

Stand 02.03.2023

AWMF-Register-Nr. 113/001

S3-Leitlinie - Empfehlungen zur 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, Hendrik Bracht, 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, Christof Specker, Monika Nothacker, Nicole Skoetz, Gernot Marx, Christian Karagiannidis

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)

Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh)

Patientenvertretung (individueller Betroffener)

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

AG Evidenzbasierte Medizin, Klinik I für Innere Medizin, Uniklinik Köln

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Stefan Kluge

Klinik für Intensivmedizin

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Martinistraße 52

20246 Hamburg

skluge@uke.de

INHALTSVERZEICHNIS

INHALTSVERZEICHNIS.....	3
Schwerpunkte der Aktualisierung - was ist neu?.....	5
Zusammenfassung.....	6
1. Einleitung.....	6
2. Präambel.....	7
3. Medikamentöse Therapie.....	8
3.1. Antiinfektive Therapie und allgemeine Therapieprinzipien.....	8
3.2. Risikostratifizierung und Therapieentscheidung.....	8
3.3. Spezifische medikamentöse Therapie.....	9
3.3.1. Zusammenfassende Empfehlungen.....	10
Abbildung 1: Übersicht der Empfehlungen der medikamentösen Therapie bei COVID-19, abhängig von der Krankheitsschwere.....	11
3.3.2. Antivirale Therapieansätze.....	11
3.3.2.1. Nirmatrelvir/Ritonavir.....	12
3.3.2.2. Remdesivir.....	13
3.3.2.3. Molnupiravir.....	16
3.3.2.4. Monoklonale Antikörper.....	17
3.3.3. Immunmodulatorische Therapieansätze.....	18
3.3.3.1 Kortikosteroide.....	19
3.3.3.2 Baricitinib.....	20
3.3.3.3 Tocilizumab (TCZ).....	22
3.3.3.4 Anakinra.....	24
3.3.4. Nicht empfohlene Medikamente.....	25
3.3.4.1. Rekonvaleszentenplasma.....	25
3.3.4.2. Ivermectin.....	26
3.3.4.3. Vitamin D ₃	27
3.3.4.4. Azithromycin.....	28
3.3.4.5. Colchicin.....	29
4. Thromboembolieprophylaxe /Antikoagulation.....	30
4.1. Thromboembolieprophylaxe.....	30
4.1.1. Thromboembolieprophylaxe bei ambulanten Patienten.....	30
4.1.2. Thromboembolieprophylaxe bei stationären Patienten.....	31
4.2. Therapeutische Antikoagulation zur Beeinflussung einer Krankheitsprogression ...	33
4.2.1. Nichtintensivpflichtige Patienten.....	34
4.2.2. Intensivpflichtige Patienten.....	35
4.3. Komplexe Gerinnungsstörungen.....	37

5.	Diagnostik	37
5.1.	Virologische Diagnostik	37
5.2.	Krankheitsbild.....	38
5.2.1.	Indikation zur stationären Aufnahme	39
5.2.2.	Indikation zur Aufnahme auf der Intensivstation	39
5.2.3.	Nierenbeteiligung	40
5.2.4.	Herzbeteiligung	41
5.2.5.	Leberbeteiligung.....	42
5.2.6.	Neurologische Beteiligung.....	43
5.3.	Laborchemische Untersuchungen	44
5.4.	Bildgebung	45
6.	Unterbringung/Hygienemaßnahmen.....	46
7.	Maßnahmen bei akuter hypoxämischer respiratorischer Insuffizienz	48
7.1	Sauerstoffgabe, High-Flow-Sauerstofftherapie, nichtinvasive Beatmung, Bauchlagerung	48
7.1.1.	Aerosolbildung	54
7.2.	Prozeduren an den Atemwegen	55
7.3.	Intubation	55
7.4.	Extubation	57
7.5.	Invasive Beatmung und adjuvante Maßnahmen.....	57
7.6.	Tracheotomie	58
8.	Kreislaufstillstand und kardiopulmonale Reanimation.....	60
9.	Prognose, persistierende Symptome, Rehabilitation	61
9.1.	Prognose.....	61
9.2.	Persistierende Symptome	61
9.3	Rehabilitation	62
10.	Besonderheiten bei pädiatrischen Patienten	63
11.	Ethische und palliativmedizinische Aspekte	66
12.	Verfügbarkeit von Intensivbetten:.....	69
	Tabelle 2: Maßnahmen zur Minimierung von Aerosolbildung & Exposition	70
13.....		71
14.	Methodik (Aktualisierung September 2022)	89
14.1.1	Adressaten.....	89
14.1.2	Zusammensetzung der Leitliniengruppe.....	89
14.1.3	Methodische Unterstützung/Evidenzaufarbeitung.....	89
14.3.	Leitlinienprozess	90
14.3.1.	Vorbereitung der Empfehlungen	90
14.3.2.	Empfehlungsgraduierung/Hintergrundtexte.....	92

14.3.3.	Strukturierte Konsensfindung.....	93
14.3.4.	Verabschiedung durch die Vorstände der beteiligten Fachgesellschaften/Organisationen.....	93
14.4.	Finanzierung und Interessenkonfliktmanagement.....	94
14.4.1.	Interessenkonflikte (s. a. Tabelle)	94

Schwerpunkte der Aktualisierung - was ist neu?

Für diese Version der Leitlinie (März 2023) wurde nur eingefügt, dass laut dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) Molnupiravir in Deutschland seit Februar 2023 nicht mehr abgegeben werden darf.

Zusammenfassung

Seit Dezember 2019 verbreitete sich das neuartige Coronavirus SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome – Corona Virus-2) rasch im Sinne einer weltweiten Pandemie. Dies stellte Kliniker und Krankenhäuser vor große Herausforderungen und belastete die Gesundheitssysteme vieler Länder in einem nie dagewesenen Ausmaß. Im Verlauf zeigte sich eine Absenkung der Fallsterblichkeit von 4,5 % auf zuletzt 0,1 % (1). Gründe für die deutlich gestiegene Immunkompetenz in der Bevölkerung sind der zunehmende Impfortschritt, durchgemachte Infektionen und das Auftreten der häufig nicht so schwer verlaufenden Omikron-Variante. Die Mehrheit der Patienten mit Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) zeigt lediglich milde Symptome wie Husten, Schnupfen und Fieber. 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 ist bisher für mehrere Medikamente 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 adäquater 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 Personenschutzmaßnahmen 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 (2). Diese Leitlinie wurde nachfolgend mehrfach für die intensivmedizinische Therapie aktualisiert und im November 2020 als S2k-Leitlinie um den gesamtstationären Bereich erweitert (3). Im Februar 2021 erfolgte eine erste Aktualisierung als S3-Leitlinie, im Mai 2021 (4), im Oktober 2021 (5), im Februar 2022, im September 2022 weitere Überarbeitungen. **Die aktuelle Version entstand Anfang März 2023.**

Diese vorliegende Leitlinie bezieht sich auf den gesamten stationären Versorgungsbereich. Für den ambulanten Bereich verweisen wir auch auf die Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (6). Aus Gründen der Lesbarkeit wurde im Text die männliche Form gewählt, nichtsdestoweniger beziehen sich die Angaben auf Angehörige jeglichen Geschlechts.

Die formal evidenzbasierten Empfehlungen nach GRADE sind im Dokument mit Evidenz- und Empfehlungsgrad gekennzeichnet. Die Empfehlungen wurden entsprechend des AWMF-Regelwerks 3-stufig graduiert:

Symbol	Empfehlungsgrad	Beschreibung	Formulierung
↑↑	A	Starke Empfehlung	soll / soll nicht
↑	B	Empfehlung	sollte / sollte nicht
↔	0	Empfehlung offen	kann (erwogen werden) / kann (verzichtet werden)

3. Medikamentöse Therapie

3.1. Antiinfektive Therapie und allgemeine Therapieprinzipien

Bei Verdacht auf eine bakteriell bedingte ambulant erworbene Pneumonie, nosokomiale Pneumonie oder bakterielle Ko-Infektion mit extrapulmonalem Fokus soll eine leitliniengerechte Diagnostik und Einleitung einer empirischen Antibiotikatherapie frühzeitig initiiert werden (7-10). 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 (7, 8). Neben den entsprechenden klinischen Zeichen kann ein erhöhter PCT-Wert auf eine bakterielle Superinfektion hinweisend sein (11). Das CRP hingegen eignet sich bei COVID-19 nicht gut zur Einschätzung einer bakteriellen Superinfektion, wohl aber zur Schwere des Verlaufs (12). Die Antibiotikatherapie soll wieder beendet werden, wenn sich der Verdacht auf eine bakterielle Ko-Infektion nicht bestätigt. Wenn der Verdacht auf eine bakterielle Infektion sich bestätigt, soll die Antibiotikatherapie spätestens nach 48-72h re-evaluiert, an vorliegende mikrobiologische Befunde angepasst und möglichst deeskaliert werden. Die leitliniengerechte Pneumonie-Therapiedauer von 5-7 Tagen soll eingehalten werden. Eine prophylaktische Antibiotikagabe bei gesicherter Infektion mit SARS-CoV-2 wird nicht empfohlen, da bakterielle Ko-Infektionen selten sind (13).

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 nicht klar. Bei kritisch kranken COVID-19 Patienten mit fortgeschrittener COVID-19-Erkrankung und mit klinischer Verschlechterung sollte eine CAPA in Betracht gezogen werden (14). 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 nicht-neutropenen Patienten die Sensitivität der Biomarkerbestimmung im Serum/Plasma niedriger als in der BAL ist.

3.2. Risikostratifizierung und Therapieentscheidung

Das Risiko wegen einer SARS-CoV-2 Infektion eine stationäre oder ambulante Therapie zu benötigen, längerfristige Einschränkungen der Lebensqualität zu erfahren oder zu versterben ist im Rahmen des pandemischen Geschehens permanenter Veränderungen unterworfen. Zum einen führt die virale Evolution aktuell zu einer wellenartigen Ausbreitung neuer Virusvarianten mit potentiell veränderter Pathogenität. Zum anderen fördern Impfungen und Virusexposition in der Bevölkerung eine Zunahme der Immunkompetenz gegenüber SARS-

CoV-2. Bedingt durch diese Faktoren zeigte sich zuletzt eine Absenkung der Fallsterblichkeit von 4,5 % auf 0,1 % (1). Bei der Nutzenbewertung von Therapeutika ist zu beachten, Patientenkollektive in klinischen Prüfungen zum Zeitpunkt der Zulassung oft nicht (mehr) der aktuellen Indikationsgruppe entsprechen. Dies betrifft insbesondere die Nutzenwertung von antiviralen Substanzen, die in der Frühphasentherapie eingesetzt werden können, um das Risiko für einen schweren Verlauf mit Krankenhausaufnahme oder Tod zu reduzieren. Aus diesem Grund können zum aktuellen Zeitpunkt für antivirale Medikamente nur schwache bzw. offene Empfehlungen für spezielle Risikogruppen ausgesprochen werden. Die Entscheidung für oder gegen eine antivirale Therapie sollte sich anhand des individuellen Risikoprofils einschließlich des Immunisierungsstatus und Komorbiditäten orientieren. Schwere Verläufe von Infektionen mit Prä-Omikron-Varianten von SARS-CoV-2 wurden insbesondere bei folgenden Risikofaktoren beobachtet (15): Ältere Personen (mit stetig steigendem Risiko für einen schweren Verlauf ab etwa 50–60 Jahren), adipöse (BMI>30) Menschen, Schwangere, Personen mit Down-Syndrom, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, chronische Lungenerkrankungen, chronische Leber- und Nierenerkrankungen, neurologische und psychiatrische Erkrankungen, Diabetes mellitus, Krebserkrankung sowie Patienten mit geschwächtem Immunsystem.

3.3. Spezifische medikamentöse Therapie

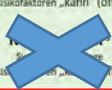
Für die medikamentöse Therapie von COVID-19 gibt es antivirale und immunmodulatorische Ansätze, die sich jeweils in den frühen- oder späteren Krankheitsphasen bewährt haben. Diese aktualisierte Version der Leitlinie bezieht auch ambulante Therapien mit ein (vgl. auch S2e-Leitlinie der DEGAM (6)), welche durch die Verfügbarkeit von wirksamen antiviralen Therapeutika, insbesondere in der Frühphase der Erkrankung, stark an Bedeutung gewonnen haben. Die Frühphase bezieht sich auf die ersten Tage nach dem Auftreten von Symptomen und erstreckt sich je nach Evidenzgrundlage bis zu einem Zeitraum von 5 bis 7 Tage nach Symptombeginn. Naturgemäß können Patienten aus unterschiedlichen Gründen bereits in der Frühphase mit oder wegen einer SARS-CoV-2-Infektion hospitalisiert sein, sodass eine strikte Unterteilung von ambulanten stationären Patienten in Bezug auf die Frühphase bei der Evidenzbewertung im Sinne der klinischen Praktikabilität weitgehend vermieden wurde.

Im Folgenden sind insbesondere Therapien aufgeführt, die in einem randomisiert-kontrollierten Studiendesign untersucht und Studienergebnisse peer-reviewed veröffentlicht worden sind. Es wird darauf verwiesen, dass einige der empfohlenen Arzneimittel (noch) nicht zur Anwendung in der COVID-19 Therapie zugelassen sind (Off-Label Use).

3.3.1. Zusammenfassende Empfehlungen

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.

In der COVID-19 Frühphase können Patienten mit Risikofaktoren für einen schweren Verlauf antiviral behandelt werden, um dieses Risiko zu reduzieren. Zur Verfügung stehen aktuell Nirmatrelvir/Ritonavir (≤ 5 d nach Symptombeginn) und Remdesivir (≤ 7 d nach Symptombeginn). Im Falle einer Therapie erfolgt diese als Einzelfallentscheidung unter Einbeziehung von Verfügbarkeit, Kontraindikationen, Hospitalisierungsstatus und individuellem Patientenrisiko. Der Monoklonale Antikörper (MAK) Sotrovimab wird für die Therapie nicht mehr empfohlen, da er bei den derzeit in Deutschland dominierenden Omikron-Sublinien nicht ausreichend (*in vitro*) wirksam ist. Alle Patienten mit mindestens Low-Flow-Sauerstoff-Bedarf oder schwererem Erkrankungsverlauf sollen Dexamethason erhalten (WHO Skala 5-9). Patienten mit Low-Flow- oder High-Flow-Sauerstofftherapie (WHO Skala 5-6) können zusätzlich mit dem JAK-1 Antagonist Baricitinib behandelt werden. 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 soll nicht zusammen mit JAK-Inhibitoren wie Baricitinib eingesetzt werden. 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 mit invasiver Beatmung (WHO Skala 7-9) soll Remdesivir nicht eingesetzt werden.

Reduktion von Krankenhaus-aufnahmen oder Tod ARR/RR [95% KI]	COVID-19 Frühphase WHO 2-3 bzw. 4*	(Wegen COVID-19) hospitalisiert ohne O ₂ -Bedarf WHO Skala 4*	Niedrigfluss O ₂ WHO Skala 5	Hochfluss O ₂ NIV/CPAP WHO Skala 6	Invasive Beatmung WHO Skala 7-9	Mortalitätsreduktion für empfohlene Zielgruppe ARR/RR [95% KI]
ARR 6,1% → 0,8% (- 5,3) RR 0.13 [0,07,0,27]	Nirmatrelvir/Ritonavir Symptome ≤ 5 Tage + Risikofaktoren „kann“ (offen)		Keine Empfehlung (Datenlage unzureichend)			-
ARR 6,4% → 1,8% (- 4,6) RR 0.28 [0,11,0,75]	Remdesivir Symptome ≤ 7 Tage + Risikofaktoren „kann“ (offen)		„Weder für noch gegen“ (Datenlage widersprüchlich)		Remdesivir „soll nicht“ (stark)	-
ARR 9,3% → 6,4% (- 2,9) RR 0.69 [0,49,0,96]	 + Risikofaktoren „kann“ (offen)		Keine Empfehlung (Datenlage unzureichend)			-
	Dexamethason „soll nicht“ (stark)		Dexamethason „soll“ (stark)			ARR 31,6% → 27,2% (- 4,4) RR 0.86 [0,76,0,97]
Nicht kombinieren			+ Baricitinib „sollte“ (schwach)		Keine Empfehlung (Datenlage unzureichend)	ARR 11,5% → 6,8% (- 4,7) RR 0.59 [0,45,0,78]
		Tocilizumab „sollte nicht“ (schwach)		oder + Tocilizumab Bei rasch progredientem Verlauf Nicht in Kombination mit Baricitinib! „sollte“ (schwach)	Tocilizumab „sollte nicht“ (schwach)	ARR 30,2% → 26,6% (- 3,6) RR 0.88 [0,81,0,96]

* Patienten können bereits in der COVID-19 Frühphase mit oder wegen einer SARS-CoV-2 Infektion hospitalisiert sein. Die in Studien gesprüfte WHO 4 Population hatte zumdeist Symptomdauern von über 7 Tagen.
 * Für Grunderkrankungen und/oder Therapien, die mit einer relevanten Beeinträchtigung der Immunantwort bzw. humoralen Immunantwort einhergehen siehe [Iktl Bulletin 33/2022](#).
 Bei immunkompetenten Personen kann aktuell spätestens nach erfolgter Grundimmunisierung und Boosterimpfung von einem ausreichenden Impfschutz ausgegangen werden.
 † Wenn keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten verfügbar und klinisch angemessen sind.
 ‡ Die Angaben für Tocilizumab beziehen sich auf die untersuchte Gesamtgruppe mit mehrheitlich fortgeschrittenem Krankheitsstadium. Eine Subgruppenanalyse wurde aus methodischen Gründen (unzureichende Differenzierbarkeit) nicht durchgeführt.

Abbildung 1: Übersicht der Empfehlungen der medikamentösen Therapie bei COVID-19, abhängig von der Krankheitsschwere.

3.3.2. 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. Nukleosid- und Nukleotidanaloga werden während der viralen Replikation als Fremdstoff in die virale RNA eingebaut und bewirken dadurch über unterschiedliche Mechanismen (Kettenabbruch, Anhäufung von Mutationen) eine Hemmung der Virusvermehrung. Andere Substanzen hemmen spezifische, für die Virusreplikation notwendige Proteasen. Virusneutralisierende monoklonale Antikörper (MAK) 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 (16). Die Entwicklung einer humoralen Immunantwort mit Immunglobulin G (IgG)-Antikörpern gegen SARS-CoV-2 kann bei naiven Personen diesbezüglich als Surrogat dienen (17). Aktuell sind die meisten Personen entweder geimpft oder haben bereits eine Infektion durchgemacht. Die Bewertung der Evidenz für nachfolgende Therapien ist naturgemäß auf die in Studien untersuchten Populationen und Erkrankungsphasen beschränkt. Die vorliegende Evidenz für die Wirksamkeit von antiviralen Substanzen aus RCT beschränkt sich derzeit auf ungeimpfte Kollektive vor der Verbreitung von Omikron-Varianten. Als Grundlage für die Anwendbarkeit dieser Evidenz auf Infektionen, die mit heutigen Virusvarianten auftreten, dienen primär Untersuchungen *in vitro*, die die antivirale Aktivität der Substanzen überprüfen (18, 19). Inzwischen gibt es auch eine zunehmende Anzahl (retrospektiver) Kohortenstudien, in denen die Effekte antiviraler Substanzen auf die Sterblichkeit, die Wahrscheinlichkeit einer Krankenhausaufnahme oder eine schwere COVID-19 Erkrankung bei immunisierten oder teilimmunisierten Risikopatienten bei dominierenden Omikron-Varianten untersucht wurden (20-23).

