

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

Stand 23.02.2021

Stefan Kluge^{1,2,3,10}, Uwe Janssens^{1,2,10}, Tobias Welte^{1,3,10}, Steffen Weber-Carstens^{2,4,10}, Gereon Schälte⁴, Christoph D. Spinner⁵, Jakob J. Malin⁵, Petra Gastmeier⁶, Florian Langer⁷, Martin Wepler⁴, Michael Westhoff³, Michael Pfeifer³, Klaus F. Rabe³, Florian Hoffmann^{2,8}, Bernd W. Böttiger^{2,9}, Julia Weinmann-Menke¹¹, Alexander Kersten¹², Peter Berlit¹³, Marcin Krawczyk¹⁴, Reiner Haase¹⁵, Monika Nothacker¹⁶, Gernot Marx^{2,4,10}, Christian Karagiannidis^{1,2,3,10}

Falk Fichtner, Sven Laudi, Miriam Stegemann und Nicole Skoetz für das Team des COVID-19 Evidenzökosystem (CEOsys) Projektes^a.

Federführend:

¹Deutsche Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin (DGIIN)

²Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI)

³Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP)

Unter Mitwirkung von:

⁴Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI)

⁵Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (DGI)

⁶Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM)

⁷Gesellschaft für Thrombose und Hämostasenforschung (GTH)

⁸Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ)

⁹Deutscher Rat für Wiederbelebung (German Resuscitation Council; GRC)

¹⁰ARDS Netzwerk Deutschland

¹¹Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN)

¹²Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK)

¹³Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)

¹⁴Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)

¹⁵Patientenvertretung (individueller Betroffener)

¹⁶AWMF-Institut für Medizinisches Wissensmanagement c/o Philipps Universität Marburg/AWMF Berlin

^asiehe 14.1.3

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

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	2
Schwerpunkte der Aktualisierung - was ist neu?.....	4
Zusammenfassung	4
1. Einleitung	5
2. Präambel.....	5
3. Diagnostik	6
3.1. Virologische Diagnostik	6
3.2. Krankheitsbild.....	7
3.2.1. Indikation zur stationären Aufnahme	7
3.2.2. Indikation zur Aufnahme auf der Intensivstation	8
3.2.3. Nierenbeteiligung	9
3.2.4. Herzbeteiligung	10
3.2.5. Leberbeteiligung.....	11
3.2.6. Neurologische Beteiligung.....	12
3.3. Laborchemische Untersuchungen	13
3.4. Bildgebung	13
4. Unterbringung/Hygienemaßnahmen.....	14
5. Maßnahmen bei akuter hypoxämischer respiratorischer Insuffizienz	16
5.1. Sauerstoffgabe, High-Flow-Sauerstofftherapie, nichtinvasive Beatmung.....	16
5.1.1. Aerosolbildung	20
5.2. Prozeduren an den Atemwegen	21
5.3. Intubation	21
5.4. Extubation	23
5.5. Invasive Beatmung und adjuvante Maßnahmen.....	23
5.6. Tracheotomie	24
6. Kreislaufstillstand und kardiopulmonale Reanimation	25
7. Thromboembolieprophylaxe /Antikoagulation	26
7.1. Standarddosierte Thromboembolieprophylaxe	26
7.2. Intensivierte Thromboembolieprophylaxe	27
7.3. Therapeutische Antikoagulation	28
7.4. Komplexe Gerinnungsstörungen	29
8. Therapie.....	29
8.1. Antiinfektive Therapie und allgemeine Therapieprinzipien.....	29
8.2. Spezifische medikamentöse Therapie	30
8.2.1 Kortikosteroide	30
8.3.2 Remdesivir	32
8.3.3 Rekonvaleszentenplasma.....	33

8.3.4 Monoklonale Antikörper	35
8.3.5 Tocilizumab (TCZ)	36
8.3.6 Azithromycin	37
8.3.7 Ivermectin	39
8.3.8 Vitamin D ₃	40
8.3.9 Sonstige experimentelle Therapeutika	41
8.3.10 Zusammenfassung medikamentöse Therapie:	42
9. Prognose, persistierende Symptome, Rehabilitation	43
9.1. Prognose	43
9.2. Persistierende Symptome	43
9.3. Rehabilitation	44
10. Besonderheiten bei pädiatrischen Patienten	45
11. Ethische und palliativmedizinische Aspekte	47
12. Verfügbarkeit von Intensivbetten:	48
Tabelle 1 Maßnahmen zur Minimierung von Aerosolbildung & Exposition	49
Abbildung 1: Mögliche apparative Therapieeskalation bei akuter respiratorischer Insuffizienz infolge COVID-19	50
13. Literatur	51
14. Methoden	64
14.1.1 Adressaten	64
14.1.2 Zusammensetzung der Leitliniengruppe	64
14.1.3 Methodische Unterstützung/Evidenzaufarbeitung	64
14.2. Ziele der Leitlinie	65
14.3. Leitlinienprozess	65
14.3.1. Vorbereitung der Empfehlungen	65
14.3.2. Empfehlungsgraduierung/Hintergrundtexte	67
14.3.3. Strukturierte Konsensfindung	68
14.3.4. Verabschiedung durch die Vorstände der beteiligten Fachgesellschaften/Organisationen und Review durch die Task Force COVID-19	68
14.4. Finanzierung und Interessenkonfliktmanagement	69
14.4.1. Interessenkonflikte (s.a. Tabelle)	70

Schwerpunkte der Aktualisierung - was ist neu?

Für diese Version der Leitlinie (Februar 2021) wurden zu den Themen medikamentöse Therapie (Kortikosteroide, Remdesivir, Rekonvaleszentenplasma, Tocilizumab, Bamlanivimab, Ivermectin, Azithromycin, Vitamin D₃) und Indikation zur Beatmung und Antikoagulation systematische Recherchen durchgeführt. Empfehlungen/Statements dazu wurden abgestimmt. Die einzelnen Hintergrundtexte wurden aktualisiert.

Zusammenfassung

Seit Dezember 2019 verbreitet sich das neuartige Coronavirus SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome – Corona Virus-2) rasch im Sinne einer weltweiten Pandemie. Dies stellt Kliniker und Krankenhäuser vor große Herausforderungen und belastet die Gesundheitssysteme vieler Länder in einem nie dagewesenen Ausmaß. Die Mehrheit der Patienten mit Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) zeigt lediglich milde Symptome wie Husten und Fieber. Allerdings benötigen etwa 10 % eine stationäre Behandlung. Der frühzeitigen Klärung, ob eine stationäre und ggfs. intensivmedizinische Behandlung medizinisch sinnvoll und vom Patienten gewollt ist, kommt in der Pandemie eine besondere Bedeutung zu. Die akute hypoxämische respiratorische Insuffizienz mit Dyspnoe und hoher Atemfrequenz (> 30/Min) führt in der Regel zur Aufnahme auf die Intensivstation. Oft finden sich dann bereits bilaterale pulmonale Infiltrate/Konsolidierungen oder auch Lungenembolien in der Bildgebung. Im weiteren Verlauf entwickeln einige dieser Patienten ein akutes Lungenversagen (Acute Respiratory Distress Syndrome; ARDS). Eine Sterblichkeitsreduktion einer verfügbaren medikamentösen Therapie bei schwerer COVID-19-Erkrankung ist bisher lediglich für Dexamethason in randomisiert kontrollierten Studien nachgewiesen. Das Hauptziel der supportiven Therapie besteht in der Sicherstellung einer ausreichenden Oxygenierung. Die invasive Beatmung und wiederholte Bauchlagerung sind dabei wichtige Elemente in der Behandlung von schwer 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 äußerster 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). Grundsätzlich empfehlen wir die Bildung multidisziplinärer Teams im Krankenhaus, die sich kontinuierlich mit der Thematik befassen. Zu diesen Teams sollten, soweit am Standort verfügbar, Infektiologen, Intensivmediziner, Krankenhaushygieniker und Pflegekräfte gehören.

2. Präambel

Erstmals wurde im März 2020 eine S1-Leitlinie zur intensivmedizinischen Therapie von Patienten mit COVID-19 publiziert (1). Diese Leitlinie wurde nachfolgend mehrfach für die intensivmedizinische Therapie aktualisiert und im November 2020 als S2k-Leitlinie um den gesamtstationären Bereich erweitert (2). Die jetzige erneute Aktualisierung erfolgte als S3-Leitlinie. Für diese Version der Leitlinie (Februar 2021) wurden zu den Themen medikamentöse Therapie (Kortikosteroide, Remdesivir, Rekonvaleszentenplasma, Tocilizumab, Bamlanivimab, Ivermectin, Azithromycin, Vitamin D₃), der Indikation zur Beatmung und zur Antikoagulation systematische Recherchen durchgeführt, Empfehlungen dazu wurden in der Leitliniengruppe abgestimmt. Die vorbestehenden weiteren Empfehlungen wurden teilweise aktualisiert und bestätigt.

Diese vorliegende Leitlinie bezieht sich dementsprechend auf den gesamten stationären Versorgungsbereich. Für den ambulanten Bereich verweisen wir auf die Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (3). Aus Gründen der Lesbarkeit wurde im Text die männliche Form gewählt, nichtsdestoweniger beziehen sich die Angaben auf Angehörige jeglichen Geschlechts.

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

3. Diagnostik

3.1. Virologische Diagnostik

EMPFEHLUNG 1 (EK, bestätigt 02/2021):

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

EMPFEHLUNG 2 (EK, bestätigt 02/2021):

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

EMPFEHLUNG 3 (EK, bestätigt 02/2021):

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 (4).

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 (5).

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 (5).

3.2. Krankheitsbild

Die Erkrankung manifestiert sich im Regelfall als Infektion der Atemwege, häufige Symptome sind Husten, Fieber und Schnupfen. Das einzige annähernd pathognomonische Symptom für COVID-19 ist der Geruchs- und Geschmacksverlust, der bei etwa 22 % der Patienten auftritt (6). In einer chinesischen Fallserie (> 70.000 Patienten) wurde der Verlauf bei 81 % der Patienten als mild, bei 14 % als schwer und bei 5 % der Patienten als kritisch beschrieben (7). Die Notwendigkeit für eine stationäre Behandlung hängt sehr stark vom Alter ab. Im April 2020 betrug in Deutschland das Durchschnittsalter der Neuinfizierten 52 Jahre, der Anteil der hospitalisierten Patienten lag dabei bei 20 %. Nach einem Rückgang des Durchschnittsalters der Neuinfizierten auf 32 Jahren liegt es inzwischen bei 45 Jahren, die Hospitalisierungsquote bei 10 % (Stand Februar 2021) (8). Das Durchschnittsalter bei stationärer Behandlung liegt bei 72 Jahren, von den Verstorbenen waren 89 % der Personen 70 Jahre und älter. Insgesamt sind Frauen und Männer momentan gleich häufig betroffen, allerdings erkranken Männer häufiger schwer an COVID-19 und haben insgesamt ein höheres Sterberisiko (6, 9).

3.2.1. Indikation zur stationären Aufnahme

EMPFEHLUNG 4 (EK, bestätigt 02/2021):

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

Die Evaluation umfasst damit den funktionellen Status, die klinische Evaluation potentiell 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 (10-13). Das Vorhandensein einer Adipositas ist ein weiterer wichtiger Risikofaktor, insbesondere bei männlichen Patienten und jüngeren Bevölkerungsgruppen (14).

3.2.2. Indikation zur Aufnahme auf der Intensivstation**EMPFEHLUNG 5 (EK, bestätigt 02/2021):**

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. 8 Tage, die durchschnittliche Verweildauer auf der Intensivstation bei invasiver Beatmung beträgt 18 Tage (6). Regelmäßig zeigen sich bei Aufnahme auf der Intensivstation in der Bildgebung bereits pulmonale Infiltrate/Konsolidierungen (15). Bei einigen Patienten findet sich eine ausgeprägte Hypoxämie; diese scheint durch ein ausgeprägtes Ventilations-Perfusions-Mismatch verursacht zu sein (16, 17). Eine mögliche Verlaufsform ist die Entwicklung eines ARDS, ca. 50 % der Intensivpatienten benötigten eine invasive Beatmung (18, 19). Histologisch findet sich bei verstorbenen Patienten häufig ein diffuser Alveolarschaden („diffuse alveolar damage“ DAD), wie er auch bei anderen Virus-assoziierten Pneumonien gesehen wird (20). Eine Besonderheit sind jedoch gehäufte Mikrothrombosierungen, sowie strukturelle Gefäßveränderungen im kapillären Strombett (21). 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 (22).

Bei allen Maßnahmen, insbesondere invasiven, speziell bei multimorbiden und/oder betagten COVID-19 Patienten, ist der Wille des Patienten im Vorfeld zu klären, bei nicht einwilligungsfähigen Patienten durch den juristischen Stellvertreter. Patienten, bei denen eine Therapiebegrenzung hinsichtlich intensivmedizinischer Maßnahmen festgelegt wurde, sollten entsprechend der "Handlungsempfehlung zur Therapie von Patient*innen mit COVID-19 aus palliativmedizinischer Perspektive" palliativmedizinisch mitversorgt werden. Der Linderung von belastenden Symptomen kommt hier eine besondere Bedeutung zu (23).

3.2.3. Nierenbeteiligung

EMPFEHLUNG 6 (EK, bestätigt 02/2021):

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 (24-26). 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 % (9). 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 (27). 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 (27). Eine aktuelle Studie konnte zeigen, dass SARS-CoV-2 eine proximale Tubulusdysfunktion verursachen kann (28).

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 (25). 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-CoV-2-Infektion der Verlauf der COVID-19 Erkrankung prognostiziert werden kann (29).

Die Indikationsstellung zur Dialyseeinleitung bei Vorliegen eines COVID-19 assoziierten Nierenversagens unterscheidet sich nicht von den etablierten Indikationen (30). 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 (31).

3.2.4. Herzbeteiligung

EMPFEHLUNG 7 (EK, bestätigt 02/2021):

Bei COVID-19 Patienten mit deutlich erhöhten Troponinwerten, ohne typische EKG Veränderungen eines Typ 1 Myokardinfarkts sollte eine Echokardiographie zur differentialdiagnostischen Abklärung durchgeführt werden (32). ↑

Eine akute kardiale Beteiligung im Rahmen von kritisch kranken COVID-19 Patienten ist häufig. Eine Metaanalyse 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 (33). 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 (34). Letzteres legt eine Analyse von kardialen MRT Untersuchungen von überlebenden COVID-19 Patienten nahe, bei der sich eine anhaltende myokardiale Inflammation zeigte (35).

