Verfahren
	Ggf. postponieren bis negative PCR
Dekonnektion Tubus	HME Filter auf Tubus belassen
	Abklemmen
	Respirator "standby"
Extubation	Absaugen & Blähmanöver während Extubation
	vermeiden
	Respirator "standby"
	HME Filter auf Tubus belassen
	ggf. Gesicht zur Extubation mit Folie abdecken (auf freien Atemweg achten)
	Dichtsitzende O <sub>2</sub> -Maske zur Oxygenierung
	MNS Patient bei adäquater Spontanatmung
	wind ratient bei adaquater Spontanatinung

**Tabelle 2:** Maßnahmen zur Minimierung von Aerosolbildung & Exposition (Modifiziert nach (116); PEEP = Positive Endexpiratory Pressure, CPAP = Continuous Positive Airway Pressure, ASB = Assisted Spontaneous Breathing, MNS = Mund-Nasen-Schutz)

#### 13. Literatur

- 1. Kluge S, Janssens U, Welte T, Weber-Carstens S, Marx G, Karagiannidis C. [Recommendations for critically ill patients with COVID-19]. Medizinische Klinik, Intensivmedizin und Notfallmedizin. 2020;115(3):175-7. doi:10.1007/s00063-020-00674-3
- 2. Kluge S, Janssens U, Spinner CD, Pfeifer M, Marx G, Karagiannidis CM. Recommendations on Inpatient Treatment of Patients with COVID-19. Deutsches Arzteblatt international. 2021;118(Forthcoming). doi:10.3238/arztebl.m2021.0110
- 3. Malin JJ, Spinner CD, Janssens U, et al. Key summary of German national treatment guidance for hospitalized COVID-19 patients: Key pharmacologic recommendations from a national German living guideline using an Evidence to Decision Framework (last updated 17.05.2021). Infection. 2021:1-14. doi:10.1007/s15010-021-01645-2
- 4. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e.V. Neues Coronavirus (SARS-CoV-2) Informationen für die hausärztliche Praxis. DEGAM S1-Handlungsempfehlung. <a href="https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/053-054.html">https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/053-054.html</a>. letzter Zugriff 01.10.2021.
- 5. Robert Koch Institut. Nationale Teststrategie wer wird in Deutschland auf das Vorliegen einer SARS-CoV-2 Infektion getestet? 16,08.2021. <a href="https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges\_Coronavirus/Teststrategie/Nat-Teststrat.html">https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges\_Coronavirus/Teststrategie/Nat-Teststrat.html</a> letzter Zugriff 01.10.2021.
- 6. Robert Koch Institut. Hinweise zur Testung von Patienten auf Infektion mit dem neuartigen Coronavirus SARS-CoV-2. 22.09.2021 <a href="https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges">https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges</a> Coronavirus/Vorl Testung nCoV.html#do c13490982bodyText4. letzter Zugriff 01.10.2021.
- 7. Robert Koch Institut. Epidemiologischer Steckbrief zu SARS-CoV-2 und COVID-19. 14.07.2021
- https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges\_Coronavirus/Steckbrief.html#doc1377679 2bodyText15. letzter Zugriff 01.01.2021.
- 8. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. Jama. 2020. doi:10.1001/jama.2020.2648
- 9. Robert Koch Institut. Aktueller Lage-/Situationsbericht des RKI zu COVID-19. <a href="https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges\_Coronavirus/Situationsberichte/Gesamt.html">https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges\_Coronavirus/Situationsberichte/Gesamt.html</a>. letzter Zugriff 01.10.2021.
- 10. Karagiannidis C, Mostert C, Hentschker C, et al. Case characteristics, resource use, and outcomes of 10 021 patients with COVID-19 admitted to 920 German hospitals: an observational study. The Lancet. Respiratory medicine. 2020;8(9):853-62. doi:10.1016/s2213-2600(20)30316-7
- 11. Guan WJ, Liang WH, Zhao Y, et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. The European respiratory journal. 2020;55(5). doi:10.1183/13993003.00547-2020
- 12. Cummings MJ, Baldwin MR, Abrams D, et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. Lancet (London, England). 2020. doi:10.1016/s0140-6736(20)31189-2
- 13. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, et al. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. BMJ (Clinical research ed.). 2020;369:m1985. doi:10.1136/bmj.m1985
- 14. Jakob CEM, Borgmann S, Duygu F, et al. First results of the "Lean European Open Survey on SARS-CoV-2-Infected Patients (LEOSS)". Infection. 2020:1-11. doi:10.1007/s15010-020-01499-0
- 15. Tartof SY, Qian L, Hong V, et al. Obesity and Mortality Among Patients Diagnosed With COVID-19: Results From an Integrated Health Care Organization. Annals of internal medicine. 2020. doi:10.7326/m20-3742

- 16. Chung M, Bernheim A, Mei X, et al. CT Imaging Features of 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV). Radiology. 2020:200230. doi:10.1148/radiol.2020200230
- 17. Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, et al. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? Intensive care medicine. 2020:1-4. doi:10.1007/s00134-020-06033-2
- 18. Gattinoni L, Coppola S, Cressoni M, Busana M, Rossi S, Chiumello D. COVID-19 Does Not Lead to a "Typical" Acute Respiratory Distress Syndrome. American journal of respiratory and critical care medicine. 2020;201(10):1299-300. doi:10.1164/rccm.202003-0817LE
- 19. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. Jama. 2020;323(16):1574-81. doi:10.1001/jama.2020.5394
- 20. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. Jama. 2020. doi:10.1001/jama.2020.6775
- 21. Edler C, Schröder AS, Aepfelbacher M, et al. Dying with SARS-CoV-2 infection-an autopsy study of the first consecutive 80 cases in Hamburg, Germany. International journal of legal medicine. 2020;134(4):1275-84. doi:10.1007/s00414-020-02317-w
- 22. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. The New England journal of medicine. 2020. doi:10.1056/NEJMoa2015432
- 23. Rawson TM, Moore LSP, Zhu N, et al. Bacterial and Fungal Coinfection in Individuals With Coronavirus: A Rapid Review To Support COVID-19 Antimicrobial Prescribing. Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2020;71(9):2459-68. doi:10.1093/cid/ciaa530
- 24. Nehls W, Delis S, Haberland B, et al. [Management of Patients with COVID-19 Recommendations from a Palliative Care Perspective]. Pneumologie (Stuttgart, Germany). 2020;74(10):652-9. doi:10.1055/a-1156-2759
- 25. Chan L, Chaudhary K, Saha A, et al. AKI in Hospitalized Patients with COVID-19. Journal of the American Society of Nephrology: JASN. 2021;32(1):151-60. doi:10.1681/asn.2020050615
- 26. Gross O, Moerer O, Weber M, Huber TB, Scheithauer S. COVID-19-associated nephritis: early warning for disease severity and complications? Lancet (London, England). 2020;395(10236):e87-e8. doi:10.1016/s0140-6736(20)31041-2
- 27. Cheng Y, Luo R, Wang K, et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. Kidney international. 2020;97(5):829-38. doi:10.1016/j.kint.2020.03.005
- 28. Silver SA, Beaubien-Souligny W, Shah PS, et al. The Prevalence of Acute Kidney Injury in Patients Hospitalized With COVID-19 Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. Kidney Med. 2021;3(1):83-98.e1. doi:10.1016/j.xkme.2020.11.008
- 29. Braun F, Lütgehetmann M, Pfefferle S, et al. SARS-CoV-2 renal tropism associates with acute kidney injury. Lancet (London, England). 2020;396(10251):597-8. doi:10.1016/s0140-6736(20)31759-1
- 30. Werion A, Belkhir L, Perrot M, et al. SARS-CoV-2 Causes a Specific Dysfunction of the Kidney Proximal Tubule. Kidney international. 2020. doi:10.1016/j.kint.2020.07.019
- 31. Gross O, Moerer O, Rauen T, et al. Validation of a Prospective Urinalysis-Based Prediction Model for ICU Resources and Outcome of COVID-19 Disease: A Multicenter Cohort Study. J Clin Med. 2021;10(14). doi:10.3390/jcm10143049
- 32. Wendt R, Kalbitz S, Lübbert C, et al. Urinary Proteomics Associates with COVID-19 Severity: Pilot Proof-of-Principle Data and Design of a Multicentric Diagnostic Study. Proteomics. 2020:e2000202. doi:10.1002/pmic.202000202
- 33. Nadim MK, Forni LG, Mehta RL, et al. COVID-19-associated acute kidney injury: consensus report of the 25th Acute Disease Quality Initiative (ADQI) Workgroup. Nature reviews. Nephrology. 2020;16(12):747-64. doi:10.1038/s41581-020-00356-5
- 34. Zarbock A, Küllmar M, Kindgen-Milles D, et al. Effect of Regional Citrate Anticoagulation vs Systemic Heparin Anticoagulation During Continuous Kidney

Replacement Therapy on Dialysis Filter Life Span and Mortality Among Critically III Patients With Acute Kidney Injury: A Randomized Clinical Trial. Jama. 2020;324(16):1629-39. doi:10.1001/jama.2020.18618

- 35. The European Society for Cardiology. ESC Guidance for the Diagnosis and Management of CV Disease during the COVID-19 Pandemic. Last update: 10 June 2020. https://www.escardio.org/Education/COVID-19-and-Cardiology/ESC-COVID-19-Guidance
- 36. Li X, Pan X, Li Y, et al. Cardiac injury associated with severe disease or ICU admission and death in hospitalized patients with COVID-19: a meta-analysis and systematic review. Critical care (London, England). 2020;24(1):468. doi:10.1186/s13054-020-03183-z
- 37. Babapoor-Farrokhran S, Gill D, Walker J, Rasekhi RT, Bozorgnia B, Amanullah A. Myocardial injury and COVID-19: Possible mechanisms. Life sciences. 2020;253:117723. doi:10.1016/j.lfs.2020.117723
- 38. Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, et al. Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered From Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). JAMA cardiology. 2020. doi:10.1001/jamacardio.2020.3557
- 39. Rey JR, Caro-Codón J, Rosillo SO, et al. Heart failure in COVID-19 patients: prevalence, incidence and prognostic implications. European journal of heart failure. 2020;22(12):2205-15. doi:10.1002/ejhf.1990
- 40. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. Nature. 2020;584(7821):430-6. doi:10.1038/s41586-020-2521-4
- 41. Singh S, Khan A. Clinical Characteristics and Outcomes of Coronavirus Disease 2019 Among Patients With Preexisting Liver Disease in the United States: A Multicenter Research Network Study. Gastroenterology. 2020;159(2):768-71.e3. doi:10.1053/j.gastro.2020.04.064
- 42. Iavarone M, D'Ambrosio R, Soria A, et al. High rates of 30-day mortality in patients with cirrhosis and COVID-19. Journal of hepatology. 2020;73(5):1063-71. doi:10.1016/j.jhep.2020.06.001
- 43. Moon AM, Webb GJ, Aloman C, et al. High mortality rates for SARS-CoV-2 infection in patients with pre-existing chronic liver disease and cirrhosis: Preliminary results from an international registry. Journal of hepatology. 2020;73(3):705-8. doi:10.1016/j.jhep.2020.05.013
- 44. Wang T, Smith DA, Campbell C, et al. Longitudinal Analysis of the Utility of Liver Biochemistry as Prognostic Markers in Hospitalized Patients With Corona Virus Disease 2019. Hepatol Commun. 2021;5(9):1586-604. doi:10.1002/hep4.1739
- 45. Fix OK, Hameed B, Fontana RJ, et al. Clinical Best Practice Advice for Hepatology and Liver Transplant Providers During the COVID-19 Pandemic: AASLD Expert Panel Consensus Statement. Hepatology (Baltimore, Md.). 2020;72(1):287-304. doi:10.1002/hep.31281
- 46. Liotta EM, Batra A, Clark JR, et al. Frequent neurologic manifestations and encephalopathy-associated morbidity in Covid-19 patients. Annals of clinical and translational neurology. 2020. doi:10.1002/acn3.51210
- 47. Frontera JA, Sabadia S, Lalchan R, et al. A Prospective Study of Neurologic Disorders in Hospitalized COVID-19 Patients in New York City. Neurology. 2020. doi:10.1212/wnl.000000000010979
- 48. Helms J, Kremer S, Merdji H, et al. Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. The New England journal of medicine. 2020;382(23):2268-70. doi:10.1056/NEJMc2008597
- 49. Ellul MA, Benjamin L, Singh B, et al. Neurological associations of COVID-19. The Lancet. Neurology. 2020;19(9):767-83. doi:10.1016/s1474-4422(20)30221-0
- 50. Desai SV, Law TJ, Needham DM. Long-term complications of critical care. Critical care medicine. 2011;39(2):371-9. doi:10.1097/CCM.0b013e3181fd66e5
- 51. Needham DM, Davidson J, Cohen H, et al. Improving long-term outcomes after discharge from intensive care unit: report from a stakeholders' conference. Critical care medicine. 2012;40(2):502-9. doi:10.1097/CCM.0b013e318232da75