3.3.2.1. Nirmatrelvir/Ritonavir

EMPFEHLUNG 1	Evidenzbasierte Empfehlung, geändert 09/2022
<p>Empfehlungsgrad:</p> <p>0 ⇔</p>	<p>Nirmatrelvir/Ritonavir kann bei erwachsenen Patienten mit COVID-19 und Risikofaktoren für einen schweren Verlauf innerhalb der ersten 5 Tage nach Symptombeginn eingesetzt werden. Insbesondere Personen ab 65 Jahren und/oder mit inkomplettem Impfschutz (vgl. STIKO-Empfehlungen) profitieren hierbei von dieser spezifischen antiviralen Therapie.</p> <p>Hinweis: Aufgrund des hohen Wechselwirkungspotentials müssen relevante Interaktionen mit bestehender Medikation zwingend vor Therapiebeginn überprüft werden.</p>
<p><u>Qualität der Evidenz:</u></p> <p>Frühphase</p> <p>28-Tage-Sterblichkeit: niedrig ⊕⊕⊖⊖</p> <p>Hospitalisierung/Tod bis Tag 28: niedrig ⊕⊕⊖⊖</p> <p>Unerwünschte Ereignisse: moderat ⊕⊕⊕⊖</p>	<p><u>Literatur:</u></p> <p>Hammond J et al. N Engl J Med. 2022 Feb 16. doi: 10.1056/NEJMoa2118542</p>
	Starker Konsens

Die Dosierung von Nirmatrelvir/Ritonavir beträgt (300 mg+100 mg) 2x/d p.o. über 5 Tage.

Darlegung der Evidenzgrundlage

Die Evidenzgrundlage für den Einsatz in der Frühtherapie umfasst ein RCT mit 2246 ambulanten Patienten und mehrere Kohortenstudien (20-24). Auf Grundlage von 2224 ungeimpften Patienten (modified ITT Population, WHO Skala 2-3) mit mindestens einem Risikofaktor für einen schweren Verlauf zeigt sich in einer randomisierten, kontrollierten Studie ein günstiger Effekt auf den kombinierten Endpunkt (COVID-19 assoziierte) Hospitalisierung oder Tod bis zum Tag 28 (ARR 5,3%; 95% KI 5,7% - 4,5%; Qualität der Evidenz niedrig) sowie auf die 28-Tage-Sterblichkeit (ARR 1,1%; 95% KI 1,1%-0,4%; Qualität der Evidenz niedrig). In einer retrospektiven Kohortenstudie wurden 3902 ambulant mit Nirmatrelvir/Ritonavir behandelte (überwiegend immunisierte) Patienten mit Risikofaktoren mit einer gematchten Vergleichsgruppe verglichen (22). Hierbei war die Therapie mit Nirmatrelvir/Ritonavir mit einem geringeren Sterblichkeitsrisiko bei Risikopatienten ≥ 65 Jahre assoziiert (HR 0.21; 95% CI 0.05 - 0.82). Für Personen zwischen 40 und 64 Jahren mit Risikofaktoren wurde hingegen

kein Benefit beobachtet. In einer weiteren Arbeit, welche einen günstigen Effekt von Nirmatrelvir/Ritonavir auf den Krankheitsverlauf von überwiegend geimpften Risikopatienten identifizierte, waren neben dem Alter (hier > 60 Jahre) insbesondere eine bestehende Immunsuppression sowie kardiovaskuläre oder neurologische Grunderkrankungen mit einem Vorteil für das behandelte Patientenkollektiv assoziiert (20). Für den Einsatz bei Patienten in späterem Krankheitsstadium (WHO Skala 4-9) liegen keine Daten aus RCT vor. Die Sicherheit und Verträglichkeit war in der randomisierten kontrollierten Studie gut. Es zeigten sich über alle erfassten Ereignisse keine vermehrten unerwünschten oder schweren unerwünschten Ereignisse (Qualität der Evidenz niedrig bis moderat). Bei Patienten, die Nirmatrelvir/Ritonavir erhielten zeigten sich jedoch häufiger unerwünschte Ereignisse, die mit der Therapie assoziiert wurden, als in der Placebo-Gruppe (7,8% vs 3,8%; Qualität der Evidenz moderat). Diese betrafen Geschmacksstörungen und Diarrhöen (Grad 1-2). In einem Fall traten Grad 3 Diarrhöen auf.

Begründung des Empfehlungsgrades

In Anbetracht des günstigen Effekts auf das Risiko für Hospitalisierung oder Tod, welche im Rahmen der randomisierten, kontrollierten EPIC-HR-Studie (24), aber auch in mehreren retrospektiven Kohortenstudien bei Infektionen mit Omikron-Varianten untersucht wurde (20-23) spricht die Leitliniengruppe eine offene Empfehlung für den Einsatz in der Frühtherapie bei Patienten mit Risikofaktoren innerhalb von 5 Tagen nach Symptombeginn aus.

Aufgrund der Ko-administration von Ritonavir, welches durch CYP-3A4 Inhibition als pharmakologischer Booster wirkt, bestehen diverse Wechselwirkungen mit anderen, häufig als Dauermedikation eingesetzten Medikamenten wie z.B. Statinen und oralen Antikoagulantien. Bei bestehender Medikation mit Ciclosporin, Tacrolimus oder Everolimus sollte Nirmatrelvir/Ritonavir nur mit äußerster Vorsicht und klinischer Erfahrung eingesetzt werden, da mit einem ausgeprägten Anstieg der Konzentrationen dieser Substanzen zu rechnen ist. Auf potentielle Wechselwirkungen muss daher vor Verabreichung zwingend geprüft werden. Die Universität Liverpool stellt hierfür ein Online-Tool zur Verfügung (www.covid19-druginteractions.org).

3.3.2.2. Remdesivir

EMPFEHLUNG 2	Evidenzbasierte Empfehlung, geändert 09/2022
Empfehlungsgrad: 0 ⇔	a) Remdesivir kann bei Patienten mit COVID-19 und Risikofaktoren für einen schweren Verlauf innerhalb der ersten 7 Tage nach Symptombeginn eingesetzt werden.
	Ergänzende Empfehlung (EK), bestätigt 09/2022

EK	b) Immunsupprimierte Patienten mit COVID-19, bei denen eine relevante Beeinträchtigung der Impfantwort besteht, können mit Remdesivir behandelt werden, wenn keine wirksame Therapie mit monoklonalen Antikörpern verfügbar ist (Expertenkonsens).
	Evidenzbasiertes Statement, modifiziert 02/2022. Aktualisierung steht aus.
	c) Es kann keine Empfehlung für oder gegen Remdesivir bei hospitalisierten Patienten mit COVID-19 Pneumonie und Low-Flow-Sauerstofftherapie abgegeben werden.
	Evidenzbasierte Empfehlung bestätigt 09/2022
Empfehlungsgrad: A ↓↓	d) Remdesivir soll nicht bei COVID-19-Patienten mit invasiver Beatmung eingesetzt werden.
<u>Qualität der Evidenz:</u> Frühphase Hospitalisierung/Tod bis Tag 28: moderat ⊕⊕⊕⊖ Fortgeschrittene Erkrankung (stationär) 28-Tage-Sterblichkeit: moderat ⊕⊕⊕⊖ Klinische Verschlechterung (Invasive Beatmung): Niedrig ⊕⊕⊖⊖	<u>Literatur:</u> Gottlieb R.L. et al. N Engl J Med. 2022 Jan 27;386(4):305-315. doi: 10.1056/NEJMoa2116846 Ansems K. et al. Cochrane Database Syst Rev. 2021 Aug ;8(8):CD014962.doi: 10.1002/14651858.CD014962 Ader F et al. Lancet Infect Dis. 2022 Feb;22(2):209-221. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00485-0 Ali K et al. CMAJ. 2022 Jan 19;cmaj.211698. doi: 10.1503/cmaj.211698
	a-d) Starker Konsens

Die Dosierung von Remdesivir beträgt 200 mg i. v. an Tag 1 und 100mg i. v. an den Tagen 2 und 3.

Darlegung der Evidenzgrundlage

Als Evidenzgrundlage zur Frühtherapie dient eine randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) mit insgesamt 562 ambulanten Patienten (25). Für ambulante Patienten (WHO Skala 2-3) mit Risikofaktoren für einen schweren Verlauf, die nicht geimpft waren und innerhalb von 7 Tagen nach Symptombeginn eine Therapie mit Remdesivir erhielten, zeigt sich eine signifikante Reduktion des kombinierten Endpunkts Krankenhausaufnahme oder Tod bis zum Tag 28 (ARR 4,6%; 95%KI 5,7% bis 1,6%; Qualität der Evidenz moderat). Für den Einsatz bei späteren Krankheitsstadien wurden Daten aus 6 RCT mit insgesamt 7865 hospitalisierten Patienten mit unterschiedlicher Krankheitsschwere (WHO Skala 4-9) in die Evidenzbewertung einbezogen (26-30). Die Ergebnisse der Einzelstudien sind heterogen. In der Meta-Analyse

zeigt sich über alle hospitalisierten Patienten kein signifikanter Vorteil in Hinblick auf die 28-Tage-Sterblichkeit (Qualität der Evidenz moderat) oder hinsichtlich weiterer patientenrelevanter Endpunkte (Qualität der Evidenz sehr niedrig bis moderat). Ein möglicher Hinweis auf einen günstigen Effekt bei Patienten mit Sauerstoffbedarf ergibt sich für den Endpunkt Notwendigkeit einer invasiven Beatmung bis Tag 28 (ARR 7%; 95% KI 8,7% bis 4,9%; Qualität der Evidenz moderat) auf Grundlage von 4 Studien mit 3011 Patienten, die diesen Endpunkt berichten (Die DisCoVeRy und CATCO-Studie besitzen gemeinsam etwa 65% Überschneidung (1391/2114) mit der Patientenpopulation in der primären Veröffentlichung der Daten aus SOLIDARITY). Subgruppenanalysen nach Krankheitsschwere (bzw. dem notwendigen respiratorischen Support) sind aufgrund unzureichender und uneinheitlicher Differenzierung in den Studienergebnissen methodisch nur eingeschränkt möglich. Sichere Aussagen können aktuell nur für den Einsatz in der Frühphasentherapie (WHO Skala 2 - 3/4) und bei Patienten mit invasiver Beatmung (WHO Skala 7-9) getroffen werden. Aktuelle in vitro Daten lassen darauf schließen, dass die Substanz auch bei den derzeit zirkulierenden Omikron Varianten effektiv ist (18, 19). Die Verträglichkeit von Remdesivir war in allen Studien gut, wobei sich weniger SAE unter Remdesivir im Vergleich zu Placebo zeigten (Qualität der Evidenz niedrig).

Begründung des Empfehlungsgrades

In Anbetracht der positiven Effekte auf das Risiko für Hospitalisierung oder Tod, welche im Rahmen der PINETREE Studie (25) verzeichnet wurden, spricht die Leitliniengruppe eine offene Empfehlung für den Einsatz in der Frühtherapie innerhalb von 7 Tagen nach Symptombeginn aus. Auch wenn größere Studien an geimpften Patienten momentan fehlen, so geht die Leitliniengruppe, im Analogieschluss zu anderen antiviralen Substanzen, davon aus, dass auch bei geimpften Patienten mit Risikofaktoren für einen schweren Verlauf innerhalb der ersten 7 Tage nach Symptombeginn ein Benefit zu verzeichnen ist.

Aus der Meta-Analyse und den Ergebnissen der Einzelstudien kann zusammenfassend keine Wirksamkeit für Patienten mit mechanischer Beatmungsunterstützung abgeleitet werden. Aufgrund des fehlenden klinischen Nutzens, bei zugleich relevanten Therapiekosten, spricht die Leitliniengruppe eine starke Empfehlung gegen den Einsatz bei diesen Patienten aus. Die Aussagekraft von Subgruppenanalysen zur Krankheitsschwere ist aufgrund von methodischen Einschränkungen durch heterogene Studiendesigns limitiert, sodass weiterhin Unsicherheiten bezüglich eines klinischen Nutzens von Remdesivir bei Patienten mit Low-Flow-Sauerstoff, High-Flow-Sauerstoff und nicht-invasiver Beatmung bestehen.

3.3.2.3. Molnupiravir: Restriktion der Abgabe seit 24.02.2023, siehe Text.

EMPFEHLUNG 3	Evidenzbasierte Empfehlung, geändert 09/2022
<p>Empfehlungsgrad:</p> <p>0 ↔</p>	<p>Molnupiravir kann, wenn keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten verfügbar und klinisch angemessen sind, bei Patienten mit COVID-19 und Risikofaktoren für einen schweren Verlauf innerhalb der ersten 5 Tage nach Symptombeginn eingesetzt werden.</p> <p>Eine Schwangerschaft muss ausgeschlossen werden. Eine Aufklärung über die Teratogenität und potenzielle Mutagenität von Molnupiravir ist obligat.</p>
<p><u>Qualität der Evidenz:</u></p> <p>Frühphase</p> <p>29-Tage-Sterblichkeit: niedrig ⊕⊕⊖⊖</p> <p>Hospitalisierung/Tod bis Tag 29: sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖</p> <p>Unerwünschte Ereignisse: moderat ⊕⊕⊕⊖</p>	<p><u>Literatur:</u></p> <p>Bernal AJ et al. N Engl J Med. 2022 Feb 10;386(6):509-520. doi: 10.1056/NEJMoa2116044</p> <p>Caraco J et al. NEJM Evid 2021 Dec 16. doi: 10.1056/EVIDoa2100043</p> <p>Fischer WA et al. Sci Transl Med. 2022 Jan 19;14(628):eabl7430. doi: 10.1126/scitranslmed.abl7430</p> <p>Khoo SH et al. J Antimicrob Chemother. 2021 Nov 12;76(12):3286-3295. doi: 10.1093/jac/dkab318</p> <p>Arribas JR et al. NEJM Evid 2021 Dec 16. doi: 10.1056/EVIDoa2100044</p>
	<p>Starker Konsens</p>

Laut einer Bewertung vom 24.02.2023 des Ausschusses für Humanarzneimittel der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) wird festgestellt, dass der klinische Nutzen von Molnupiravir bei der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit COVID-19, die keinen zusätzlichen Sauerstoff erhalten und bei denen ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines schweren Verlaufs einer COVID-19-Erkrankung besteht, nicht festgestellt werden konnte. Laut Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) darf Molnupiravir in Deutschland daher nun nicht mehr abgegeben werden.

Darlegung der Evidenzgrundlage

Als Evidenzgrundlage für den Einsatz in der Frühtherapie dienen 4 RCT mit insgesamt 1930 Patienten (31-34) und eine Kohortenstudie (21) Auf Grundlage von 1707 ungeimpften Patienten (ca. 91% mit mindestens einem Risikofaktor für einen schweren Verlauf), zeigt sich ein günstiger Effekt auf die Sterblichkeit (ARR 1,2%; 95%KI 1,3% bis 0,5%) und den kombinierten Endpunkt Hospitalisierung oder Tod bis zum Tag 29 (ARR 2,9%; 95% KI 4,7% - 0,4%) bei Patienten, die innerhalb von 5 Tagen mit 800 mg Molnupiravir behandelt wurden (Qualität der Evidenz niedrig bis sehr niedrig). Eine retrospektive Kohortenstudie wertete 1856

hospitalisierte Risikopatienten ohne Sauerstoffbedarf aus, die während Omikron BA.2 – Dominanz innerhalb von 5 Tagen seit Symptombeginn stationär aufgenommen wurden und mit Molnupiravir behandelt wurden (ca. 8% waren immunisiert oder teilimmunisiert). In der behandelten Gruppe bestand in der retrospektiven Auswertung ein geringeres Mortalitätsrisiko im Vergleich zu einer gematchten Vergleichsgruppe (HR 0.48; 95% KI 0.40 - 0.59) (21).

Für den Einsatz bei späteren Krankheitsstadien wurden Daten aus 1 RCT mit insgesamt 293 hospitalisierten Patienten mit unterschiedlicher Krankheitsschwere (WHO Skala 4-5) in die Evidenzbewertung einbezogen (35). Bei ungeimpften Patienten mit mindestens einem Risikofaktor für einen schweren Verlauf, die innerhalb von 10 Tagen nach Symptombeginn mit 200, 400 oder 800 mg Molnupiravir behandelt wurden, zeigte sich, dass die Sterblichkeit erhöht sein könnte (Qualität der Evidenz niedrig). Die Verträglichkeit von Molnupiravir war in den Studien gut. Es ergeben sich weder in der Frühtherapie noch bei Verwendung im stationären Setting Hinweise auf vermehrte unerwünschte oder schwere unerwünschte Ereignisse (Qualität der Evidenz moderat).

Begründung des Empfehlungsgrades

In Anbetracht des günstigen aber schwachen Effekts auf das Risiko für Hospitalisierung oder Tod, welche im Rahmen der MOVE-Out-Studie (32), aber auch in einer retrospektiven Kohortenstudie bei Infektionen mit Omikron-Varianten (21) untersucht wurde, spricht die Leitliniengruppe eine offene Empfehlung für den Einsatz in der Frühtherapie bei Patienten innerhalb von 5 Tagen nach Symptombeginn aus, falls keine anderen Therapieoptionen verfügbar und klinisch angemessen sind. Die Leitliniengruppe bezieht sich dabei auf Therapieoptionen mit vergleichbarer oder höherer Risikoreduktion für Sterblichkeit oder Hospitalisierung und höherer Qualität der Evidenz. Molnupiravir hatte teratogene Effekte während der Organogenese in einem Tiermodell. Daher sind besondere Sicherheitsvorkehrungen bei Frauen in gebärfähigem Alter erforderlich. Männer sollten während der Behandlung und für 3 Monate danach kein Kind zeugen, wobei aus dem Tiermodell keine Hinweise auf Fruchtbarkeitsschädigungen bei Männern vorliegen (36).

3.3.2.4. Monoklonale Antikörper

Die Empfehlungen zur passiven Immunisierung mit SARS-CoV-2 neutralisierenden MAK sind durch die kontinuierliche virale Evolution und dem Auftreten neuer Mutationen, die zu Immunflucht führen können, stetigen Anpassungen unterlegen. Zirkulierende SARS-CoV-2-Varianten könnten Resistenzen gegenüber verfügbaren MAK inklusive der im Folgenden empfohlenen Präparate aufweisen. Die Verteilung der MAK erfolgt über bevorratende Stern- und Satellitenapotheken (37). Eine Therapieberatung kann über das Beratungsnetzwerk von STAKOB und DGI in Anspruch genommen werden (38). Gegen die aktuell dominierende

Omikron-Variante BA.5 (+ BA.4, sowie der aufkommenden BA.2.75 Variante) ist derzeit keiner der in Europa zur Therapie zugelassenen monoklonalen Antikörper ausreichend wirksam. Daher wird auch Sotrovimab für die Therapie von COVID-19 nicht mehr empfohlen.