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 (32).

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 (36).

3.2.5. Leberbeteiligung

EMPFEHLUNG 8 (EK neu 02/2021):

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) (37, 38). Bei Patienten mit Leberzirrhose war das Risiko fünffach erhöht (37, 38), und 12 – 34 % dieser Patienten verstarben bei COVID-19 innerhalb von 30 Tagen an einer leberbedingten Todesursache (39, 40). Ein Viertel der stationären Patienten mit Leberzirrhose, die eine akute Dekompensation ihrer Lebererkrankung erlitten, hatte zum Zeitpunkt der COVID-19-Diagnose keine respiratorischen Symptome.

Der SARS-CoV2-Rezeptor ACE2 wird insbesondere von Cholangiozyten und Hepatozyten exprimiert, so dass auch direkt virusvermittelte Effekte zur akuten Leberschädigung führen könnten. 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 (41). 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. 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 bis jetzt 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 (42). Die immunsuppressive Therapie bei Patienten mit Autoimmunhepatopathie oder Zustand nach Lebertransplantation soll fortgeführt und eine Therapiemodifikation nur in individuellen Fällen vorgenommen werden.

3.2.6. Neurologische Beteiligung

EMPFEHLUNG 9 (EK, bestätigt 02/2021):

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

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 (43). 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) (44). 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.

Meningoenzephalitiden durch das SARS-CoV-2 selbst wurden bislang nur kasuistisch berichtet. Immunologisch bedingte Enzephalomyelitiden, oft mit hämorrhagischer Komponente, wurden in einer kleinen Fallserie bei 12/43 Patienten in London beschrieben (45). 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 (46).

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 (47, 48). Das Syndrom 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 (49). 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 (49). Die weitere neurologische Diagnostik und Therapie kann dann patientenindividuell gezielt erfolgen.

3.3. Laborchemische Untersuchungen

EMPFEHLUNG 10 (EK, bestätigt 02/2021):

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

In einer systematischen Übersichtsarbeit wurden 19 Studien mit 2.874 Patienten, von denen die Mehrzahl stationär behandelt wurde, analysiert (50). 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 (51). In einer Metaanalyse, 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 (52). 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 (53). Erhöhte D-Dimer-Werte finden sich bei 43 % - 60 % der Patienten und sind, genau wie erhöhte Ferritinwerte, assoziiert mit einer schlechteren Prognose (54-56).

3.4. Bildgebung

EMPFEHLUNG 11 (EK, bestätigt 02/2021):

Ein CT-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 (57, 58). Bildmorphologisch kann bei Zunahme der Verdichtungen ein sogenanntes „Crazy paving-Muster“ auftreten, welches an ein ungeordnetes Straßenpflaster erinnert. Die Befunde im CT 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 (59). Der primäre Test für die Diagnose von SARS-CoV-2 ist die PCR (57). Bettseitige Untersuchungen (Ultraschall), insbesondere als Verlaufsuntersuchungen, werden bevorzugt (60).

4. Unterbringung/Hygienemaßnahmen

Durch das korrekte Tragen von mehrlagigem medizinischem Mund-Nasen-Schutz (MNS) kann das Übertragungsrisiko auf Patienten und anderes medizinisches Personal im Krankenhaus bei einem Kontakt von <1,5 m reduziert werden. Daher sollte das Personal grundsätzlich bei allen Kontakten zu Patientinnen und Patienten einen MNS tragen. Es wird empfohlen, in der Versorgung tätiges Personal, in Abhängigkeit vom jeweiligen Testkonzept der Gesundheitseinrichtung regelmäßig zu testen (61).

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

- COVID-Bereich (alle Patienten SARS-CoV-2 PCR positiv)
- Verdachtsfall-Bereich
- Nicht-COVID-Bereich (alle Patienten SARS-CoV-2 PCR negativ und asymptomatisch)

Sofern vorhanden, sollten raumluftechnische Anlagen nicht abgestellt werden. Es sollte eine regelmäßige Fensterlüftung erfolgen, die eine wesentliche protektive Maßnahme zur aerosolbedingten Übertragung darstellt. Dabei sollte eine Luftzirkulation zwischen verschiedenen Räumen vermieden werden.

Das medizinische Personal sollte soweit möglich diesen Bereichen entsprechend zugewiesen werden. Wenigstens innerhalb einer Schicht sollte ärztliches und pflegerisches Personal nicht zwischen den Bereichen wechseln. Es sollte möglichst immer in festen Teams gearbeitet werden, damit im Falle einer neu aufgetretenen Infektion beim Personal möglichst wenige Kontaktpersonen unter dem Personal vorhanden sind. Die Unterbringung von COVID-19 Patienten und dringenden Verdachtsfällen erfolgt vorzugsweise einzeln in einem Isolierzimmer, idealerweise mit Schleuse/Vorraum. Im Falle einer Epidemie/Pandemie sollte eine Kohorten-Isolation angestrebt werden. Dabei ist die Zahl der Personen, die das Zimmer

betreten auf ein Minimum zu reduzieren. Besuche durch Angehörige sollten auf ein Minimum beschränkt und zeitlich begrenzt sein. Stattdessen sollte der Einsatz von technischen Kommunikationsmöglichkeiten (z.B. Videotelefonie via WhatsApp, MS-Teams, Skype) den Patienten und Angehörigen angeboten werden. Bei Bedarf ist den Patienten hierfür Hilfestellung zu geben. Der Personaleinsatz sollte bedarfsgerecht sein. Bei der Betreuung der Patienten ist unbedingt auf eine konsequente Umsetzung der Basishygiene (einschließlich Händehygiene) sowie auf die korrekte Verwendung der persönlichen Schutzausrüstung (PSA) zu achten. Laut Empfehlungen des RKI besteht die persönliche Schutzausrüstung aus Schutzkittel, Einweghandschuhen, dicht anliegender Atemschutzmaske (FFP2 bzw. FFP3, z.B. bei Intubation, Bronchoskopie oder anderen Tätigkeiten, bei denen Aerosole entstehen können) und Schutzbrille. Wichtig ist die korrekte Verwendung der persönlichen Schutzausrüstung, dies beinhaltet das kontrollierte Anlegen (insbesondere Dichtsitz der Maske) und das korrekte Ablegen (mit mehrfachen Händedesinfektionen), die Mitarbeiter sollten diesbezüglich geschult sein.

Konkrete Empfehlungen zu den notwendigen Hygienemaßnahmen (räumliche Unterbringung, Personenschutzmaßnahmen, Desinfektion, Reinigung, Abfallentsorgung, Krankentransport und Besucherregelungen) finden sich auf der Homepage des RKI (62). 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 (63):

1) Patienten mit schwerem COVID-19-Verlauf (mit Sauerstoffbedürftigkeit)

- Mindestens 48 Stunden Symptombefreiheit (bzw. nachhaltige Besserung der akuten COVID-19-Symptomatik gemäß ärztlicher Beurteilung)

PLUS

- Frühestens 10 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

- Frühestens 10 Tage nach Symptombeginn

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

- Frühestens 10 Tage nach Erstdiagnose des Erregers

Immunsupprimierte Patienten: Eine zeitlich verlängerte Ausscheidung von vermehrungsfähigem Virus kann bestehen bei Patienten mit angeborenen oder erworbenen Immundefekten oder unter immunsupprimierender Therapie. Hier muss eine Einzelfallbeurteilung erfolgen, ggf. mit Hilfe einer Virusanzucht. Weiterhin können schwere Krankheitsverläufe mit einer länger andauernden Virusausscheidung einhergehen.

Aufgrund neuer Erkenntnisse kann es zu Veränderungen dieser Empfehlungen kommen, daher sollte immer auf der Seite des RKI die aktuelle gültige Version eingesehen werden.

5. Maßnahmen bei akuter hypoxämischer respiratorischer Insuffizienz

5.1. Sauerstoffgabe, High-Flow-Sauerstofftherapie, nichtinvasive Beatmung

EMPFEHLUNG 12 (EK, bestätigt 02/2021):

Ziel bei akuter hypoxämischer respiratorischer Insuffizienz bei COVID-19 ist es, eine adäquate Oxygenierung sicherzustellen. Es sollte eine $SpO_2 \geq 90\%$ (bei COPD-Patienten $> 88\%$) bzw. ein $PaO_2 > 55$ mmHg erreicht werden (64, 65). ↑

EMPFEHLUNG 13 (EK, bestätigt und ergänzt 02/2021):

Wir schlagen vor, bei Patienten mit COVID-19 und hypoxämischer respiratorischer Insuffizienz ($PaO_2/FiO_2 = 100-300$ mmHg) unter kontinuierlichem Monitoring und ständiger Intubationsbereitschaft einen Therapieversuch mit High-Flow-Sauerstofftherapie (HFNC) oder CPAP/nichtinvasiver Beatmung durchzuführen (66). ↑

Therapeutisch stehen bei Vorliegen einer Hypoxämie bzw. einer respiratorischen Insuffizienz zunächst die Gabe von Sauerstoff über Nasensonde, Venturi-Maske, und High-Flow-Sauerstofftherapie (HFNC) im Vordergrund (Abbildung 1) (64, 66, 67). 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 (68). Bei progredienter Verschlechterung des Gasaustausches und vermehrtem Sauerstoffbedarf ist die

Indikation zur CPAP-Therapie oder nichtinvasiven Beatmung (NIV) bzw. invasiven Beatmung zu überprüfen (69, 70). 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. Grundsätzlich sollte bei Patienten mit akuter respiratorischer Insuffizienz ein restriktives Flüssigkeitsregime angewendet werden (66).

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 (71-73). Oftmals fand sich darunter eine Verbesserung der Oxygenierung, andererseits wurden auch Intubationsverzögerungen beschrieben. Eine Empfehlung dazu kann momentan aufgrund möglicher Komplikationen (Aspiration) und fehlender randomisierter Studien nicht abgegeben werden (64).

Empfehlung 14	Evidenzbasierte Empfehlung, bestätigt 02/2021
Empfehlungsgrad: B ↑	Wir schlagen vor, bei Patienten mit COVID-19 und einer schwereren Hypoxämie ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150 \text{ mmHg}$) und Atemfrequenzen $> 30/\text{min}$ die Intubation und invasive Beatmung zu erwägen, bei einem $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ von $< 100 \text{ mmHg}$ sollten im Regelfall eine Intubation und invasive Beatmung erfolgen.
<u>Qualität der Evidenz:</u> Letalität: sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖	<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> Schünemann HJ et al. Ventilation Techniques and Risk for Transmission of Coronavirus Disease, Including COVID-19: A Living Systematic Review of Multiple Streams of Evidence. Ann Intern Med. 2020;173(3):204-216. Thomas R et al. Update Alert 2: Ventilation Techniques and Risk for Transmission of Coronavirus Disease, Including COVID-19. Ann Intern Med. 2020 Dec 1;173(11):W152-W153 <u>weitere berücksichtigte Evidenz:</u> siehe Hintergrundtext:

	Starker Konsens (Abstimmungsergebnis: 14 ja, eine Enthaltung)

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 ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 = 201\text{-}300 \text{ mmHg}$) ein Therapieversuch mit NIV erwogen werden kann (70). Die Empfehlung zur Intubation beruht in erster Linie auf der S3-Leitlinienempfehlung zur invasiven Beatmung (66), Patienten mit schwerem ARDS ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100 \text{ mmHg}$) primär invasiv zu beatmen. Es zeigt sich bei COVID-19 im Hinblick auf die in praxi erfolgten therapeutischen Entscheidungen eine extreme Heterogenität, sowohl was HFNC, CPAP oder NIV mit nachfolgender Indikation zur Intubation betrifft, als auch die durch diese Maßnahmen erzielten Ergebnisse. Die bisher publizierten Studien müssen dabei auch immer im Zusammenhang mit begrenzten Therapieressourcen und primär festgelegten Therapiebegrenzungen interpretiert werden. Daten aus RCTs zu Vorteilen bzw. Risiken einer invasiven Beatmung vs. einer möglichst ausgedehnten NIV-Therapie bei COVID-19 Patienten fehlen bisher. Bisher publizierte kleinere Kohortenstudien wiesen in Bezug auf die berichteten Endpunkte ein hohes Risiko für Bias auf. Außerdem muss die Evidenz als indirekt bewertet werden, weil keine RCTs mit definierter Interventions- und Kontrollgruppe eingeschlossen werden konnten, sondern bei klinischer Verschlechterung von einem hohen Cross-over vom NIV- in den IMV-Arm ausgegangen werden muss. Aus der systematischen Recherche wurden für diese Leitlinie retrospektive Studien aus dem Review von Schünemann et al., sowie den nachfolgenden Updates einbezogen, deren Aussagesicherheit zum Vergleich NIV - Invasive Beatmung sehr schwach ist (74, 75). Zusätzlich haben die Autoren neuere und größere Fallserien berücksichtigt (76-85) die allerdings die Aussagesicherheit der Evidenz nicht ändern, jedoch die Vergrößerung des Erfahrungswissens deutlich machen.

Das Therapieversagen unter nicht-invasiver Behandlungsstrategie bei COVID-19 schwankt erheblich. Für HFNC werden Versagerquoten von 32,2 % (76) und 35,6 % (86) berichtet. Für CPAP/NIV liegen sie zwischen 27,9 % (77) und 61,5 % (78); speziell für die CPAP-Therapie mit Helm werden 44,6 % berichtet (79). Die Letalitätsraten unter HFNC werden mit etwa 15 % angegeben (76, 87), wobei hierbei der Stellenwert von HFNC im Rahmen der Therapiealgorithmen und das oft retrospektive Studiendesign zu berücksichtigen ist (86, 88). 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 (9, 80). Auch hohe Tidalvolumina ($> 9,5 \text{ ml/kg KG}$) in den ersten vier Behandlungsstunden sind prädiktiv für ein

NIV-Versagen (87). Einflussfaktoren für ein schlechteres Outcome sind zusätzlich Alter, BMI, Niereninsuffizienz, Hypertonus, eine hämodynamische Instabilität und ein erhöhter APACHE-II-Score, sowie eine verlängerte Zeitspanne von nicht-invasiven Verfahren bis zur Intubation.