- 52. Berlit P. et al. Neurologische Manifestationen bei COVID-19 S-L, 2021, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien. letzter Zugriff 01.10.2021.
- 53. Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. Travel medicine and infectious disease. 2020;34:101623. doi:10.1016/j.tmaid.2020.101623
- 54. Lippi G, Plebani M. Procalcitonin in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry. 2020;505:190-1. doi:10.1016/j.cca.2020.03.004
- 55. Moutchia J, Pokharel P, Kerri A, et al. Clinical laboratory parameters associated with severe or critical novel coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. PloS one. 2020;15(10):e0239802. doi:10.1371/journal.pone.0239802
- 56. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. The New England journal of medicine. 2020. doi:10.1056/NEJMoa2002032
- 57. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. Jama. 2020;324(8):782-93. doi:10.1001/jama.2020.12839
- 58. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. JAMA internal medicine. 2020;180(7):934-43. doi:10.1001/jamainternmed.2020.0994
- 59. Cheng L, Li H, Li L, et al. Ferritin in the coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. Journal of clinical laboratory analysis. 2020;34(10):e23618. doi:10.1002/jcla.23618
- 60. Antoch G, Urbach H, Mentzel HJ, Reimer P, Weber W, Wujciak D. SARS-CoV-2/COVID-19: Empfehlungen für die Radiologische Versorgung Eine Stellungnahme der Deutschen Röntgengesellschaft (DRG) und weiterer Fachgesellschaften. RoFo: Fortschritte auf dem Gebiete der Rontgenstrahlen und der Nuklearmedizin. 2020;192(5):418-21. doi:10.1055/a-1149-3625
- 61. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet (London, England). 2020. doi:10.1016/s0140-6736(20)30183-5
- 62. Liao X, Wang B, Kang Y. Novel coronavirus infection during the 2019-2020 epidemic: preparing intensive care units-the experience in Sichuan Province, China. Intensive care medicine. 2020;46(2):357-60. doi:10.1007/s00134-020-05954-2
- 63. Nopp S, Moik F, Jilma B, Pabinger I, Ay C. Risk of venous thromboembolism in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. Res Pract Thromb Haemost. 2020;4(7):1178-91. doi:10.1002/rth2.12439
- 64. Jiménez D, García-Sanchez A, Rali P, et al. Incidence of VTE and Bleeding Among Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019: A Systematic Review and Meta-analysis. Chest. 2021;159(3):1182-96. doi:10.1016/j.chest.2020.11.005
- 65. Robert Koch Institut. Organisatorische und personelle Maßnahmen für Einrichtungen des Gesundheitswesens sowie Alten- und Pflegeeinrichtungen während der COVID-19-Pandemie. Stand 09.07.2021. <a href="https://www.rki.de/covid-19-patientenversorgung">www.rki.de/covid-19-patientenversorgung</a> letzter Zugriff 01.10.2021.
- 66. Robert Koch Institut. Empfehlungen des RKI zu Hygienemaßnahmen im Rahmen der Behandlung und Pflege von Patienten mit einer Infektion durch SARS-CoV-2. Stand 22.03.2021. <a href="https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges">https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges</a> Coronavirus/Hygiene.html. letzter Zugriff 01.10.2021.
- 67. Robert Koch Institut. COVID-19: Entlassungskriterien aus der Isolierung. Stand 18.05.2021. <a href="https://www.rki.de/covid-19-entlassungskriterien">www.rki.de/covid-19-entlassungskriterien</a> letzter Zugriff 01.10.2021.
- 68. Alhazzani W, Evans L, Alshamsi F, et al. Surviving Sepsis Campaign Guidelines on the Management of Adults With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in the ICU: First Update. Critical care medicine. 2021. doi:10.1097/ccm.0000000000004899
- 69. Pfeifer M, Ewig S, Voshaar T, et al. Positionspapier zur praktischen Umsetzung der apparativen Differenzialtherapie der akuten respiratorischen Insuffizienz bei COVID-19.

- Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP). Pneumologie (Stuttgart, Germany). 2020. doi:10.1055/a-1157-9976
- 70. Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie & Intensivmedizin. S3-Leitlinie Invasive Beatmung und Einsatz extrakorporaler Verfahren bei akuter respiratorischer Insuffizienz. <a href="https://www.awmf.org">https://www.awmf.org</a>. 2017( 04.12.2017).
- 71. Rochwerg B, Einav S, Chaudhuri D, et al. The role for high flow nasal cannula as a respiratory support strategy in adults: a clinical practice guideline. Intensive care medicine. 2020. doi:10.1007/s00134-020-06312-y
- 72. Rochwerg B, Brochard L, Elliott MW, et al. Official ERS/ATS clinical practice guidelines: noninvasive ventilation for acute respiratory failure. The European respiratory journal. 2017;50(2). doi:10.1183/13993003.02426-2016
- 73. Westhoff M, Schonhofer B, Neumann P, et al. Nicht-invasive Beatmung als Therapie der akuten respiratorischen Insuffizienz. S3-Leitlinie herausgegeben von der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. Pneumologie (Stuttgart, Germany). 2015;69(12):719-56. doi:10.1055/s-0034-1393309 [doi]
- 74. Coppo A, Bellani G, Winterton D, et al. Feasibility and physiological effects of prone positioning in non-intubated patients with acute respiratory failure due to COVID-19 (PRON-COVID): a prospective cohort study. The Lancet. Respiratory medicine. 2020;8(8):765-74. doi:10.1016/s2213-2600(20)30268-x
- 75. Thompson AE, Ranard BL, Wei Y, Jelic S. Prone Positioning in Awake, Nonintubated Patients With COVID-19 Hypoxemic Respiratory Failure. JAMA internal medicine. 2020. doi:10.1001/jamainternmed.2020.3030
- 76. Ferrando C, Mellado-Artigas R, Gea A, et al. Awake prone positioning does not reduce the risk of intubation in COVID-19 treated with high-flow nasal oxygen therapy: a multicenter, adjusted cohort study. Critical care (London, England). 2020;24(1):597. doi:10.1186/s13054-020-03314-6
- 77. Ehrmann S, Li J, Ibarra-Estrada M, et al. Awake prone positioning for COVID-19 acute hypoxaemic respiratory failure: a randomised, controlled, multinational, open-label meta-trial. The Lancet. Respiratory medicine. 2021. doi:10.1016/s2213-2600(21)00356-8
- 78. Rosén J, von Oelreich E, Fors D, et al. Awake prone positioning in patients with hypoxemic respiratory failure due to COVID-19: the PROFLO multicenter randomized clinical trial. Critical care (London, England). 2021;25(1):209. doi:10.1186/s13054-021-03602-9
- 79. Schünemann HJ, Khabsa J, Solo K, et al. Ventilation Techniques and Risk for Transmission of Coronavirus Disease, Including COVID-19: A Living Systematic Review of Multiple Streams of Evidence. Annals of internal medicine. 2020;173(3):204-16. doi:10.7326/m20-2306
- 80. Thomas R, Lotfi T, Morgano GP, Darzi A, Reinap M. Update Alert 2: Ventilation Techniques and Risk for Transmission of Coronavirus Disease, Including COVID-19. Annals of internal medicine. 2020;173(11):W152-w3. doi:10.7326/l20-1211
- 81. Vianello A, Arcaro G, Molena B, et al. High-flow nasal cannula oxygen therapy to treat patients with hypoxemic acute respiratory failure consequent to SARS-CoV-2 infection. Thorax. 2020;75(11):998-1000. doi:10.1136/thoraxjnl-2020-214993
- 82. Avdeev SN, Yaroshetskiy AI, Tsareva NA, et al. Noninvasive ventilation for acute hypoxemic respiratory failure in patients with COVID-19. The American journal of emergency medicine. 2020. doi:10.1016/j.ajem.2020.09.075
- 83. Alviset S, Riller Q, Aboab J, et al. Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) face-mask ventilation is an easy and cheap option to manage a massive influx of patients presenting acute respiratory failure during the SARS-CoV-2 outbreak: A retrospective cohort study. PloS one. 2020;15(10):e0240645. doi:10.1371/journal.pone.0240645
- 84. Aliberti S, Radovanovic D, Billi F, et al. Helmet CPAP treatment in patients with COVID-19 pneumonia: a multicentre cohort study. The European respiratory journal. 2020;56(4). doi:10.1183/13993003.01935-2020
- 85. Santus P, Radovanovic D, Saderi L, et al. Severity of respiratory failure at admission and in-hospital mortality in patients with COVID-19: a prospective observational multicentre study. BMJ open. 2020;10(10):e043651. doi:10.1136/bmjopen-2020-043651

- 86. Chew SY, Lee YS, Ghimiray D, Tan CK, Chua GS. Characteristics and Outcomes of COVID-19 Patients with Respiratory Failure Admitted to a "Pandemic Ready" Intensive Care Unit Lessons from Singapore. Annals of the Academy of Medicine, Singapore. 2020;49(7):434-48.
- 87. Janz DR, Mackey S, Patel N, et al. Critically III Adults With Coronavirus Disease 2019 in New Orleans and Care With an Evidence-Based Protocol. Chest. 2021;159(1):196-204. doi:10.1016/j.chest.2020.08.2114
- 88. Sivaloganathan AA, Nasim-Mohi M, Brown MM, et al. Noninvasive ventilation for COVID-19-associated acute hypoxaemic respiratory failure: experience from a single centre. British journal of anaesthesia. 2020;125(4):e368-e71. doi:10.1016/j.bja.2020.07.008
- 89. Voshaar T, Stais P, Köhler D, Dellweg D. Conservative management of Covid 19 associated hypoxemia. ERJ Open Research 2021. DOI: 10.1183/23120541.00026-2021.
- 90. Mellado-Artigas R, Ferreyro BL, Angriman F, et al. High-flow nasal oxygen in patients with COVID-19-associated acute respiratory failure. Critical care (London, England). 2021;25(1):58. doi:10.1186/s13054-021-03469-w
- 91. Patel M, Gangemi A, Marron R, et al. Retrospective analysis of high flow nasal therapy in COVID-19-related moderate-to-severe hypoxaemic respiratory failure. BMJ open respiratory research. 2020;7(1). doi:10.1136/bmjresp-2020-000650
- 92. Carteaux G, Millán-Guilarte T, De Prost N, et al. Failure of Noninvasive Ventilation for De Novo Acute Hypoxemic Respiratory Failure: Role of Tidal Volume. Critical care medicine. 2016;44(2):282-90. doi:10.1097/ccm.00000000001379
- 93. Franco C, Facciolongo N, Tonelli R, et al. Feasibility and clinical impact of out-of-ICU non-invasive respiratory support in patients with COVID-19 related pneumonia. The European respiratory journal. 2020. doi:10.1183/13993003.02130-2020
- 94. Pavlov I, He H, McNicholas B, et al. Awake prone positioning in non-intubated patients with acute hypoxemic respiratory failure due to COVID-19: A systematic review of proportional outcomes comparing observational studies with and without awake prone positioning in the setting of COVID-19. Respir Care. 2021. doi:10.4187/respcare.09191
- 95. Grieco DL, Maggiore SM, Roca O, et al. Non-invasive ventilatory support and high-flow nasal oxygen as first-line treatment of acute hypoxemic respiratory failure and ARDS. Intensive care medicine. 2021;47(8):851-66. doi:10.1007/s00134-021-06459-2
- 96. Wendel Garcia PD, Aguirre-Bermeo H, Buehler PK, et al. Implications of early respiratory support strategies on disease progression in critical COVID-19: a matched subanalysis of the prospective RISC-19-ICU cohort. Critical care (London, England). 2021;25(1):175. doi:10.1186/s13054-021-03580-y
- 97. Bellani G, Laffey JG, Pham T, et al. Noninvasive Ventilation of Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. Insights from the LUNG SAFE Study. American journal of respiratory and critical care medicine. 2017;195(1):67-77. doi:10.1164/rccm.201606-1306OC
- 98. Fan E, Beitler JR, Brochard L, et al. COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome: is a different approach to management warranted? The Lancet. Respiratory medicine. 2020;8(8):816-21. doi:10.1016/s2213-2600(20)30304-0
- 99. Alqahtani JS, Mendes RG, Aldhahir A, et al. Global Current Practices of Ventilatory Support Management in COVID-19 Patients: An International Survey. Journal of multidisciplinary healthcare. 2020;13:1635-48. doi:10.2147/jmdh.s279031
- 100. Liu L, Xie J, Wu W, et al. A simple nomogram for predicting failure of non-invasive respiratory strategies in adults with COVID-19: a retrospective multicentre study. The Lancet. Digital health. 2021. doi:10.1016/s2589-7500(20)30316-2
- 101. Cabrini L, Landoni G, Zangrillo A. Minimise nosocomial spread of 2019-nCoV when treating acute respiratory failure. Lancet (London, England). 2020;395(10225):685. doi:10.1016/s0140-6736(20)30359-7
- 102. Fowler RA, Guest CB, Lapinsky SE, et al. Transmission of severe acute respiratory syndrome during intubation and mechanical ventilation. American journal of respiratory and critical care medicine. 2004;169(11):1198-202. doi:10.1164/rccm.200305-715OC
- 103. Schwarz K, Biller H, Windt H, Koch W, Hohlfeld JM. Characterization of exhaled particles from the human lungs in airway obstruction. J Aerosol Med Pulm Drug Deliv. 2015;28(1):52-8. doi:10.1089/jamp.2013.1104