Darlegung der Evidenzgrundlage

Die Evidenzgrundlage zum Einsatz in der Frühtherapie umfasst eine veröffentlichte Interimsanalyse mit insgesamt 868 Patienten, die vor dem Auftreten der Omikron-Variante behandelt wurden (39). Für ambulante Patienten (WHO Skala 2-3) mit Risikofaktoren für einen schweren Verlauf, die nicht geimpft waren und innerhalb von 5 Tagen nach Symptombeginn eine Therapie mit Sotrovimab erhielten, zeigt sich eine signifikante Reduktion des kombinierten Endpunkts Krankenhausaufnahme oder Tod bis zum Tag 29 (ARR von 6,2%; 95% KI 6,9% bis 3,7%) auf Grundlage von 583 ausgewerteten Patientenfällen (Qualität der Evidenz moderat). Die Sicherheit und Verträglichkeit war in der Dosierung von 500 mg i.v. gut. Es traten weniger unerwünschte und schwere unerwünschte Ereignisse bei Patienten auf, die mit Sotrovimab behandelt wurden (Qualität der Evidenz moderat).

Begründung des Streichens der Empfehlung im September 2022:

In Anbetracht der positiven Effekte auf das Risiko für Hospitalisierung oder Tod, welche im Rahmen der COMET-ICE Studie (39) vor dem Auftreten bzw. der Dominanz der Omikron-Variante verzeichnet wurden, sprach die Leitliniengruppe im Februar 2022 noch eine offene Empfehlung für den Einsatz in der Frühtherapie, bei nicht immunisierten Patienten innerhalb von 5 Tagen nach Symptombeginn aus. Mittlerweile hat die seit Mitte Juni dominierende Omikron-Sublinie BA.5 andere Varianten fast vollständig verdrängt. Gegen BA.5 (und auch BA.4) ist Sotrovimab nicht ausreichend wirksam (18). Daher wird auch Sotrovimab für die Therapie von COVID-19 nicht mehr empfohlen. Die US-amerikanische Arzneimittelbehörde FDA entzog dem monoklonalen Antikörper im April 2022 die Notfallzulassung. Eine Verdopplung der Sotrovimabdosis, die möglicherweise die Effektivität steigern würde, wurde von der EMA mit Verweis auf fehlende Effektivitäts- und Sicherheitsdaten abgelehnt.

3.3.3. 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. Der JAK-Inhibitor Baricitinib zeigte günstige Effekte auf den Krankheitsverlauf bei Patienten mit moderater bis schwerer COVID-19-

Erkrankung (WHO Skala 5-6). Der IL-1 Antagonist Anakinra wurde unter Einbeziehung einer Biomarker-gesteuerten Therapieoption erneut 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. Bei Kombinationstherapien mit IL-1 Antagonisten, IL-6 Antagonisten und JAK-Inhibitoren besteht nach Experteneinschätzung ein hohes Potential für unerwünschte Wirkungen durch pharmakodynamische Wechselwirkungen.

3.3.3.1 Kortikosteroide

EMPFEHLUNG 4	Evidenzbasierte Empfehlung, bestätigt 09/2022
Empfehlungsgrad: A ↑↑	Bei Patienten mit COVID-19 und Low-Flow/High-Flow-Sauerstofftherapie oder nicht-invasiver/invasiver Beatmung soll eine Therapie mit systemischen Kortikosteroiden erfolgen. Die Therapie sollte mit 6 mg Dexamethason p.o. oder i.v. über zehn Tage erfolgen.
A ↓↓	Bei Patienten mit milder bis moderater Erkrankung ohne Notwendigkeit einer Sauerstoffgabe soll keine Therapie mit systemischen Kortikosteroiden erfolgen
<u>Qualität der Evidenz:</u> 30-Tage Sterblichkeit: moderat ⊕⊕⊕⊖ Unerwünschte Ereignisse: Sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖	<u>Literatur:</u> Horby P. et al. N Engl J Med. 2021 Feb 25;384(8):693-704. doi: 10.1056/NEJMoa2021436 Tomazini BM et al. JAMA. 2020 Oct 6;324(13):1307-1316. doi: 10.1001/jama.2020.17021 Edalatifard M et al. Eur Respir J. 2020 Dec 24;56(6):2002808. doi: 10.1183/13993003.02808-2020 Dequin PF et al. JAMA. 2020 Oct 6;324(13):1298-1306. doi: 10.1001/jama.2020.16761 Jeronimo CMP et al. Clin Infect Dis. 2021 May 4;72(9):e373-e381. doi: 10.1093/cid/ciaa1177 Angus DC et al. JAMA. 2020 Oct 6;324(13):1317-1329. doi: 10.1001/jama.2020.17022 Wagner C et al. Cochrane Database Syst Rev. 2021 Aug 16;8(8):CD014963. doi: 10.1002/14651858.CD014963
	Starker Konsens

Darlegung der Evidenzgrundlage

Die Evidenzgrundlage umfasst neun RCT mit insgesamt 7898 Patienten (40-48). Die Meta-Analyse zeigt bei hospitalisierten Patienten, die mit Kortikosteroiden behandelt wurden über alle Krankheitsstadien eine Verminderung der Sterblichkeit bis zum Tag 30 (ARR 2,7%; 95%

KI: 4,4% - 0,8%; Qualität der Evidenz moderat). Die Subgruppenanalyse belegt eine klare Zunahme der Effektstärke bei höherer Krankheitsschwere. Bei Patientengruppen welche eine Sauerstofftherapie oder respiratorischen Unterstützung benötigen (WHO Skala 5-9) zeigt sich eine ARR von 4,4% (95% KI: 7,6% - 0,9%). 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; (49) eine absolute Sterblichkeitsreduktion von 12 %, für Patienten mit Sauerstoffbedarf (WHO Skala 5-6) von 3% erzielt (40). Bei Patienten ohne notwendige Sauerstofftherapie (WHO Skala 4) zeigte sich in der Meta-Analyse hingegen eine numerisch höhere 28-Tage-Sterblichkeit (RR 1,27, 95 % KI 1.00-1.60) und ein statistisch signifikanter Subgruppenunterschied (Evidenzreport 7.2.3.). Die Sicherheit und Verträglichkeit von Kortikosteroiden bei hospitalisierten Patienten mit COVID-19 wird auf Grundlage vorhandener Evidenz als sehr gut eingestuft (Qualität der Evidenz sehr niedrig). Es gibt Hinweise auf nachteilige Effekte auf die Sterblichkeit bei Patienten mit moderater COVID-19 Erkrankung, die keine Sauerstofftherapie benötigen.

Eine höhere Dosis (12-24 mg Dexamethason/Tag in unterschiedlichen Regimen) wurde in 4 RCT mit insgesamt 1399 Patienten analysiert (50-53). Zusammenfassend zeigt sich keine Evidenz für eine Überlegenheit von höheren Dosen hinsichtlich der Sterblichkeit bis Tag 30 oder 120 (Qualität der Evidenz niedrig bis sehr niedrig).

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 bei niedrigen Kosten 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. Eine höhere Dosis führt nach aktuellem Kenntnisstand nicht zu einem stärkeren klinischen Effekt. In begründeten Fällen kann alternativ auch ein anderes systemisches Glukokortikoid (z. B. Hydrocortison 50 mg i. v. alle 8h) verwendet werden.

3.3.3.2 Baricitinib

EMPFEHLUNG 5	Evidenzbasierte Empfehlung, bestätigt 09/2022
Empfehlungsgrad: B ↑	Baricitinib sollte bei Patienten mit COVID-19 Pneumonie und Low-Flow-/High-Flow--Sauerstofftherapie oder nicht-invasiver Beatmung unter Beachtung der Kontraindikationen eingesetzt werden.
A ↓↓	Baricitinib soll nicht als Kombinationstherapie mit Tocilizumab eingesetzt werden.

<u>Qualität der Evidenz:</u> 28-Tage-Sterblichkeit: hoch ⊕⊕⊕⊕ 60-Tage-Sterblichkeit: moderat ⊕⊕⊕⊖ Klinische Verschlechterung/Tod: moderat ⊕⊕⊕⊖ Unerwünschte Ereignisse (alle Grade und SAE): hoch ⊕⊕⊕⊕ Spezielle AE (Sekundärinfektion): niedrig ⊕⊕⊖⊖	<u>Literatur:</u> Kalil A et al. N Engl J Med. 2021 Mar 4;384(9):795-807. doi: 10.1056/NEJMoa2031994. Epub 2020 Dec 11 Marconi VC. Et al. Lancet Respir Med. 2021 Aug 31;S2213-2600(21)00331-3. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00331-3 Ely EW. Lancet Respir Med. 2022 Feb 3;S2213-2600(22)00006-6. doi: 10.1016/S2213-2600(22)00006-6 <u>Andere JAK-I:</u> Guimarães PO et al. N Engl J Med. 2021 Jul 29;385(5):406-415. doi: 10.1056/NEJMoa2101643. Epub 2021 Jun 16 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

Die Dosierung von Baricitinib beträgt 1 x 4 mg p.o. für bis zu 14 Tage, bzw. bis zur Krankenhausentlassung.

Darlegung der Evidenzgrundlage

Die Evidenzgrundlage zu Baricitinib umfasst drei RCT mit insgesamt 2659 Patienten (54-56). In der Meta-Analyse zeigt sich bei hospitalisierten Patienten ein günstiger Effekt auf die 28-Tage-Sterblichkeit (ARR 4,5%; 95% KI 6 - 2,5%; Qualität der Evidenz hoch) bei Patienten, welche überwiegend Low-Flow-/High-Flow-Sauerstofftherapie oder NIV erhielten (80% WHO Skala 5-6) sowie auf die 60-Tage-Sterblichkeit auf Grundlage von 1626 Patienten aus 2 Studien (ARR 5,6%; 95% KI: 8% - 2,5%; Qualität der Evidenz moderat). In der Subgruppenanalyse dieser Patientengruppen (WHO Skala 5-6) zeigt sich eine ARR von 4,7% (95% KI: 6,4% - 2,5%). Die Sicherheit und Verträglichkeit von Baricitinib war in den Studien sehr gut. Es zeigten sich weniger unerwünschte und schwere unerwünschte Ereignisse (Qualität der Evidenz moderat bis hoch). Gleichsam ergeben sich bisher keine Hinweise auf spezielle unerwünschte Wirkungen, die der Wirkstoffklasse zugeschrieben werden können, wie Anämien, Lymphozytopenien oder Sekundärinfektionen (Qualität der Evidenz niedrig). Patienten, die eine Therapie mit IL-6-Antagonisten erhielten, wurden in den Studien aus Sicherheitsgründen ausgeschlossen. Neben Baricitinib wurden weitere JAK-Inhibitoren, Tofacitinib (57) und Ruxolitinib (58) in klinischen Studien mit allerdings deutlich kleineren Fallzahlen geprüft. Im Vergleich der einzelnen Wirkstoffe untereinander zeigen sich keine signifikanten Subgruppen-Unterschiede (siehe Evidenzreport).

Begründung des Empfehlungsgrades

Die eindeutigste Evidenz liegt für den Wirkstoff Baricitinib vor, für welche auch die meiste Praxiserfahrung in der Anwendung bei rheumatologischen Erkrankungen in Deutschland besteht. Aufgrund des nachgewiesenen Sterblichkeitsvorteils und des günstigen

Nebenwirkungsprofils des für andere Indikationen bereits zugelassenen Wirkstoffs spricht die Leitliniengruppe eine schwache Empfehlung für den Einsatz bei Patienten mit Low-Flow/High-Flow-Sauerstoff oder nicht-invasiver Beatmung (WHO Skala 4-5) aus. Von einer Kombination mit JAK-Inhibitoren und anderen immunmodulatorischen Wirkstoffen außer Kortikosteroiden außerhalb von klinischen Studien muss aufgrund eines hohen Risikos für pharmakodynamische Interaktionen und damit einhergehende unerwünschte Wirkungen dringend abgeraten werden, da bisher keine Daten zur Sicherheit solcher Kombinationstherapien vorliegen. Für sequenzielle Therapien von JAK-I 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 eine mögliche Ressourcenproblematik hinsichtlich der zeitgleichen Versorgung von Patienten mit COVID-19 und zugelassenen Indikationen für diese Substanzen in der Leitlinienempfehlung berücksichtigt.

3.3.3.3 Tocilizumab (TCZ)

EMPFEHLUNG 6	Evidenzbasierte Empfehlung, bestätigt 09/2022
Empfehlungsgrad: B↑	Tocilizumab sollte bei COVID-19-Patienten mit progredient schwerer Erkrankung zur COVID-19-Behandlung verabreicht werden.
B↓	Tocilizumab sollte nicht eingesetzt werden bei Erkrankung ohne oder mit niedrigem Sauerstoffbedarf sowie bei bestehender invasiver Beatmung.
A↓↓	Tocilizumab soll nicht als Kombinationstherapie mit JAK-Inhibitoren angewendet werden.
<u>Qualität der Evidenz:</u> 28 Tage Sterblichkeit: moderat ⊕⊕⊕⊖ Vermeidung der Zunahme der Krankheitsschwere (Progress zu notwendiger Invasiver Beatmung): moderat ⊕⊕⊕⊖ Schwere unerwünschte Ereignisse: niedrig ⊕⊕⊖⊖ Unerwünschte Ereignisse: niedrig ⊕⊕⊖⊖	<u>Literatur:</u> Abani O et al. Lancet. 2021 May 1;397(10285):1637-1645. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00676-0 Gordon AC et al. N Engl J Med. 2021 Apr 22;384(16):1491-1502. doi: 10.1056/NEJMoa2100433 Rosas IO et al. N Engl J Med. 2021 Apr 22;384(16):1503-1516. doi: 10.1056/NEJMoa2028700 Ghosh L et al. Cochrane Database Syst Rev. 2021 Mar 18;3(3):CD013881. doi: 10.1002/14651858.CD013881
	Starker Konsens

Die Dosierung von Tocilizumab 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.

Darlegung der Evidenzgrundlage

Für die Bewertung von Tocilizumab wurden neun RCT mit insgesamt 6482 Patienten einbezogen (59-67). In der Meta-Analyse zeigt sich bei hospitalisierten Patienten ein günstiger Einfluss auf die 28-Tage-Sterblichkeit über alle untersuchten Patientengruppen (ARR von 3,6%; 95 % KI: 5,7 - 1,2%) und den Progress zu einer invasiven Beatmung (Qualität der Evidenz moderat). 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) (66). Als Einschlusskriterium wurde die Erhöhung des C-reaktiven Proteins (CRP) > 75 mg/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 (Qualität der Evidenz sehr niedrig bis niedrig).

Begründung des Empfehlungsgrades

Aufgrund des statistisch signifikanten aber geringen absoluten Effekts wurde eine schwache Empfehlung für den Einsatz dieser Substanz in Kombination mit Kortikosteroiden 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. 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.

3.3.3.4 Anakinra

STATEMENT	Evidenzbasiertes Statement, bestätigt 09/2022
	Bei hospitalisierten Patienten mit COVID-19 kann weder eine Empfehlung für noch gegen eine Therapie mit Anakinra gegeben werden.
Qualität der Evidenz: 28-Tage-Sterblichkeit: moderat ⊕⊕⊕⊖ Progression (Invasive Beatmung oder Tod): moderat ⊕⊕⊕⊖	<u>Literatur:</u> Tharaux, P. et al. Lancet Respir Med. 2021 Mar;9(3):295-304. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30556-7. Epub 2021 Jan 22. Declercq J et al. Lancet Respir Med. 2021 Dec;9(12):1427-1438. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00377-5. Kharazmi et al. Immun Inflamm Dis. 2022 Feb; 10(2): 201–208. doi: 10.1002/iid3.563 Kyriazopoulou et al. Nat Med. 2021 Oct;27(10):1752-1760. doi: 10.1038/s41591-021-01499-z.
	Starker Konsens

Die Dosierung von Anakinra beträgt 1 x 100 mg s.c. über 10 Tage.

Darlegung der Evidenzgrundlage

Die Evidenzgrundlage umfasst vier RCT mit insgesamt 856 COVID-19-Patienten, die überwiegend Low-Flow-/High-Flow-Sauerstofftherapie erhielten (68-71). Die Studien sind sehr heterogen hinsichtlich ihrer Einschlusskriterien (Krankheitsschwere, Grad der Oxygenierungsstörung, Biomarker), der verabreichten Komedikation, der untersuchten Anakinra-Dosierung, der Therapiedauer sowie der berichteten Endpunkte. In der Meta-Analyse unter Einbeziehung aller Studien ohne Biomarker-gesteuerte Vorselektion zeigt Anakinra zusammenfassend keinen Vorteil in Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte (Qualität der Evidenz moderat bis hoch). In einer Studie zeigte sich unter Verwendung einer Biomarker-gesteuerten Therapie (Einschlusskriterium löslicher Urokinase-Plasminogen-Aktivator Rezeptor (suPAR) von ≥ 6 ng/ml) hingegen ein günstiger Effekt auf die Notwendigkeit einer invasiven mechanischen Beatmung oder Tod zum Tag 28 (ARR 6,7%; 95%KI 9,3% - 2,5%; Qualität der Evidenz moderat) (72). Hervorzuheben ist, dass in dieser Studie von 594 Patienten 91,6% eine Low-Flow-/High-Flow-Sauerstofftherapie erhielten. Ein Vergleich Patienten mit suPAR < 6 ng/ml ist anhand der vorhandenen Studiendaten nicht möglich, da dieser Biomarker in keiner anderen Studie bestimmt wurde. Es gab in den eingeschlossenen Studien keine Hinweise auf vermehrte unerwünschte oder schwere unerwünschte Ereignisse durch Anakinra (Qualität der Evidenz niedrig bis moderat).

Begründung des Empfehlungsgrades

In Anbetracht des unsicheren klinischen Nutzens bei Patienten mit sPAR < 6 ng/ml bzw. unbekanntem suPAR kann die Leitliniengruppe aktuell keine Empfehlung für Anakinra abgeben. Aufgrund des möglichen Nutzens einer Therapie mit Anakinra bei Patienten mit Low-Flow-/High-Flow-Sauerstofftherapie und suPAR \geq 6 ng/ml kann gleichsam keine Empfehlung gegen Anakinra (zusätzlich zu Dexamethason) ausgesprochen werden, sofern eine Biomarker-gesteuerte Indikationsstellung erfolgt.

3.3.4. Nicht empfohlene Medikamente

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% RR 0.98 (0.92 – 1.05)	High
Ivermectin	Soll nicht	9,6% → 5,8% RR 0.6 (0,14 – 2.51)	Very low
Vit D	Soll nicht	Not pooled/MA (heterogeneity)	k.A. (wenige pat-relevante Endpunkte untersucht)
Azithromycin	Soll nicht	22,3% → 21,9% RR 0.98 (0.9 – 1.06)	High
Colchicin	Soll nicht	20,7% → 20,7% RR 1 (0.93 – 1.08)	Moderate

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

3.3.4.1. Rekonvaleszentenplasma

EMPFEHLUNG 7	Evidenzbasierte Empfehlung, bestätigt 09/2022
Empfehlungsgrad: A ↓↓	Rekonvaleszentenplasma soll nicht bei Patienten mit COVID-19 eingesetzt werden. Zu spezifischen Subgruppen lässt sich auf Basis der derzeitigen Evidenz keine Empfehlung ableiten.
<u>Qualität der Evidenz:</u> 28-Tage-Sterblichkeit: hoch ⊕⊕⊕⊕ Unerwünschte Ereignisse: niedrig ⊕⊕⊖⊖	<u>Literatur:</u> Piechotta et al.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 (73-84). Auf Grundlage der

Meta-Analyse kann kein Vorteil einer Therapie hinsichtlich 28-Tage-Sterblichkeit (Qualität der Evidenz hoch) und des klinischen Zustandes (Qualität der Evidenz niedrig bis hoch) festgestellt werden. Gleichzeitig zeigt sich ein Trend hin zu einem häufigeren Auftreten von schweren unerwünschten Ereignissen (Qualität der Evidenz niedrig). 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 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.