Begründung des Empfehlungsgrades

Exemplarisch wichtigster Vorteil der NIV 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 NIV-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 (89). 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 (80, 81, 90). 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. Wie die mitunter deutlich unter einem $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ von 150 mmHg und z.T. sogar unter 100 mmHg liegenden Werte zeigen, bei denen nicht-invasive Verfahren noch fortgesetzt wurden und/oder erst Intubationen erfolgten (76, 80, 81, 90), kann ein $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ -Schwellenwert, bei dem intubiert werden sollte, nur einen Richtwert darstellen. Er kann lediglich dazu dienen, bei Vorliegen eines derartigen Index engmaschig die Dynamik des Krankheitsverlaufs und insbesondere die klinischen Stabilitätskriterien im Blick zu behalten und diese neben Komorbiditäten bei der Entscheidungsfindung zu berücksichtigen. In zwei aktuellen Studien war eine Leitlinien- und Evidenz-basierte Vorgehensweise vorteilhaft mit dem Patientenoutcome (geringere Intubationsraten, Ventilator-freie Tage und höheres Überleben) assoziiert (82, 83). Dies beinhaltete eine an die Krankheitsschwere (V.a. Schwere der Gasaustauschstörung) angepasste, stufenweise Therapie mit HFNC, NIV und invasiver Beatmung von COVID-Patienten mit respiratorischer Insuffizienz. Aus Behandler-sicht sind unter COVID-Bedingungen NIV und invasive Beatmung mit erheblichem Aufwand verbunden. Erhöhte Arbeitsbelastung und Mangel an adäquat – insbesondere auch bezüglich NIV – ausgebildetem Personal wie auch Equipment können ein limitierender Faktor bei der jeweiligen Anwendung von Ventilationsverfahren sein (91).

Zusammenfassend ist eine frühe Intubation, allein aus Angst des medizinischen Personals vor einer Ansteckung mit SARS-CoV-2, nicht indiziert. Andererseits ist eine Therapie mit HFNC/NIV bei schwerer, progredienter Oxygenierungsstörung mit einem hohen Atemstress,

nicht zu empfehlen. Die nicht-invasive Behandlungsstrategie stellt zwar eine erste Behandlungsoption dar. Es muss jedoch davon ausgegangen werden, dass auch bei COVID-19 eine kritische Verzögerung der Intubation bei Nichtansprechen oder Versagen einer High-flow/CPAP/NIV-Therapie die Prognose verschlechtert (66). Deshalb sollte eine notfallmäßige Intubation auch aufgrund des dann erhöhten Übertragungsrisikos unbedingt vermieden werden. In die Entscheidung zur Intubation müssen neben einer kritischen Störung der Oxygenierung und dem respiratorischen Stress (Atemarbeit) auch weitere klinische Faktoren einfließen. Dies betrifft insbesondere neben dem Alter auch Komorbiditäten und begleitende bzw. sich entwickelnde Organfunktionsstörungen, wie in einer aktuellen Studie von Liu et al. (92) bestätigt werden konnte. Auf Grundlage der vorliegenden Studien und in Anlehnung an die Empfehlung der S3-Leitlinien Nicht-invasive Beatmung (70) und Invasive Beatmung (66) wurde die obige Empfehlung formuliert.

5.1.1. Aerosolbildung

Sowohl bei Anwendung der High-Flow-Sauerstofftherapie als auch der NIV besteht – in Abhängigkeit von den applizierten Beatmungsdrücken bzw. zunehmenden Flow-Werten – eine vermehrte Aerosolbildung, die bei COVID-19-Infektion ein potenzielles Risiko für eine Viruskontamination darstellt (93, 94). In einer italienischen retrospektiven Untersuchung von 670 COVID-19 Patienten, die entweder mit HFNC, CPAP oder NIV behandelt wurden, betrug die Infektionsrate beim medizinischen Personal 11,4 % (88).

Jede Ausatmung erzeugt Aerosole, die abgegebene Menge korreliert dabei mit der Atemzugtiefe (95). Eine vermehrte Abgabe infektiöser Partikel konnte bisher nur bei Patienten unter NIV mit Leckagesystem und erhöhter Sekretlast nachgewiesen werden (96). Studien zur Charakterisierung der Expirationswolke unter NIV und HFNC zeigen keine vermehrten Luftströme jenseits von einem Meter Abstand zum Gesicht des Patienten (97-99).

Absolut notwendig ist allerdings, wie bei allen patientennahen Arbeiten, die korrekte Verwendung der persönlichen Schutzausrüstung beim Personal (insbesondere korrekter Dichtsitz der FFP2-Maske) (59). Ein adäquater Sitz der nasalen High-Flow-Brille bzw. der NIV-Maske beim Patienten ist wichtig, um die Aerosolbildung zu reduzieren (97). Bei der High-Flow-Sauerstofftherapie sollten die Patienten einen Mund-Nasen-Schutz über der Kanüle tragen (100). In Simulationsmodellen reduziert das die Expirationswolke (101), ohne dass hierdurch die Effektivität der High-Flow-Sauerstofftherapie kompromittiert wird (102). 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 (67). Hierdurch ist tendenziell die Aerosolabgabe verglichen mit der Spontanatmung sogar zu reduzieren (96).

5.2. Prozeduren an den Atemwegen

Prozeduren an den Atemwegen (Intubation, Bronchoskopie, offenes Absaugen, manuelle Beatmung, Tracheotomie) sind aufgrund der Aerosolbildung zum Schutz des medizinischen Personals nur bei eindeutiger Indikation mit entsprechenden Schutzmaßnahmen (inkl. Schutzkittel, Einweghandschuhen, FFP2/FFP3-Maske und Schutzbrille) durchzuführen (Tabelle 1). Ergänzt werden kann dies mit einem Schutzvisier (103-105).

5.3. Intubation

EMPFEHLUNG 15 (EK, bestätigt 02/2021):

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 02/2021):

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

Endotracheale Intubationen sind bei Patienten mit V. a. bzw. nachgewiesener SARS-CoV-2-Infektion Hochrisiko-Interventionen (106). Diese Interventionen erfordern spezielle, kommunizierte und eingeübte Protokolle bezüglich Vorbereitung, Durchführung und Hygiene (107, 108). So weit wie möglich, soll die Intubation daher geplant und damit elektiv durchgeführt werden. Die Anzahl der im Raum befindlichen Personen ist auf das notwendige medizinische Personal zu begrenzen. Der Einsatz einer transparenten Schutzfolie oder einer „Intubationsbox“ zur Abdeckung des Patienten werden in der Routineanwendung zunehmend ablehnender diskutiert und scheinen wenige Vorteile zu bieten (109). Unumstritten scheint der Schutz des Intubierenden gegenüber einer primären Tröpfchen- und Aerosolexposition. Die

emittierten Aerosole verteilen sich jedoch weiter im Raum und können bei Entfernung der Schutzvorrichtungen sowie bei etwa notwendiger umfangreicher Manipulation (schwieriger Atemweg), Stress und mangelnder Übung, unkontrolliert in die Umgebung entweichen (110, 111). Sie ersetzen keinesfalls die adäquate Verwendung der persönlichen Schutzausrüstung und sollten, wenn überhaupt, nur additiv verwendet werden (112).

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 (113), 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 (114). 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 (115). 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-Filterssystemen 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 (116). 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.

5.4. Extubation

Idealerweise wird der Patient unter Vermeidung von Husten, Pressen und Blähmanövern extubiert. Die Verwendung eines geschlossenen Absaugsystems zur endotrachealen Absaugung unmittelbar vor der Extubation ist möglich. Zur Extubation verbleibt der HME-Filter auf dem Tubus und wird dann gemeinsam mit diesem entsorgt. Idealerweise gelingt nach der Extubation die Oxygenierung über Sauerstoffgesichtsmaske (Reservoir) (115, 117).

5.5. Invasive Beatmung und adjuvante Maßnahmen

EMPFEHLUNG 16 (EK, bestätigt 02/2021):

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

In verschiedenen Leitartikeln und kleineren Fallserien wurde zu Beginn der COVID-19 Pandemie vermutet, dass das COVID-19 ARDS atypisch ist, da es sich, zumindest in einem Teil der Fälle, in der Frühphase durch eine höhere Compliance, reduzierte Rekrutierbarkeit sowie eine hohe Shunt-Fraktion vom „klassischen ARDS“ unterschied (16, 118). 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 (119-121). 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 (64, 66). Dies beinhaltet die Empfehlungen zum Tidalvolumen (≤ 6 ml/kg ideales Körpergewicht) und dem endinspiratorischen Atemwegsdruck (PEI) ≤ 30 cm H₂O).

EMPFEHLUNG 17 (EK, bestätigt 02/2021):

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

Hinsichtlich der Einstellung des positiven end-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 (66, 90).

Bei ARDS und einem PaO₂/FiO₂ < 150 mmHg soll konsequent eine Bauchlagerung durchgeführt werden, das Bauchlagerungsintervall beträgt dabei mind. 16 Stunden (66). 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. Laut aktuellen Registerdaten der „Extracorporeal Life Support Organization“ (ELSO) lag die Sterblichkeit von 1035 mit veno-venöser ECMO behandelten COVID-19 Patienten nach 90 Tagen bei 37,4 % (122).

Das Management von Analgesie und Sedierung bei intensivmedizinisch behandelten Patienten sollte zielgerichtet erfolgen und an Hand validierter Messinstrumente überwacht werden (123). Das Sedierungsziel umfasst allenfalls eine leichte Sedierung, insbesondere mit Hinblick auf die Nebenwirkungen der Sedativa wie: Delir, Depression der Atmung, Hypotension und Immunsuppression. Tiefe Sedierung und Übersedierung sind auch bei COVID-19 Erkrankten ein Risikofaktor für ein schlechteres Outcome.

5.6. Tracheotomie

Im Rahmen einer invasiven Beatmung kann die Tracheotomie das Weaning vom Respirator beschleunigen und somit Intensivkapazitäten schaffen (124, 125). 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 (126). 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 (106). Die Entscheidung zur Tracheotomie bleibt trotz Vorliegen einiger Empfehlungen z.B. bei Traumapatienten eine Einzelfallentscheidung (127, 128) und sollte nach den Kriterien der Leitlinie „Invasive Beatmung“ durchgeführt werden (66). 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 (129). 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 (125). 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 (130). Für ein chirurgisches Verfahren sprechen ein gesicherter Atemweg auch bei akzidenteller Dislokation der Kanüle während Bauchlagerungen, der mögliche Verzicht auf eine Bronchoskopie mit zusätzlicher Aerosolbildung sowie das häufige Vorhandensein von Adipositas bei Covid-19 Patienten als relative Kontraindikation für ein dilatatives Verfahren. Analog zur Intubation sollte die Anzahl des vorhandenen Personals auf das Notwendigste beschränkt werden und erfahrenes Personal den Eingriff durchführen. Risikofaktoren seitens des Patienten, sowie seitens des Personals, sollten in jedem Fall bedacht werden und die lokalen Gegebenheiten und Expertisen mit in die Entscheidung zur Tracheotomie und dem jeweiligen Verfahren einfließen.

Es existieren zwar keine COVID-19 spezifischen Weaning-Konzepte, prinzipiell sollten aber auch nach Tracheotomie bei COVID-19 die strukturellen, personellen und apparativen Vorgaben entsprechend der Leitlinie „Prolongiertes Weaning“ inklusive infektiologischer und hygienischer Aspekte bei COVID-19 Anwendung finden (131). 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 (132).

6. Kreislaufstillstand und kardiopulmonale Reanimation

Ein Kreislaufstillstand ist eine nicht seltene Komplikation bei hospitalisierten Patienten mit COVID-19. Der initiale Rhythmus ist dabei meist eine elektromechanische Dissoziation oder eine Asystolie, die Überlebenschancen sind entsprechend niedrig (133-135). Da wahrscheinlich sowohl Thoraxkompressionen als auch das Atemwegsmanagement Aerosole freisetzen können, ist eine entsprechende persönliche Schutzausrüstung bei kardiopulmonaler Reanimation unabdingbar (136). 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 (136). 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 (136). 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 (136). 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 (137).

7. Thromboembolieprophylaxe /Antikoagulation

7.1. Standarddosierte Thromboembolieprophylaxe

EMPFEHLUNG 18 (EK, bestätigt 02/2021):

Hospitalisierte Patienten mit COVID-19 sollen in Abwesenheit von Kontraindikationen eine standardmäßige medikamentöse Thromboembolieprophylaxe mit niedermolekularem Heparin erhalten. Alternativ kann Fondaparinux zur Anwendung kommen. ↑↑ (138)

Thromboembolische Ereignisse sind eine häufige Komplikation bei COVID-19 und betreffen vorwiegend das venöse, jedoch auch das arterielle Gefäßsystem (139, 140). Alle stationär behandelten Patienten sollen daher zur Prophylaxe einer venösen Thromboembolie (VTE) niedermolekulares Heparin (NMH) in einer für den Hochrisikobereich zugelassenen Dosierung erhalten. 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 (138). 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 prophylaktische Antikoagulation mit NMH (oder alternativ mit Fondaparinux) hochwirksam das VTE-Risiko, ohne das Risiko für schwere Blutungen signifikant zu erhöhen.

7.2. Intensivierte Thromboembolieprophylaxe

EMPFEHLUNG 19 (EK, bestätigt 02/2021):

Bei hospitalisierten Patienten mit COVID-19 und zusätzlichen Risikofaktoren für eine venöse Thromboembolie (VTE) kann bei niedrigem Blutungsrisiko eine intensivierete Thromboembolieprophylaxe* erfolgen. Zusätzliche VTE-Risikofaktoren sind z.B. Adipositas (BMI > 35 kg/m²), stattgehabte VTE, bekannte Thrombophilie, intensivmedizinische Behandlung sowie stark erhöhte D-Dimere (> 2–3 mg/l). ↔ (141)

Die intensivierete Thromboembolieprophylaxe* kann z.B. mit der halbtherapeutischen Dosis eines niedermolekularen Heparins erfolgen.

Beobachtungsstudien legen nahe, dass insbesondere bei Intensivpatienten mit COVID-19 standarddosiertes NMH zur VTE-Prophylaxe nicht ausreichend wirksam ist. Aus diesem Grund kann unter Berücksichtigung von Blutungsrisiko und Nierenfunktion im Einzelfall eine intensivierete Antikoagulation, z.B. mit einer intermediären, halbtherapeutischen NMH-Dosis, erwogen werden. Risikofaktoren für eine Blutung sind z.B. schwere Leber- oder Nierenfunktionseinschränkung, Thrombozytopenie, stattgehabte Blutung, Therapie mit einem Thrombozytenaggregationshemmer oder ein kurz zurückliegender operativer Eingriff. In einer systematischen Meta-Analyse von vorwiegend retrospektiven Beobachtungsstudien war die VTE-Rate unter intermediär dosierter Prophylaxe numerisch, nicht jedoch statistisch signifikant niedriger als unter standarddosierter Prophylaxe (141). Für unfraktioniertes Heparin (UFH) ist die halbtherapeutische Antikoagulation nicht einheitlich definiert; als Orientierung können eine Dosis von 250 IE/kg über 24 Stunden und/oder eine 1,5-fache Verlängerung des aPTT-Ausgangswertes dienen.