- 104. Simonds AK, Hanak A, Chatwin M, et al. Evaluation of droplet dispersion during non-invasive ventilation, oxygen therapy, nebuliser treatment and chest physiotherapy in clinical practice: implications for management of pandemic influenza and other airborne infections. Health Technol Assess. 2010;14(46):131-72. doi:10.3310/hta14460-02
- 105. Hui DS, Chow BK, Lo T, et al. Exhaled air dispersion during high-flow nasal cannula therapy versus CPAP via different masks. The European respiratory journal. 2019;53(4). doi:10.1183/13993003.02339-2018
- 106. Hui DS, Chow BK, Ng SS, et al. Exhaled air dispersion distances during noninvasive ventilation via different Respironics face masks. Chest. 2009;136(4):998-1005. doi:10.1378/chest.09-0434
- 107. Hui DS, Hall SD, Chan MT, et al. Noninvasive positive-pressure ventilation: An experimental model to assess air and particle dispersion. Chest. 2006;130(3):730-40. doi:10.1378/chest.130.3.730
- 108. Wachs C, Grensemann J, Kluge S. High-Flow-Sauerstofftherapie Schritt für Schritt. Deutsche medizinische Wochenschrift (1946). 2020;145(10):693-7. doi:10.1055/a-0948-8505 109. Leonard S, Atwood CW, Jr., Walsh BK, et al. Preliminary Findings on Control of Dispersion of Aerosols and Droplets During High-Velocity Nasal Insufflation Therapy Using a Simple Surgical Mask: Implications for the High-Flow Nasal Cannula. Chest. 2020. doi:10.1016/i.chest.2020.03.043
- 110. Montiel V, Robert A, Robert A, et al. Surgical mask on top of high-flow nasal cannula improves oxygenation in critically ill COVID-19 patients with hypoxemic respiratory failure. Annals of intensive care. 2020;10(1):125. doi:10.1186/s13613-020-00744-x
- 111. Greenland JR, Michelow MD, Wang L, London MJ. COVID-19 Infection: Implications for Perioperative and Critical Care Physicians. Anesthesiology. 2020;132(6):1346-61. doi:10.1097/aln.0000000000003303
- 112. Darwiche K, Ross B, Gesierich W, et al. [Recommendations for Performing Bronchoscopy in Times of the COVID-19 Pandemic Update 12/2020]. Pneumologie (Stuttgart, Germany). 2021;75(3):187-90. doi:10.1055/a-1320-8250
- 113. Bhaskar ME, Arun S. SARS-CoV-2 Infection Among Community Health Workers in India Before and After Use of Face Shields. Jama. 2020;324(13):1348-9. doi:10.1001/jama.2020.15586
- 114. Cook TM, El-Boghdadly K, McGuire B, McNarry AF, Patel A, Higgs A. Consensus guidelines for managing the airway in patients with COVID-19: Guidelines from the Difficult Airway Society, the Association of Anaesthetists the Intensive Care Society, the Faculty of Intensive Care Medicine and the Royal College of Anaesthetists. Anaesthesia. 2020;75(6):785-99. doi:10.1111/anae.15054
- 115. Schälte G, Kehl F, Didion N, et al. Besonderheiten des Atemwegsmanagements bei Patienten mit vermuteter oder gesicherter COVID-19 Erkrankung und bei Patienten ohne Infektion während der Corona-Pandemie. Empfehlungen von DGAI und BDA. Anästh Intensivmed 2020(61):132-6.
- 116. Caputo KM, Byrick R, Chapman MG, Orser BJ, Orser BA. Intubation of SARS patients: infection and perspectives of healthcare workers. Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthesie. 2006;53(2):122-9. doi:10.1007/bf03021815
- 117. Simpson JP, Wong DN, Verco L, Carter R, Dzidowski M, Chan PY. Measurement of airborne particle exposure during simulated tracheal intubation using various proposed aerosol containment devices during the COVID-19 pandemic. Anaesthesia. 2020. doi:10.1111/anae.15188
- 118. Tighe NTG, McClain CD, Vlassakova BG, et al. Aerosol barriers in pediatric anesthesiology: Clinical data supports FDA caution. Paediatr Anaesth. 2021;31(4):461-4. doi:10.1111/pan.14091
- 119. FDA. Protective Barrier Enclosures Without Negative Pressure Used During the COVID-19 Pandemic May Increase Risk to Patients and Health Care Providers Letter to Health Care Providers. <a href="https://www.fda.gov/medical-devices/letters-health-care-providers/protective-barrier-enclosures-without-negative-pressure-used-during-covid-19-pandemic-may-increase">https://www.fda.gov/medical-devices/letters-health-care-providers/protective-barrier-enclosures-without-negative-pressure-used-during-covid-19-pandemic-may-increase</a>. 08/2020.

- 120. Jen TTH, Gusti V, Badh C, et al. The impact of a barrier enclosure on time to tracheal intubation: a randomized controlled trial. Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthesie. 2021;68(9):1358-67. doi:10.1007/s12630-021-02024-z
- 121. Fidler RL, Niedek CR, Teng JJ, et al. Aerosol Retention Characteristics of Barrier Devices. Anesthesiology. 2021;134(1):61-71. doi:10.1097/aln.000000000003597
- 122. Dalli J, Khan MF, Marsh B, Nolan K, Cahill RA. Evaluating intubation boxes for airway management. British journal of anaesthesia. 2020. doi:10.1016/j.bja.2020.05.006
- 123. Fried EA, Zhou G, Shah R, et al. Barrier Devices, Intubation, and Aerosol Mitigation Strategies: PPE in the Time of COVID-19. Anesthesia and analgesia. 2020. doi:10.1213/ane.000000000005249
- 124. Yang SS, Zhang M, Chong JJR. Comparison of three tracheal intubation methods for reducing droplet spread for use in COVID-19 patients. British journal of anaesthesia. 2020;125(1):e190-e1. doi:10.1016/j.bja.2020.04.083
- 125. Sorbello M, Rosenblatt W, Hofmeyr R, Greif R, Urdaneta F. Aerosol boxes and barrier enclosures for airway management in COVID-19 patients: a scoping review and narrative synthesis. British journal of anaesthesia. 2020. doi:10.1016/j.bja.2020.08.038
- 126. De Jong A, Pardo E, Rolle A, Bodin-Lario S, Pouzeratte Y, Jaber S. Airway management for COVID-19: a move towards universal videolaryngoscope? The Lancet. Respiratory medicine. 2020;8(6):555. doi:10.1016/s2213-2600(20)30221-6
- 127. Orser BA. Recommendations for Endotracheal Intubation of COVID-19 Patients. Anesthesia and analgesia. 2020;130(5):1109-10. doi:10.1213/ane.0000000000004803
- 128. Piepho T CE, Noppens R, Byhahn C, Dörges V, Zwissler B, Timmermann A. S1 Leitlinie: Atemwegsmanagement. <a href="https://www.awmf.org">https://www.awmf.org</a>. 2015.
- 129. Foley LJ, Urdaneta F, Berkow L, et al. Difficult Airway Management in Adult Coronavirus Disease 2019 Patients: Statement by the Society of Airway Management. Anesthesia and analgesia. 2021;133(4):876-90. doi:10.1213/ane.000000000005554
- 130. Peng PWH, Ho PL, Hota SS. Outbreak of a new coronavirus: what anaesthetists should know. British journal of anaesthesia. 2020;124(5):497-501. doi:10.1016/j.bja.2020.02.008
- 131. Chiumello D, Busana M, Coppola S, et al. Physiological and quantitative CT-scan characterization of COVID-19 and typical ARDS: a matched cohort study. Intensive care medicine. 2020:1-10. doi:10.1007/s00134-020-06281-2
- 132. Grasselli G, Tonetti T, Protti A, et al. Pathophysiology of COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome: a multicentre prospective observational study. The Lancet. Respiratory medicine. 2020. doi:10.1016/s2213-2600(20)30370-2
- 133. Ferrando C, Suarez-Sipmann F, Mellado-Artigas R, et al. Clinical features, ventilatory management, and outcome of ARDS caused by COVID-19 are similar to other causes of ARDS. Intensive care medicine. 2020:1-12. doi:10.1007/s00134-020-06192-2
- 134. Botta M, Tsonas AM, Pillay J, et al. Ventilation management and clinical outcomes in invasively ventilated patients with COVID-19 (PRoVENT-COVID): a national, multicentre, observational cohort study. The Lancet. Respiratory medicine. 2020. doi:10.1016/s2213-2600(20)30459-8
- 135. Lebreton G, Schmidt M, Ponnaiah M, et al. Extracorporeal membrane oxygenation network organisation and clinical outcomes during the COVID-19 pandemic in Greater Paris, France: a multicentre cohort study. The Lancet. Respiratory medicine. 2021. doi:10.1016/s2213-2600(21)00096-5
- 136. Sedierung von Patienten mit COVID-19 in der Intensivmedizin. Addendum zur S3-Leitlinie Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin. AWMF-Registernummer: 001/012. www.awmf.de. 03/2021.
- 137. McGrath BA, Brenner MJ, Warrillow SJ, et al. Tracheostomy in the COVID-19 era: global and multidisciplinary guidance. The Lancet. Respiratory medicine. 2020. doi:10.1016/s2213-2600(20)30230-7
- 138. Schönhofer B, Geiseler J, Dellweg D, et al. [Prolonged Weaning S2k-Guideline Published by the German Respiratory Society]. Pneumologie (Stuttgart, Germany). 2019;73(12):723-814. doi:10.1055/a-1010-8764