3.3.4.2. Ivermectin

EMPFEHLUNG 8	Evidenzbasierte Empfehlung, bestätigt 09/2022
Empfehlungsgrad: A⇓⇓	Ivermectin soll nicht zur COVID-19-Behandlung verabreicht werden.
<u>Qualität der Evidenz:</u> Zeit bis zur Viruselimination: sehr niedrig ⊕⊖ ⊖⊖ Dauer des Krankenhausaufenthalts: sehr niedrig ⊕⊖ ⊖⊖	<u>Literatur:</u> Ahmed S et al. Int J Infect Dis. 2021 Feb;103:214-216. doi: 10.1016/j.ijid.2020.11.191 Popp M et al. Cochrane Database Syst Rev. 2021 Jul 28;7(7):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 (85). 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 (85, 86). In der Meta-Analyse ergeben sich keine günstigen Effekte auf die 28-Tage-Sterblichkeit oder den klinischen Status (Qualität der Evidenz sehr niedrig bis niedrig). 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 (Qualität der Evidenz sehr niedrig). 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 (Qualität der Evidenz sehr niedrig). 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 (87). Nach Abschluss der Evidenzsynthese wurde eine weitere RCT mit 164 Patienten veröffentlicht. Auch in dieser Prüfung zeigte sich kein Sterblichkeitsvorteil (88).

Begründung des Empfehlungsgrades

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 (89). Es sind derzeit über 30 laufende klinische Studien zu Ivermectin registriert, welche mehr Evidenz über den Nutzen von Ivermectin bei COVID-19 schaffen könnten (85).

3.3.4.3. Vitamin D₃

EMPFEHLUNG 9	Evidenzbasierte Empfehlung, bestätigt 09/2022
Empfehlungsgrad: A ↓↓	Vitamin D₃ soll nicht zur COVID-19-Behandlung verabreicht werden.
<u>Qualität der Evidenz:</u> Klinische Verschlechterung: niedrig ⊕⊕⊖⊖ Unerwünschte Ereignisse: sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖	<u>Literatur:</u> Entrenas Castillo M et al. J Steroid Biochem Mol Biol. 2020 Oct;203:105751. doi: 10.1016/j.jsbmb.2020.105751 Murai IH et al. JAMA. 2021 Mar 16;325(11):1053-1060. doi: 10.1001/jama.2020.26848. Stroehlein JK et al. 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 (90-92). Das Cochrane Review zeigt, dass eine Verabreichung von Vitamin D₃ bei hospitalisierten Patienten im Vergleich zur Standardtherapie keinen Vorteil in Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte wie Sterblichkeit und Notwendigkeit einer mechanischen Beatmung (Qualität der Evidenz sehr

niedrig bis niedrig) 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-D₃-Serumkonzentration vorliegt, welche möglicherweise mit der Krankheitsschwere korreliert (93). Hieraus lässt sich weder ein Kausalzusammenhang ableiten, noch ist damit eine Therapie mit Vitamin D₃ gerechtfertigt.

Begründung des Empfehlungsgrades

Vor diesem Hintergrund spricht die Leitliniengruppe eine starke Empfehlung gegen den Einsatz von Vitamin D₃ 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-D₃-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-D₃-Status ist bisher nicht nachgewiesen, dass eine Vitamin-D₃-Supplementation einen diesbezüglichen Zusatznutzen hat.

3.3.4.4. Azithromycin

EMPFEHLUNG 10	Evidenzbasierte Empfehlung, bestätigt 09/2022
Empfehlungsgrad: A ↓↓	Azithromycin soll nicht zur antiviralen COVID-19-Behandlung verabreicht werden.
<u>Qualität der Evidenz:</u> Sterblichkeit: hoch ⊕⊕ ⊕⊕ Unerwünschte Ereignisse: moderat ⊕⊕⊕⊖	<u>Literatur:</u> Abaleke E et al. Lancet. 2021 Feb 13;397(10274):605-612. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00149-5. Furtado RHM et al. Lancet. 2020 Oct 3;396(10256):959-967. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31862-6 Cavalcanti AB et al. N Engl J Med. 2020 Nov 19;383(21):2041-2052. doi: 10.1056/NEJMoa2019014 Sekhavati E et al. Int J Antimicrob Agents. 2020 Oct;56(4):106143. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106143 Popp M et al. Cochrane Database Syst Rev. 2021 Oct 22;10(10):CD015025. doi: 10.1002/14651858.CD015025
	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 (94-97). 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 (Qualität der Evidenz moderat bis hoch) (98). 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) (94). 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 (Qualität der Evidenz niedrig bis moderat).

Begründung des Empfehlungsgrades

Aufgrund des fehlenden Nutzens bei potenziellem Risiko für unerwünschte Ereignisse spricht die Leitliniengruppe eine starke Empfehlung gegen einen Einsatz von Azithromycin zur antiviralen Therapie bei COVID-19 aus. Bei vermuteter oder nachgewiesener bakterieller Ko-Infektion wird auf den Beginn dieses Kapitels sowie die Pneumonie-Leitlinien verwiesen (9, 10). Die Assoziation des Einsatzes von Makroliden wie Azithromycin mit der Verbreitung antibiotikaresistenter Bakterien wurde im Kontext von COVID-19 bisher nicht systematisch untersucht.

3.3.4.5. Colchicin

EMPFEHLUNG 11	Evidenzbasierte Empfehlung, bestätigt 09/2022
Empfehlungsgrad: A ↓↓	Colchicin soll nicht zur COVID-19-Therapie eingesetzt werden.
<u>Qualität der Evidenz:</u> 28-Tage-Sterblichkeit: moderat ⊕⊕⊕⊖ Verbesserung des klinischen Status: moderat ⊕⊕⊕⊖	<u>Literatur:</u> Deftereos SG et al. JAMA Netw Open. 2020 Jun 1;3(6):e2013136. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.13136. Lopes MI et al. RMD Open. 2021 Feb;7(1):e001455. doi: 10.1136/rmdopen-2020-001455.
	Starker Konsens

Darlegung der Evidenzgrundlage

Die Evidenzgrundlage umfasst drei RCT mit insgesamt 11,517 Patienten (99-101). 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 (Qualität der Evidenz moderat). 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 (Qualität der Evidenz sehr niedrig). Bekannte unerwünschte Wirkungen dieser Substanz beinhalten insbesondere gastrointestinale Beschwerden. Diese unerwünschten Wirkungen wurden in 2 Studien berichtet (99, 100) und traten tendenziell häufiger im Interventionsarm auf (lediglich Diarrhoe in Deferos 2020 (100) mit statistischer Signifikanz).

Begründung des Empfehlungsgrades

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.

4. Thromboembolieprophylaxe /Antikoagulation

4.1. Thromboembolieprophylaxe

4.1.1. Thromboembolieprophylaxe bei ambulanten Patienten

EMPFEHLUNG 12 EK, bestätigt 09/2022

Bei ambulanten COVID-19 Patienten ohne Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf soll eine Thromboembolieprophylaxe nicht eingesetzt werden. ↓↓

Darlegung der Evidenzgrundlage

Für die Thromboembolieprophylaxe (prophylaktische Dosierung) ambulanter Patienten kann aufgrund des Vorliegens von zwei randomisiert kontrollierten Studien zu COVID-19 Patienten mit mildem Krankheitsstatus, die eine nur geringe Patientenzahl untersucht haben, keine verlässliche Aussage hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte getroffen werden (102, 103). Die Standard-Thromboembolieprophylaxe zeigt im Vergleich zur Placebobehandlung keine Vorteile im Hinblick auf die Mortalität, die Hospitalisierungsrate (kombiniert mit dem Ereignis Tod), die Hospitalisierungsrate aufgrund kardio-pulmonaler Ereignisse (kombiniert mit dem Ereignis Tod), oder das Auftreten von jeglichen thrombotischen Ereignissen. Die Standard-Thromboembolieprophylaxe führt zu einer leichten nicht-signifikanten Verbesserung des klinischen Status (asymptomatisch) nach 28 Tagen. Die Standard-Thromboembolieprophylaxe führt zu geringen bis keinen Nebenwirkungen (jegliche unerwünschten Ereignisse) im Vergleich zu Placebo. Bezüglich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SAEs) und schwerer Blutungen zeigt sich ebenfalls kein Unterschied.

EMPFEHLUNG 13 EK, bestätigt 09/2022

Bei alten und/oder vorerkrankten Patientinnen und Patienten mit SARS-CoV-2 Infektion und einem hohen Risiko für einen schweren Verlauf, die mindestens teilweise immobil

sind, kann eine medikamentöse Thromboseprophylaxe mit einem NMH erfolgen (z. B. mit Enoxaparin s.c., Dosierung 1 x 4.000 IE/d; falls BMI > 35 bzw. KG > 100 kg oder früher stattgehabte Thromboembolie: 2 x 4.000 IE/d) (104). ⇔

Achtung: Nicht bei oraler Antikoagulation; vorsichtige Abwägung bei bestehender ASS-Dauertherapie (ggf. PPI-Prophylaxe ab 65 J.).

Grundlage für den Expertenkonsens ist die Erfahrung, dass im ambulanten Bereich schwer kranke, teilweise immobile Patientinnen und Patienten versorgt werden, die mit stationär behandelten Patientinnen und Patienten vergleichbar sind, die standardmäßig eine Thromboembolieprophylaxe erhalten. Für eine routinemäßige Prophylaxe mit Antikoagulantien in der ambulanten Versorgung gibt es derzeit keine ausreichende Evidenz. Allerdings hat eine nationale Beobachtungsstudie aus Schweden in den ersten 14 Tagen nach Krankheitsbeginn das Risiko eines akuten Myokardinfarktes mit 6,61 (3,56-12,20) und das eines Schlaganfalls mit 6,74 (3,71-12,20) beziffert (105). Eine Kohortenstudie aus Japan zeigt eine schlechtere Prognose von Patienten, wenn sie bei Krankenhauseinweisung erhöhte D-Dimere aufwiesen (106). Eine britische Beobachtungsstudie zeigt einen Vorteil von prophylaktischer Antikoagulation innerhalb von 24 h nach Krankenhauseinweisung bezüglich der Mortalität an Tag 30 (107)). Die Frage einer ambulanten Thromboembolieprophylaxe im Anschluss an einen stationären Aufenthalt wurde in der MICHELLE-Studie untersucht (108). Hierzu wurde die für eine Prophylaxe nach orthopädischen Eingriffen bzw. eine über 6 Monate zurückliegende venöse Thromboembolie (VTE) zugelassene Dosis von 10 mg Rivaroxaban bei Patienten mit erhöhtem Risiko für eine VTE oder D-Dimeren >500 ng/ml eingesetzt. Entgegen dem Studienprotokoll berichtete die Studie einen abgeänderten primären Endpunkt im Sinne eines *selective outcome reporting*, so dass eine seriöse Aussage über den Nutzen nicht möglich ist. Eine nach Entlassung fortgesetzte VTE-Prophylaxe bleibt daher weiterhin eine individuelle Entscheidung.

4.1.2 Thromboembolieprophylaxe bei stationären Patienten

EMPFEHLUNG 14 EK, bestätigt 09/2022

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 (109-111). 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 (112). 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 15	Evidenzbasierte Empfehlung, bestätigt 09/2022
Empfehlungsgrad: B↓	Bei hospitalisierten Patienten mit COVID-19 sollte keine halbtherapeutische Antikoagulation erfolgen.
<u>Qualität der Evidenz:</u> Jegliches thrombotisches Ereignis oder Tod innerhalb von 30 Tagen: niedrig ⊕⊕⊖⊖ Erhöhtes Risiko für schwere Blutung: niedrig ⊕⊕⊖⊖	<u>Literatur:</u> Bikdeli et al. Thromb Haemost. 2021 Apr 17. doi: 10.1055/a-1485-2372. Perepu et al. J Thromb Haemost. 2021 Sep;19(9):2225-2234. doi: 10.1111/jth.15450. Sadeghipour P et al. JAMA. 2021 Apr 27;325(16):1620-1630. doi: 10.1001/jama.2021.4152. Morici N et al. Eur J Clin Invest. 2021 Dec 26;e13735. doi: 10.1111/eci.13735.
	Starker Konsens

Darlegung der Evidenzgrundlage

Die Evidenzgrundlage umfasst drei RCT (113-116) von denen 913 hospitalisierte Patienten in die Metaanalyse einbezogen werden konnten. In einer prospektiv randomisierten Studie an 600 Intensivpatienten zeigte die Antikoagulation mit NMH in intermediärer (halbtherapeutischer) Dosis (Enoxaparin 1 mg/kg) gegenüber der NMH-Standardprophylaxe (Enoxaparin 40 mg) keine Vorteile bezüglich des kombinierten Wirksamkeitseindpunktes 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) (113). 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 (117). 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 (115). Eine weitere randomisierte Studie in einem gemischten Kollektiv, die vorzeitig abgebrochen wurde wegen Rekrutierungsproblemen, zeigte ebenfalls keine signifikanten Unterschiede (116).

Für die Gabe einer Antikoagulation in halbtherapeutischer Dosis (intermediate dose anticoagulation) bei hospitalisierten Patienten mit COVID-19 unabhängig von der Krankheitsschwere kann aufgrund der aktuellen Evidenz aus den drei vorliegenden randomisiert kontrollierten Studien kein Vorteil hinsichtlich der Mortalität nach 30 und 90 Tagen oder des Auftretens venöser thromboembolischer Ereignisse nach 30 Tagen festgestellt werden. Der kombinierte Endpunkt aus Mortalität und venösen thromboembolischen Ereignissen zeigte ebenfalls keinen Unterschied zwischen Interventions- und Kontrollgruppe (Thromboembolieprophylaxe, niedrige Dosierung). Patienten, die mit einer Antikoagulation in halbtherapeutischer Dosis behandelt wurden, tendierten vermehrt zu schwerwiegenden Blutungen innerhalb von 30 Tagen im Vergleich zur Kontrollgruppe (moderate Qualität der Effizienz für den Endpunkt 30-Tage Mortalität, ansonsten niedrige 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 intensivierete 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.

4.2. 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 (118), wurde der Nutzen einer therapeutisch dosierten Antikoagulation mit dem Ziel, über eine Prävention von orthotopen Mikrothromben die Gesamtleblichkeit und Notwendigkeit organunterstützender

Maßnahmen (z.B. mechanische Beatmung) zu reduzieren, in retrospektiven und prospektiven Studien untersucht (119-127).

Die vorliegenden RCT untersuchten dabei verschiedene Patientenkollektive: hospitalisierte COVID-19 Patienten mit mechanischer Beatmung (121), gemischte hospitalisierte Patientenkollektive (123, 125), überwiegend intensivpflichtige COVID-19 Patienten mit mindestens High-Flow-Sauerstoff (126) oder überwiegend nichtintensivpflichtige COVID-19 Patienten ohne High-Flow-Sauerstoff, Beatmung oder Vasopressoren/Inotropika (122, 124). Hinsichtlich des Auftretens thromboembolischer Ereignisse nach 28 Tagen kann aufgrund der aktuellen Evidenz ein Vorteil in der Metaanalyse für alle hospitalisierten Patienten festgestellt werden. Der kombinierte Endpunkt aus thrombotischen Ereignissen und Tod zeigte in zwei Studien (122, 125) für die Nichtintensivpatienten einen leichten Vorteil (signifikant in der Fixed-Effect Metaanalyse) und in zwei Studien (125, 127) für die intensivpflichtigen COVID-19 Patienten keinen Vorteil durch die therapeutische Antikoagulation. Alle hospitalisierten Patienten unabhängig von der Krankheitsschwere, die mit einer Antikoagulation in therapeutischer Dosis in randomisierten Studien behandelt wurden, tendierten vermehrt zu schwerwiegenden Blutungen innerhalb von 30 Tagen.

4.2.1 Nichtintensivpflichtige Patienten

EMPFEHLUNG 16 EK, bestätigt 09/2022

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. 

Für die Gabe einer Antikoagulation in therapeutischer Dosis verglichen mit einer Standard-Thromboembolieprophylaxe bei hospitalisierten Patienten mit COVID-19 liegen aktuell sieben randomisiert kontrollierte Studien vor (121-127) von denen drei Aussagen zu nichtintensivpflichtigen Patienten erlauben (122, 124, 125). Die ATTACC, ACTIV-4a und REMAP-CAP-Studiengruppe untersuchte die Daten von 2219 hospitalisierten nichtintensivpflichtigen COVID-19 Patienten aus ihren randomisierten open label Studien, getrennt vom Pool der intensivpflichtigen COVID-19 Patienten (122). Eine Antikoagulation in therapeutischer Dosis mit NMH 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 RAPID-Studie randomisierte 465 überwiegend nichtintensivpflichtige Patienten auf eine prophylaktische oder therapeutische Dosis Enoxaparin (124). Während es zu keinem signifikanten Unterschied des primären Endpunktes aus Tod, Beatmung oder Intensivaufenthalt nach 28 Tagen kam, wurde eine signifikante Reduktion der Mortalität in der therapeutisch antikoagulierten Gruppe beobachtet. Die HEP-COVID-Studie verglich bei 257 Patienten eines gemischten stationären Kollektives eine prophylaktische mit einer therapeutischen Antikoagulation (125). Bei der Untersuchung der nichtintensivpflichtigen Subgruppe der HEP-COVID-Studie (150 Patienten) zeigte sich ein Vorteil der therapeutischen Antikoagulation hinsichtlich der Kombination aus Tod und thrombotischem Ereignis (siehe Evidenzanalyse). In der Metaanalyse zeigte sich für die 28-Tage Mortalität in den nichtintensivpflichtigen COVID-19 Patienten der HEP-COVID-Studie wie auch der Rapidstudie ein signifikanter Überlebensvorteil (124, 125). Der kombinierte Endpunkt aus thrombotischen Ereignissen und Tod zeigte in zwei Studien (122, 124, 125) für die Nichtintensivpatienten einen leichten Vorteil (signifikant in der Fixed-Effect Metaanalyse).

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 (128, 129). Wegen des potenziell hohen Blutungsrisikos unter Argatroban sind eine kritische Indikationsstellung, eine adäquate Dosisanpassung bei kritisch kranken Patienten und ein sorgfältiges Monitoring zwingend erforderlich.