Für eine intensivierete VTE-Prophylaxe mit NMH oder UFH bei hospitalisierten Patienten mit COVID-19 existieren bisher keine spezifischen, prospektiv randomisierten Studiendaten. Die empirische Empfehlung basiert daher allein auf Expertenmeinungen und vorwiegend retrospektiven Beobachtungsstudien.

Auch wenn das Blutungsrisiko unter einer intermediären, halbtherapeutischen NMH- oder UFH-Dosis sehr wahrscheinlich niedriger ist als unter einer therapeutisch dosierten Antikoagulation, bleibt der Nettonutzen einer intensivierten VTE-Prophylaxe bei hospitalisierten COVID-19 Patienten unklar.

7.3. Therapeutische Antikoagulation

In Abwesenheit einer gesicherten VTE oder ECMO-Therapie kann eine therapeutisch dosierte Antikoagulation aktuell nicht routinemäßig empfohlen werden. Diese erscheint jedoch im Einzelfall vertretbar, wenn z.B. bei akuter Rechtsherzbelastung, unerklärter Verschlechterung des Gasaustausches und/oder rasch ansteigenden D-Dimeren eine zeitnahe bildgebende Diagnostik zur Abklärung einer Lungenarterienembolie nicht zur Verfügung steht. Da die Ausbildung von Mikrothromben in der pulmonalen Endstrombahn als charakteristischer Befund des COVID-19-assoziierten ARDS angesehen werden kann (21), wurde der Nutzen einer therapeutisch dosierten Antikoagulation mit dem Ziel, über eine Prävention von orthotopen Mikrothromben die Gesamtletalität und Notwendigkeit organunterstützender Maßnahmen (z.B. mechanische Beatmung) zu reduzieren, in retrospektiven und prospektiven Studien untersucht (142-145). Eine geplante Interimsanalyse der kollaborierenden prospektiven Studienplattformen ATTACC, ACTIV-4a und REMAP-CAP hat für kritisch kranke Patienten auf der Intensivstation Hinweise für eine schädliche Wirkung der therapeutischen, im Vergleich zur prophylaktischen Antikoagulation, ergeben (145). Dagegen scheinen Patienten mit moderatem Krankheitsverlauf, die auf einer Normalstation behandelt werden, von der therapeutisch dosierten Antikoagulation zu profitieren. Allerdings müssen die finalen Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten abgewartet werden, um für hospitalisierte Patienten mit COVID-19 eine klare Therapieempfehlung für oder gegen eine routinemäßige therapeutische Antikoagulation ableiten zu können. Die einzige bisher im Volltext publizierte Studie an 20 mechanisch beatmeten Intensivpatienten erlaubt bezüglich relevanter klinischer Endpunkte keine validen Rückschlüsse (siehe Evidenzbericht (144)).

Besteht eine Indikation zur therapeutischen Antikoagulation, ist bei deutlich eingeschränkter Nierenfunktion (eGFR < 30 ml/min) UFH gegenüber NMH zu bevorzugen. Im Falle eines Nichtansprechens der aPTT 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 (146, 147). Wegen des potenziell hohen Blutungsrisikos unter Argatroban sind eine kritische Indikationsstellung, eine adäquate Dosisanpassung bei kritisch kranken Patienten und ein sorgfältiges Monitoring zwingend erforderlich.

7.4. 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) (148) und pulmonale intravaskuläre Koagulopathie (PIC) (149) eingeführt. Bei COVID-19 Patienten mit komplexer Koagulopathie ist ein Monitoring relevanter Laborparameter (Thrombozytenzahl, Quick/INR, Fibrinogen, D-Dimere, Antithrombin) sinnvoll.

8. Therapie

8.1. Antiinfektive Therapie und allgemeine Therapieprinzipien

Bei Verdacht auf eine bakteriell bedingte ambulant erworbene Pneumonie, nosokomiale Pneumonie oder bakterielle Ko-Infektion mit extrapulmonalem Fokus soll eine leitliniengerechte Diagnostik und Einleitung einer empirischen Antibiotikatherapie frühzeitig initiiert werden (150-152). 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 (150). Neben den entsprechenden klinischen Zeichen kann ein erhöhter PCT-Wert auf eine bakterielle Superinfektion hinweisend sein (51). Das CRP hingegen eignet sich bei COVID-19 nicht gut zur Einschätzung einer bakteriellen Superinfektion, wohl aber zur Schwere des Verlaufs (153). Die Antibiotikatherapie soll wieder beendet werden, wenn sich der Verdacht auf eine bakterielle Ko-Infektion nicht bestätigt, beispielsweise bei fehlendem Erregernachweis, fehlendem laborchemischem Hinweis oder regredientem Fieber. Wenn der Verdacht auf eine bakterielle Infektion sich bestätigt, soll die Antibiotikatherapie spätestens nach 48-72h 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 schon gesicherter Infektion mit SARS-CoV-2 wird nicht empfohlen, da bakterielle Ko-Infektionen selten sind (22).

Das Auftreten einer COVID-19-assoziierten invasiven pulmonalen Aspergillose (CAPA) wird in Fallserien und Beobachtungsstudien mit sehr unterschiedlicher Prävalenz berichtet. Die tatsächliche Prävalenz ist aufgrund von uneinheitlichen Definitionen und diagnostischen Kriterien noch nicht klar. Bei kritisch kranken COVID-19 Patienten mit fortgeschrittener COVID-19-Erkrankung und mit klinischer Verschlechterung sollte eine CAPA in Betracht gezogen werden (154). 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.

8.2. Spezifische medikamentöse Therapie

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

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

8.2.1 Kortikosteroide

Empfehlung 20	Evidenzbasierte Empfehlung, bestätigt 02/2021
Empfehlungsgrad: A ↑↑	Bei Patienten mit schwerer (SpO₂ < 90 %, Atemfrequenz > 30/min) oder kritischer (ARDS, Sepsis, Beatmung, Vasopressorengabe) COVID-19-Erkrankung soll eine Therapie mit Dexamethason erfolgen.
<u>Qualität der Evidenz:</u> 28 Tage Letalität: moderat ⊕⊕⊕⊖ Unerwünschte Ereignisse: niedrig ⊕⊕⊖⊖	<u>Literatur:</u> Horby P. et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 - Preliminary Report. The New England journal of medicine. 2020. doi:10.1056/NEJMoa2021436 Tomazini BM. Et al. Effect of Dexamethasone on Days Alive and Ventilator-Free in Patients With Moderate or Severe Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19: The CoDEX Randomized Clinical Trial. Jama. 2020. doi:10.1001/jama.2020.17021 Edalatifard M. et al. Intravenous methylprednisolone pulse as a treatment for hospitalised severe COVID-19 patients: results from a randomised controlled clinical trial. The European respiratory journal. 2020;56(6). doi:10.1183/13993003.02808-2020 Dequin PF. et al. Effect of Hydrocortisone on 21-Day Mortality or Respiratory Support Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Randomized Clinical Trial. Jama. 2020. doi:10.1001/jama.2020.16761 Jeronimo CMP. et al. Methylprednisolone as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With COVID-19 (Metcovid): A Randomised, Double-Blind, Phase IIb, Placebo-Controlled Trial. Clinical infectious diseases :

	an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2020. doi:10.1093/cid/ciaa1177
	Angus DC et al. Effect of Hydrocortisone on Mortality and Organ Support in Patients With Severe COVID-19: The REMAP-CAP COVID-19 Corticosteroid Domain Randomized Clinical Trial. <i>Jama</i> . 2020;324(13):1317-29. doi:10.1001/jama.2020.17022
	Starker Konsens (Abstimmungsergebnis: 14 ja, eine Enthaltung)

Darlegung der Evidenzgrundlage

Die Evidenzgrundlage umfasst sechs RCTs mit insgesamt 7595 Patienten (155-160). Für den am stärksten gewichteten Endpunkt, einer Verminderung der Sterblichkeit bis zum Tag 28, weist die Meta-Analyse basierend auf fünf RCTs mit insgesamt 7527 hospitalisierten Patienten mit COVID-19 (WHO Skala 4-9) eine Verminderung der Sterblichkeit bis zum Tag 28 mit einer absoluten Risikoreduktion von 2,8 % bei stationären Patienten nach, die mit Kortikosteroiden behandelt wurden (moderate Qualität der Evidenz). Es zeigt sich eine generelle Tendenz zu einer Zunahme des Effekts bei höherer Krankheitsschwere. Die eindeutigste Evidenz liegt für den Wirkstoff Dexamethason mit 6 mg Tagesdosis vor. In der größten publizierten RCT zu Dexamethason wurde bei invasiv beatmeten Patienten (WHO Skala 7-9; (161)) eine absolute Sterblichkeitsreduktion von 12 %, für Patienten mit Sauerstoffbedarf (WHO Skala 5-6) von 3% erzielt (155). Bei Patienten ohne notwendige Sauerstofftherapie (WHO Skala 4) zeigte sich hingegen keine Evidenz für einen Unterschied. Aus der Meta-Analyse ergibt sich für diese Patientengruppe sogar eine numerisch höhere 28-Tage-Sterblichkeit (statistisch signifikanter Subgruppenunterschied, siehe Evidenzreport). In der zweiten RCT zu Dexamethason (CODEX-Studie)(156) wurde für invasiv beatmete Patienten keine signifikante Reduktion der 28-Tage-Sterblichkeit nachgewiesen (dort nur als sekundäre Endpunkt-Analyse berichtet), aber der Nachweis eines günstigen Effekts auf die Anzahl beatmungsfreier Tage (Primärer Endpunkt der CODEX-Studie). Die Sicherheit und Verträglichkeit von Kortikosteroiden bei hospitalisierten Patienten mit COVID-19 ist allgemein sehr gut (niedrige Qualität der Evidenz). Eine erhöhte Anfälligkeit für zusätzliche Infektionen kann aus den derzeit vorliegenden Daten nicht abgeleitet werden.

Begründung des Empfehlungsgrades

In Anbetracht der positiven Effekte auf die Sterblichkeit bei Patienten mit Sauerstoffbedarf oder invasiver Beatmung, sowie der guten Verträglichkeit und breiten Verfügbarkeit von Dexamethason spricht die Leitliniengruppe eine starke Empfehlung für die Verwendung in diesen Patientengruppen aus. Die Dosis beträgt 6 mg Dexamethason p. o./i. v. täglich für 10

Tage. In begründeten Fällen kann alternativ auch ein anderes systemisches Glukokortikoid (z. B. Hydrocortison 50 mg i. v. alle 8h) verwendet werden.

8.3.2 Remdesivir

Empfehlung 21	Evidenzbasiertes Statement, geändert 02/2021
Bei hospitalisierten, nicht beatmeten Patienten mit COVID-19 Pneumonie und Sauerstoffbedarf, kann weder eine Empfehlung für noch gegen eine Therapie mit Remdesivir abgegeben werden.	
<u>Qualität der Evidenz:</u> 28 Tage Letalität: moderat ⊕⊕⊕⊖ Sauerstoffbedarf: moderat ⊕⊕⊕⊖ Unerwünschte Ereignisse: niedrig ⊕⊕⊖⊖	<u>Literatur:</u> Beigel JH. Et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. The New England journal of medicine. 2020. doi:10.1056/NEJMoa2007764 Pan H. et al. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 - Interim WHO Solidarity Trial Results. The New England journal of medicine. 2020. doi:10.1056/NEJMoa2023184 Spinner CD et al. Effect of Remdesivir vs Standard Care on Clinical Status at 11 Days in Patients With Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. Jama. 2020;324(11):1048-57. doi:10.1001/jama.2020.16349 Wang Y et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. Lancet (London, England). 2020;395(10236):1569-78. doi:10.1016/s0140-6736(20)31022-9
Konsens (Abstimmungsergebnis: 12 ja, 2 nein, 1 Enthaltung)	

Darlegung der Evidenzgrundlage

Es wurden insgesamt vier RCTs in die Evidenzbewertung einbezogen (162-165). In einer randomisierten Doppelblindstudie mit 1062 hospitalisierten Patienten (ACTT-1) verringerte eine 10-tägige Behandlung mit Remdesivir die Zeit bis zur Genesung von median 15 auf 10 Tage gegenüber Placebo [Risiko-Verhältnis für Genesung, 1.29; 95 % KI, 1.12 - 1.49; P<0.001]. Es bestand eine numerische Reduktion der Gesamtletalität an Tag 29 (11.4 % vs. 15.22 %, Hazard Ratio 0.73; 95 % CI, 0.52 - 1.03) (162). Im Vergleich der Wirksamkeit einer 5 vs. 10-tägigen Therapie mit Remdesivir konnte bei Patienten mit schwerem Verlauf kein Vorteil einer 10-tägigen Behandlung festgestellt werden (166). In einer kleineren RCT mit 237 Patienten konnte kein Effekt von Remdesivir auf die Zeit bis zur klinischen Besserung

nachgewiesen werden (165), die Ergebnisse einer weiteren Studie waren inkonklusiv (164). In der WHO SOLIDARITY-Studie erhielten 2750 Patienten Remdesivir: Es fand sich kein Vorteil hinsichtlich der Endpunkte Sterblichkeit, Initiierung einer Beatmung und Dauer der Hospitalisierung (163). In der Meta-Analyse basierend auf 7142 Patienten ergibt sich im Vergleich zur Standardtherapie kein signifikanter Vorteil in Hinblick auf die 28-Tage-Letalität (moderate Qualität der Evidenz) oder hinsichtlich weiterer prädefiniertes klinischer Endpunkte (sehr niedrige bis moderate Qualität der Evidenz, siehe Evidenzreport). Eine Subgruppenanalyse war durch die Heterogenität der Studien erschwert, sodass keine klare Aussage zu möglichen Effekten auf einzelne Patientenpopulationen möglich ist. Die Verträglichkeit von Remdesivir ist gut, wobei sich weniger SAE unter Remdesivir im Vergleich zu Placebo zeigten ((Relatives Risiko 0.75; CI 95% 0.63 - 0.90), (niedrige Qualität der Evidenz)).