- 139. Griffiths RD, Hall JB. Intensive care unit-acquired weakness. Critical care medicine. 2010;38(3):779-87. doi:10.1097/CCM.0b013e3181cc4b53
- 140. Wang R, Pan C, Wang X, Xu F, Jiang S, Li M. The impact of tracheotomy timing in critically ill patients undergoing mechanical ventilation: A meta-analysis of randomized controlled clinical trials with trial sequential analysis. Heart & lung: the journal of critical care. 2019;48(1):46-54. doi:10.1016/j.hrtlng.2018.09.005
- 141. Elkbuli A, Narvel RI, Spano PJ, 2nd, et al. Early versus Late Tracheostomy: Is There an Outcome Difference? The American surgeon. 2019;85(4):370-5.
- 142. McGrath BA, Brenner MJ, Warrillow SJ. Tracheostomy for COVID-19: business as usual? British journal of anaesthesia. 2020. doi:10.1016/j.bja.2020.08.048
- 143. Brass P, Hellmich M, Ladra A, Ladra J, Wrzosek A. Percutaneous techniques versus surgical techniques for tracheostomy. The Cochrane database of systematic reviews. 2016;7(7):Cd008045. doi:10.1002/14651858.CD008045.pub2
- 144. Westhoff M, Geiseler J, Schönhofer B, et al. [Weaning in a Pandemic Situation A Position Paper]. Pneumologie (Stuttgart, Germany). 2020. doi:10.1055/a-1337-9848
- 145. Sultanian P, Lundgren P, Strömsöe A, et al. Cardiac arrest in COVID-19: characteristics and outcomes of in- and out-of-hospital cardiac arrest. A report from the Swedish Registry for Cardiopulmonary Resuscitation. European heart journal. 2021. doi:10.1093/eurhearti/ehaa1067
- 146. Shao F, Xu S, Ma X, et al. In-hospital cardiac arrest outcomes among patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China. Resuscitation. 2020;151:18-23. doi:10.1016/j.resuscitation.2020.04.005
- 147. Hayek SS, Brenner SK, Azam TU, et al. In-hospital cardiac arrest in critically ill patients with covid-19: multicenter cohort study. BMJ (Clinical research ed.). 2020;371:m3513. doi:10.1136/bmj.m3513
- 148. Empfehlungen des International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR), des Europäischen Rates für Wiederbelebung (ERC) und des Deutschen Rates für Wiederbelebung / German Resuscitation Council (GRC) zur CPR bei Patienten mit COVID-19. https://www.grc-org.de/ueber-uns/aktuelles. letzter Zugriff 01.10.2021. 2020.
- 149. Böttiger BW, Wetsch WA. Pulmonary Embolism Cardiac Arrest: Thrombolysis During Cardiopulmonary Resuscitation and Improved Survival. Chest. 2019;156(6):1035-6. doi:10.1016/j.chest.2019.08.1922
- 150. Wichmann D, Sperhake JP, Lütgehetmann M, et al. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19. Annals of internal medicine. 2020. doi:10.7326/m20-2003
- 151. Langer F, Kluge S, Klamroth R, Oldenburg J. Coagulopathy in COVID-19 and Its Implication for Safe and Efficacious Thromboprophylaxis. Hamostaseologie. 2020;40(3):264-9. doi:10.1055/a-1178-3551
- 152. Linnemann B, Bauersachs R, Grebe M, et al. Venous thromboembolism in patients with COVID-19 (SARS-CoV-2 infection) a position paper of the German Society of Angiology (DGA). Vasa. 2020;49(4):259-63. doi:10.1024/0301-1526/a000885
- 153. AWMF. S3-Leitlinie Prophylaxe der venösen Thromboembolie (VTE). 15.10.2015.
- 154. Patell R, Chiasakul T, Bauer E, Zwicker JI. Pharmacologic Thromboprophylaxis and Thrombosis in Hospitalized Patients with COVID-19: A Pooled Analysis. Thrombosis and haemostasis. 2021;121(1):76-85. doi:10.1055/s-0040-1721664
- 155. Sadeghipour P, Talasaz AH, Rashidi F, et al. Effect of Intermediate-Dose vs Standard-Dose Prophylactic Anticoagulation on Thrombotic Events, Extracorporeal Membrane Oxygenation Treatment, or Mortality Among Patients With COVID-19 Admitted to the Intensive Care Unit: The INSPIRATION Randomized Clinical Trial. Jama. 2021;325(16):1620-30. doi:10.1001/jama.2021.4152
- 156. Bikdeli B, Talasaz AH, Rashidi F, et al. Intermediate versus standard-dose prophylactic anticoagulation and statin therapy versus placebo in critically-ill patients with COVID-19: Rationale and design of the INSPIRATION/INSPIRATION-S studies. Thrombosis research. 2020;196:382-94. doi:10.1016/j.thromres.2020.09.027
- 157. Perepu US, Chambers I, Wahab A, et al. Standard prophylactic versus intermediate dose enoxaparin in adults with severe COVID-19: A multi-center, open-label, randomized

- controlled trial. Journal of thrombosis and haemostasis: JTH. 2021;19(9):2225-34. doi:10.1111/jth.15450
- 158. Nadkarni GN, Lala A, Bagiella E, et al. Anticoagulation, Mortality, Bleeding and Pathology Among Patients Hospitalized with COVID-19: A Single Health System Study. Journal of the American College of Cardiology. 2020. doi:10.1016/j.jacc.2020.08.041
- 159. Paranjpe I, Fuster V, Lala A, et al. Association of Treatment Dose Anticoagulation With In-Hospital Survival Among Hospitalized Patients With COVID-19. Journal of the American College of Cardiology. 2020;76(1):122-4. doi:10.1016/j.jacc.2020.05.001
- 160. Lemos ACB, do Espírito Santo DA, Salvetti MC, et al. Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for severe COVID-19: A randomized phase II clinical trial (HESACOVID). Thrombosis research. 2020;196:359-66. doi:10.1016/j.thromres.2020.09.026
- 161. Lawler PR, Goligher EC, Berger JS, et al. Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Noncritically III Patients with Covid-19. The New England journal of medicine. 2021;385(9):790-802. doi:10.1056/NEJMoa2105911
- 162. Lopes RD, de Barros ESPGM, Furtado RHM, et al. Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for patients admitted to hospital with COVID-19 and elevated D-dimer concentration (ACTION): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial. Lancet (London, England). 2021;397(10291):2253-63. doi:10.1016/s0140-6736(21)01203-4
- 163. Goligher EC, Bradbury CA, McVerry BJ, et al. Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Critically III Patients with Covid-19. The New England journal of medicine. 2021;385(9):777-89. doi:10.1056/NEJMoa2103417
- 164. Treichl B, Bachler M, Lorenz I, et al. Efficacy of argatroban in critically ill patients with heparin resistance: a retrospective analysis. Seminars in thrombosis and hemostasis. 2015;41(1):61-7. doi:10.1055/s-0034-1398382
- 165. McGlynn F, McGrath J, Varghese C, et al. Argatroban for therapeutic anticoagulation for heparin resistance associated with Covid-19 infection. Journal of thrombosis and thrombolysis. 2020:1-3. doi:10.1007/s11239-020-02251-z
- 166. Fogarty H, Townsend L, Ni Cheallaigh C, et al. COVID19 coagulopathy in Caucasian patients. British journal of haematology. 2020. doi:10.1111/bjh.16749
- 167. Brunkhorst FM, Weigand MA, Pletz M, et al. S3-Leitlinie Sepsis Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge Langfassung. Medizinische Klinik, Intensivmedizin und Notfallmedizin. 2020;115(Suppl 2):37-109. doi:10.1007/s00063-020-00685-0
- 168. Dalhoff K, Abele-Horn M, Andreas S, et al. [Epidemiology, Diagnosis and Treatment of Adult Patients with Nosocomial Pneumonia Update 2017 S3 Guideline of the German Society for Anaesthesiology and Intensive Care Medicine, the German Society for Infectious Diseases, the German Society for Hygiene and Microbiology, the German Respiratory Society and the Paul-Ehrlich-Society for Chemotherapy, the German Radiological Society and the Society for Virology]. Pneumologie (Stuttgart, Germany). 2018;72(1):15-63. doi:10.1055/s-0043-121734
- 169. Ewig S, Höffken G, Kern WV, et al. [Management of Adult Community-acquired Pneumonia and Prevention Update 2016]. Pneumologie (Stuttgart, Germany). 2016:70(3):151-200. doi:10.1055/s-0042-101873
- 170. Herold T, Jurinovic V, Arnreich C, et al. Elevated levels of IL-6 and CRP predict the need for mechanical ventilation in COVID-19. The Journal of allergy and clinical immunology. 2020;146(1):128-36.e4. doi:10.1016/j.jaci.2020.05.008
- 171. Koehler P, Bassetti M, Chakrabarti A, et al. Defining and managing COVID-19-associated pulmonary aspergillosis: the 2020 ECMM/ISHAM consensus criteria for research and clinical guidance. The Lancet. Infectious diseases. 2021;21(6):e149-e62. doi:10.1016/s1473-3099(20)30847-1
- 172. Kreuzberger N, Hirsch C, Chai KL, et al. SARS-CoV-2-neutralising monoclonal antibodies for treatment of COVID-19. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2021(9). doi:10.1002/14651858.CD013825.pub2
- 173. Horby PW, Mafham M, Peto L, et al. Casirivimab and imdevimab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. medRxiv. 2021:2021.06.15.21258542. doi:10.1101/2021.06.15.21258542

- 174. Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, et al. REGN-COV2, a Neutralizing Antibody Cocktail, in Outpatients with Covid-19. The New England journal of medicine. 2021;384(3):238-51. doi:10.1056/NEJMoa2035002
- 175. O'Brien MP, Forleo-Neto E, Musser BJ, et al. Subcutaneous REGEN-COV Antibody Combination to Prevent Covid-19. N Engl J Med. 2021. doi:10.1056/NEJMoa2109682
- 176. EMA. REGN-COV2 antibody combination (casirivimab / imdevimab) COVID19 Article-5(3) procedure: Conditions of use, conditions for distribution and patients targeted and conditions for safety monitorin (Last updated: 24/03/2021). 2021.
- 177. RKI\_Fachgruppe\_COVRIIN. Möglicher Einsatz der monoklonalen Antikörper in Abhängigkeit von der diagnostizierten SARS-CoV-2-Virusvariante.
- https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges Coronavirus/COVRIIN Dok/Monoklonale AK.pdf.
- 178. Robert Koch Institut. Stern- und Satellitenapotheken (beauftragte Stellen nach § 2 Absatz 1 MedBVSV).
- https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges Coronavirus/Therapie/Stern-Satellitenapotheken.pdf? blob=publicationFile. letzter Zugriff 01.10.2021.
- 179. Robert Koch Institut. Infektiologie-Beratungsnetzwerk für ÄrztInnen Ein Angebot von STAKOB und DGI. Stand 17.03.2021.
- https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/Stakob/Infektiologie\_Berater\_Netzwerk/IBN\_n ode.html. letzter Zugriff 01.10.2021.
- 180. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. Nature. 2020;581(7809):465-9. doi:10.1038/s41586-020-2196-x
- 181. Tenforde MW, Patel MM, Ginde AA, et al. Effectiveness of SARS-CoV-2 mRNA Vaccines for Preventing Covid-19 Hospitalizations in the United States. medRxiv.
- 2021:2021.07.08.21259776. doi:10.1101/2021.07.08.21259776
- 182. Boyarsky BJ, Werbel WA, Avery RK, et al. Immunogenicity of a Single Dose of SARS-CoV-2 Messenger RNA Vaccine in Solid Organ Transplant Recipients. Jama. 2021;325(17):1784-6. doi:10.1001/jama.2021.4385
- 183. Herishanu Y, Avivi I, Aharon A, et al. Efficacy of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in patients with chronic lymphocytic leukemia. Blood. 2021;137(23):3165-73. doi:10.1182/blood.2021011568
- 184. Robert\_Koch\_Institut\_(RKI). Hierarchisierung von Risikofaktoren für schwere COVID-19-Erkrankungsverläufe im Kontext der COVID-19-Schutzimpfungen. Epidemiologisches Bulletin. 2021;12/2021. doi:10.25646/8405.2
- 185. Robert Koch Institut. Beschluss der STIKO zur 11. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung. 24.09.2021
- https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2021/39/Art\_01.html. letzter Zugriff 01.10.2021.
- 186. Gottlieb RL, Nirula A, Chen P, et al. Effect of Bamlanivimab as Monotherapy or in Combination With Etesevimab on Viral Load in Patients With Mild to Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. Jama. 2021. doi:10.1001/jama.2021.0202
- 187. Chen P, Nirula A, Heller B, et al. SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody LY-CoV555 in Outpatients with Covid-19. The New England journal of medicine. 2021;384(3):229-37. doi:10.1056/NEJMoa2029849
- 188. Dougan M, Nirula A, Azizad M, et al. Bamlanivimab plus Etesevimab in Mild or Moderate Covid-19. N Engl J Med. 2021. doi:10.1056/NEJMoa2102685
- 189. Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, et al. REGEN-COV Antibody Combination and Outcomes in Outpatients with Covid-19. The New England journal of medicine. 2021. doi:10.1056/NEJMoa2108163
- 190. Cohen MS, Nirula A, Mulligan MJ, et al. Effect of Bamlanivimab vs Placebo on Incidence of COVID-19 Among Residents and Staff of Skilled Nursing and Assisted Living Facilities: A Randomized Clinical Trial. Jama. 2021;326(1):46-55. doi:10.1001/jama.2021.8828
- 191. RKI. Stern- und Satellitenapotheken (beauftragte Stellen nach § 2 Absatz 1 MedBVSV). <a href="https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges\_Coronavirus/Therapie/Stern-Satellitenapotheken.pdf">https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges\_Coronavirus/Therapie/Stern-Satellitenapotheken.pdf</a>? blob=publicationFile.