4.2.2 Intensivpflichtige Patienten

Empfehlung 17	Evidenzbasierte Empfehlung, bestätigt 09/2022
----------------------	--

Empfehlungsgrad:	Bei Intensivpatienten ohne spezifische Indikation (z.B. Lungenembolien) sollte eine therapeutische Antikoagulation nicht erfolgen.
B ↓	
<u>Qualität der Evidenz:</u> Thrombot. Ereignisse oder Blutung: niedrig ⊕⊕⊖⊖ Schwere Blutung: niedrig ⊕⊕⊖⊖	<u>Literatur:</u> Goligher EC et al. N Engl J Med. 2021 Aug 26;385(9):777-789. doi: 10.1056/NEJMoa2103417. Lemos ACB et al. Thrombosis research. 2020;196:359-66. doi:10.1016/j.thromres.2020.09.026. ACTION Coalition COVID-19 Brazil IV Investigators. Lancet. 2021 Jun 12;397(10291):2253-2263. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01203-4. Spyropoulos AC et al. JAMA Intern Med. 2021 Dec 1;181(12):1612-1620. doi: 10.1001/jamainternmed.2021.6203. Oliynyk O et al. Life (Basel). 2021 Sep 30;11(10):1032. doi: 10.3390/life11101032.
	Starker Konsens

Darlegung der Evidenzgrundlage

Die Evidenzgrundlage bei Intensivpatienten umfasst vier dahingehend auswertbare Studien mit parenteraler Antikoagulation (121, 125-127). 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 und der HEP-COVID-Studie (Subgruppe) ein relatives Risiko von 0,98 (95 % CI 0,86–1,12, fixed effect model) auf, so dass bei Intensivpatienten eine therapeutische Antikoagulation keinen Effekt auf das klinisch relevante Outcome hat (125, 127). Dagegen ist die Gefahr von schweren Blutungen nominell, jedoch nicht signifikant erhöht in der Subgruppe der intensivpflichtigen COVID-19 Patienten (rel. Risiko 1,85; 95 % CI 0,81–4,23) (125, 127). In der Metaanalyse mit Studien zu allen Patientenkollektiven zeigte sich ein signifikant erhöhtes Risiko für schwere Blutungen (rel. Risiko 1,78; 95 % CI 1,15–2,74). 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) (123). 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.

Bei der 28-Tage Mortalität zeigte sich in drei Studien bei intensivpflichtigen COVID-19 Patienten ein nicht signifikanter Überlebensvorteil durch die therapeutische Antikoagulation (121, 125, 126). Die größte Studie mit über 1000 intensivpflichtigen COVID-19 Patienten (127) und eine kleine Studie mit 20 Intensivpatienten (121) berichteten Krankenhausmortalität als Endpunkt und zeigten in der Metaanalyse für alle Patienten unabhängig von der Krankheitsschwere keinen Vorteil durch die therapeutische Antikoagulation.

Begründung des Empfehlungsgrades

Die Evidenzsicherheit wurde für die meisten Endpunkte aufgrund von Biasrisiko und Indirektheit oder aufgrund von Ungenauigkeit bzw. Heterogenität der Effektschätzungen herabgestuft. Die größte Studie mit dem höchsten Gewicht in den Analysen und mit über 1000 intensivpflichtigen COVID-19 Patienten verabreichte nur bei ca. 80% der Patienten in der Interventionsgruppe eine Antikoagulation in therapeutischer Dosierung ohne Angabe von Gründen (Biasrisiko) und > 59% der Vergleichsgruppe erhielten eine Antikoagulation in halbtherapeutischer oder höherer Dosierung (Indirektheit) (127). 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.

4.3. 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) (130) und pulmonale intravaskuläre Koagulopathie (PIC) (130) eingeführt. Bei COVID-19 Patienten mit komplexer Koagulopathie ist ein Monitoring relevanter Laborparameter (Thrombozytenzahl, Quick/INR, Fibrinogen, D-Dimere, Antithrombin) sinnvoll.

5. Diagnostik

5.1. Virologische Diagnostik

EMPFEHLUNG 18 EK, bestätigt 09/2022

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

EMPFEHLUNG 19 EK, bestätigt 09/2022

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

EMPFEHLUNG 20 EK, bestätigt 09/2022

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

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 (131).

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 (132).

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 (132).

5.2. 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 (15), bei Infektionen mit der Omikron Variante allerdings geringer ist (133). In einer chinesischen Fallserie (> 70.000 Patienten) zu Beginn der Pandemie wurde der Verlauf bei 81 % der Patienten als mild, bei 14 % als schwer und bei 5 % der Patienten als kritisch beschrieben (134). Die Notwendigkeit für eine stationäre Behandlung hängt sehr stark vom Alter ab. Zu Beginn der Pandemie (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 43 Jahren, die Hospitalisierungsquote hat deutlich abgenommen (Stand September 2022) (135). Insgesamt

sind Frauen und Männer momentan gleich häufig betroffen, allerdings erkranken Männer häufiger schwer an COVID-19 und haben insgesamt ein höheres Sterberisiko (15, 136).

5.2.1. Indikation zur stationären Aufnahme

EMPFEHLUNG 21 EK, bestätigt 09/2022

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. ↑↑

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 (137-140). Das Vorhandensein einer Adipositas ist ein weiterer wichtiger Risikofaktor, insbesondere bei männlichen Patienten und jüngeren Bevölkerungsgruppen (141).

5.2.2. Indikation zur Aufnahme auf der Intensivstation

EMPFEHLUNG 22 EK, bestätigt 09/2022

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

- **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 (15). Regelmäßig zeigen sich bei Aufnahme auf der Intensivstation in der Bildgebung bereits pulmonale Infiltrate/Konsolidierungen (142). Bei einigen Patienten findet sich eine ausgeprägte Hypoxämie; diese scheint durch ein ausgeprägtes Ventilations-Perfusions-Mismatch verursacht zu sein (143, 144). Eine mögliche Verlaufsform ist die Entwicklung eines ARDS,

ca. 50 % der Intensivpatienten benötigten eine invasive Beatmung (145, 146). Histologisch findet sich bei verstorbenen Patienten häufig ein diffuser Alveolarschaden („diffuse alveolar damage“ DAD), wie er auch bei anderen Virus-assoziierten Pneumonien gesehen wird (147). Eine Besonderheit sind jedoch gehäufte Mikrothrombosierungen, sowie strukturelle Gefäßveränderungen im kapillären Strombett (118). 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 (13).

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 Patienten mit COVID-19 aus palliativmedizinischer Perspektive" palliativmedizinisch mitversorgt werden (148), siehe Kapitel 11.

5.2.3. Nierenbeteiligung

EMPFEHLUNG 23 EK, bestätigt 09/2022

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

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 (149-152) 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 % (136). 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 (153). 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 (153). Eine

aktuelle Studie konnte zeigen, dass SARS-CoV-2 eine proximale Tubuludysfunktion verursachen kann (154).

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 (155). 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 (156).

Die Indikationsstellung zur Dialyseeinleitung bei Vorliegen eines COVID-19 assoziierten Nierenversagens unterscheidet sich nicht von den etablierten Indikationen (157). 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 (158).

5.2.4. Herzbeteiligung

EMPFEHLUNG 24 EK, bestätigt 09/2022

Bei COVID-19 Patienten mit deutlich erhöhten Troponinwerten, ohne typische EKG Veränderungen eines Typ 1 Myokardinfarkts sollte eine Echokardiographie zur differentialdiagnostischen Abklärung durchgeführt werden (159). ↑

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 (160). 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 haben ein höheres Risiko für die Entwicklung eines ARDS 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 (161). Letzteres legt eine Analyse von kardialen MRT Untersuchungen von überlebenden COVID-19 Patienten nahe, bei der sich eine anhaltende myokardiale Inflammation zeigte (162).

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 (159).

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 (163).

5.2.5. Leberbeteiligung

EMPFEHLUNG 25 EK bestätigt 09/2022

Bei COVID-19 Patienten mit ansteigendem Serumbilirubin, ALT \geq 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 Schweregrad 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) (164, 165). Bei Patienten mit Leberzirrhose war das Risiko 5-fach erhöht (164, 165), und 12 – 34 % dieser

Patienten verstarben bei COVID-19 innerhalb von 30 Tagen an einer leberbedingten Todesursache (166, 167). 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 (168). 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 (169). Die immunsuppressive Therapie bei Patienten mit Autoimmunhepatopathie oder Zustand nach Lebertransplantation soll fortgeführt und eine Therapiemodifikation nur in individuellen Fällen vorgenommen werden.

5.2.6. Neurologische Beteiligung

EMPFEHLUNG 26 EK, bestätigt 09/2022

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. ↑

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, Riech- und Geschmackstörungen und Benommenheit (170). 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) (171). 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 (172). 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 (173). 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 (174, 175). 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 (176). 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 (176). Die weitere neurologische Diagnostik und Therapie kann dann patientenindividuell gezielt erfolgen.

5.3. Laborchemische Untersuchungen

EMPFEHLUNG 27 EK, bestätigt 09/2022

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

In einer systematischen Übersichtsarbeit wurden 19 Studien mit 2.874 Patienten, von denen die Mehrzahl stationär behandelt wurde, analysiert (177). 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 (11). 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 (178). 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 (179). Erhöhte D-Dimer-Werte finden sich bei 43 % - 60 % der Patienten und sind, genau wie erhöhte Ferritinwerte, assoziiert mit einer schlechteren Prognose (180-182).

5.4. Bildgebung

EMPFEHLUNG 28 EK, bestätigt 09/2022

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

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 (183, 184). 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 (185).

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 (186, 187). 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 (186, 187).

6. Unterbringung/Hygienemaßnahmen

Das Personal sollte grundsätzlich bei allen Kontakten zu Patientinnen und Patienten eine FFP2-Maske tragen. Es wird empfohlen, in der Versorgung tätiges Personal, in Abhängigkeit vom jeweiligen Testkonzept der Gesundheitseinrichtung regelmäßig zu testen (188).

Bei der Versorgung von COVID-19-Fällen ist nach Möglichkeit eine organisatorische und räumliche Trennung der versorgten Personen (Isolierung bei Einzelfällen/ ggf. Kohortierung bei mehreren Fällen) sowie dem zugewiesenen Personal in einem gesonderten Bereich empfohlen, die Bereiche können je nach Fallaufkommen einzelne Zimmer, Stationen oder Gebäude umfassen. Hierbei gilt das Ziel, dass bisher nicht betroffene Personen möglichst weder direkten noch indirekten Kontakt zu SARS-CoV-2-Infizierten haben (188).

Patienten mit Verdacht auf COVID-19, bei denen das Testergebnis auf SARS-CoV-2 noch aussteht, sollten bis zur diagnostischen Klarheit getrennt versorgt werden. In Abhängigkeit von der Bevölkerungsinzidenz sind auch bei der getrennten Versorgung von bekannten COVID-19-Fällen oder Verdachtsfällen in den übrigen Versorgungsbereichen Neuinfektionen zu erwarten. Es sollte daher eine kontinuierliche Surveillance auf Symptome, die mit einer SARS-CoV-2-Infektion vereinbar sind und eine systematische niedrigschwellige Testung bei Verdachtsfällen unter Personal und Patientinnen und Patienten durchgeführt werden, um die Gefahr von nosokomialen Übertragungen zu reduzieren. Bei Langliegern ist auch ohne Auftreten von Symptomen eine regelmäßige Testung auf SARS-CoV-2 1x/ Woche möglichst mittels PCR sinnvoll (188).

Sollten Besuche von Angehörigen aufgrund der Infektionslage nur eingeschränkt möglich sein, so 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) 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 (189). 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 (190):

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

- in der Regel 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 (10⁶) 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

- in der Regel 14 Tage nach Symptombeginn

PLUS

- Antigentest

3) Personen mit asymptomatischer SARS-CoV-2-Infektion

- in der Regel 10 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-entisolierung-stationaer) eingesehen werden.

7. Maßnahmen bei akuter hypoxämischer respiratorischer Insuffizienz

7.1 Sauerstoffgabe, High-Flow-Sauerstofftherapie, nichtinvasive Beatmung, Bauchlagerung

EMPFEHLUNG 29 EK, bestätigt und ergänzt 09/2022

Ziel bei akuter hypoxämischer respiratorischer Insuffizienz bei COVID-19 ist eine adäquate Oxygenierung sicherzustellen. Es sollte eine SpO₂ 92 – 96 % (bei Patienten mit Hyperkapnierisiko 88 – 92%) erreicht werden. ↑

EMPFEHLUNG 30 EK, bestätigt 09/2022

Wir schlagen vor, bei Patienten mit COVID-19 und hypoxämischer respiratorischer Insuffizienz (PaO₂/FiO₂ = 100-300 mmHg) unter kontinuierlichem Monitoring und ständiger Intubationsbereitschaft einen Therapieversuch mit High-Flow-Sauerstofftherapie (HFNC) oder CPAP/nichtinvasiver Beatmung durchzuführen. ↑

EMPFEHLUNG 31	Evidenzbasierte Empfehlung, bestätigt 09/2022
<p>Empfehlungsgrad:</p> <p>B ↑</p>	<p>Bei Patienten unter High-Flow-Sauerstofftherapie und CPAP/NIV sollte zusätzlich eine Bauchlagerung durchgeführt werden.</p>
<p><u>Qualität der Evidenz:</u></p> <p>Mortalität: niedrig ⊕⊕⊖⊖ Klinische Verschlechterung (kombiniert: Progress zu Intubation oder Tod): moderat ⊕⊕⊕⊖</p>	<p><u>Literatur:</u></p> <p>Ehrmann S et al. The Lancet. Respiratory medicine. 2021. doi:10.1016/s2213-2600 Rosén J et al. Critical care. 2021;25(1):209. doi:10.1186/s13054-021-03602-9</p>
	<p>Starker Konsens</p>

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 2) (191-193). 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 (194). Bei progredienter Verschlechterung des Gasaustausches und vermehrtem Sauerstoffbedarf ist die Indikation zur CPAP-Therapie oder nichtinvasiven Beatmung (NIV) bzw. invasiven Beatmung zu überprüfen (195-197). 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 (198-200). 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 (201), was sich in einer weiteren kleineren prospektiven Studie (202) bestätigte. Wenngleich die Mortalität zwar nicht reduziert wurde, so zeigt sich in beiden Studien, dass es neben der Reduktion der Intubationsrate unter Bauchlage zu keiner Prognoseverschlechterung kommt.

EMPFEHLUNG 32	Evidenzbasierte Empfehlung, bestätigt 09/2022	
<p>Empfehlungsgrad: B ↑</p>	<p>Wir schlagen vor, bei Patienten mit COVID-19 und einer schwereren Hypoxämie ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$ mmHg) und Atemfrequenzen $> 30/\text{min}$ die Intubation und invasive Beatmung zu erwägen, bei einem $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ von < 100 mmHg sollten im Regelfall eine Intubation und invasive Beatmung erfolgen.</p>	
<p><u>Qualität der Evidenz:</u> Mortalität: sehr niedrig ⊕⊕⊕ ⊖</p>	<p><u>Literatur:</u> 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 <u>COVID-19 spezifische Evidenz aus systematischer Recherche:</u> Perkins GD et al. Jama. 2022;327(6):546-58. doi:10.1001/jama.2022.0028 Grieco DL et al. Jama. 2021;325(17):1731-43. doi:10.1001/jama.2021.4682 Ehrmann S et al. The Lancet. Respiratory medicine. 2021. doi:10.1016/s2213-2600</p>	
	<p>Starker Konsens</p>	

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 ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 = 201\text{-}300$ mmHg) ein Therapieversuch mit NIV erwogen werden kann (196). Die Empfehlung zur Intubation beruht in erster Linie auf der S3 Leitlinienempfehlung zur invasiven Beatmung (193), Patienten mit schwerem ARDS ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100$ mmHg) primär invasiv zu beatmen.

Es zeigt sich bei COVID-19 im Hinblick auf die in praxi erfolgten therapeutischen Entscheidungen zu nicht-invasiver wie invasiver Therapie sowie die erzielten Ergebnisse eine extreme Heterogenität. Daten aus RCT zu Vorteilen bzw. Risiken einer invasiven Beatmung vs. einer möglichst ausgedehnten NIV-Therapie bei COVID-19 Patienten fehlen bisher. Außerdem muss die Evidenz als indirekt bewertet werden, weil keine RCT 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 (203, 204). Zusätzlich wurden zwei aktuelle RCT (197, 205), sowie größere Fallserien berücksichtigt (206-215).

Das Therapieversagen unter nicht-invasiver Behandlungsstrategie bei COVID-19 schwankt erheblich. Für HFNC werden Versagerquoten von 32.2 % (206) und 35.6 % (216) berichtet. Für CPAP/NIV liegen sie zwischen 27.9 % (207) und 61.5 % (208); speziell für die CPAP-Therapie mit Helm werden 44.6 % berichtet (209). Die Letalitätsraten unter HFNC werden mit etwa 15 % angegeben (206, 217), wobei hierbei der Stellenwert von HFNC im Rahmen der Therapiealgorithmen und das oft retrospektive Studiendesign zu berücksichtigen ist (216, 218). Eine zwischenzeitlich vorliegende prospektive Studie fand beim Einsatz von HFNC eine mit 34.3 % niedrigere Intubationsrate gegenüber 51 % bei Standardsauerstofftherapie (hazard ratio, 0.62; 95% CI, 0.39-0.96; $P = 0,03$), einhergehend mit einer rascheren klinischen Erholung (205). Neben anderen respiratorischen Kriterien (z.B. Atemfrequenz $> 40/\text{min}$) stellten unter Therapie ein $\text{pO}_2 < 55$ mmHg und eine $\text{SpO}_2 < 92\%$ für mehr als 5 Minuten ein Intubationskriterium dar. Der Vorteil der niedrigeren Intubationsrate und der rascheren klinischen Erholung zeigte sich jedoch nur in der Altersklasse unter 60 Jahren

Für den direkten Vergleich der beiden nichtinvasiven Strategien HFNC und NIV in der Therapie von COVID-19 Patienten liegen mittlerweile 2 RCT und eine retrospektive matched-pairs Analyse vor: In einer prospektiv-randomisierten Studie zum Vergleich von HFNC und Helm-NIV war die Intubationsrate unter Helm-NIV signifikant niedriger, ohne dass sich ein signifikanter Unterschied bezüglich der beatmungsfreien Tage innerhalb von 28 Tagen und der Krankenhaus-Mortalität von 25 % für HFNC und 24% für Helm-NIV zeigte (219). Nach den Ergebnissen des Recovery-Trials führt eine initiale Strategie mit CPAP/NIV, verglichen mit

konventioneller Sauerstofftherapie, zu einer signifikanten Reduktion des Intubationsrisikos oder der Mortalität (36.3 % vs. 44.4 % [absolute Differenz, -8% [95% CI, -15% to -1%], $P = .03$] (197) Demgegenüber bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen initialer High-Flow-Therapie und konventioneller Sauerstofftherapie; wobei die Studie hinsichtlich dieses Vergleichs underpowered war und ein cross-over zwischen den Gruppen bestand. Die $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ -Werte zum Zeitpunkt der Intubation lagen (Medianwerte und IQR) bei 89 (69.5 – 111.0) mmHg (CPAP/NIV), 75 (60.0 – 98.1) mmHg (High-Flow) und 76 (60.0 – 98.0) mmHg (Standardsauerstoff). 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 höhere Mortalitätsraten für die NIV (220). Dies galt sowohl für die initiale, als 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 (136, 210). Auch hohe Tidalvolumen ($> 9,5$ ml/kg KG) in den ersten vier Behandlungsstunden sind prädiktiv für ein NIV-Versagen (217). 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.

Zur Anwendung von Bauchlagerung bei wachen Patienten mit COVID-19 bedingter Gasaustauschstörung liegen aktuell 2 prospektiv randomisierte Studien und eine Meta-Analyse observationeller Daten vor: In einer großen, 1121 Patienten umfassenden, prospektiven Studie zum Effekt der Bauchlage im wachen Zustand sahen Ehrmann et al. bei Bauchlage weniger Therapieversagen (kombinierter Endpunkt aus Intubation und Tod) als bei einer Standardbehandlung (relative risk 0.86 [95% CI 0.75–0.98]). Ehrmann (201) 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 (202). 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 (221). 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.