Begründung des Empfehlungsgrades

Aufgrund des unsicheren Nutzens einer Therapie mit Remdesivir bei hospitalisierten, nicht-beatmeten Patienten, bei zugleich relevanten Therapiekosten, kann keine Empfehlung für den Einsatz ausgesprochen werden. Ein Einsatz bei beatmeten Patienten ist aufgrund fehlenden klinischen Nutzens nicht sinnvoll. Die Leitliniengruppe berücksichtigt die Möglichkeit eines potentiellen Nutzens für spezifische Subgruppen und/oder auf klinische Endpunkte, die in der Meta-Analyse keine Berücksichtigung gefunden haben, insbesondere die Dauer bis zur Genesung (primärer Endpunkt der ACTT-1 Studie). Vor dem Hintergrund der guten Verträglichkeit wird auf dieser Grundlage keine Empfehlung gegen die Verwendung von Remdesivir ausgesprochen. Sollte sich für eine Therapie mit Remdesivir entschieden werden, beträgt die Dosis 200 mg Remdesivir i. v. an Tag 1, ab Tag 2 100 mg für 5 Tage. Eine Verlängerung der Therapiedauer auf bis zu 10 Tage kann bei unzureichendem Effekt erwogen werden. Empfohlen wird eine tägliche Kontrolle der Leber- und Nierenfunktionsparameter, bei einer GFR < 30 ml/min soll keine Behandlung erfolgen. Bezüglich des optimalen Therapiezeitpunkts gibt es theoretische Überlegungen und Hinweise, dass ein möglichst frühzeitiger Einsatz im Krankheitsverlauf günstig ist (167).

8.3.3 Rekonvaleszentenplasma

Empfehlung 22	Evidenzbasierte Empfehlung, neu erstellt 02/2021
Empfehlungsgrad: A ↓↓	Rekonvaleszentenplasma soll bei hospitalisierten Patienten mit COVID-19 nicht eingesetzt werden. Zu spezifischen Subgruppen lässt sich auf Basis der derzeitigen Evidenz keine Empfehlung ableiten.
Qualität der Evidenz:	Literatur:

<p>28 Tage Letalität: moderat ⊕⊕⊕⊖</p> <p>Unerwünschte Ereignisse: niedrig ⊕⊕⊖⊖</p>	<p>Li L. 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. <i>Jama</i>. 2020. doi:10.1001/jama.2020.10044</p> <p>Agarwal A. et al. Convalescent plasma in the management of moderate covid-19 in adults in India: open label phase II multicentre randomised controlled trial (PLACID Trial). <i>BMJ (Clinical research ed.)</i>. 2020;371:m3939. doi:10.1136/bmj.m3939</p> <p>Simonovich VA. et al. A Randomized Trial of Convalescent Plasma in Covid-19 Severe Pneumonia. <i>The New England journal of medicine</i>. 2020. doi:10.1056/NEJMoa2031304</p> <p>Salman O. et al. Efficacy and safety of transfusing plasma from COVID-19 survivors to COVID-19 victims with severe illness. A double-blinded controlled preliminary study. <i>Egyptian Journal of Anaesthesia</i> 2020;36:1, 264-272, DOI: 10.1080/11101849.2020.1842087.</p>
<p>Starker Konsens (Abstimmungsergebnis: 14 ja, 1 Enthaltung)</p>	

Darlegung der Evidenzgrundlage

Als Evidenzgrundlage für die Empfehlung dienen vier randomisiert kontrollierte Studien mit insgesamt 931 Patienten (168-171). Auf Grundlage der Meta-Analyse kann kein Vorteil einer Therapie hinsichtlich 28-Tage-Letalität und des klinischen Zustandes festgestellt werden (moderate Qualität der Evidenz). Gleichzeitig zeigt sich ein Trend hin zu einem häufigeren Auftreten von unerwünschten Ereignissen und schweren unerwünschten Ereignissen (sehr niedrige bis niedrige Qualität der Evidenz). Weiterhin muss bei der Verabreichung von Plasmapräparaten das immanente Risiko von transfusionsbezogenen Ereignissen berücksichtigt werden.

Begründung des Empfehlungsgrades

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

8.3.4 Monoklonale Antikörper

Empfehlung 23	Evidenzbasierte Empfehlung, neu erstellt 02/2021
Empfehlungsgrad: B ↓	Der SARS-CoV-2 spezifische monoklonale Antikörper Bamlanivimab sollte bei erwachsenen Patienten mit einer in der PCR nachgewiesenen moderaten bis schweren SARS-CoV-2-Infektion (WHO Skala 4-6) im stationären Bereich nicht eingesetzt werden.
<u>Qualität der Evidenz:</u> Letalität: niedrig ⊕⊕⊖⊖ Unerwünschte Ereignisse: niedrig ⊕⊕⊖⊖	<u>Literatur:</u> Lundgren JD. Et al. A Neutralizing Monoclonal Antibody for Hospitalized Patients with Covid-19. The New England journal of medicine. 2020. doi:10.1056/NEJMoa2033130
	Starker Konsens (Abstimmungsergebnis: 14 ja, 1 Enthaltung)

Darlegung der Evidenzgrundlage

Die Evidenzgrundlage umfasst eine RCT mit 314 hospitalisierten Patienten. Ein klinischer Nutzen von Bamlanivimab bei hospitalisierten Patienten mit einer moderaten bis schweren SARS-CoV-2-Infektion (WHO Skala 4-6) konnte im Rahmen der ACTIV3-/TICO-Studie nicht gezeigt werden (niedrige bis moderate Qualität der Evidenz; (172)). In der Interventionsgruppe bestand ein numerisch häufigeres Auftreten von Dialysepflichtigkeit (13/1000 vs. 0/1000), Delir (26/1000 vs. 7/1000), sowie von Grad 3 - 4 Adverse Events (227/1000 vs. 179/1000), sodass potentiell schädliche Wirkungen zumindest nicht ausgeschlossen werden können (niedrige Qualität der Evidenz; siehe Evidenzreport).

Begründung des Empfehlungsgrades

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

Phase-II Studien zeigten, dass ambulante frühzeitige (≤ 7 Tage nach Symptombeginn) Gabe von Kombinationstherapien mit Bamlanivimab und Etesevimab, sowie Casirivimab und Imdevimab bei Patienten mit milder bis moderater COVID-19 Erkrankung (WHO Skala 1-3) und mindestens einem Risikofaktor für einen schweren Verlauf zu einer signifikanten Reduktion der Viruslast, sowie Reduktion der Hospitalisierungsrate bzw. weiterer Arztkontakte führen (173-175).

8.3.5 Tocilizumab (TCZ)

Empfehlung 24	Evidenzbasierte Empfehlung, neu erstellt 02/2021
Empfehlungsgrad: B ↓	Tocilizumab sollte bei hospitalisierten COVID-19 Patienten zur COVID-19-Behandlung nicht verabreicht werden.
<u>Qualität der Evidenz:</u> 28d Letalität: niedrig ⊕⊕⊖⊖ Klinische Verbesserung: moderat ⊕⊕⊕⊖ Schwere unerwünschte Ereignisse: moderat ⊕⊕⊕⊖ Unerwünschte Ereignisse: niedrig ⊕⊕⊖⊖	<u>Literatur:</u> Hermine O. et al. 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 Salama C. 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 Salvarani C. 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 Stone JH. et al. Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19. The New England journal of medicine. 2020. doi:10.1056/NEJMoa2028836 Veiga VC. 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
	Starker Konsens (Abstimmungsergebnis: 14 ja, 1 Enthaltung)

Darlegung der Evidenzgrundlage

Für die Bewertung von Tocilizumab wurden fünf RCTs mit insgesamt 1017 Patienten einbezogen (176-180). In der Meta-Analyse zeigt sich kein signifikanter Vorteil auf die durch die Leitliniengruppe als aus Patientensicht relevant eingeschätzte Endpunkte, insbesondere Letalität oder klinische Verbesserung (niedrige bis moderate Qualität der Evidenz). Dieses blieb auch unter Berücksichtigung der im Preprint befindlichen RCTs COVACTA (181) und REMAP-CAP (182) mit dann 2247 Fällen unverändert. Die Verträglichkeit von Tocilizumab war

in den Studien gut, es gab keine Hinweise auf mehr unerwünschte Ereignisse oder schwere unerwünschte Ereignisse (sehr niedrig bzw. niedrige Qualität der Evidenz). Im Preprint der REMAP-CAP Studie werden positive Effekte auf einen kombinierten klinischen Endpunkt (Krankenhausletalität und Tage ohne notwendige Unterstützung von Organfunktionen bis Tag 21) bei Patienten mit Notwendigkeit einer intensivmedizinischen Behandlung (WHO Skala 6-9) beschrieben, wenn diese innerhalb von 24 Stunden nach Beginn einer Organunterstützung mit dem IL-6 Antagonisten Tocilizumab (N = 353) oder Sarilumab (N = 48) behandelt wurden (182). Im nach der Konsensuskonferenz zur Empfehlungsabstimmung veröffentlichten Preprint der RECOVERY-Studie werden neben einer signifikanten Verminderung der 28-Tage-Sterblichkeit (absolute Sterblichkeitsreduktion um 4% von 33% auf 29%) auch positive Effekte auf weitere Outcome-Parameter beschrieben (183). Eine abschließende kritische Bewertung und methodisch valide Meta-Analyse dieser Daten kann vor deren Veröffentlichung im Peer-Review Verfahren nicht erfolgen.

Begründung des Empfehlungsgrades

Aufgrund des in den bisher final publizierten Studien nicht nachweisbaren klinisch relevanten Nutzens bei gleichzeitig nicht nachweisbarem Schaden wurde eine schwache Empfehlung gegen den Einsatz dieser Substanz ausgesprochen. Die Leitliniengruppe berücksichtigt auf dieser Grundlage die Möglichkeit potentieller Effekte auf nicht erfasste klinische Endpunkte in der Subgruppe von Patienten, die eine Form der Organunterstützung benötigen. Ebenfalls einbezogen wurden die vergleichsweise hohen Kosten einer Therapie mit Tocilizumab.

8.3.6 Azithromycin

Empfehlung 25	Evidenzbasierte Empfehlung, neu erstellt 02/2021
Empfehlungsgrad: A ↓↓	Azithromycin soll bei hospitalisierten COVID-19 Patienten zur antiviralen COVID-19 Therapie nicht verabreicht werden.
<u>Qualität der Evidenz:</u> Letalität: hoch ⊕⊕ ⊕⊕ Unerwünschte Ereignisse: moderat ⊕⊕⊕⊖	<u>Literatur:</u> 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 Furtado RHM. Et al. Azithromycin in addition to standard of care versus standard of care alone in the treatment of patients admitted to the hospital with severe COVID-19 in Brazil (COALITION II): a randomised

	<p>clinical trial. Lancet (London, England). 2020;396(10256):959-67. doi:10.1016/s0140-6736(20)31862-6</p> <p>Cavalcanti AB. Et al. Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19. The New England journal of medicine. 2020;383(21):2041-52. doi:10.1056/NEJMoa2019014</p> <p>Sekhavati E. et al. Safety and effectiveness of azithromycin in patients with COVID-19: An open-label randomised trial. International journal of antimicrobial agents. 2020;56(4):106143. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.106143</p>
	Starker Konsens (Abstimmungsergebnis: 14 ja, 1 Enthaltung)

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 (184-187). In der RECOVERY-Studie wurden über 7700 hospitalisierte Patienten, die größtenteils (94%) ohne invasive mechanische Beatmung waren, auf eine Behandlung mit Azithromycin zusätzlich zur Standardtherapie randomisiert (184). Eine Meta-Analyse der vier Studien hat keine Vorteile von Azithromycin in Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte wie Letalität, klinische Verbesserung, Beatmungsstatus sowie Hospitalisierungsdauer gezeigt (moderater bis hoher Evidenzgrad).

Begründung des Empfehlungsgrades

Die Meta-Analyse ergab den Hinweis, dass Azithromycin möglicherweise zu mehr milden bis moderaten Nebenwirkungen und sekundären Infektionen im Vergleich zur Standardtherapie führen kann. Schwere Nebenwirkungen wie kardiale Arrhythmien wurden nicht gehäuft beobachtet. Die Assoziation des Einsatzes von Makroliden wie Azithromycin mit der Verbreitung antibiotikaresistenter Bakterien wurde im Kontext von COVID-19 bisher nicht systematisch untersucht. Es sei an dieser Stelle explizit darauf hingewiesen, dass Azithromycin im Kontext der antiviralen, nicht jedoch der antibakteriellen Wirkung untersucht wurde. Bei vermuteter oder nachgewiesener bakterieller Ko-Infektion wird auf den Beginn dieses Kapitels sowie die Pneumonie-Leitlinien verwiesen (151, 152).

8.3.7 Ivermectin

Empfehlung 26	Evidenzbasierte Empfehlung, neu erstellt 02/2021
Empfehlungsgrad: A↓↓	Ivermectin soll bei hospitalisierten COVID-19 Patienten zur COVID-19-Behandlung nicht 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. 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
	Starker Konsens (Abstimmungsergebnis: 14 ja, 1 Enthaltung)

Darlegung der Evidenzgrundlage

Es existieren zahlreiche Studien in Preprint-Form (teilweise nur in Studienregistern veröffentlicht), die aufgrund des Mangels an klinisch relevanten Endpunkten (Einfluss auf Viruslast) und/oder aufgrund von methodologischen Mängeln (hohes Risiko auf Bias) keine Aussage über klinische Endpunkte erlauben (exemplarisch (188-190)). Zum Zeitpunkt der Konsensuskonferenz lag lediglich eine peer-reviewed Publikation zu einer randomisiert kontrollierten Studie mit 72 Patienten vor, welche als Evidenzgrundlage im Rahmen dieser Leitlinie berücksichtigt werden konnte (191). In dieser Studie wurden hospitalisierte nicht sauerstoffpflichtige Patienten (WHO Skala 4) eingeschlossen und mit Ivermectin, Ivermectin in Kombination mit Doxycyclin oder Placebo behandelt. Es zeigte sich ein möglicher Hinweis auf eine schnellere Viruseliminierung in konsekutiven nasopharyngealen Abstrichen in der Gruppe, die mit Ivermectin in Monotherapie behandelt wurde (niedrige Qualität der Evidenz), jedoch keinerlei Hinweise auf einen Effekt auf klinische Endpunkte (Symptome, Hospitalisierungsdauer). Die Ergebnisse lassen keine Aussage hinsichtlich Letalität oder Verbesserung des klinischen Zustands von COVID-19 Patienten zu.