- 192. Lundgren JD, Grund B, Barkauskas CE, et al. A Neutralizing Monoclonal Antibody for Hospitalized Patients with Covid-19. The New England journal of medicine. 2020. doi:10.1056/NEJMoa2033130
- 193. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 Final Report. The New England journal of medicine. 2020. doi:10.1056/NEJMoa2007764
- 194. Pan H, Peto R, Henao-Restrepo AM, et al. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 Interim WHO Solidarity Trial Results. The New England journal of medicine. 2020. doi:10.1056/NEJMoa2023184
- 195. Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, et al. Effect of Remdesivir vs Standard Care on Clinical Status at 11 Days in Patients With Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. Jama. 2020;324(11):1048-57. doi:10.1001/jama.2020.16349
- 196. Wang Y, Zhang D, Du G, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. Lancet (London, England). 2020;395(10236):1569-78. doi:10.1016/s0140-6736(20)31022-9
- 197. Ansems K, Grundeis F, Dahms K, et al. Remdesivir for the treatment of COVID-19. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2021(8). doi:10.1002/14651858.CD014962
- 198. Ader F, Bouscambert-Duchamp M, Hites M, et al. Remdesivir plus standard of care versus standard of care alone for the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19 (DisCoVeRy): a phase 3, randomised, controlled, open-label trial. The Lancet Infectious Diseases. doi:10.1016/S1473-3099(21)00485-0
- 199. Li L, Zhang W, Hu Y, et al. Effect of Convalescent Plasma Therapy on Time to Clinical Improvement in Patients With Severe and Life-threatening COVID-19: A Randomized Clinical Trial. Jama. 2020. doi:10.1001/jama.2020.10044
- 200. Simonovich VA, Burgos Pratx LD, Scibona P, et al. A Randomized Trial of Convalescent Plasma in Covid-19 Severe Pneumonia. The New England journal of medicine. 2020. doi:10.1056/NEJMoa2031304
- 201. Salman O, Mohamed H. Efficacy and safety of transfusing plasma from COVID-19 survivors to COVID-19 victims with severe illness. A double-blinded controlled preliminary study. Egyptian Journal of Anaesthesia 2020;36:1, 264-272, DOI: 10.1080/11101849.2020.1842087.
- 202. Agarwal A, Mukherjee A, Kumar G, Chatterjee P, Bhatnagar T, Malhotra P. Convalescent plasma in the management of moderate covid-19 in adults in India: open label phase II multicentre randomised controlled trial (PLACID Trial). BMJ (Clinical research ed.). 2020;371:m3939. doi:10.1136/bmj.m3939
- 203. Pouladzadeh M, Safdarian M, Eshghi P, et al. A randomized clinical trial evaluating the immunomodulatory effect of convalescent plasma on COVID-19-related cytokine storm. Intern Emerg Med. 2021:1-11. doi:10.1007/s11739-021-02734-8
- 204. Kirenga B, Byakika-Kibwika P, Muttamba W, et al. Efficacy of convalescent plasma for treatment of COVID-19 in Uganda. BMJ Open Respir Res. 2021;8(1). doi:10.1136/bmjresp-2021-001017
- 205. Sekine L, Arns B, Fabro BR, et al. Convalescent plasma for COVID-19 in hospitalised patients: an open-label, randomised clinical trial. Eur Respir J. 2021. doi:10.1183/13993003.01471-2021
- 206. Piechotta V, Iannizzi C, Chai KL, et al. Convalescent plasma or hyperimmune immunoglobulin for people with COVID-19: a living systematic review. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2021(5). doi:10.1002/14651858.CD013600.pub4
- 207. Convalescent plasma in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised controlled, open-label, platform trial. Lancet (London, England). 2021;397(10289):2049-59. doi:10.1016/s0140-6736(21)00897-7
- 208. AlQahtani M, Abdulrahman A, Almadani A, et al. Randomized controlled trial of convalescent plasma therapy against standard therapy in patients with severe COVID-19 disease. Sci Rep. 2021;11(1):9927. doi:10.1038/s41598-021-89444-5
- 209. Gharbharan A, Jordans CCE, GeurtsvanKessel C, et al. Effects of potent neutralizing antibodies from convalescent plasma in patients hospitalized for severe SARS-CoV-2 infection. Nat Commun. 2021;12(1):3189. doi:10.1038/s41467-021-23469-2

- 210. Körper S, Weiss M, Zickler D, et al. Results of the CAPSID randomized trial for high-dose convalescent plasma in severe COVID-19 patients. J Clin Invest. 2021. doi:10.1172/jci152264
- 211. RECOVERY Collaborative Group. Azithromycin in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. Lancet (London, England). 2021. doi:10.1016/s0140-6736(21)00149-5
- 212. Furtado RHM, Berwanger O, Fonseca HA, et al. Azithromycin in addition to standard of care versus standard of care alone in the treatment of patients admitted to the hospital with severe COVID-19 in Brazil (COALITION II): a randomised clinical trial. Lancet (London, England). 2020;396(10256):959-67. doi:10.1016/s0140-6736(20)31862-6
- 213. Cavalcanti AB, Zampieri FG, Rosa RG, et al. Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19. The New England journal of medicine. 2020;383(21):2041-52. doi:10.1056/NEJMoa2019014
- 214. Sekhavati E, Jafari F, SeyedAlinaghi S, et al. Safety and effectiveness of azithromycin in patients with COVID-19: An open-label randomised trial. International journal of antimicrobial agents. 2020;56(4):106143. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.106143
- 215. Popp M et al. Antibiotics for the treatment of COVID-19. Cochrane Database of Systematic Reviews 2021, Issue 10. Art. No.: CD015025. DOI: 10.1002/14651858.CD015025 (in press).
- 216. Popp M, Stegemann M, Metzendorf MI, et al. Ivermectin for preventing and treating COVID-19. Cochrane Database Syst Rev. 2021;7(7):Cd015017. doi:10.1002/14651858.CD015017.pub2
- 217. Ahmed S, Karim MM, Ross AG, et al. A five-day course of ivermectin for the treatment of COVID-19 may reduce the duration of illness. International journal of infectious diseases: IJID: official publication of the International Society for Infectious Diseases. 2021;103:214-6. doi:10.1016/j.ijid.2020.11.191
- 218. CDC. Rapid Increase in Ivermectin Prescriptions and Reports of Severe Illness Associated with Use of Products Containing Ivermectin to Prevent or Treat COVID-19. 2021. <a href="https://emergency.cdc.gov/han/2021/han00449.asp">https://emergency.cdc.gov/han/2021/han00449.asp</a>. Accessed 22.09.2021.
- 219. Abd-Elsalam S, Noor RA, Badawi R, et al. Clinical study evaluating the efficacy of ivermectin in COVID-19 treatment: A randomized controlled study. J Med Virol. 2021;93(10):5833-8. doi:10.1002/jmv.27122
- 220. Jermain B, Hanafin PO, Cao Y, Lifschitz A, Lanusse C, Rao GG. Development of a Minimal Physiologically-Based Pharmacokinetic Model to Simulate Lung Exposure in Humans Following Oral Administration of Ivermectin for COVID-19 Drug Repurposing. Journal of pharmaceutical sciences. 2020;109(12):3574-8. doi:10.1016/j.xphs.2020.08.024 221. Horby P, Lim WS, Emberson JR, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 Preliminary Report. The New England journal of medicine. 2020.
- 222. Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB, et al. Effect of Dexamethasone on Days Alive and Ventilator-Free in Patients With Moderate or Severe Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19: The CoDEX Randomized Clinical Trial. Jama. 2020. doi:10.1001/jama.2020.17021

doi:10.1056/NEJMoa2021436

- 223. Edalatifard M, Akhtari M, Salehi M, et al. Intravenous methylprednisolone pulse as a treatment for hospitalised severe COVID-19 patients: results from a randomised controlled clinical trial. The European respiratory journal. 2020;56(6). doi:10.1183/13993003.02808-2020
- 224. Dequin PF, Heming N, Meziani F, et al. Effect of Hydrocortisone on 21-Day Mortality or Respiratory Support Among Critically III Patients With COVID-19: A Randomized Clinical Trial. Jama. 2020. doi:10.1001/jama.2020.16761
- 225. Jeronimo CMP, Farias MEL, Val FFA, et al. Methylprednisolone as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With COVID-19 (Metcovid): A Randomised, Double-Blind, Phase IIb, Placebo-Controlled Trial. Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2020. doi:10.1093/cid/ciaa1177
- 226. Angus DC, Derde L, Al-Beidh F, et al. Effect of Hydrocortisone on Mortality and Organ Support in Patients With Severe COVID-19: The REMAP-CAP COVID-19 Corticosteroid

- Domain Randomized Clinical Trial. Jama. 2020;324(13):1317-29. doi:10.1001/jama.2020.17022
- 227. Corral-Gudino L, Bahamonde A, Arnaiz-Revillas F, et al. Methylprednisolone in adults hospitalized with COVID-19 pneumonia: An open-label randomized trial (GLUCOCOVID). Wien Klin Wochenschr. 2021;133(7-8):303-11. doi:10.1007/s00508-020-01805-8
- 228. Jamaati H, Hashemian SM, Farzanegan B, et al. No clinical benefit of high dose corticosteroid administration in patients with COVID-19: A preliminary report of a randomized clinical trial. Eur J Pharmacol. 2021;897:173947. doi:10.1016/j.ejphar.2021.173947
- 229. Wagner C, Griesel M, Mikolajewska A, et al. Systemic corticosteroids for the treatment of COVID-19. Cochrane Database Syst Rev. 2021;8(8):Cd014963. doi:10.1002/14651858.Cd014963
- 230. A minimal common outcome measure set for COVID-19 clinical research. The Lancet. Infectious diseases. 2020;20(8):e192-e7. doi:10.1016/s1473-3099(20)30483-7
- 231. Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, et al. Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19. The New England journal of medicine. 2021;384(9):795-807. doi:10.1056/NEJMoa2031994
- 232. Marconi VC, Ramanan AV, de Bono S, et al. Efficacy and safety of baricitinib for the treatment of hospitalised adults with COVID-19 (COV-BARRIER): a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet Respir Med. 2021. doi:10.1016/s2213-2600(21)00331-3
- 233. Guimarães PO, Quirk D, Furtado RH, et al. Tofacitinib in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. New England Journal of Medicine. 2021;385(5):406-15. doi:10.1056/NEJMoa2101643
- 234. Cao Y, Wei J, Zou L, et al. Ruxolitinib in treatment of severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A multicenter, single-blind, randomized controlled trial. J Allergy Clin Immunol. 2020;146(1):137-46.e3. doi:10.1016/j.jaci.2020.05.019
- 235. Hermine O, Mariette X, Tharaux PL, Resche-Rigon M, Porcher R, Ravaud P. Effect of Tocilizumab vs Usual Care in Adults Hospitalized With COVID-19 and Moderate or Severe Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. JAMA internal medicine. 2020. doi:10.1001/jamainternmed.2020.6820
- 236. Salama C, Han J, Yau L, et al. Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. The New England journal of medicine. 2021;384(1):20-30. doi:10.1056/NEJMoa2030340
- 237. Salvarani C, Dolci G, Massari M, et al. Effect of Tocilizumab vs Standard Care on Clinical Worsening in Patients Hospitalized With COVID-19 Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. JAMA internal medicine. 2020. doi:10.1001/jamainternmed.2020.6615
- 238. Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, et al. Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19. The New England journal of medicine. 2020. doi:10.1056/NEJMoa2028836
- 239. Veiga VC, Prats J, Farias DLC, et al. Effect of tocilizumab on clinical outcomes at 15 days in patients with severe or critical coronavirus disease 2019: randomised controlled trial. BMJ (Clinical research ed.). 2021;372:n84. doi:10.1136/bmj.n84
- 240. Gordon AC, Mouncey PR, Al-Beidh F, et al. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically III Patients with Covid-19. N Engl J Med. 2021;384(16):1491-502. doi:10.1056/NEJMoa2100433
- 241. Rosas IO, Bräu N, Waters M, et al. Tocilizumab in Hospitalized Patients with Severe Covid-19 Pneumonia. N Engl J Med. 2021;384(16):1503-16. doi:10.1056/NEJMoa2028700 242. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. Lancet. 2021;397(10285):1637-45.