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 Insuffizienz allgemein ein $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150 \text{ mmHg}$ beschrieben (222). Die aus mehreren nationalen Registern bzw. Studien zusammengetragenen $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ -Werte bei Intubation von COVID-19-Patienten schwankten jedoch zwischen 83 und 220 mmHg (210, 211, 223). 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 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ von 125 mmHg bei Intubation.

Teilweise erfolgte eine Fortsetzung nicht-invasiver Verfahren sogar bei $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ -Werten unter 100 mmHg (197, 206, 210, 211, 223), sodass ein $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ -Schwellenwert, bei dem intubiert werden sollte, nur einen Richtwert darstellen kann, der zumindest signalisiert, dass engmaschig die Dynamik des Krankheitsverlaufs und die klinischen Stabilitätskriterien im Blick zu behalten und zusätzlich Komorbiditäten bei der Entscheidungsfindung zu berücksichtigen sind.

In zwei Studien war eine Leitlinien- und Evidenz-basierte Vorgehensweise vorteilhaft assoziiert mit dem Patientenoutcome (geringere Intubationsraten, Ventilator-freie Tage und höheres Überleben) (212, 213). Dies beinhaltete eine an die Krankheitsschwere (v.a. Schwere der Gasaustauschstörung) angepasste, stufenweise Therapie mit HFNC, NIV und invasiver Beatmung. Allerdings können erhöhte Arbeitsbelastung und Mangel an adäquat – insbesondere auch bezüglich NIV – ausgebildetem Personal wie auch Equipment ein limitierender Faktor bei der jeweiligen Anwendung der ressourcenintensiven Ventilationsverfahren sein (224).

Zusammenfassend sind weder eine frühe Intubation bei COVID-19 und respiratorischer Insuffizienz noch eine Therapie mit HFNC/NIV bei schwerer, progredienter Oxygenierungsstörung mit einem hohen Atemstress zu empfehlen. Die nicht-invasive Behandlungsstrategie stellt zwar eine erste Behandlungsoption dar. Allerdings verschlechtert auch bei COVID-19 eine kritische Verzögerung der Intubation bei Nichtansprechen oder Versagen einer High-flow/CPAP/NIV-Therapie die Prognose (193, 225). 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.

Auf Grundlage der vorliegenden Studien und in Anlehnung an die Empfehlung der S3-Leitlinien Nicht-invasive Beatmung (196) und Invasive Beatmung (193) wurden so die obigen Empfehlungen formuliert. Zudem wurde aufgrund neuer prospektiver Daten aus RCT 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.

Ergebnisse aus prospektiven Studiendaten (HENIVOT-Trial, RECOVERY-Trial) zum Vergleich von NIV und HFNC in der Therapie von COVID-19 assoziiertem akutem respiratorischen Versagen, veranlassen die Leitliniengruppe eine Präferenz zugunsten von CPAP/NIV gegenüber HFNC in der Therapie einer progredienten respiratorischen Insuffizienz bei COVID-19 Patienten, die bisher nur Low-Flow-Sauerstofftherapie erhielten, auszusprechen (219).

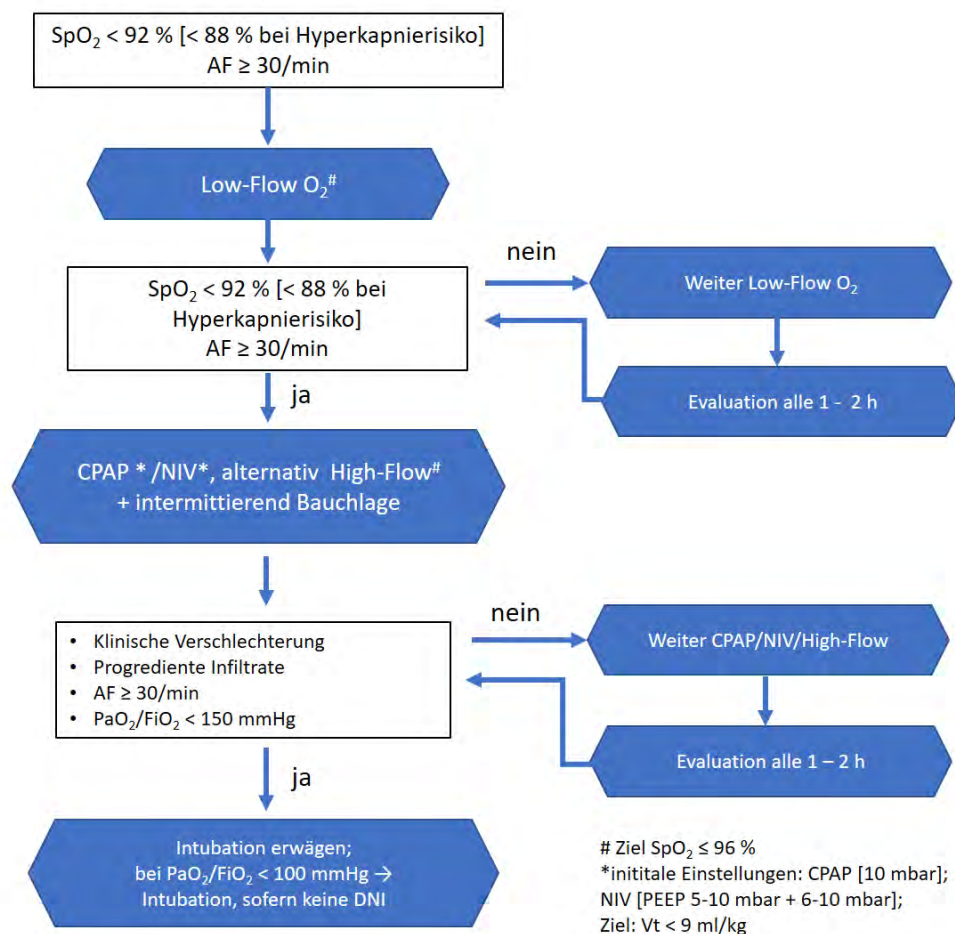


Abbildung 2: Mögliche apparative Therapieeskalation bei akuter respiratorischer Insuffizienz infolge COVID-19. Adaptiert nach (192) (AF = Atemfrequenz, O_2 = Sauerstofftherapie, CPAP = Continuous Positive Airway Pressure, NIV = Nichtinvasive Beatmung, DNI = Do not intubate).

7.1.1. 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 (226, 227). Jede Ausatmung erzeugt Aerosole, die abgegebene Menge korreliert dabei mit der Atemzugtiefe (228). Eine vermehrte Abgabe infektiöser Partikel konnte bisher nur bei Patienten unter NIV mit Leckagesystem und erhöhter Sekretlast nachgewiesen werden (229). Studien zur Charakterisierung der Expirationswolke unter NIV

und HFNC zeigen keine vermehrten Luftströme jenseits von einem Meter Abstand zum Gesicht des Patienten (230-232).

Absolut notwendig ist allerdings, wie bei allen patientennahen Arbeiten, die korrekte Verwendung der persönlichen Schutzausrüstung beim Personal (insbesondere korrekter Dichtsitz der FFP2-Maske) (185). Ein adäquater Sitz der nasalen High-Flow-Brille bzw. der NIV-Maske beim Patienten ist wichtig, um die Aerosolbildung zu reduzieren (230). Bei der High-Flow-Sauerstofftherapie sollten die Patienten einen Mund-Nasen-Schutz über der Kanüle tragen (233). In Simulationsmodellen reduziert das die Expirationswolke (234), ohne dass hierdurch die Effektivität der High-Flow-Sauerstofftherapie kompromittiert wird (235). 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 (192). Hierdurch ist tendenziell die Aerosolabgabe verglichen mit der Spontanatmung sogar zu reduzieren (229).

7.2. 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-Maske und Schutzbrille) durchzuführen (Tabelle 2). Ergänzt werden kann dies um ein Schutzvisier (236-238).

7.3. Intubation

EMPFEHLUNG 33 EK, bestätigt 09/2022

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

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

STATEMENT EK, bestätigt 09/2022

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 (239). Diese Interventionen erfordern spezielle, kommunizierte und eingeübte Protokolle bezüglich Vorbereitung, Durchführung und Hygiene (240, 241). 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 (242-244). Unumstritten scheint der Schutz des Intubierenden gegenüber direkter Tröpfchen- und Aerosolexposition, bei Verwendung adäquat abdichtender Systeme und in Verbindung mit einer Absaugeinrichtung (245, 246). Partiiell offene Systeme, die Entfernung der „Barrieren“ sowie potenziell notwendige Manipulation (schwieriger Atemweg), Stress und mangelnde Übung, ermöglichen eine unkontrollierte Aerosolfreisetzung (247, 248). „Barrieren“ ersetzen keinesfalls die adäquate Verwendung der persönlichen Schutzausrüstung und sollten, wenn überhaupt, nur additiv verwendet werden (249).

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 (250), 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 (251). 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 H₂O 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 (252). 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 (253). 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 (254).

7.4. 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) (252, 255).

7.5. Invasive Beatmung und adjuvante Maßnahmen

EMPFEHLUNG 34 EK, bestätigt 09/2022

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 (143, 256). 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 (257-259). 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 (191, 193). Dies beinhaltet die Empfehlungen zum Tidalvolumen (≤ 6 ml/kg ideales Körpergewicht) und dem endinspiratorischen Atemwegsdruck (PEI) ≤ 30 cm H₂O).

EMPFEHLUNG 35 EK, bestätigt 09/2022

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-expiratorischen Drucks (PEEP) erscheint für Patienten in der Frühphase (ohne klassische Konsolidierungen, hohe Compliance, erwartbar geringe Rekrutierbarkeit) die PEEP Einstellung entsprechend den Werten der LOW-FiO₂/PEEP-Tabelle sinnvoll. Bei der klassischen bildmorphologischen Ausprägung eines ARDS mit reduzierter Compliance sollte die Einstellung eher nach der High FiO₂/PEEP-Tabelle erfolgen (193, 223).

Bei ARDS und einem PaO₂/FiO₂ < 150 mmHg soll konsequent eine Bauchlagerung durchgeführt werden, das Bauchlagerungsintervall beträgt dabei mind. 16 Stunden (193). 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 (PaO₂/FiO₂-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 % (260).

Das Management von Analgesie und Sedierung bei intensivmedizinisch behandelten Patienten sollte zielgerichtet erfolgen und an Hand validierter Messinstrumente überwacht werden (261). 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.

7.6. Tracheotomie

Im Rahmen einer invasiven Beatmung kann die Tracheotomie das Weaning vom Respirator beschleunigen und somit Intensivkapazitäten schaffen (262, 263). 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 (264). 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 Virus Pneumonie die Gefahr eines Extubationsversagens hoch, dann notwendige Maßnahmen zur Vermeidung einer Re-Intubation gehen mit vermehrter Aerosolbildung einher (239). Die Entscheidung zur Tracheotomie bleibt trotz Vorliegen einiger Empfehlungen z.B. bei Traumapatienten eine Einzelfallentscheidung (265, 266) und sollte nach den Kriterien der Leitlinie „Invasive Beatmung“ durchgeführt werden (193). 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 (267). 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 (262). 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 (268). 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 erfahrene 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 (263). 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 (269).

8. 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 Überlebenschancen sind entsprechend niedrig (270-272). Da wahrscheinlich sowohl Thoraxkompressionen als auch das Atemwegsmanagement Aerosole freisetzen können, ist eine entsprechende persönliche Schutzausrüstung bei kardiopulmonaler Reanimation unabdingbar (273). 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 (273). 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 (273). 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 (273). 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 (274).

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 (136). 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 (275).

Eine weitere Studie wertete die Daten von 1904 deutschen Patienten aus, die in 86 Krankenhäusern mit COVID-19 aufgenommen wurden (276). 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 36 EK, bestätigt 09/2022

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 %) (277). Eine italienische Arbeitsgruppe beschrieb 179 Patienten, die im Schnitt 60 Tage nach Beginn der COVID-19 Symptomatik nachuntersucht wurden (278). 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 (279). 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 (280). 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 (281). 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 (282).

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 (283). 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 (283):

- 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 (284). 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 werden Kinder und Jugendliche insgesamt deutlich seltener als Erwachsene mit COVID-19 stationär behandelt (146). In der Omikron-Welle sind es gerade in der Altersgruppe unter 4 Jahren etwas mehr Fälle als in den vergangenen Wellen mit der Alpha- und der Delta-Variante (285), was aber kaum Einfluss auf die Hospitalisierung hat (286). Im Vergleich zu Erwachsenen zeigte sich bereits in den Wellen vor Omikron bei Kindern ein deutlich milderer Krankheitsverlauf und schwere Verläufe waren selten. Die Wahrscheinlichkeit asymptomatischer oder oligosymptomatischer, bzw. leichter Verläufe mit Omikron zeigten sich mit 25.5% (95% confidence interval [CI] 17.0%-38.2%) und 97.9% (95% CI 97.1%-98.7%) im Vergleich zur Delta-Variante nochmals deutlich höher als unter Delta mit 8.4% (95% CI 4.4%-16.2%) und 91.4% (95% CI 87.0%-96.0%) (287). Der Grund hierfür ist noch Gegenstand aktueller Forschung. Kinder haben einen höheren Anteil an naiven T Zellen als Erwachsene und kreuzreagierende Antikörper gegen andere Coronaviren, die gemeinsam vor SARS-Co-2 schützen können sowie eine ausgeprägte Reaktion des sog. Innate Immunsystems, die sich von der Erwachsener unterscheidet (288). Insgesamt müssen

pädiatrische Patienten nur sehr selten auf eine pädiatrische Intensivstation (PICU) aufgenommen werden. Es sind bisher nur wenige Todesfälle im Zusammenhang mit COVID-19 im Kindesalter beschrieben. Die für das pädiatrische Kollektiv errechnete Sterblichkeit liegt mit 0,0018% deutlich unter der bei Erwachsenen (289). Die Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI) hat kürzlich einen Kommentar zu den Todesfällen im Zusammenhang mit einer SARS-CoV-2 Infektion bei Kindern veröffentlicht, die im DGPI-Register gemeldet wurden (<https://dgpi.de/todesfaelle-hospitalisierte-kindern-sarscov2-02-2022/>).

Insgesamt wurden mit Stand 31.07.2022 bisher in Deutschland 6708 stationäre Aufnahmen im Register der DGPI gemeldet, von denen 3,1% 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 wurden gastrointestinale Symptome mit Durchfall sowie Übelkeit und Erbrechen berichtet. Zusätzlich wurde eine Fallserie von Kindern mit COVID-19 assoziierten akuten Krupp-Anfällen publiziert (290). Bisher wurden bei Säuglingen und Kindern nur Einzelfallberichte über die bei Erwachsenen häufig auftretende COVID-19-Pneumonie oder ein akutes Lungenversagen publiziert (291). Insbesondere in der Omikron-Welle werden vorwiegend Symptome einer oberen Atemwegsinfektion sowie Durchfall und Erbrechen beobachtet.

Die Behandlung einer akuten COVID-19 Infektion im Kindesalter orientiert sich v. a. an Studienergebnissen und Erfahrungen aus der Erwachsenenmedizin, da bisher keine randomisierten Interventionsstudien für Kinder publiziert wurden. 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.

Eine Aktualisierung der Diagnostik- und Therapieempfehlungen verschiedener Fachgesellschaften wurde am 14.02.22 veröffentlicht (292). Die folgenden Empfehlungen sind daraus entnommen und werden dort ausführlich diskutiert. Aufgrund weiterhin fehlender kontrollierter Studien bei Kindern handelt es sich bei den Empfehlungen daher um einen Expertenkonsens, der jeweils zeitnah aktualisiert wird, wenn wichtige neue Erkenntnisse vorliegen.

In der frühen Phase der SARS-CoV-2 Infektion kann eine antivirale Therapie erwogen werden, wenn aufgrund von Vorerkrankungen ein schwerer Verlauf zu befürchten ist. Bei Ungeimpften oder Risiko-Patienten mit potentiell schlechtem Impfansprechen kann in der frühen Infektionsphase einer SARS-CoV2 Infektion (<5-7 Tage Symptome) eine Therapie mit neutralisierenden monoklonalen Antikörpern oder eine Kurztherapie für 3 Tage mit Remdesivir erwogen werden. Bei Kindern mit Pneumonie und Sauerstoffbedarf kann eine frühzeitige

antivirale Therapie mit Remdesivir durchgeführt werden. Eine systemische anti-inflammatorische Therapie mit Dexamethason kann analog den Erwachsenen-Therapieempfehlungen bei Kindern mit Pneumonie und Sauerstoffbedarf und/oder mit notwendiger Atmungsunterstützung bei akuter SARS-CoV2 Infektion eingesetzt werden (0,2-0,4 mg/kg/d für 10 Tage, max. 6 mg/Tag für 10 Tage) verabreicht werden.

Bei Patienten mit erhöhten Entzündungszeichen ($\text{CRP} \geq 75 \text{ mg/l}$) sowie zunehmenden Milchglasinfiltraten als Ausdruck einer pulmonalen Hyperinflammation kann die Therapie mit Tocilizumab das Sterberisiko erwachsener Patienten reduzieren. Der Einsatz kann als off-label Option bei Kindern mit dynamischer Verschlechterung (maximal innerhalb der ersten 24 Stunden nach primärer Intubation) erwogen werden, er ist, ist jedoch nicht bei bereits über längere Zeit intubierten Patienten nicht mehr sinnvoll. Die Gabe von Tocilizumab soll nur bei gleichzeitiger Therapie mit Dexamethason erfolgen und nicht mit der gleichzeitigen Gabe von JAK-Inhibitoren kombiniert werden.

Bei Patienten mit High-Flow-Sauerstofftherapie sowie nicht-invasiver bzw. (mit hohem und/oder steigendem Sauerstoff-Bedarf) invasiver Beatmung (jedoch nicht bei ECMO) kann der Einsatz des Januskinase-Inhibitors Baricitinib als Einzelfallentscheidung und off-label-Anwendung diskutiert werden. Die Gabe soll als Komedikation mit Dexamethason erfolgen. Eine gleichzeitige Gabe mit Tocilizumab soll nicht stattfinden, eine sequenzielle Therapie mit Tocilizumab bei weiterer Verschlechterung unter dem Januskinase-Inhibitor kann als Einzelfallentscheidung erwogen werden. Daten zur Sicherheit und Effektivität von Nirmatrelvir/Ritonavir bei Kindern liegen derzeit nicht vor und sind auf Einzelfallberichte bei chronisch erkrankten Kindern begrenzt.