Begründung des Empfehlungsgrades

Unter Berücksichtigung potentieller toxischer Wirkungen von Ivermectin sowie Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln spricht die Leitliniengruppe auf dieser Grundlage eine starke Empfehlung gegen die Verwendung bei Patienten mit COVID-19 aus. In die kritische Haltung flossen weiterhin grundlegende pharmakokinetische Erwägungen mit ein, wonach mit oraler Verabreichung erreichbare Gewebekonzentrationen die mittlere Hemmkonzentration *in vitro* weit unterschreitet (192).

8.3.8 Vitamin D₃

Empfehlung 27	Evidenzbasierte Empfehlung, neu erstellt 02/2021
Empfehlungsgrad: A ↓↓	Vitamin D₃ soll bei hospitalisierten COVID-19 Patienten zur COVID-19-Behandlung nicht verabreicht werden.
<u>Qualität der Evidenz:</u> Letalität: sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖	<u>Literatur:</u> Entrenas Castillo M 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
	Starker Konsens (Abstimmungsergebnis: 13 ja, 2 Enthaltungen)

Darlegung der Evidenzgrundlage

In die Bewertung von Vitamin D₃ konnte aufgrund des Mangels an veröffentlichten randomisiert kontrollierten Studien zum Zeitpunkt der Erstellung des Evidenzprofils nur eine Studie mit insgesamt 76 Patienten einbezogen werden (193). Hier zeigte eine Verabreichung von Vitamin D₃ bei hospitalisierten Patienten im Vergleich zur Standardtherapie keinen Vorteil in Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte (sehr niedrige Qualität der Evidenz). 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 (194). Hieraus lässt sich weder ein Kausalzusammenhang ableiten, noch ist damit eine Therapie mit Vitamin D₃ gerechtfertigt. Nach Abschluss der Evidenzanalyse wurde eine weitere Studie publiziert (195). In dieser randomisierten kontrollierten Studie wurde bei 240 hospitalisierten Patienten mit COVID-19 Vitamin D₃ verabreicht. Es fand sich kein Vorteil hinsichtlich der Endpunkte Dauer der Hospitalisierung, Sterblichkeit, Aufnahme auf die Intensivstation oder Initiierung einer Beatmung.

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 potentiell 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 Ernährungsmedizin gibt keine pauschale Empfehlung für eine Vitamin-D-Supplementation zur Reduzierung des Risikos für eine SARS-CoV-2-Infektion oder der Schwere des Verlaufs einer COVID-19-Erkrankung ab. Insbesondere bei Personen mit adäquatem Vitamin-D-Status ist bisher nicht nachgewiesen, dass eine Vitamin-D-Supplementation einen diesbezüglichen Zusatznutzen hat (196).

8.3.9 Sonstige experimentelle Therapeutika

Interferon β -1 a/b

Potential für positive Wirkung: in-vitro antivirale Wirksamkeit in Kombination mit Lopinavir/Ritonavir. Bisher gibt es keinen Nachweis einer klinischen Wirksamkeit dieser Substanz bei COVID-19 (197, 198). Gleichzeitig besitzen Interferone ein ausgeprägtes Nebenwirkungsprofil (Grippeähnliche Symptomatik), sowie potentiell Schädliche Wirkungen (Störung der Blutbildung).

Bewertung: Interferon β -1 a/b soll bei hospitalisierten COVID-19 Patienten zur COVID-19-Behandlung nicht verabreicht werden.

Anakinra

Potential für positive Wirkung: durch kompetitive Bindung an den IL-Rezeptor wird der Signalweg über IL-1 unterbrochen, Wirkung in Fallserien bei sekundärer hämophagozytischer Lymphohistiozytose bzw. Makrophagenaktivierungssyndrom, ein klinischer Vorteil bei COVID-19 ist bisher nicht nachgewiesen (199). Gleichzeitig besitzt Anakinra ein Potential für schädliche Wirkung (Immunsuppression, erhöhtes Risiko bakterieller Infektionen).

Empfehlung: Anakinra soll bei hospitalisierten COVID-19 Patienten zur COVID-19-Behandlung nicht verabreicht werden.

Chloroquin/Hydroxychloroquin

Potential für positive Wirkung (Chloroquin/Hydroxychloroquin) aus in-vitro Wirksamkeitsdaten. In vivo bisher keine sichere antivirale Wirkung, kein Hinweis auf klinische Wirksamkeit für hospitalisierte Patienten nachgewiesen, randomisierte Studien an hospitalisierten Patienten mit COVID-19 zeigten keinen klinischen Nutzen (163, 186, 200-203). In einer randomisierten Studie blieb auch eine Postexpositionsprophylaxe mit Hydroxychloroquin ohne Effekt (204).
Potential für schädliche Wirkung: Hydroxychloroquin: Kardiotoxizität, Retinaschädigung (höhere Dosierung, längerer Gebrauch).

Bewertung: Chloroquin/Hydroxychloroquin soll bei hospitalisierten COVID-19 Patienten zur COVID-19-Behandlung nicht verabreicht werden.

Lopinavir/Ritonavir

Potential für positive Wirkung aus in-vitro Wirksamkeitsdaten. Keine klinische Wirksamkeit in randomisierten Studien (198, 205, 206).

Potential für schädliche Wirkung: Interaktion durch Hemmung von CYP3A4, Einsatz nicht bei schwerer Leberfunktionsstörung, Übelkeit, Diarrhoe.

Bewertung: Lopinavir/Ritonavir soll bei hospitalisierten COVID-19 Patienten zur COVID-19-Behandlung nicht verabreicht werden.

Kombinationstherapien

Zu Kombinationen liegen bislang wenige Daten vor, wobei für eine Kombination aus theoretischen Überlegungen viele Gründe sprechen könnten. Aus der finalen ACTT-1 Publikation zeigte eine post-hoc Analyse in einer mittels Remdesivir und Steroiden untersuchten Subgruppe eine potentiell additive Wirkung (162). Weitere kontrollierte Studiendaten fehlen bisher. Die ACTT-2 Studie mit 1033 Patienten zeigte, dass die Kombination des Januskinase-Inhibitors Baricitinib mit Remdesivir im Vergleich zur alleinigen Verwendung von Remdesivir vorteilhaft bzgl. einer 7 vs. 8-tägigen medianen Erholungszeit sowie 30 % höheren Wahrscheinlichkeit einer klinischen Erholung zu Tag 15 war (207). Ein statistisch signifikanter Letalitätsvorteil ließ sich für die mit Baricitinib behandelten Patienten nicht nachweisen. Bisher liegen keine publizierten peer-reviewed Daten aus randomisierten kontrollierten Studien zum Einsatz von Baricitinib im Vergleich zur Standardtherapie mit Kortikosteroiden vor. Eine Zulassung zur Anwendung in Deutschland im Kontext SARS-CoV-2 besteht bisher nicht.

8.3.10 Zusammenfassung medikamentöse Therapie:

Eine klinische Wirksamkeit einer medikamentösen Therapie bei moderater bis schwerer COVID-19-Erkrankung (hospitalisierte Patienten) ist weiterhin mit ausreichender Sicherheit nur für Dexamethason nachgewiesen. Der Einsatz bei sauerstoffpflichtigen (WHO Skala 5) Patienten und Patienten mit schwerem/kritischem Verlauf der Erkrankung, die eine Form der Beatmung erfordert (WHO 6-9) führt zu einer Reduktion der Letalität. Andere Substanzen, sowohl mit antiviraler Wirksamkeit wie auch immunmodulatorische Therapien, können derzeit außerhalb klinischer Studien und entsprechend qualifizierter klinischer Einrichtungen nicht zum Einsatz empfohlen werden. Die Universität Liverpool hat eine Aufstellung wahrscheinlicher PK-Interaktionen mit experimentellen Therapien von COVID-19 veröffentlicht (208).

9. Prognose, persistierende Symptome, Rehabilitation

9.1. Prognose

Die Sterblichkeit von Patienten mit COVID-19 und intensivmedizinischer Behandlung lag in Deutschland laut den Daten des DIVI-Intensivregisters zuletzt bei 29 % (Stand Februar 2021), wobei Verlegungen zwischen den Krankenhäusern nicht berücksichtigt werden. 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 (9). 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 %. Eine weitere Studie wertete die Daten von 1904 deutschen Patienten aus, die in 86 Krankenhäusern mit COVID-19 aufgenommen wurden (209). 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 28 (EK, bestätigt 02/2021):

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

Idealerweise sollte dies im Rahmen von Registern oder Studien erfolgen.

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

Eine Kohortenstudie aus Wuhan (China) untersuchte 1733 Patienten mit COVID-19 nach sechs Monaten. 76 % der Patienten hatten mindestens ein Symptom, häufig berichtet wurden Müdigkeit oder Muskelschwäche (63 %), Schlafprobleme (26 %), sowie Angstzustände oder Depressionen (23 %) (210). Eine italienische Arbeitsgruppe beschrieb 179 Patienten, die im Schnitt 60 Tage nach Beginn der COVID-19 Symptomatik nachuntersucht wurden (211). 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 (212). 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 (213). 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 (214). 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 ubiquitäres 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. Abgeschlossene Studien liegen hierzu bisher noch nicht vor.

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 (215). 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 (215):

- 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 (216). Für die Initiierung einer Anschlussrehabilitation nach COVID-19 gilt allgemein: Sind die pulmonalen, kardialen oder neurologischen Schädigungen („Impairment“) für die Rehabilitationsbedürftigkeit führend, soll entsprechend eine indikationsspezifische pneumologische, kardiologische oder neurologische Rehabilitation erfolgen. Bei führenden psychischen oder psychosomatischen Störungen sollte eine psychotherapeutische / psychosomatische Behandlung in einer Akutversorgungs- oder Rehabilitationseinrichtung erfolgen.

10. Besonderheiten bei pädiatrischen Patienten

Mit weniger als 1 % der Fälle sind Kinder und Jugendliche insgesamt deutlich seltener als Erwachsene von COVID-19 betroffen (19, 217). Im Vergleich zu Erwachsenen zeigt sich bei Kindern ein deutlich milderer Krankheitsverlauf und schwere Verläufe sind selten. Der Grund hierfür ist unklar. Insgesamt müssen pädiatrische Patienten nur sehr selten auf eine pädiatrische Intensivstation (PICU) aufgenommen werden (218). Knapp 1/3 der auf die PICU aufgenommenen Patienten war < 1 Jahr alt, wobei es sich hier in der überwiegenden Anzahl der Fälle um eine kurze stationäre Beobachtung auf Grund des jungen Lebensalter gehandelt haben dürfte und nur wenige schwere Verläufe beschrieben wurden.

Es sind bisher nur einzelne Todesfälle im Zusammenhang mit COVID-19 im Kindesalter beschrieben. Die für das pädiatrische Kollektiv errechnete Letalität ist mit 0,0018 % extrem niedrig (218), allerdings ist die Datengrundlage für diese Berechnung auch bei Kindern eventuell nicht ausreichend (u.a. wegen asymptomatischer bisher nicht gezählter COVID-19

Fälle). Bisher wurde im Register der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI) für Deutschland bei 922 stationär aufgenommen Patienten nur drei Todesfälle gemeldet (<https://dgpi.de/covid-19>). In einem Review von 2914 pädiatrischen Patienten hatten 47 % im Verlauf der Erkrankung Fieber. Die häufigsten sonstigen Symptome sind Husten (48 %) und Pharyngitis (29 %), in ca. 10% der Fälle auch gastrointestinale Symptome mit Durchfall sowie Übelkeit und Erbrechen (218). Zusätzlich wurde eine Fallserie von Kindern mit COVID-19 assoziierten akuten Krupp-Anfällen publiziert (219). Bisher wurden bei Säuglingen und Kindern nur Einzelfallberichte über die bei Erwachsenen häufig auftretende COVID-19-Pneumonie oder ein akutes Lungenversagen berichtet (220, 221). Therapeutisch gelten für die Applikation von Sauerstoff, High-Flow-Sauerstofftherapie, nicht-invasiver Beatmung oder endotrachealer Intubation dieselben Überlegungen und Einschränkungen hinsichtlich einer möglichen Ansteckung des Personals wie bei erwachsenen Patienten. Therapieversuche für das Kindesalter orientieren sich an Studienergebnissen und Erfahrungen aus der Erwachsenenmedizin, da bisher keine randomisierten Interventionsstudien für Kinder publiziert wurden.

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

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

Im Zusammenhang mit COVID-19 wird auch in Deutschland von einem gehäuftem Auftreten eines akuten hyperinflammatorischen Syndroms mit Multiorganbeteiligung (Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome - PIMS) berichtet. Ein Synonym für die Erkrankung lautet „Multisystem inflammatory syndrome in children“ (MIS-C). Das mediane Intervall zwischen COVID-19-Infektion und PIMS beträgt 25 Tage (range, 6-51 Tage), die berichtete Letalität liegt zwischen 1-2 % (222-224). Neben Fieber, Exanthem, Konjunktivitis, Polyserositis, gastrointestinalen Symptomen und Ödemen zeigen diese Patienten häufig einen vasoplegischen Schock. Einige Patienten zeigten zusätzlich auch Kawasaki-Syndrom-ähnliche Symptome mit Koronar-Anomalien oder schwerer linksventrikulärer Funktionseinschränkung (224). In den meisten Fällen wurde neben einer antibiotischen Therapie, in Analogie zum klassischen Kawasaki-Syndrom, eine antiinflammatorische Therapie mit Steroiden (Prednison/Prednisolon/Methyprednisolon 2 mg/kg/d, Dexamethason 0,2 mg/kg), Hochdosis-Immunglobulinen (2g/kg über 12h oder 2 x 1 g/kg/d) und teilweise mit Acetylsalicylsäure (50 mg/kg, nach 48-72h Fieberfreiheit auf 3-5 mg/kg/d reduzieren)

durchgeführt (225). Bei Therapieresistenz sollte als Rescue-Therapie der Einsatz von Biologika zur Interleukin IL1-(Anakinra 2 bis 6 mg/kgKG/d subkutan) oder IL6-Blockade (Tocilizumab < 30 kg: 12 mg/kg in 1 ED, > 30 kg; 8 mg/kg in 1 ED, max. 800 mg), diskutiert werden. Die Schocksymptomatik wurde mit Volumenbolus-Gaben sowie Katecholamintherapie behandelt. Diese hyperinflammatorischen Syndrome waren zumeist innerhalb weniger Tage beherrschbar, es wurden nur Einzelfälle von ECMO-Behandlungen berichtet. Obwohl der Nachweis der direkten Kausalität nicht geführt werden kann, wird ergänzend zum bisherigen COVID-19 Survey seit Ende Mai die Erfassung dieses Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome (PIMS) in Deutschland durch die Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie durchgeführt (<https://dgpi.de/pims-survey-anleitung/>). Eine aktualisierte Stellungnahme der pädiatrischen Fachgesellschaften findet sich ebenfalls auf der Internetseite der DGPI.