doi:10.1016/s0140-6736(21)00676-0

- 243. Soin AS, Kumar K, Choudhary NS, et al. Tocilizumab plus standard care versus standard care in patients in India with moderate to severe COVID-19-associated cytokine release syndrome (COVINTOC): an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet Respir Med. 2021;9(5):511-21. doi:10.1016/s2213-2600(21)00081-3
- 244. Tharaux P, Pialoux G, Pavot A, Mariette X, Hermine O, Resche-Rigon M. Effect of anakinra versus usual care in adults in hospital with COVID-19 and mild-to-moderate

- pneumonia (CORIMUNO-ANA-1): a randomised controlled trial. Lancet Respir Med. 2021;9(3):295-304. doi:10.1016/s2213-2600(20)30556-7
- 245. Kyriazopoulou E, Poulakou G, Milionis H, et al. Early treatment of COVID-19 with anakinra guided by soluble urokinase plasminogen receptor plasma levels: a double-blind, randomized controlled phase 3 trial. Nat Med. 2021. doi:10.1038/s41591-021-01499-z
- 246. Rovina N, Akinosoglou K, Eugen-Olsen J, Hayek S, Reiser J, Giamarellos-Bourboulis EJ. Soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) as an early predictor of severe respiratory failure in patients with COVID-19 pneumonia. Critical Care. 2020;24(1):187. doi:10.1186/s13054-020-02897-4
- 247. Entrenas Castillo M, Entrenas Costa LM, Vaquero Barrios JM, et al. "Effect of calcifediol treatment and best available therapy versus best available therapy on intensive care unit admission and mortality among patients hospitalized for COVID-19: A pilot randomized clinical study". The Journal of steroid biochemistry and molecular biology. 2020;203:105751. doi:10.1016/j.jsbmb.2020.105751
- 248. Murai IH, Fernandes AL, Sales LP, et al. Effect of a Single High Dose of Vitamin D3 on Hospital Length of Stay in Patients With Moderate to Severe COVID-19: A Randomized Clinical Trial. Jama. 2021. doi:10.1001/jama.2020.26848
- 249. Stroehlein JK, Wallqvist J, Iannizzi C, et al. Vitamin D supplementation for the treatment of COVID-19: a living systematic review. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2021(5). doi:10.1002/14651858.CD015043
- 250. Ginde AA, Brower RG, Caterino JM, et al. Early High-Dose Vitamin D(3) for Critically III, Vitamin D-Deficient Patients. The New England journal of medicine. 2019;381(26):2529-40. doi:10.1056/NEJMoa1911124
- 251. Deutsche Gesellschaft für Ernährung. Vitamin-D und COVID-19-Erkrankung ein Überblick über die aktuelle Studienlage. Stand 11.01.2021.
- www.dge.de/uploads/media/DGE\_Fachinfo\_VitaminD\_COVID-19\_Stand\_Januar\_2021.pdf letzter Zugriff 01.10.2021.
- 252. Lopes MI, Bonjorno LP, Giannini MC, et al. Beneficial effects of colchicine for moderate to severe COVID-19: a randomised, double-blinded, placebo-controlled clinical trial. RMD Open. 2021;7(1). doi:10.1136/rmdopen-2020-001455
- 253. Deftereos SG, Giannopoulos G, Vrachatis DA, et al. Effect of Colchicine vs Standard Care on Cardiac and Inflammatory Biomarkers and Clinical Outcomes in Patients
  Hospitalized With Coronavirus Disease 2019: The GRECCO-19 Randomized Clinical Trial.

  JAMA Network Open. 2020;3(6):e2013136-e. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.13136
  254. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, et al. Colchicine in patients admitted to
- hospital with 3 COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. medRxiv. [DOI: <a href="https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.05.18.21257267v1">www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.05.18.21257267v1</a>].
- 255. Karagiannidis C, Windisch W, McAuley DF, Welte T, Busse R. Major differences in ICU admissions during the first and second COVID-19 wave in Germany. The Lancet. Respiratory medicine. 2021;9(5):e47-e8. doi:10.1016/s2213-2600(21)00101-6
- 256. Nachtigall I, Lenga P, Jóźwiak K, et al. Clinical course and factors associated with outcomes among 1904 patients hospitalized with COVID-19 in Germany: an observational study. Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. 2020. doi:10.1016/j.cmi.2020.08.011
- 257. Huang C, Huang L, Wang Y, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. Lancet (London, England). 2021;397(10270):220-32. doi:10.1016/s0140-6736(20)32656-8
- 258. Carfì A, Bernabei R, Landi F. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. Jama. 2020;324(6):603-5. doi:10.1001/jama.2020.12603
- 259. Hickie I, Davenport T, Wakefield D, et al. Post-infective and chronic fatigue syndromes precipitated by viral and non-viral pathogens: prospective cohort study. BMJ (Clinical research ed.). 2006;333(7568):575. doi:10.1136/bmj.38933.585764.AE
- 260. Vasarmidi E, Tsitoura E, Spandidos DA, Tzanakis N, Antoniou KM. Pulmonary fibrosis in the aftermath of the COVID-19 era (Review). Experimental and therapeutic medicine. 2020;20(3):2557-60. doi:10.3892/etm.2020.8980

- 261. Rajpal S, Tong MS, Borchers J, et al. Cardiovascular Magnetic Resonance Findings in Competitive Athletes Recovering From COVID-19 Infection. JAMA cardiology. 2020. doi:10.1001/jamacardio.2020.4916
- 262. Gloeckl R, Leitl D, Jarosch I, et al. Benefits of pulmonary rehabilitation in COVID-19 a prospective observational cohort study. ERJ Open Res. 2021:00108-2021. doi:10.1183/23120541.00108-2021
- 263. Glöckl R, Buhr-Schinner H, Koczulla AR, et al. [Recommendations from the German Respiratory Society for Pulmonary Rehabilitation in Patients with COVID-19]. Pneumologie (Stuttgart, Germany). 2020;74(8):496-504. doi:10.1055/a-1193-9315
- 264. Deutsche Gesellschaft für Neurorehabilitation e.V. (DGNR). S2k-Leitlinie SARS-CoV-2, COVID-19 und (Früh-) Rehabilitation. www.awmf.de. letzter Zugriff 01.10.2021.
- 265. Gudbjartsson DF, Helgason A, Jonsson H, et al. Spread of SARS-CoV-2 in the Icelandic Population. The New England journal of medicine. 2020;382(24):2302-15. doi:10.1056/NEJMoa2006100
- 266. Patel NA. Pediatric COVID-19: Systematic review of the literature. American journal of otolaryngology. 2020;41(5):102573. doi:10.1016/j.amjoto.2020.102573
- 267. Venn AMR, Schmidt JM, Mullan PC. A case series of pediatric croup with COVID-19. The American journal of emergency medicine. 2020. doi:10.1016/j.ajem.2020.09.034
- 268. Dong Y, Mo X, Hu Y, et al. Epidemiology of COVID-19 Among Children in China. Pediatrics. 2020;145(6). doi:10.1542/peds.2020-0702
- 269. Tagarro A, Epalza C, Santos M, et al. Screening and Severity of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Children in Madrid, Spain. JAMA pediatrics. 2020. doi:10.1001/jamapediatrics.2020.1346
- 270. Whittaker E, Bamford A, Kenny J, et al. Clinical Characteristics of 58 Children With a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2. Jama. 2020. doi:10.1001/jama.2020.10369
- 271. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. Lancet (London, England). 2020;395(10237):1607-8. doi:10.1016/s0140-6736(20)31094-1
- 272. Ramcharan T, Nolan O, Lai CY, et al. Paediatric Inflammatory Multisystem Syndrome: Temporally Associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS): Cardiac Features, Management and Short-Term Outcomes at a UK Tertiary Paediatric Hospital. Pediatric cardiology. 2020:1-11. doi:10.1007/s00246-020-02391-2
- 273. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. Lancet (London, England). 2020;395(10239):1771-8. doi:10.1016/s0140-6736(20)31103-x
- 274. Schlapbach LJ, Andre MC, Grazioli S, et al. Best Practice Recommendations for the Diagnosis and Management of Children With Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2 (PIMS-TS; Multisystem Inflammatory Syndrome in Children, MIS-C) in Switzerland. Front Pediatr. 2021;9:667507. doi:10.3389/fped.2021.667507
- 275. Janssens U, Burchardi N, Duttge G, et al. Therapiezieländerung und Therapiebegrenzung in der Intensivmedizin. DIVI. 2012;3:103-7.
- 276. Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin. <a href="https://www.dgpalliativmedizin.de/category/178-stellungnahmen-2020.html">https://www.dgpalliativmedizin.de/category/178-stellungnahmen-2020.html</a>. letzter Zugriff 01.10.2021.
- 277. Münch U, Müller H, Deffner T, et al. [Recommendations for the support of suffering, severely ill, dying or grieving persons in the corona pandemic from a palliative care perspective: Recommendations of the German Society for Palliative Medicine (DGP), the German Interdisciplinary Association for Intensive and Emergency Medicine (DIVI), the Federal Association for Grief Counseling (BVT), the Working Group for Psycho-oncology in the German Cancer Society, the German Association for Social Work in the Healthcare System (DVSG) and the German Association for Systemic Therapy, Counseling and Family Therapy (DGSF)]. Schmerz. 2020;34(4):303-13. doi:10.1007/s00482-020-00483-9

- 278. Alderman B, Webber K, Davies A. An audit of end-of-life symptom control in patients with corona virus disease 2019 (COVID-19) dying in a hospital in the United Kingdom. Palliat Med. 2020;34(9):1249-55. doi:10.1177/0269216320947312
- 279. Lovell N, Maddocks M, Etkind SN, et al. Characteristics, Symptom Management, and Outcomes of 101 Patients With COVID-19 Referred for Hospital Palliative Care. J Pain Symptom Manage. 2020;60(1):e77-e81. doi:10.1016/j.jpainsymman.2020.04.015
- 280. Hetherington L, Johnston B, Kotronoulas G, Finlay F, Keeley P, McKeown A. COVID-19 and Hospital Palliative Care A service evaluation exploring the symptoms and outcomes of 186 patients and the impact of the pandemic on specialist Hospital Palliative Care. Palliat Med. 2020;34(9):1256-62. doi:10.1177/0269216320949786
- 281. Strang P, Bergström J, Lundström S. Symptom Relief Is Possible in Elderly Dying COVID-19 Patients: A National Register Study. J Palliat Med. 2021;24(4):514-9. doi:10.1089/jpm.2020.0249
- 282. Strang P, Martinsson L, Bergström J, Lundström S. COVID-19: Symptoms in Dying Residents of Nursing Homes and in Those Admitted to Hospitals. J Palliat Med. 2021. doi:10.1089/jpm.2020.0688
- 283. Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin. Erweiterte S3 Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung. Langversion 2.2 September 2020. AWMF-Registernummer: 128/001OL. <a href="https://www.awmf.org">https://www.awmf.org</a>.
- 284. Dutzmann J, Hartog C, Janssens U, et al. Entscheidungen über die Zuteilung intensivmedizinischer Ressourcen im Kontext der COVID-19-Pandemie. ttps://www.divi.de/register/aktuelle-informationen. letzter Zugriff 01.10.2021.