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

Im Zusammenhang mit COVID-19 wurde auch in Deutschland von einem gehäuften Auftreten eines akuten hyperinflammatorischen Syndroms mit Multiorganbeteiligung (Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome - PIMS) berichtet. Diese Krankheitsentität konnte im Rahmen der Omikron-Welle mit einem Rückgang um 95% nur noch extrem selten beobachtet werden (293). Ein Synonym für die Erkrankung lautet „Multisystem inflammatory syndrome in children“ (MIS-C) (294, 295). Das mediane Intervall zwischen COVID-19-Infektion und PIMS/MIS-C beträgt 25 Tage (range, 6-51 Tage), die berichtete Letalität liegt in internationalen Publikationen zwischen 1-2 %, in Deutschland ist bislang kein Todesfall beschrieben. Neben Fieber, Exanthem, Konjunktivitis, Polyserositis, gastrointestinalen Symptomen und Ödemen zeigen diese Patienten häufig einen vasoplegischen Schock. Einige Patienten zeigten zusätzlich Kawasaki-Syndrom-ähnliche Symptome mit Koronar-Anomalien oder schwerer linksventrikulärer Funktionseinschränkung. In Abhängigkeit des Schweregrades der

PIMS/MIS-C-Erkrankung wird eine Hochdosis-Immunglobulin-Therapie (2 g/kg (max. 100 g) in 1 ED über 12-16 Stunden) und eine antiinflammatorische Therapie mit Steroiden [(Methyl-)Prednisolon: 1-2 mg/kg/d in 1-2 ED (max. 80-100 mg)] empfohlen. Bei einer Schocksymptomatik und /oder schwerer kardialer Beteiligung soll initial bereits eine Steroid-Stoßbehandlung [Methyl-Prednisolon: 10-30 mg/kg/d für 3 Tage (max. 1 g)] erfolgen. Die entsprechenden Details der Behandlung sind der aktuellen DGPI-Stellungnahme unter Beteiligung zahlreicher weiterer Fachgesellschaften zu entnehmen. Alle Patienten mit PIMS-TS/MIS-C ohne Kontraindikation sollten mit niedrig-dosierter Acetylsalicylsäure behandelt werden. Eine prophylaktische oder Voll-Heparinisierung soll bei Patienten mit PIMS/MIS-C von der Organdysfunktion und einer vermehrten Gerinnungsaktivierung abhängig gemacht werden, insofern keine Blutungsneigung besteht. Eine initiale Sepsis-Behandlung inclusive einer antibiotischen Therapie ist initial häufig notwendig, kann aber im Verlauf bei Diagnosesicherung eines PIMS deeskaliert werden.

Bei schlechtem Therapieansprechen können als Rescue-Therapie der Einsatz von Biologika zur Interleukin IL1-(Anakinra: 2-4 mg/kg/d in 2-3 ED (max. 100 mg/Gabe; ggf. 400 mg/d), IL6-Blockade (Tocilizumab: < 30 kg: 12 mg/kg in 1 ED, > 30 kg; 8 mg/kg in 1 ED, max. 800 mg) oder Infliximab (anti-TNF-alpha; (5-)10 mg/kg in 1 ED) erwogen 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 (296). PIMS/MIS-C Fälle waren laut internationaler Literatur zumeist innerhalb weniger Tage beherrschbar und meist mit einem guten Outcome assoziiert.

Es wird ergänzend zu dem bisherigen COVID-19 Register (<https://dgpi.de/covid-19-survey-update/>) seit Ende Mai 2020 in Deutschland die Erfassung von PIMS/MIS-C in Deutschland auf der DGPI-Seite durchgeführt (<https://dgpi.de/pims-survey-update/>). Hier wurden bis zum 28.08.2022 insgesamt 902 Fälle aus Deutschland berichtet. Seit dem 24.01.22 besteht zusätzlich die Möglichkeit in einen ad-hoc Survey alle neu aufgenommenen stationären akuten COVID-19 und PIMS Fälle zu melden (<https://dgpi.de/sarscov2-erfassung-update/>).

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:

1. Für den Beginn oder die Fortführung besteht nach Einschätzung der behandelnden Ärzte eine medizinische Indikation und
2. 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 (297). 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 (148, 298).

Regelhaft sollte in diesen Fällen, entsprechend des bei Patienten und Angehörigen erhobenen Bedarfs, eine psychosoziale und spirituelle Mitbetreuung erfolgen (299). 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 (148).

EMPFEHLUNG 37	Evidenzbasierte Empfehlung, bestätigt 09/2022
Empfehlungsgrad: A ↑↑	Patienten mit COVID-19 sollen zur palliativen medikamentösen Symptombehandlung bei <ul style="list-style-type: none"> • Luftnot: Opioide • Angst: Benzodiazepine • Rasselatmung: Anticholinergika • Delir: Neuroleptika erhalten.
<u>Qualität der Evidenz:</u> Symptomlinderung: sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖	<u>Literatur:</u> Alderman B et al. Palliat Med. 2020;34(9):1249-55. doi:10.1177/0269216320947312 Lovell N et al. J Pain Symptom Manage. 2020;60(1):e77-e81. doi:10.1016/j.jpainsymman.2020.04.015 Hetherington L et al. Palliat Med. 2020;34(9):1256-62. doi:10.1177/0269216320949786

	Strang P et al. J Palliat Med. 2021;24(4):514-9. doi:10.1089/jpm.2020.0249 Strang P et al. J Palliat Med. 2021. doi:10.1089/jpm.2020.0688
	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) (300-304). 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 (305). 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 (299).

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 (306).

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 <https://www.intensivregister.de/>.

Abkürzungen:

AKI = Akute Nierenschädigung

EK = Expertenkonsens

MAK = Monoklonale Antikörper

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 ₂ 1,0
	PEEP max. +5 cmH ₂ O
	3min Spontanatmung mit Gesichtsmaske
	oder 1 min, 8-12 tiefe Atemzüge
	oder CPAP/NIV 5/15 cm H ₂ 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 ₂ -Maske zur Oxygenierung
	MNS Patient bei adäquater Spontanatmung

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. Dennler U, Geisler F, Spinner CD. Declining COVID-19 morbidity and case fatality in Germany: the pandemic end? *Infection*. 2022;1-2. doi:10.1007/s15010-022-01873-0
2. 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
3. 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
4. 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
5. Kluge S, Malin JJ, Fichtner F, Müller OJ, Skoetz N, Karagiannidis C. Clinical Practice Guideline: Recommendations on the In-Hospital Treatment of Patients With COVID-19. *Deutsches Arzteblatt international*. 2021(Forthcoming). doi:10.3238/arztebl.m2021.0374
6. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e.V. SARS-CoV-2/Covid-19-Informationen & Praxishilfen für niedergelassene Hausärztinnen und Hausärzte. S2e-Leitlinie. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/053-054.html>. letzter Zugriff 12.09.2022.
7. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive care medicine*. 2021;47(11):1181-247. doi:10.1007/s00134-021-06506-y
8. 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
9. 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
10. 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
11. 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
12. 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
13. 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
14. 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
15. Robert Koch Institut. Epidemiologischer Steckbrief zu SARS-CoV-2 und COVID-19. www.rki.de/covid-19-steckbrief letzter Zugriff 12.09.2022.

16. Malin JJ, Bunse T, Spinner CD, Protzer U. [Antiviral drugs : Potent agents, promising therapies for COVID-19 and therapeutic limitations]. *Internist (Berl)*. 2022. doi:10.1007/s00108-021-01233-4
17. 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
18. Takashita E, Yamayoshi S, Simon V, et al. Efficacy of Antibodies and Antiviral Drugs against Omicron BA.2.12.1, BA.4, and BA.5 Subvariants. *New England Journal of Medicine*. 2022. doi:10.1056/NEJMc2207519
19. Gruell H, Vanshylla K, Korenkov M, et al. SARS-CoV-2 Omicron sublineages exhibit distinct antibody escape patterns. *Cell Host Microbe*. 2022. doi:10.1016/j.chom.2022.07.002
20. Najjar-Debbiny R, Gronich N, Weber G, et al. Effectiveness of Paxlovid in Reducing Severe Coronavirus Disease 2019 and Mortality in High-Risk Patients. *Clinical Infectious Diseases*. 2022. doi:10.1093/cid/ciac443
21. Wong CKH, Au ICH, Lau KTK, Lau EHY, Cowling BJ, Leung GM. Real-world effectiveness of early molnupiravir or nirmatrelvir-ritonavir in hospitalised patients with COVID-19 without supplemental oxygen requirement on admission during Hong Kong's omicron BA.2 wave: a retrospective cohort study. *The Lancet Infectious Diseases*. 2022. doi:10.1016/S1473-3099(22)00507-2
22. Arbel R, Wolff Sagy Y, Hoshen M, et al. Nirmatrelvir Use and Severe Covid-19 Outcomes during the Omicron Surge. *New England Journal of Medicine*. 2022. doi:10.1056/NEJMoa2204919
23. Ganatra S, Dani SS, Ahmad J, et al. Oral Nirmatrelvir and Ritonavir in Non-hospitalized Vaccinated Patients with Covid-19. *Clin Infect Dis*. 2022. doi:10.1093/cid/ciac673
24. Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, et al. Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2022. doi:10.1056/NEJMoa2118542
25. Gottlieb RL, Vaca CE, Paredes R, et al. Early Remdesivir to Prevent Progression to Severe Covid-19 in Outpatients. *New England Journal of Medicine*. 2021;386(4):305-15. doi:10.1056/NEJMoa2116846
26. 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
27. 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
28. 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
29. 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
30. 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
31. Khoo SH, Fitzgerald R, Fletcher T, et al. Optimal dose and safety of molnupiravir in patients with early SARS-CoV-2: a Phase I, open-label, dose-escalating, randomized controlled study. *J Antimicrob Chemother*. 2021;76(12):3286-95. doi:10.1093/jac/dkab318
32. Jayk Bernal A, Gomes da Silva MM, Musungaie DB, et al. Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients. *New England Journal of Medicine*. 2021. doi:10.1056/NEJMoa2116044
33. Fischer W, Eron JJ, Holman W, et al. Molnupiravir, an Oral Antiviral Treatment for COVID-19. *medRxiv*. 2021:2021.06.17.21258639. doi:10.1101/2021.06.17.21258639
34. Caraco Y, Crofoot GE, Moncada PA, et al. Phase 2/3 Trial of Molnupiravir for Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Adults. *NEJM Evidence*.0(0):EVIDoA2100043. doi:doi:10.1056/EVIDoA2100043

35. Arribas José R, Bhagani S, Lobo Suzana M, et al. Randomized Trial of Molnupiravir or Placebo in Patients Hospitalized with Covid-19. NEJM Evidence. 2022;1(2):EVIDoa2100044. doi:10.1056/EVIDoa2100044
36. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Lagevrio 200 mg Hartkapseln-Hinweise für den Anwendenden. 2022.
<https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Zulassung/hinweise-anwendende-lagevrio.pdf;jsessionid=58CB28A5E5292B3B86BAA7090ABB6FE7.internet281?blob=publicationFile>. Accessed 12.02.2022.
37. Robert Koch Institut. Stern- und Satellitenapotheken (beauftragte Stellen nach § 2 Absatz 1 MedBVS).
https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Therapie/Stern-Satellitenapotheken.pdf?blob=publicationFile. letzter Zugriff 12.09.2022.
38. Robert Koch Institut. Infektiologie-Beratungsnetzwerk für ÄrztInnen – Ein Angebot von STAKOB und DGI.
https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/Stakob/Infektiologie_Berater_Netzwerk/IBN_node.html. letzter Zugriff 12.09.2022.
39. Gupta A, Gonzalez-Rojas Y, Juarez E, et al. Early Treatment for Covid-19 with SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody Sotrovimab. The New England journal of medicine. 2021;385(21):1941-50. doi:10.1056/NEJMoa2107934
40. Horby P, Lim WS, Emberson JR, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 - Preliminary Report. The New England journal of medicine. 2020. doi:10.1056/NEJMoa2021436
41. 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
42. Edalatfard 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
43. Dequin PF, Heming N, Meziani F, et al. Effect of Hydrocortisone on 21-Day Mortality or Respiratory Support Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Randomized Clinical Trial. Jama. 2020. doi:10.1001/jama.2020.16761
44. 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
45. 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
46. 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
47. 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
48. 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
49. 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
50. Munch MW, Myatra SN, Vijayaraghavan BKT, et al. Effect of 12 mg vs 6 mg of Dexamethasone on the Number of Days Alive Without Life Support in Adults With COVID-19

- and Severe Hypoxemia: The COVID STEROID 2 Randomized Trial. *Jama*. 2021;326(18):1807-17. doi:10.1001/jama.2021.18295
51. Maskin LP, Bonelli I, Olarte GL, et al. High- Versus Low-Dose Dexamethasone for the Treatment of COVID-19-Related Acute Respiratory Distress Syndrome: A Multicenter, Randomized Open-Label Clinical Trial. *J Intensive Care Med*. 2021;8850666211066799. doi:10.1177/08850666211066799
 52. Taboada M, Rodríguez N, Varela PM, et al. Effect of high versus low dose of dexamethasone on clinical worsening in patients hospitalised with moderate or severe COVID-19 Pneumonia: an open-label, randomised clinical trial. *Eur Respir J*. 2021. doi:10.1183/13993003.02518-2021
 53. Toroghi N, Abbasian L, Nourian A, et al. Comparing efficacy and safety of different doses of dexamethasone in the treatment of COVID-19: a three-arm randomized clinical trial. *Pharmacol Rep*. 2022;74(1):229-40. doi:10.1007/s43440-021-00341-0
 54. 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
 55. 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
 56. Ely EW, Ramanan AV, Kartman CE, et al. Efficacy and safety of baricitinib plus standard of care for the treatment of critically ill hospitalised adults with COVID-19 on invasive mechanical ventilation or extracorporeal membrane oxygenation: an exploratory, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2022. doi:10.1016/s2213-2600(22)00006-6
 57. 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
 58. 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
 59. 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
 60. 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
 61. 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
 62. 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
 63. 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
 64. Gordon AC, Mouncey PR, Al-Beidh F, et al. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384(16):1491-502. doi:10.1056/NEJMoa2100433
 65. Rosas IO, Brău 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
 66. 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

67. 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
68. 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
69. Declercq J, Van Damme KFA, De Leeuw E, et al. Effect of anti-interleukin drugs in patients with COVID-19 and signs of cytokine release syndrome (COV-AID): a factorial, randomised, controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2021;9(12):1427-38. doi:10.1016/s2213-2600(21)00377-5
70. Kharazmi AB, Moradi O, Haghghi M, et al. A randomized controlled clinical trial on efficacy and safety of anakinra in patients with severe COVID-19. *Immun Inflamm Dis.* 2022;10(2):201-8. doi:10.1002/iid3.563
71. 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;27(10):1752-60. doi:10.1038/s41591-021-01499-z
72. 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
73. 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
74. Simonovich VA, Burgos Prax 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
75. 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.
76. 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
77. 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
78. 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
79. 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
80. 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
81. 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
82. 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

83. 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
84. 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
85. 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
86. 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
87. 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. <https://emergency.cdc.gov/han/2021/han00449.asp>. Accessed 22.09.2021.
88. 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
89. 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
90. 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
91. 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
92. 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
93. Ginde AA, Brower RG, Caterino JM, et al. Early High-Dose Vitamin D(3) for Critically Ill, Vitamin D-Deficient Patients. *The New England journal of medicine.* 2019;381(26):2529-40. doi:10.1056/NEJMoa1911124
94. 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
95. 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
96. 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
97. 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
98. 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).
99. 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

100. 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
101. 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: [www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.05.18.21257267v1](https://doi.org/10.1101/2021.05.18.21257267v1)].
102. Ananworanich J, Mogg R, Dunne MW, et al. Randomized study of rivaroxaban vs. placebo on disease progression and symptoms resolution in high-risk adults with mild COVID-19. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2021. doi:10.1093/cid/ciab813
103. Connors JM, Brooks MM, Sciruba FC, et al. Effect of Antithrombotic Therapy on Clinical Outcomes in Outpatients With Clinically Stable Symptomatic COVID-19: The ACTIV-4B Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2021;326(17):1703-12. doi:10.1001/jama.2021.17272
104. für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e.V. (DEGAM) DG. S2e-Leitlinie SARS-CoV-2/Covid-19-Informationen & Praxishilfen für niedergelassene Hausärztinnen und Hausärzte (AWMF-Register-Nr. 053-054). 2022.
105. Katsoularis I, Fonseca-Rodríguez O, Farrington P, Lindmark K, Fors Connolly AM. Risk of acute myocardial infarction and ischaemic stroke following COVID-19 in Sweden: a self-controlled case series and matched cohort study. *Lancet (London, England)*. 2021;398(10300):599-607. doi:10.1016/s0140-6736(21)00896-5
106. Qin W, Dong F, Zhang Z, et al. Low molecular weight heparin and 28-day mortality among patients with coronavirus disease 2019: A cohort study in the early epidemic era. *Thrombosis research*. 2021;198:19-22. doi:10.1016/j.thromres.2020.11.020
107. Rentsch CT, Beckman JA, Tomlinson L, et al. Early initiation of prophylactic anticoagulation for prevention of coronavirus disease 2019 mortality in patients admitted to hospital in the United States: cohort study. *BMJ (Clinical research ed.)*. 2021;372:n311. doi:10.1136/bmj.n311
108. Ramacciotti E, Barile Agati L, Calderaro D, et al. Rivaroxaban versus no anticoagulation for post-discharge thromboprophylaxis after hospitalisation for COVID-19 (MICHELLE): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2022;399(10319):50-9. doi:10.1016/s0140-6736(21)02392-8
109. 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
110. 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
111. 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
112. AWMF. S3-Leitlinie Prophylaxe der venösen Thromboembolie (VTE). 15.10.2015.
113. 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
114. 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
115. 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

116. Morici N, Podda G, Birocchi S, et al. Enoxaparin for thromboprophylaxis in hospitalized COVID-19 patients: The X-COVID-19 Randomized Trial. *Eur J Clin Invest*. 2021:e13735. doi:10.1111/eci.13735
117. Bikdeli B, Talasz AH, Rashidi F, et al. Intermediate-Dose versus Standard-Dose Prophylactic Anticoagulation in Patients with COVID-19 Admitted to the Intensive Care Unit: 90-Day Results from the INSPIRATION Randomized Trial. *Thrombosis and haemostasis*. 2021. doi:10.1055/a-1485-2372
118. 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
119. 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
120. 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
121. Lemos ACB, do Espírito Santo DA, Salvetti MC, et al. Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for severe COVID-19: A randomized phase II clinical trial (HESACOID). *Thrombosis research*. 2020;196:359-66. doi:10.1016/j.thromres.2020.09.026
122. Lawler PR, Goligher EC, Berger JS, et al. Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Noncritically Ill Patients with Covid-19. *The New England journal of medicine*. 2021;385(9):790-802. doi:10.1056/NEJMoa2105911
123. 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
124. Sholzberg M, Tang GH, Rahhal H, et al. Effectiveness of therapeutic heparin versus prophylactic heparin on death, mechanical ventilation, or intensive care unit admission in moderately ill patients with covid-19 admitted to hospital: RAPID randomised clinical trial. *BMJ (Clinical research ed.)*. 2021;375:n2400. doi:10.1136/bmj.n2400
125. Spyropoulos AC, Goldin M, Giannis D, et al. Efficacy and Safety of Therapeutic-Dose Heparin vs Standard Prophylactic or Intermediate-Dose Heparins for Thromboprophylaxis in High-risk Hospitalized Patients With COVID-19: The HEP-COVID Randomized Clinical Trial. *JAMA internal medicine*. 2021;181(12):1612-20. doi:10.1001/jamainternmed.2021.6203
126. Oliynyk O, Barg W, Slifirczyk A, et al. Comparison of the Effect of Unfractionated Heparin and Enoxaparin Sodium at Different Doses on the Course of COVID-19-Associated Coagulopathy. *Life (Basel)*. 2021;11(10). doi:10.3390/life11101032
127. Goligher EC, Bradbury CA, McVerry BJ, et al. Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Critically Ill Patients with Covid-19. *The New England journal of medicine*. 2021;385(9):777-89. doi:10.1056/NEJMoa2103417
128. 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
129. 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
130. Fogarty H, Townsend L, Ni Cheallaigh C, et al. COVID19 coagulopathy in Caucasian patients. *British journal of haematology*. 2020. doi:10.1111/bjh.16749
131. Robert Koch Institut. Nationale Teststrategie – wer wird in Deutschland auf das Vorliegen einer SARS-CoV-2 Infektion getestet? www.rki.de/covid-19-teststrategie letzter Zugriff 12.09.2022.
132. Robert Koch Institut. Hinweise zur Testung von Patienten auf Infektion mit dem neuartigen Coronavirus SARS-CoV-2. www.rki.de/covid-19-diagnostik. letzter Zugriff 12.09.2022.