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 (226). 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, soweit verfügbar, mit einbezogen werden (23, 227).

Regelhaft sollte in diesen Fällen, entsprechend des bei Patienten und Angehörigen erhobenen Bedarfs, eine psychosoziale und spirituelle Mitbetreuung erfolgen. 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 (23). 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.

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 (228).

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

RCT = randomisierte kontrollierte Studie

SAE = serious adverse event

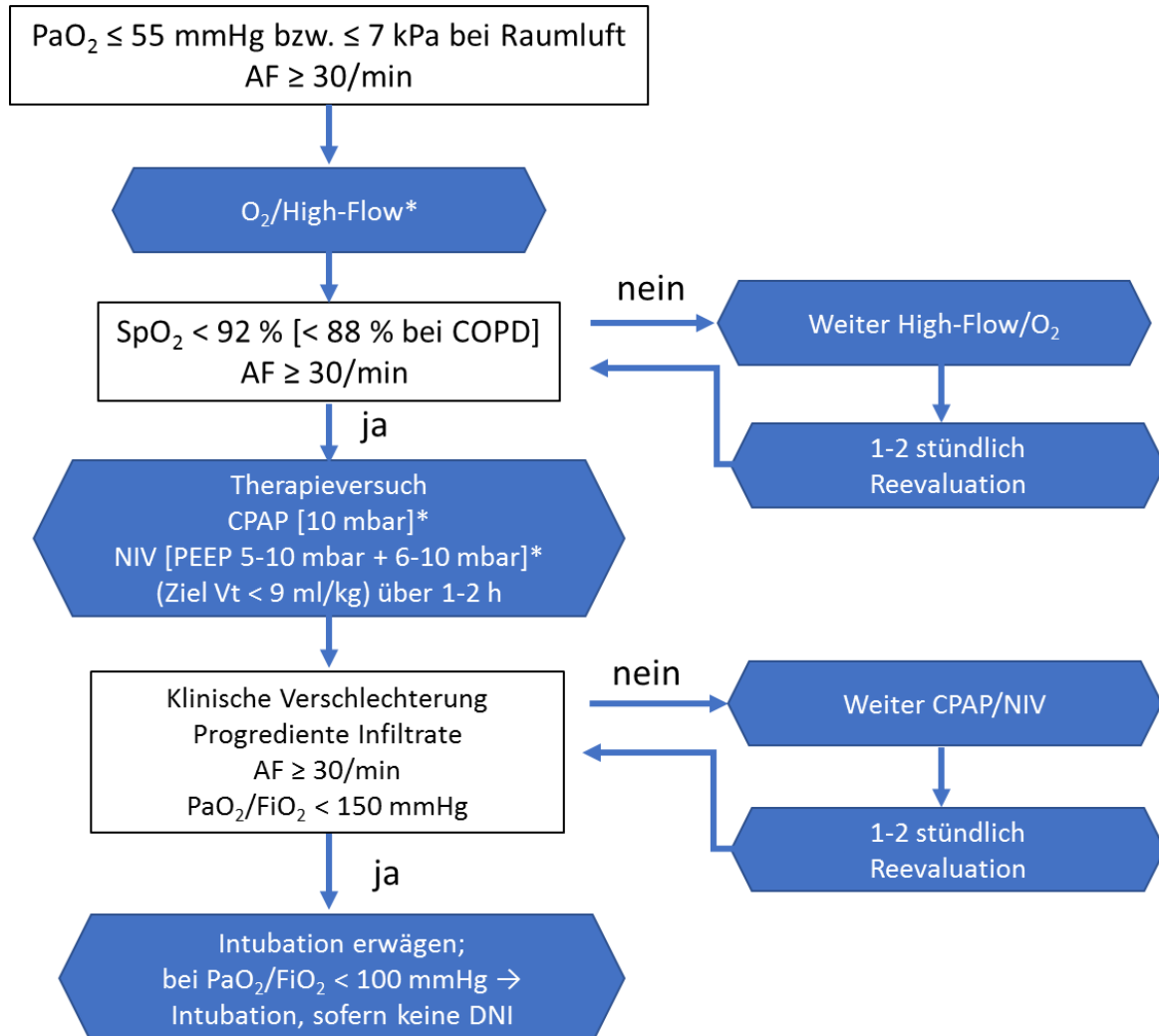
Tabelle 1 Maßnahmen zur Minimierung von Aerosolbildung & Exposition

(Modifiziert nach (107); PEEP = Positive Endexpiratory Pressure, CPAP = Continuous Positive Airway Pressure, ASB = Assisted Spontaneous Breathing, MNS = Mund-Nasen-Schutz)

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

Abbildung 1: Mögliche apparative Therapieeskalation bei akuter respiratorischer Insuffizienz infolge COVID-19

(67) (NIV = Nichtinvasive Beatmung, PEEP = Positive Endexpiratory Pressure, CPAP = Continuous Positive Airway Pressure), DNI = Do not intubate.



13. Literatur

1. Kluge S, Janssens U, Welte T, Weber-Carstens S, Marx G, Karagiannidis C. [Recommendations for critically ill patients with COVID-19]. *Medizinische Klinik, Intensivmedizin und Notfallmedizin*. 2020;115(3):175-7. doi:10.1007/s00063-020-00674-3
2. Kluge S, Janssens U, Spinner CD, Pfeifer M, Marx G, Karagiannidis CM. Recommendations on Inpatient Treatment of Patients with COVID-19. *Deutsches Arzteblatt international*. 2021;118(Forthcoming). doi:10.3238/arztebl.m2021.0110
3. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e.V. Neues Coronavirus (SARS-CoV-2) – Informationen für die hausärztliche Praxis. DEGAM S1-Handlungsempfehlung. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/053-054.html>. letzter Zugriff 23.02.2021.
4. Robert Koch Institut. Nationale Teststrategie – wer wird in Deutschland auf das Vorliegen einer SARS-CoV-2 Infektion getestet? 09.02.2021. letzter Zugriff 23.02.2021.
5. Robert Koch Institut. Hinweise zur Testung von Patienten auf Infektion mit dem neuartigen Coronavirus SARS-CoV-2. https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Vorl_Testung_nCoV.html#doc13490982bodyText4. letzter Zugriff 23.02.2021.
6. Robert Koch Institut. Epidemiologischer Steckbrief zu SARS-CoV-2 und COVID-19. https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Steckbrief.html#doc13776792bodyText15. letzter Zugriff 23.02.2021.
7. 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
8. Robert Koch Institut. Aktueller Lage-/Situationsbericht des RKI zu COVID-19. https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Situationsberichte/Gesamt.html. letzter Zugriff 23.02.2021.
9. 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
10. 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
11. 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
12. 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
13. 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
14. 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
15. 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
16. 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
17. 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
18. 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
 19. 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
 20. 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
 21. 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
 22. 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
 23. 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
 24. 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
 25. 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
 26. 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
 27. 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
 28. 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
 29. Wendt R, Kalbitz S, Lübbert C, et al. Urinary Proteomics Associates with COVID-19 Severity: Pilot Proof-of-Principle Data and Design of a Multicentric Diagnostic Study. *Proteomics*. 2020:e2000202. doi:10.1002/pmic.202000202
 30. 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
 31. 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
 32. 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>
 33. 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
 34. 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

35. 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
36. 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
37. 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
38. 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
39. 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
40. 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
41. Aithal GP, Watkins PB, Andrade RJ, et al. Case definition and phenotype standardization in drug-induced liver injury. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2011;89(6):806-15. doi:10.1038/clpt.2011.58
42. 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
43. 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
44. 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
45. Paterson RW, Brown RL, Benjamin L, et al. The emerging spectrum of COVID-19 neurology: clinical, radiological and laboratory findings. *Brain : a journal of neurology*. 2020. doi:10.1093/brain/awaa240
46. 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
47. 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
48. 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
49. Berlitz P. et al. Neurologische Manifestationen bei COVID-19 S-L, 2020, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien. letzter Zugriff 23.02.2021.
50. 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
51. 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
52. 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
53. 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

54. 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
55. 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
56. 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
57. 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
58. 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
59. 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
60. Kiefl D, Eisenmann S, Michels G, et al. [German recommendations on lung and thoracic ultrasonography in patients with COVID-19]. *Medizinische Klinik, Intensivmedizin und Notfallmedizin*. 2020;115(8):654-67. doi:10.1007/s00063-020-00740-w
61. Robert Koch Institut. Organisatorische und personelle Maßnahmen für Einrichtungen des Gesundheitswesens sowie Alten- und Pflegeeinrichtungen während der COVID-19-Pandemie. Stand 11.02.2021. www.rki.de/covid-19-patientenversorgung letzter Zugriff 23.02.2021.
62. Robert Koch Institut. Empfehlungen des RKI zu Hygienemaßnahmen im Rahmen der Behandlung und Pflege von Patienten mit einer Infektion durch SARS-CoV-2. Stand 08.12.2020. https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Hygiene.html. letzter Zugriff 23.02.2021.
63. Robert Koch Institut. COVID-19: Entlassungskriterien aus der Isolierung. Stand 02.02.2021. https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Entlassmanagement.html letzter Zugriff 23.02.2021.
64. 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
65. WHO. Clinical management of COVID-19. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2021-1>. 25.01.2021. letzter Zugriff 23.02.2021.
66. 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).
67. 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
68. 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
69. 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
70. 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]
71. 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
 72. 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
 73. 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
 74. 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
 75. 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
 76. 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
 77. 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
 78. 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
 79. 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
 80. 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
 81. 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.
 82. 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
 83. 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
 84. 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.
 85. 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
 86. 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

87. 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
88. Franco C, Facciolongo N, Tonelli R, et al. Feasibility and clinical impact of out-of-ICU non-invasive respiratory support in patients with COVID-19 related pneumonia. *The European respiratory journal*. 2020. doi:10.1183/13993003.02130-2020
89. 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
90. 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
91. 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
92. Liu L, Xie J, Wu W, et al. A simple nomogram for predicting failure of non-invasive respiratory strategies in adults with COVID-19: a retrospective multicentre study. *The Lancet. Digital health*. 2021. doi:10.1016/s2589-7500(20)30316-2
93. 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
94. 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
95. 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
96. 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
97. 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
98. 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
99. 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
100. 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
101. 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
102. 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
103. Darwiche K, Ross B, Gesierich W, et al. Empfehlungen zur Durchführung einer Bronchoskopie in Zeiten der COVID-19-Pandemie. Update 11/2020. https://pneumologie.de/fileadmin/user_upload/COVID-19/20201119_DGP_Bronchoskopie_CoViD-19.pdf. 2020.
104. 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

105. 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
106. Cook TM, El-Boghdadly K, McGuire B, McNarry AF, Patel A, Higgs A. Consensus guidelines for managing the airway in patients with COVID-19: Guidelines from the Difficult Airway Society, the Association of Anaesthetists the Intensive Care Society, the Faculty of Intensive Care Medicine and the Royal College of Anaesthetists. *Anaesthesia*. 2020;75(6):785-99. doi:10.1111/anae.15054
107. 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. *Anästhesiologie Intensivmedizin* 2020(61):132-6.
108. 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
109. 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
110. 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
111. 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
112. 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
113. 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
114. 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
115. Orser BA. Recommendations for Endotracheal Intubation of COVID-19 Patients. *Anesthesia and analgesia*. 2020;130(5):1109-10. doi:10.1213/ane.0000000000004803
116. Piepho T CE, Noppens R, Byhahn C, Dörge V, Zwissler B, Timmermann A. S1 Leitlinie: Atemwegsmanagement. <https://www.awmf.org>. 2015.
117. 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
118. 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
119. 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
120. 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
121. 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
122. Barbaro RP, MacLaren G, Boonstra PS, et al. Extracorporeal membrane oxygenation support in COVID-19: an international cohort study of the Extracorporeal Life Support

- Organization registry. *Lancet* (London, England). 2020;396(10257):1071-8.
doi:10.1016/s0140-6736(20)32008-0
123. Sedierung von Patienten mit COVID-19 in der Intensivmedizin. Addendum zur S3-Leitlinie Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin. AWMF-Registernummer: 001/012. 2020 in press.
124. Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin. S2k-Leitlinie Prolongiertes Weaning. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/020-015.html>. 2019.
125. 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
126. Griffiths RD, Hall JB. Intensive care unit-acquired weakness. *Critical care medicine*. 2010;38(3):779-87. doi:10.1097/CCM.0b013e3181cc4b53
127. 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
128. 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.
129. 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
130. 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
131. 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
132. 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
133. 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
134. 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
135. 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
136. 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 23.11.2020. 2020.
137. 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
138. AWMF. S3-Leitlinie Prophylaxe der venösen Thromboembolie (VTE). 15.10.2015.
139. 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
140. 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
141. Patell R, Chiasakul T, Bauer E, Zwicker JI. Pharmacologic Thromboprophylaxis and Thrombosis in Hospitalized Patients with COVID-19: A Pooled Analysis. *Thrombosis and haemostasis*. 2021;121(1):76-85. doi:10.1055/s-0040-1721664

142. 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
143. 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
144. Lemos ACB, do Espírito Santo DA, Salvetti MC, et al. Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for severe COVID-19: A randomized phase II clinical trial (HESACOVID). *Thrombosis research*. 2020;196:359-66. doi:10.1016/j.thromres.2020.09.026
145. <https://www.nih.gov/news/2020/nih-activ-trial-blood-thinners-pauses-enrollment-critically-ill-covid-19-patients>. 22.12.2020.
146. 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
147. 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
148. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood*. 2020. doi:10.1182/blood.2020006000
149. Fogarty H, Townsend L, Ni Cheallaigh C, et al. COVID19 coagulopathy in Caucasian patients. *British journal of haematology*. 2020. doi:10.1111/bjh.16749
150. 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
151. 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
152. 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
153. 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
154. 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*. 2020. doi:10.1016/s1473-3099(20)30847-1
155. 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
156. 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
157. Edalatifard M, Akhtari M, Salehi M, et al. Intravenous methylprednisolone pulse as a treatment for hospitalised severe COVID-19 patients: results from a randomised controlled clinical trial. *The European respiratory journal*. 2020;56(6). doi:10.1183/13993003.02808-2020
158. 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