## 14. Methodik (Aktualisierung Oktober 2021)

#### 14.1.1 Adressaten

Adressaten der Leitlinie sind mit der stationären und intensivmedizinischen Behandlung von COVID-19 Patienten befasste Ärzte, insbesondere Anästhesisten, Infektiologen, Pneumologen, Gastroenterologen, Kardiologen, Kinderärzte, Nephrologen, Neurologen, Gerinnungsspezialisten, Angiologen und Experten für Mikrobiologie/Hygiene sowie betroffene Patienten. Die Leitlinie dient zur Information für alle weiteren an der Versorgung Beteiligten.

### 14.1.2 Zusammensetzung der Leitliniengruppe

Folgende aufgeführte Personen wurden entsprechend der Adressaten durch die Fachgesellschaften und Institutionen als Vertreter (in alphabetischer Reihenfolge) benannt: Peter Berlit (DGN), Bernd W. Böttiger (GRC), Petra Gastmeier (DGHM), Reiner Haase (Patientenvertreter), Florian Hoffmann (DGKJ), Uwe Janssens (DIVI), Christian Karagiannidis (DGIIN), Alexander Kersten (DGK), Stefan Kluge (DGIIN), Marcin Krawczyk (DGVS), Florian Langer (GTH), Jakob J. Malin (DGI), Gernot Marx (DGAI), Oliver J. Müller (DGA), Wiebke Nehls (DGP, Vertretung: Claudia Bausewein), Michael Pfeifer (DGP+DGIM), Klaus F. Rabe (DGP), Gereon Schälte (DGAI), Christoph D. Spinner (DGI), Steffen Weber-Carstens (ARDS Netzwerk Deutschland), Julia Weinmann-Menke (DGfN), Tobias Welte (DGP), Martin Wepler (DGAI), Michael Westhoff (DGP).

# 14.1.3 Methodische Unterstützung/Evidenzaufarbeitung

Folgende Personen waren im Rahmen des CEOsys-Projekts beteiligt (s. a. Evidenzbericht): Kelly Ansems, Carina Benstoem, Karolina Dahms, Julia Wallqvist (Klinik für Operative Intensivmedizin und Intermediate Care, Universitätsklinikum RWTH Aachen); Anika Müller (Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Charité Berlin), Monika Nothacker (AWMF); Miriam Stegemann, Agata Mikolajewska (Medizinische Klinik, Charité – Universitätsmedizin Berlin); Maria-Inti Metzendorf (Institut für Allgemeinmedizin, Medizinische Fakultät der Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf); Jörg J. Meerpohl, Christine Schmucker (Institut für Evidenz in der Medizin, Universitätsklinikum Freiburg); Christopher Böhlke und Gerhild Becker (Klinik für Palliativmedizin, Universitätsklinikum Freiburg); Onnen Mörer, Martin Golinski, Carolin Prinz, Caspar Stephani (Klinik für Anästhesiologie, Göttingen); Marike Andreas, Marie Becker, Elena Dorando, Marco Kopp, Caroline Hirsch, Claire Iannizzi, Nina Kreuzberger, Ina Monsef, Vanessa Piechotta, Nicole Skoetz, Julia Kristin Ströhlein, Carina Wagner (Evidenzbasierte Onkologie, Universitätsklinikum Köln); Falk Fichtner, Volker Thieme, Mirko Griesel, Felicitas Grundeis, Andre Kramer, Oliver Peim, Manuel Spagl, Anna-Lena Fischer, Karoline Kley, Sven Laudi (Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie, Universitätsklinikum Leipzig); Christoph Schmaderer (Abteilung für Nephrologie, Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München); Peter Kranke, Patrick Meybohm, Maria Popp, Benedikt Schmid, Stefanie Reis, Stefanie Weibel (Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin und Schmerztherapie, Universitätsklinikum Würzburg).

### 14.2. Ziele der Leitlinie

Diese Leitlinie verfolgt das Ziel, Empfehlungen zur zugrundeliegenden Pathophysiologie, Diagnostik und therapeutischen Strategien bei Patienten mit COVID-19 zu vermitteln. Die Leitlinie wendet sich an alle im Krankenhaus tätigen Ärzte und weitere Berufsgruppen, die Patienten mit COVID-19 betreuen. Zugleich soll sie als Orientierung für Personen und Organisationen dienen, die direkt oder indirekt mit diesem Thema befasst sind.

### 14.3. Leitlinienprozess

### 14.3.1. Vorbereitung der Empfehlungen

Die Erstellung dieser Leitlinie mit der Entwicklungsstufe S3 erfolgte nach den Kriterien der AWMF, um dem Nutzer der Leitlinie evidenzbasierte Kriterien für eine rationale Entscheidungsfindung und gute Praxis an die Hand zu geben. Für folgende relevante Fragestellungen war in der Version vom Mai 2021 eine systematische Recherche erfolgt:

1) Indikation zur Beatmung 2) therapeutische Antikoagulation 3) medikamentöse Therapie: Kortikosteroide, Remdesivir, Rekonvaleszentenplasma, Tocilizumab, Monoklonale Antikörper, Ivermectin, Azithromycin, Vitamin D. 4) palliative Behandlung.

Für folgende relevanten Fragestellungen erfolgte für September 2021 eine Aktualisierungsrecherche: 1) Beatmung, 2) Antikoagulation, 3) Medikamentöse Therapie: Kortikosteroide, Remdesivir, Rekonvaleszentplasma, Ivermectin, SARS-CoV-2 spezifische monoklonale Antikörper Bamlanivimab, Tocilizumab, Vitamin D, Azithromycin, 4) palliative medikamentöse Therapie.

Neu erstellt wurden die Evidenzsynthesen zur Bauchlage (Prone position), Anakinra, Januskinase (JAK)-Inhibitoren und Colchicin.

Die Evidenzaufarbeitung erfolgte durch Kolleg\*innen des BMBF geförderten Projekts CEOsys aus Mitteln des Netzwerks Universitätsmedizin unter Nutzung des digitalen Leitlinienwerkzeugs MAGICapp (s. 14.1.3).

Diese für das Management von COVID-19 Patienten wichtigen Fragen wurden im Rahmen der Aktualisierung dieser Leitlinie innerhalb der Leitliniengruppe anhand der Evidenzprofile und strukturierter Entscheidungskriterien diskutiert, sowie Empfehlungen bzw. Statements zu diesen Fragen formuliert. Darüber hinaus enthält die Leitlinie eine Reihe von Hintergrundtexten, die ebenfalls in der Leitliniengruppe diskutiert und neu erstellt, bzw.

aktualisiert wurden. Diese dienen ausschließlich dem tieferen Verständnis und dem Umgang mit den Empfehlungen und Statements. Die Leitlinie umfasst neben Empfehlungen für Erwachsene auch Empfehlungen für Kinder, um eine möglichst große Zielgruppe zu erreichen. Recherchen

Zu den oben genannten Fragestellungen erfolgten systematische Recherchen. Einzelheiten wie Datenbanken und Suchstrategien sind dem Evidenzbericht von September 2021 zu entnehmen. Darüber hinaus erfolgten durch die Autoren eigene Literatursuchen in der Datenbank Medline (via PubMed), um die Aktualität der weiteren Empfehlungen zu prüfen. Aus Zeit- und Ressourcengründen wurde für diese Recherchen auf eine Dokumentation der Recherche und der Beurteilung der Literatur verzichtet.

# Priorisierte Endpunkte/Zielgrößen

In der gesamten Leitliniengruppe wurden Endpunkte nicht formal priorisiert. In Absprache mit dem Leitlinienkoordinator und den verantwortlichen Kolleg\*innen des CEOsys-Projekts wurden jedoch folgende Endpunkte als relevant festgelegt:

- 28-d Mortality (up to)
- (Improvement/Worsening of) clinical status, as assessed with need for respiratory support; incl. ventilator free days and need for intubation or IV (up to 28 days) (favorable outcomes for guideline); weaning/liberation from mechanical ventilation, increase WHO score: Need for IV i.e. WHO >=7; Need for non-IV, or high flow, i. e. WHO=6 clinical progression scale (add score on ordinal scale)
- Severe Adverse Events
- Adverse events (any grade, grade 1-2, grade 3-4, if reported)
   for subgroup moderate (WHO 4-5)
- Need for dialysis (up to 28 days) for subgroup severe (WHO 6-9)
- Neurological function/ functional independence
- Duration of hospitalisation, time to discharge (for subgroup moderate (WHO 4-5)
- Time to symptom resolution (no need for oxygen support; WHO Scale <=4)
- viral clearance not viral load
- PICO spezifisch weitere 1-2 Endpunkte z.B. Antikoagulantien: Major bleeding, thrombotic events

Diese wurden in den vorbereitenden Gruppen diskutiert und je nach Fragestellung gewichtet. Für die Evidenzaufarbeitung wurde die WHO-Progression Scale für COVID-19 verwendet – siehe Evidenzbericht.

### Einschluss von Studien

Für die therapeutischen Fragestellungen, die im Rahmen der systematischen Evidenzaufarbeitung untersucht wurden, wurden ausschließlich randomisierte kontrollierte

Studien zu hospitalisierten Patienten mit COVID-19 eingeschlossen. In die Begründung der Empfehlungen gingen nach Beschluss der Leitliniengruppe nur vollpublizierte Studien, keine Pre-Print Publikationen ein. Informationen aus Pre-Printstudien wurden ggf. in den Hintergrundtexten berücksichtigt.

Zum Thema Beatmung lag nur eine prospektive, randomisierte Studie vor. Zu diesem Thema wurden deshalb Beobachtungsstudien eingeschlossen.

## Bewertung der Evidenz

Die Bewertung der Studien erfolgte endpunktbezogen nach der GRADE (Grading of recommendations assessment, development and evaluation) Methodik. In die GRADE Bewertung gehen das Verzerrungsrisiko der einzelnen Studien (randomisierte Studien bewertet mit dem Cochrane Risk of Bias Tool bzw. nichtrandomisierte Studien mit dem ROBINS I Tool) die Heterogenität der Effektschätzer, die Direktheit der untersuchten Patientenpopulation, Intervention, Vergleich bzw. Endpunkte, die Präzision der Effektschätzer und die Wahrscheinlichkeit eines Publikationsbias ein. Die Bewertung ist aus den Evidenztabellen (Summary Evidenzbericht of findings tables) im ersichtlich. Das Vertrauen in die Evidenz wird nach GRADE eingeteilt in hoch/moderat/niedrig/sehr niedrig (siehe Evidenzbericht Tabelle 2).

## 14.3.2. Empfehlungsgraduierung/Hintergrundtexte

Die Empfehlungen wurden entsprechend des AWMF-Regelwerks 3-stufig graduiert:

Symbol	Beschreibung	Formulierung
介介	Starke Empfehlung	soll / soll nicht
ft	Empfehlung	sollte / sollte nicht
⇔	Empfehlung offen	kann (erwogen werden) / kann (verzichtet werden)

Das Ziel der Leitlinie ist, die für die klinische Versorgung wichtigsten Schlüsselempfehlungen hervorzuheben. Zum Teil sind in den Fließtexten begleitende Maßnahmen als weitere Empfehlungen verblieben (z.B. zu Hygienemaßnahmen), dies ist gewollt.