133. Cardoso CC, Rossi Á D, Galliez RM, Faffe DS, Tanuri A, Castiñeiras T. Olfactory Dysfunction in Patients With Mild COVID-19 During Gamma, Delta, and Omicron Waves in Rio de Janeiro, Brazil. *Jama*. 2022;328(6):582-3. doi:10.1001/jama.2022.11006
134. 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
135. Robert Koch Institut. Aktueller Lage-/Situationsbericht des RKI zu COVID-19. www.rki.de/covid-19-situationsbericht. letzter Zugriff 12.09.2022.
136. 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
137. 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
138. 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
139. 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
140. 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
141. 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
142. 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
143. 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
144. 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
145. 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
146. 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
147. 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
148. 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
149. 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
150. 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

151. 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
152. 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
153. 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
154. 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
155. 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
156. Wendt R, Thijs L, Kalbitz S, et al. A urinary peptidomic profile predicts outcome in SARS-CoV-2-infected patients. *EClinicalMedicine*. 2021;36:100883. doi:10.1016/j.eclim.2021.100883
157. 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
158. 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 Ill Patients With Acute Kidney Injury: A Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2020;324(16):1629-39. doi:10.1001/jama.2020.18618
159. 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>
160. 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
161. 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
162. 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
163. 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
164. 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
165. 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
166. 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
167. 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
168. 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

169. 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
170. 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
171. 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.0000000000010979
172. 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
173. 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
174. 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
175. 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
176. 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 12.09.2022.
177. 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
178. 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
179. 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
180. 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
181. 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
182. 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
183. 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 Röntgenstrahlen und der Nuklearmedizin*. 2020;192(5):418-21. doi:10.1055/a-1149-3625
184. 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
185. 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
186. 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

187. Jiménez D, García-Sánchez 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
188. Robert Koch Institut. Organisatorische und personelle Maßnahmen für Einrichtungen des Gesundheitswesens sowie Alten- und Pflegeeinrichtungen während der COVID-19-Pandemie. www.rki.de/covid-19-patientenversorgung letzter Zugriff 12.09.2022.
189. Robert Koch Institut. Empfehlungen des RKI zu Hygienemaßnahmen im Rahmen der Behandlung und Pflege von Patienten mit einer Infektion durch SARS-CoV-2. www.rki.de/covid-19-hygiene. letzter Zugriff 12.09.2022.
190. Robert Koch Institut. COVID-19: Entisolierung von Patient/-innen im stationären Bereich sowie Bewohner/-innen in Alten- und Pflegeheimen. www.rki.de/covid-19-entisolierung-stationaer. letzter Zugriff 12.09.2022.
191. 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
192. 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
193. Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie & Intensivmedizin. S3-Leitlinie Invasive Beatmung und Einsatz extrakorporaler Verfahren bei akuter respiratorischer Insuffizienz. <https://www.awmf.org>. 2017(04.12.2017).
194. Rochweg 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
195. Rochweg 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
196. 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]
197. Perkins GD, Ji C, Connolly BA, et al. Effect of Noninvasive Respiratory Strategies on Intubation or Mortality Among Patients With Acute Hypoxemic Respiratory Failure and COVID-19: The RECOVERY-RS Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2022;327(6):546-58. doi:10.1001/jama.2022.0028
198. 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
199. 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
200. 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
201. 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
202. 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
203. 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
204. 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
205. Ospina-Tascón GA, Calderón-Tapia LE, García AF, et al. Effect of High-Flow Oxygen Therapy vs Conventional Oxygen Therapy on Invasive Mechanical Ventilation and Clinical Recovery in Patients With Severe COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2021;326(21):2161-71. doi:10.1001/jama.2021.20714
206. 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
207. 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
208. 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
209. 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
210. Santus P, Radovanovic D, Sadari 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
211. 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.
212. Janz DR, Mackey S, Patel N, et al. Critically Ill 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
213. 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
214. 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.
215. 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
216. 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
217. 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.0000000000001379
218. Franco C, Facciolo 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
219. 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
220. 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

221. 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
222. 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
223. 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
224. Alqahtani JS, Mendes RG, Aldahir 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
225. Karagiannidis C, Hentschker C, Westhoff M, et al. Observational study of changes in utilization and outcomes in mechanical ventilation in COVID-19. *PloS one*. 2022;17(1):e0262315. doi:10.1371/journal.pone.0262315
226. 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
227. 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
228. 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
229. 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
230. 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
231. 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
232. 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
233. 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
234. 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/j.chest.2020.03.043
235. 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
236. 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
237. 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
238. 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

239. Cook TM, El-Boghdady 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
240. 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.
241. 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'anesthésie*. 2006;53(2):122-9. doi:10.1007/bf03021815
242. 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
243. 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
244. 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. <https://www.fda.gov/medical-devices/letters-health-care-providers/protective-barrier-enclosures-without-negative-pressure-used-during-covid-19-pandemic-may-increase>. 08/2020.
245. 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'anesthésie*. 2021;68(9):1358-67. doi:10.1007/s12630-021-02024-z
246. Fidler RL, Niedek CR, Teng JJ, et al. Aerosol Retention Characteristics of Barrier Devices. *Anesthesiology*. 2021;134(1):61-71. doi:10.1097/aln.0000000000003597
247. 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
248. 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.0000000000005249
249. 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
250. 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
251. 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
252. Orser BA. Recommendations for Endotracheal Intubation of COVID-19 Patients. *Anesthesia and analgesia*. 2020;130(5):1109-10. doi:10.1213/ane.0000000000004803
253. Piepho T CE, Noppens R, Byhahn C, Dörger V, Zwissler B, Timmermann A. S1 Leitlinie: Atemwegsmanagement. <https://www.awmf.org>. 2015.
254. 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.0000000000005554
255. 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
256. 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

257. 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
258. 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
259. 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
260. 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
261. 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.
262. 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
263. 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
264. Griffiths RD, Hall JB. Intensive care unit-acquired weakness. *Critical care medicine*. 2010;38(3):779-87. doi:10.1097/CCM.0b013e3181cc4b53
265. 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
266. 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.
267. 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
268. 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
269. 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
270. 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/eurheartj/ehaa1067
271. 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
272. 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
273. 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 12.09.2022. 2020.
274. 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

275. 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
276. Nachtigall I, Lenga P, Józwiak 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
277. 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
278. Carfi 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
279. 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
280. 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
281. 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
282. 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
283. 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
284. Deutsche Gesellschaft für Neurorehabilitation e.V. (DGNR). S2k-Leitlinie SARS-CoV-2, COVID-19 und (Früh-) Rehabilitation. www.awmf.de. letzter Zugriff 12.09.2022.
285. Martin B, DeWitt PE, Russell S, et al. Characteristics, Outcomes, and Severity Risk Factors Associated With SARS-CoV-2 Infection Among Children in the US National COVID Cohort Collaborative. *JAMA network open*. 2022;5(2):e2143151. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.43151
286. Doenhardt MG, C.; Sorg, A.; Diffloth, N.; Tenenbaum, T.; von Kries, R.; Berner, R.; Armann, J.P. . Burden of Pediatric SARS-CoV-2 Hospitalizations during the Omicron Wave in Germany. . Preprints 2022, 2022080516 (doi: 10.20944/preprints202208.0516.v1.
287. Yu W, Guo Y, Zhang S, Kong Y, Shen Z, Zhang J. Proportion of asymptomatic infection and nonsevere disease caused by SARS-CoV-2 Omicron variant: A systematic review and analysis. *Journal of medical virology*. 2022. doi:10.1002/jmv.28066
288. Dowell AC, Butler MS, Jinks E, et al. Children develop robust and sustained cross-reactive spike-specific immune responses to SARS-CoV-2 infection. *Nat Immunol*. 2022;23(1):40-9. doi:10.1038/s41590-021-01089-8
289. Sorg AL, Hufnagel M, Doenhardt M, et al. Risk for severe outcomes of COVID-19 and PIMS-TS in children with SARS-CoV-2 infection in Germany. *Eur J Pediatr*. 2022:1-9. doi:10.1007/s00431-022-04587-5
290. 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
291. Irfan O, Muttalib F, Tang K, Jiang L, Lassi ZS, Bhutta Z. Clinical characteristics, treatment and outcomes of paediatric COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child*. 2021;106(5):440-8. doi:10.1136/archdischild-2020-321385
292. Stellungnahme der DGPI, API, DGKJ, DGPK, GPOH, GKJR, GPP und STAKOB zur Klinik, Diagnostik und Therapie von Kindern mit COVID-19; <https://dqpi.de/klinik-diagnostik-therapie-kinder-mit-covid-feb-2022/>.
293. Sorg AL, Schönfeld V, Siedler A, et al. SARS-CoV-2 variants and the risk of pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 among children in Germany. *Infection*. 2022:1-7. doi:10.1007/s15010-022-01908-6

294. Son MBF, Murray N, Friedman K, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children - Initial Therapy and Outcomes. *The New England journal of medicine*. 2021;385(1):23-34. doi:10.1056/NEJMoa2102605
295. McArdle AJ, Vito O, Patel H, et al. Treatment of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *The New England journal of medicine*. 2021;385(1):11-22. doi:10.1056/NEJMoa2102968
296. 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
297. Janssens U, Burchardi N, Duttge G, et al. Therapiezieländerung und Therapiebegrenzung in der Intensivmedizin. *DIVI*. 2012;3:103-7.
298. Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin. <https://www.dgpalliativmedizin.de/category/178-stellungnahmen-2020.html>. letzter Zugriff 12.09.2022.
299. 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
300. 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
301. 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
302. 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
303. 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
304. 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
305. Geiman DE, Raghunand TR, Agarwal N, Bishai WR. Differential gene expression in response to exposure to antimycobacterial agents and other stress conditions among seven *Mycobacterium tuberculosis* whiB-like genes. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50(8):2836-41. doi:10.1128/AAC.00295-06
306. Dutzmann J, Hartog C, Janssens U, et al. Entscheidungen über die Zuteilung intensivmedizinischer Ressourcen im Kontext der COVID-19-Pandemie. <https://www.divi.de/register/aktuelle-informationen>. letzter Zugriff 12.09.2022.

14. Methodik (Aktualisierung September 2022)

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 weiterhin 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), Christof Specker (DGRh), Christoph D. Spinner (DGI), Steffen Weber-Carstens (DGAI), Julia Weinmann-Menke (DGfN), Tobias Welte (DGP), Henrik Bracht (DGAI), Michael Westhoff (DGP).

14.1.3 Methodische Unterstützung/Evidenzaufarbeitung

Folgende Personen waren im Rahmen des CEOsys-Projekts beteiligt bis Ende 12/2021 (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 Medizin, Klinik I für Innere Medizin, 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).

Für die Aktualisierung im September 2022 unterstützte v.a. die Team um Frau Prof. Skoetz aus Köln..

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 September 2022 eine systematische Recherche erfolgt: Antivirale Therapieansätze in der Frühphasentherapie (WHO Skala 1 - 4); Nirmatrelvir/Ritonavir, Remdesivir, Molnupiravir. Zudem wurden *in vitro* Daten zu Sotrovimab gesichtet. Zu diesen Medikamenten wurden neue Empfehlungen abgestimmt. Eine Empfehlung zu Sotrovimab wurde im Konsens gestrichen. Die restlichen Empfehlungen wurden bestätigt bis auf eine Empfehlung zu Remdesivir, die für die kommende Aktualisierung vorgesehen ist. Evidenzaufarbeitung erfolgte durch Kolleg*innen der AG Evidenzbasierte Medizin, Klinik I für Innere Medizin, Uniklinik Köln unter Nutzung des digitalen Leitlinienwerkzeugs MAGICapp (s. 14.1.3). Die bestehenden Evidenzprofile wurden dabei nicht verändert, da es sich bei der Aktualisierungsrecherche nicht um randomisierte kontrollierte Studien handelte, sondern um retrospektive Kohortenstudien mit Fokus auf die Wirkung der Medikamente bei besonderen Personengruppen. Die neuen Ergebnisse wurden in der Nutzen-Schaden Abwägung berücksichtigt. Siehe auch unter „Recherchen“.

Diese für das Management von COVID-19 Patienten wichtigen Fragen wurden im Rahmen der Aktualisierung dieser Leitlinie innerhalb der Leitliniengruppe diskutiert, sowie ergänzende

Empfehlungen bzw. Statements zu diesen Fragen formuliert. Darüber hinaus enthält die Leitlinie eine Reihe von Hintergrundtexten, die ebenfalls in der Leitliniengruppe diskutiert und aktualisiert bzw. neu erstellt, wurden. Diese dienen dem tieferen Verständnis und dem Umgang mit den Empfehlungen und Statements. Die Leitlinie umfasst weiterhin 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 2022 zu entnehmen. Darüber hinaus erfolgten durch die Autoren eigene Literatursuchen in der Datenbank Medline (via PubMed), um die Aktualität der weiteren Empfehlungen zu prüfen. Da für die Aktualisierung ausschließlich Kohortenstudien identifiziert wurden, wurden die Evidenzprofile basierend auf Daten aus randomisiert kontrollierten Studien nicht adaptiert. Die kritische Würdigung der Kohortenstudien erfolgte sowohl in dem digitalen Leitlinientool MAGICapp, bei den Entscheidungskriterien zur Empfehlungsformulierung und im Hintergrundtext der entsprechenden Empfehlungen.

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 (49) – siehe Evidenzbericht.

Einschluss von Studien

Für die therapeutischen Fragestellungen, die im Rahmen der systematischen Evidenzaufarbeitung untersucht wurden, wurden insbesondere 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.

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 Evidenztabelle (Summary of findings tables) im Evidenzbericht ersichtlich. Die Qualität der Evidenz (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	Empfehlungsgrad	Beschreibung	Formulierung
↑↑	A	Starke Empfehlung	soll / soll nicht
↑	B	Empfehlung	sollte / sollte nicht
↔	0	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 Aktualisierung der wenigen medikamentösen Empfehlungen und die Bestätigung der bisherigen Empfehlungen erfolgte im Delphi-Verfahren. Jede Fachgesellschaft hatte eine Stimme (gesamt 18 Stimmen) mit der Möglichkeit: Ja/Nein/Enthaltung. Die Empfehlungsvorschläge wurden mit der aktualisierten Literatur an alle stimmberechtigten versandt. Für alle abgestimmten Empfehlungen wurde in der ersten Runde ein starker Konsens (Zustimmung > 95 %) erreicht, es gab keine Änderungsvorschläge. Leitliniengruppenmitglieder mit moderaten Interessenkonflikten stimmten bei gegebenem thematischen Bezug nicht mit ab (September 2022 relevant bei einer Empfehlung siehe Abschnitt 14.4). Alle übrigen Empfehlungen wurden im September 2022 ebenfalls mit starkem Konsens von der Leitliniengruppe bestätigt und eine Empfehlung zur Aktualisierung ausgewiesen, es gab keine Änderungsvorschläge. Gemäß den Beschlüssen wurden konkrete und begründete Vorschläge 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

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. Ein Review durch die Mitglieder der AWMF-Task-Force COVID-19 Leitlinien erfolgte im Unterschied zu früheren Versionen für die Version September 2022 nicht. Die Task-Force Mitglieder erhielten aber die Nachricht der Publikation der Leitlinie mit dem Hinweis, gerne Kommentare für die nächste Aktualisierung abzugeben. Die Leitlinie wurde mit einigen redaktionellen 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.

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 bis Ende 2021 aus den Mitteln des CEOsys-Projekts im Rahmen des BMBF geförderten Netzwerks Universitätsmedizin und danach ohne externe Mittel finanziert. Von allen Mitgliedern der Leitliniengruppe wurden die Interessenerklärungen nach dem aktuellen Formblatt der AWMF (2018) elektronisch erhoben bzw. die Mitglieder wurden aufgefordert, diese vor der Aktualisierung im September 2022 zu aktualisieren. Die Interessenskonflikte wurden erneut von Dr. Monika Nothacker (MN) in Absprache mit Prof. Dr. Stefan Kluge (Bewertung MN) 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 (Stimmhaltung beim Thema): Teilnahme an Wissenschaftlichen 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 Abstimmung der neuen Empfehlungen im September 2022 ein Mandatsträger zu Remdesivir (J. Malin, DGI). Weitere Leitliniengruppenmitglieder mit moderaten Interessenkonflikten waren keine stimmberechtigten Mandatsträger.

14.4.1. Interessenkonflikte (s. a. Tabelle)

S. Kluge erhielt Forschungsunterstützung der Firmen Cytosorbents und Daiichi Sankyo. Er erhielt Vortragshonorare der Firmen Biotest, Daiichi Sankyo, Fresenius Medical Care, Gilead, Mitsubishi Tanabe Pharma, MSD, Pfizer und Zoll. Er erhielt Beraterhonorare von Fresenius, Gilead, MSD und Pfizer. T. Welte erhielt Beraterhonorare von AstraZeneca, Basilea, Biotest,

Bayer, Boehringer, GSK, Janssens, Novartis, Pfizer und Roche. Er erhielt Vortragshonorare und Reisekostenunterstützung 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, Atriva Therapeutics GmbH und Gilead Sciences im Kontext COVID-19, Honorare für Vortragstätigkeiten von Gilead Sciences und Janssen Cilag, Erstattungen von Kongressgebühren und/oder Reisekosten von Gilead Sciences und ViiV Healthcare 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 Vortragshonorare der Firmen Actelion, Boehringer, Novartis, Löwenstein und Forschungsunterstützung der Firma Bayer. M. Pfeifer erhielt Vortragshonorare der Firmen Astra-Zeneca, Boehringer, Chiesi, Glaxo-Smith-Kline, Novartis und Roche. Er erhielt Beraterhonorare der Firmen Boehringer, Chiesi, Novartis und Roche, sowie 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 Fortbildung (FomF), ZOLL und C.R. Bard. J. Weinmann-Menke erhielt 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. Ch. Specker erhielt Vortrags- und Beraterhonorare der Firmen AbbVie, AstraZeneca, Boehringer, Chugai, GSK, Lilly, MSD, Novartis, Otsuka, Pfizer, Roche, Sanofi, Sobi, Takeda und Vifor. 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, H. Bracht, F. Hoffmann, A. Kersten, P. Berlit, A. Krawczyk, W. Nehls, R. Haase, M. Nothacker und N. Skoetz geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Versionsnummer:	8.1
Erstveröffentlichung:	03/2020
Überarbeitung von:	09/2022
Nächste Überprüfung geplant:	09/2023

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