Als Basis für die Empfehlungsformulierung wurden definierte Entscheidungskriterien benutzt, basierend auf dem GRADE Evidence to Decision Framework (EtD). Die Bewertung erfolgte in der MAGICapp unter Benutzung der GRADE EtD 7 Ansicht mit den Kriterien: Nutzen/Schaden-

Abwägung/Sicherheit der Evidenz, Wertevorstellungen und Präferenzen von Patienten, Ressourcen, Equity (Zugangs- und Versorgungsgerechtigkeit), Akzeptanz und Machbarkeit. Die Kriterien wurden in vorbereitenden Sitzungen gemeinsam von den evidenzaufarbeitenden Kolleg\*innen und Vertreter\*innen der Leitliniengruppe bearbeitet. Alle Bewertungen für Kriterien, für die keine systematische recherchierte Evidenz vorlag, erfolgten auf Basis von subjektiven Einschätzungen.

# 14.3.3. Strukturierte Konsensfindung

Die Mitglieder der Leitliniengruppe hatten zur Vorbereitung der Konsensuskonferenz Einsicht in die Evidenzprofile in der MAGICapp, die Evidenz wurde vorab in Kleingruppen besprochen und Empfehlungsvorschläge vorbereitet. Während der Konsensuskonferenz am 21.09.2021 waren alle beteiligten Fachgesellschaften und Organisationen mit mindestens einer Person vertreten, sowie Kollegen aus dem CEOsys Forschungsprojekt. Jede Fachgesellschaft hatte eine Stimme (gesamt 17 Stimmen). Die Evidenzprofile und EtD Kriterien wurden von den CEOsys-Kollegen vorgestellt. Die graduierten Empfehlungen wurden unter neutraler Moderation (Dr. Monika Nothacker, AWMF-Institut für Medizinisches Wissensmanagement) im Sinne einer Konferenz nach dem Typ des National Instituts of Health folgendermaßen besprochen und abgestimmt:

- Vorstellen der Empfehlung
- Klärung inhaltlicher Nachfragen
- Aufnahme von Änderungsvorschlägen (Inhalte bzw. Empfehlungsgrad)
- Abstimmung

Für alle abgestimmten Empfehlungen wurde ein starker Konsens (Zustimmung > 95 %) erreicht. Leitliniengruppenmitglieder mit moderaten Interessenkonflikten stimmten bei gegebenem thematischen Bezug nicht mit ab. Dies betraf die medikamentöse Therapie (Remdesivir, Bamlanivimab, Tocilizumab, JAK-Inhibitoren jeweils n= 1) und die Antikoagulation (n=2). Als Schutzfaktoren vor Verzerrung werden bei den genannten Empfehlungen zusätzlich die systematische Evidenzaufarbeitung und die neutrale Moderation gesehen.

Alle übrigen Empfehlungen wurden im September 2021 ebenfalls mit starkem Konsens von der Leitliniengruppe bestätigt, es gab keine Änderungsvorschläge. Gemäß den Beschlüssen der Konsensuskonferenz wurden konkrete und begründete Änderungsvorschläge für die Weiterbearbeitung des Textes zusammengefasst und eine Revision des Manuskripts an die Gruppen in Auftrag gegeben. Nach Überarbeitung wurde das Manuskript erneut an alle Beteiligten versandt. Entsprechend der anschließend entstandenen Rückmeldungen wurde das Manuskript redaktionell durch die Redaktionsgruppe überarbeitet sowie das Gesamtliteraturverzeichnis der Leitlinie erstellt.

# 14.3.4. Verabschiedung durch die Vorstände der beteiligten

### Fachgesellschaften/Organisationen und Review durch die Task Force COVID-19

Der von der Leitlinienkonferenz verabschiedete Leitlinientext wurde den Vorständen der federführenden und beteiligten Fachgesellschaften und Institutionen zur Erörterung und Kommentierung bzw. Verabschiedung mit der Situation angemessenem Zeitrahmen übersandt. Die Leitlinie wurde von allen Vorständen der beteiligten Fachgesellschaften/Organisationen positiv beurteilt und freigegeben. Die Mitglieder der AWMF-Task-Force COVID-19 Leitlinien erhielten das Dokument ebenfalls zum Review. Die Leitlinie wurde mit einigen Änderungsvorschlägen, die in die Leitlinie eingearbeitet wurden, freigegeben.

Die Leitlinie wird unterstützt vom Robert Koch-Institut und durch den STAKOB - Ständiger Arbeitskreis der Kompetenz- und Behandlungszentren für Krankheiten durch hochpathogene Erreger und von folgenden Fachgesellschaften: Deutsche Gesellschaft für Geriatrie, Deutsche Gesellschaft für Physikalische und Rehabilitative Medizin.

Die Gültigkeit der Leitlinie endet im Dezember 2021.

## 14.4. Finanzierung und Interessenkonfliktmanagement

Die Erstellung dieser Leitlinie wurde von den beteiligten Fachgesellschaften ohne Sponsoring durch Dritte finanziert. Die Mitglieder der Arbeitsgruppe waren ausnahmslos ehrenamtlich tätig, es erfolgte keine Einflussnahme von außen. Die Erstellung des Evidenzberichts und die Einführung in die MAGICapp und die Kriterien zur Entscheidungsfindung wurden aus den Mitteln des CEOsys-Projekts im Rahmen des BMBF geförderten Netzwerks Universitätsmedizin finanziert.

Von allen Mitgliedern der Leitliniengruppe inklusive der CEOsys-Beteiligten wurden die Interessenerklärungen nach dem aktuellen Formblatt der AWMF (2018) elektronisch erhoben bzw. die Mitglieder wurden aufgefordert, diese vor der Konsensuskonferenz im September 2021 zu aktualisieren. Die Interessenskonflikte wurden erneut von Dr. Monika Nothacker in Absprache mit Prof. Dr. Stefan Kluge bewertet. Als Interessenkonflikte wurden finanzielle Beziehungen zur Industrie mit unmittelbarem Bezug zu Diagnostik oder Therapie von COVID-19 bewertet. Als gering: Vorträge (keine Konsequenz), als moderat (Stimmenthaltung beim Teilnahme Wissenschaftlichen Thema): an Beiträgen/Advisory Boards/Gutachtertätigkeit/Managementverantwortung für klinische Studien. Als hoch (keine Teilnahme an der Diskussion zum Thema): Patente (nicht vorliegend). Aufgrund von moderaten Interessenkonflikten enthielt sich bei der Konsensuskonferenz im September 2021 Mandatsträger zu folgenden medikamentöse Therapien Remdesivir, ieweils Bamlanivimab, Tocilizumab, JAK-Inhibitoren) und zwei Leitliniengruppenmitglieder zu Fragen

der Antikoagulation. Weitere Leitliniengruppenmitgliedern mit moderaten Interessenkonflikten waren keine stimmberechtigten Mandatsträger.

# 14.4.1. Interessenkonflikte (s. a. Tabelle)

S. Kluge erhielt Forschungsunterstützung der Firmen Ambu, Daiichi Sankyo, ETView Ltd, Fisher & Paykel, Pfizer und Xenios. Er erhielt Vortragshonorare der Firmen Astra, C.R. Bard, Baxter, Biotest, Cytosorbents, Daiichi Sankyo, Fresenius, Gilead, Mitsubishi Tanabe Pharma, MSD, Pfizer, Philips, ZOLL. Er erhielt Beraterhonorare von Bayer, Fresenius, Gilead, MSD und Pfizer. T. Welte erhielt Beraterhonorare von AstraZeneca, Basilea, Biotest, Bayer, Boehringer, Janssens, Novartis, Pfizer und Roche. Er erhielt Vortragshonorare und Reiskostenunterstützung der Firmen AstraZeneca, Basilea, Biotest, Bayer, Boehringer, Berlin Chemie GSK, Infectopharm, MSD, Novartis, Pfizer, Roche und Forschungsunterstützung durch DFG, BMBF, EU, WHO. S. Weber-Carstens arbeitet in einem wissenschaftlichen Kooperationsprojekt mit der Firma Dräger zusammen. C. Spinner erhielt Berater- und Vortragshonorare und/oder Reisekostenerstattungen von Coliquio, Gilead Sciences, MSD und Janssen im Kontext Covid-19. Er erhielt Beraterhonorare von Astra Zeneca, BBraun, MSD, Eli Lilly, Molecular Partners, Formycon und Sobi im Kontext Covid-19. Forschungsunterstützung (mittelbar an den Arbeitgeber) erhielt er im Kontext mit COVID-19 von Apeiron, Bbraun, Eli Lilly, Gilead Sciences und Janssen-Cilag. Außerhalb dieses Kontexts erhielt er Beratungs-, Vortragshonorare und/oder Reisekostenerstattung von AbbVie, Gilead Sciences, Janssen-Cilag, MSD und ViiV Healthcare/GSK sowie Forschungsunterstützung (mittelbar an den Arbeitgeber) von Gilead Sciences, GSK, Jansen-Cilag, MSD, ViiV Healthcare sowie das Deutsche Zentrum für Infektionsforschung (DZIF) und das Nationale Netzwerk Universitätsmedizin (NUM). J. Malin erhielt Beraterhonorare von MAPLE health group und Atriva Therapeutics GmbH im Kontext COVID-19, Erstattungen von Kongressgebühren und/oder Reisekosten von Gilead Sciences, ViiV Healthcare und Correvio Pharma sowie institutionelle Forschungsförderung (mittelbar an den Arbeitgeber) durch das Deutsche Zentrum für Infektionsforschung (DZIF) und die U.S. National Institutes of Health (NIH). F. Langer erhielt Vortragshonorare, Beraterhonorare und Forschungsunterstützung durch die Firmen Aspen, Bayer, Boehringer-Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Chugai, CSL Behring, Daiichi Sankyo, LEO Pharma, Pfizer, Roche, Sanofi, SOBI und Takeda. M. Westhoff erhielt Boehringer, Vortragshonorare der Firmen Actelion, Novartis. Forschungsunterstützung der Firma Bayer. M. Pfeifer erhielt Vortragshonorare der Firmen Astra-Zeneca, Boehringer, Chiesi, Glaxo-Smith-Kline, Novartis und Roche. Er erhielt Chiesi, Firmen Boehringer, Beraterhonorare der Novartis und Roche. Reiseunterstützung von Boehringer. K. F. Rabe erhielt Beraterhonorare von AstraZeneca,

Boehringer, Sanofi Aventis, MSD und Novartis. Er erhielt Vortragshonorare und Reisekostenunterstützung der Firma Roche, Chiesi Pharmaceuticals, Pfizer, TEVA Pharmaceuticals, Orion Cooperation, Berlin Chemie, Boehringer, AstraZeneca, MSD, Novartis und Sanofi Aventis, Forschungsunterstützung vom Bundesministerium für Bildung und Forschung. B.W. Böttiger erhielt Vortragshonorare der Firmen Forum für medizinische C.R. Fortbildung (FomF), ZOLL und Bard. J. Weinmann-Menke Forschungsunterstützung der Firmen GSK, DIAMED, Miltenyi Biotech, Vortragshonorare der Firmen Astellas, Astra Zeneca, Norvartis, Bial, Roche, Chiesi, GSK, Boehringer-Ingelheim, Miltenyi, Bayer, Vifor, Fresenius. Sie erhielt Beraterhonorare von Bayer, Bial, Boehringer-Ingelheim, Chiesi, Astra Zeneca und GSK. O. Müller erhielt Forschungsunterstützung von Novartis und Rheacell sowie Vortragshonorare der Firmen Bayer, BMS, Pfizer, Servier, Novartis und Beraterhonorare von Bayer und BMS. G. Marx erhielt Beraterhonorare und Forschungsunterstützung von Biotest, B.Braun und Adrenomed sowie Vortragshonorare von B.Braun, Biotest und Philips. Er besitzt ein Patent zur Modulation des TLR4 Signalwegs (European Patent 2855519). C. Karagiannidis erhielt Beraterhonorare der Firmen Bayer und Xenios. U. Janssens G. Schälte, P. Gastmeier, M. Wepler, F. Hoffmann, A. Kersten, P. Berlit, A. Krawczyk, W. Nehls, R. Haase und M. Nothacker geben an, dass kein Interessenskonflikt besteht.

Versionsnummer: 6.1

Erstveröffentlichung: 03/2020

Überarbeitung von: 09/2021

Nächste Überprüfung geplant: 12/2021

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei** 

Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online