159. 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
160. 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
161. 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
162. 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
163. 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
164. 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
165. 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
166. Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, et al. Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19. *The New England journal of medicine*. 2020. doi:10.1056/NEJMoa2015301
167. Simonis A, Theobald SJ, Fätkenheuer G, Rybniker J, Malin JJ. A comparative analysis of remdesivir and other repurposed antivirals against SARS-CoV-2. *EMBO Mol Med*. 2020:e202013105. doi:10.15252/emmm.202013105
168. 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
169. 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
170. 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
171. 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.
172. Lundgren JD, Grund B, Barkauskas CE, et al. A Neutralizing Monoclonal Antibody for Hospitalized Patients with Covid-19. *The New England journal of medicine*. 2020. doi:10.1056/NEJMoa2033130
173. Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, et al. REGN-COV2, a Neutralizing Antibody Cocktail, in Outpatients with Covid-19. *The New England journal of medicine*. 2021;384(3):238-51. doi:10.1056/NEJMoa2035002
174. Chen P, Nirula A, Heller B, et al. SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody LY-CoV555 in Outpatients with Covid-19. *The New England journal of medicine*. 2021;384(3):229-37. doi:10.1056/NEJMoa2029849
175. Gottlieb RL, Nirula A, Chen P, et al. Effect of Bamlanivimab as Monotherapy or in Combination With Etesevimab on Viral Load in Patients With Mild to Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2021. doi:10.1001/jama.2021.0202
176. 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

177. 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
178. 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
179. 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
180. 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
181. Tocilizumab in Hospitalized Patients With COVID-19 Pneumonia. <https://doi.org/10.1101/2020.08.27.20183442>.
182. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19 – Preliminary report. <https://doi.org/10.1101/2021.01.07.21249390>.
183. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): preliminary results of a randomised, controlled, open-label, platform trial. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.02.11.21249258v1>.
184. 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
185. 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
186. 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
187. 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
188. Antiviral Effect of High-Dose Ivermectin in Adults with COVID-19: A Pilot Randomised, Controlled, Open Label, Multicentre Trial. <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3714649>.
189. The effect of early treatment with ivermectin on viral load, symptoms and humoral response in patients with mild COVID-19: a pilot, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-116547/v1>.
190. Ivermectin as a potential treatment for mild to moderate COVID-19 – A double blind randomized placebo-controlled trial. <https://doi.org/10.1101/2021.01.05.21249310>.
191. 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
192. 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
193. 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
194. 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

195. 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
196. Deutsche Gesellschaft für Ernährung. Vitamin-D und COVID-19-Erkrankung – ein Überblick über die aktuelle Studienlage. Stand 11.01.2021. www.dge.de/uploads/media/DGE_Fachinfo_VitaminD_COVID-19_Stand_Januar_2021.pdf letzter Zugriff 23.02.2021.
197. Hung IF, Lung KC, Tso EY, et al. Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir-ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet* (London, England). 2020. doi:10.1016/s0140-6736(20)31042-4
198. Colvin CR, Block J. Do positive illusions foster mental health? An examination of the Taylor and Brown formulation. *Psychol.Bull.* 1994;116:3-20.
199. Cavalli G, De Luca G, Campochiaro C, et al. Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID-19, acute respiratory distress syndrome, and hyperinflammation: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol.* 2020;2(6):e325-e31. doi:10.1016/s2665-9913(20)30127-2
200. Borba MGS, Val FFA, Sampaio VS, et al. Effect of High vs Low Doses of Chloroquine Diphosphate as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection: A Randomized Clinical Trial. *JAMA network open.* 2020;3(4):e208857. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.8857
201. Wang M, Cao R, Zhang L, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell research.* 2020;30(3):269-71. doi:10.1038/s41422-020-0282-0
202. Chen Z HJ, Zhang Z, et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. *medRxiv* 2020.
203. Horby P, Mafham M, Linsell L, et al. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *The New England journal of medicine.* 2020. doi:10.1056/NEJMoa2022926
204. Boulware DR, Pullen MF, Bangdiwala AS, et al. A Randomized Trial of Hydroxychloroquine as Postexposure Prophylaxis for Covid-19. *The New England journal of medicine.* 2020;383(6):517-25. doi:10.1056/NEJMoa2016638
205. Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *The New England journal of medicine.* 2020;382(19):1787-99. doi:10.1056/NEJMoa2001282
206. Lopinavir-ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet* (London, England). 2020. doi:10.1016/s0140-6736(20)32013-4
207. Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, et al. Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19. *The New England journal of medicine.* 2020. doi:10.1056/NEJMoa2031994
208. University of Liverpool. <http://www.covid19-druginteractions.org>. letzter Zugriff 23.02.2021.
209. 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
210. 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
211. 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
212. 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

213. 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
214. 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
215. 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
216. Deutsche Gesellschaft für Neurorehabilitation e.V. (DGNR). S2k-Leitlinie SARS-CoV-2, COVID-19 und (Früh-) Rehabilitation. www.awmf.de. letzter Zugriff 23.02.2021.
217. Gudbjartsson DF, Helgason A, Jonsson H, et al. Spread of SARS-CoV-2 in the Icelandic Population. *The New England journal of medicine*. 2020;382(24):2302-15. doi:10.1056/NEJMoa2006100
218. Patel NA. Pediatric COVID-19: Systematic review of the literature. *American journal of otolaryngology*. 2020;41(5):102573. doi:10.1016/j.amjoto.2020.102573
219. 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
220. Dong Y, Mo X, Hu Y, et al. Epidemiology of COVID-19 Among Children in China. *Pediatrics*. 2020;145(6). doi:10.1542/peds.2020-0702
221. Tagarro A, Epalza C, Santos M, et al. Screening and Severity of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Children in Madrid, Spain. *JAMA pediatrics*. 2020. doi:10.1001/jamapediatrics.2020.1346
222. Whittaker E, Bamford A, Kenny J, et al. Clinical Characteristics of 58 Children With a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2. *Jama*. 2020. doi:10.1001/jama.2020.10369
223. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet (London, England)*. 2020;395(10237):1607-8. doi:10.1016/s0140-6736(20)31094-1
224. Ramcharan T, Nolan O, Lai CY, et al. Paediatric Inflammatory Multisystem Syndrome: Temporally Associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS): Cardiac Features, Management and Short-Term Outcomes at a UK Tertiary Paediatric Hospital. *Pediatric cardiology*. 2020:1-11. doi:10.1007/s00246-020-02391-2
225. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet (London, England)*. 2020;395(10239):1771-8. doi:10.1016/s0140-6736(20)31103-x
226. Janssens U, Burchardi N, Duttge G, et al. Therapiezieländerung und Therapiebegrenzung in der Intensivmedizin. *DIVI*. 2012;3:103-7.
227. Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin. <https://www.dgpalliativmedizin.de/category/178-stellungnahmen-2020.html>. letzter Zugriff 23.02.2021.
228. 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 23.02.2021.

14. Methoden

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 und Experten für Mikrobiologie/Hygiene sowie betroffene Patienten. Die Leitlinie dient zur Information für alle weiteren an der Versorgung Beteiligten.

14.1.2 Zusammensetzung der Leitliniengruppe

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

14.1.3 Methodische Unterstützung/Evidenzaufarbeitung

Folgende Personen waren im Rahmen des CEOsys-Projekts beteiligt (s. a. Evidenzbericht): Kelly Ansems, Carina Benstoem, Karolina Dahms, Julia Wallqvist (Klinik für Operative Intensivmedizin und Intermediate Care, Universitätsklinikum RWTH Aachen); Anika Müller, 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); Marie Becker, Elena Dorando, Marco Kopp, Caroline Hirsch, Claire Iannizzi, Nina Kreuzberger, Ina Monsef, Vanessa Piechotta, Nicole Skoetz, Julia Kristin Ströhlein, Carina Wagner (Evidenzbasierte Onkologie, Universitätsklinikum Köln); Falk Fichtner, Volker Thieme, Mirko Griesel, Felicitas Grundeis, Andre Kramer, Oliver Peim, 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 Weibel (Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin und Schmerztherapie, Universitätsklinikum Würzburg).

14.2. Ziele der Leitlinie

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

14.3. Leitlinienprozess

14.3.1. Vorbereitung der Empfehlungen

Die Erstellung dieser Leitlinie mit der Entwicklungsstufe S3 erfolgte nach den Kriterien der AWMF, um dem Nutzer der Leitlinie evidenzbasierte Kriterien für eine rationale Entscheidungsfindung und gute Praxis an die Hand zu geben. Für folgende relevante Fragestellungen erfolgte eine systematische Recherche: 1) Indikation zur Beatmung 2) therapeutische Antikoagulation 3) medikamentöse Therapie: Kortikosteroide, Remdesivir, Rekonvaleszentenplasma, Tocilizumab, Bamlanivimab, Ivermectin, Azithromycin, Vitamin D. Die Evidenzaufarbeitung erfolgte durch Kolleg*innen des BMBF geförderten Projekts CEOsys aus Mitteln des Netzwerks Universitätsmedizin unter Nutzung des digitalen Leitlinienwerkzeugs MAGICapp (s. 14.1.3).

Diese für das Management von COVID-19 Patienten wichtigen Fragen wurden im Rahmen der Aktualisierung dieser Leitlinie innerhalb der Leitliniengruppe anhand der Evidenzprofile und strukturierter Entscheidungskriterien diskutiert, sowie Empfehlungen bzw. Statements zu diesen Fragen formuliert. Darüber hinaus enthält die Leitlinie eine Reihe von Hintergrundtexten, die ebenfalls in der Leitliniengruppe diskutiert und neu erstellt, bzw. aktualisiert wurden. Diese dienen ausschließlich dem tieferen Verständnis und dem Umgang mit den Empfehlungen und Statements. Die Leitlinie umfasst neben Empfehlungen für Erwachsene auch Empfehlungen für Kinder, um eine möglichst große Zielgruppe zu erreichen.

Recherchen

Zu den oben genannten Fragestellungen erfolgten systematische Recherchen. Einzelheiten wie Datenbanken und Suchstrategien sind dem Evidenzbericht zu entnehmen.

Darüber hinaus erfolgten durch die Autoren eigene Literatursuchen in der Datenbank Medline (via PubMed), um die Aktualität der bisherigen Empfehlungen zu prüfen. Aus Zeit- und Ressourcengründen wurde für diese Recherchen auf eine Dokumentation der Recherche und der Beurteilung der Literatur verzichtet.

Priorisierte Endpunkte/Zielgrößen

In der gesamten Leitliniengruppe wurden Endpunkte nicht formal priorisiert. In Absprache mit dem Leitlinienkoordinator und den verantwortlichen Kolleg*innen des CEOsys-Projekts

wurden jedoch folgende Endpunkte als relevant festgelegt:

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

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

Einschluss von Studien

Für die therapeutischen Fragestellungen, die im Rahmen der systematischen Evidenzaufarbeitung untersucht wurden, wurden ausschließlich randomisierte kontrollierte Studien zu hospitalisierten Patienten mit COVID-19 eingeschlossen. In die Begründung der Empfehlungen gingen nach Beschluss der Leitliniengruppe nur vollpublizierte Studien, keine Pre-Print Publikationen ein. Informationen aus Pre-Printstudien wurden ggf. in den Hintergrundtexten berücksichtigt.

Zum Thema Beatmung lagen keine randomisierten oder prospektiven vergleichenden Studien vor. Aus systematischer Recherche wurde deshalb eine systematische Übersichtsarbeit hoher methodischer Qualität eingeschlossen, unter den dort identifizierten retrospektiven Studien zu der Fragestellung befanden sich auch nicht vollpublizierte Studien.

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. Das Vertrauen in die Evidenz wird nach GRADE eingeteilt in hoch/moderat/niedrig/sehr niedrig (siehe Evidenzbericht Tabelle 2).

14.3.2. Empfehlungsgraduierung/Hintergrundtexte

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

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

Eine Ausnahme bilden die Empfehlungen 12 + 13: Hier wurde statt „sollte“ „wir schlagen vor“ verwendet, da die zugrundeliegenden Empfehlungen der S3 Leitlinie „Invasive Beatmung und Einsatz extrakorporaler Verfahren bei akuter respiratorischer Insuffizienz“ entnommen sind mit dieser Formulierung.

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 erfolgten auf Basis von subjektiven Einschätzungen.

14.3.3. Strukturierte Konsensfindung

Alle Mitglieder der Leitliniengruppe hatten zur Vorbereitung der Konsensuskonferenz Einsicht in die Evidenzprofile in der MAGICapp. Während der beiden webbasierten Konsensuskonferenzen am 04. und 09.02.2021 waren alle beteiligten Fachgesellschaften und Organisationen mit mindestens einer Person vertreten, sowie Kollegen aus dem CEOsys Forschungsprojekt. Jede Fachgesellschaft hatte eine Stimme. Der Patientenvertreter stimmte im Nachgang zu der ersten Konferenz ab und war bei der zweiten Konferenz anwesend. Die Evidenzprofile und EtD Kriterien wurden von den CEOsys-Kollegen vorgestellt. Die graduierten Empfehlungen wurden unter neutraler Moderation (Dr. Monika Nothacker, AWMF-Institut für Medizinisches Wissensmanagement) im Sinne einer Konferenz nach dem Typ des National Institutes of Health folgendermaßen besprochen und abgestimmt:

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

Für alle neu abgestimmten evidenzbasierten Empfehlungen/Statements (9 Empfehlungen/1 Statement) wurde ein Konsens (> 75 % Zustimmung) oder starker Konsens (Zustimmung > 95 %) erreicht. Zusätzlich wurde eine Empfehlung im Expertenkonsens neu mit Konsens abgestimmt. Die im November 2020 abgestimmten Empfehlungen im Expertenkonsens wurden im Februar 2021 alle bestätigt, es gab keine Änderungsvorschläge. Leitliniengruppenmitglieder mit moderaten Interessenkonflikten stimmten bei gegebenem thematischen Bezug nicht mit ab. Dies betraf die medikamentöse Therapie (n= 3 Remdesivir, n=1 Bamlanivimab) und die Antikoagulation (n=1). Als Schutzfaktoren vor Verzerrung werden bei den genannten Empfehlungen zusätzlich die systematische Evidenzaufarbeitung und die neutrale Moderation gesehen. Im Zuge der Aktualisierung wurden auch die nicht abgestimmten Negativformulierungen „Einsatz nicht empfohlen“ durch „soll nicht verabreicht werden“ ersetzt zur Vereinheitlichung. Gemäß der Beschlüsse der Konsensuskonferenz wurden konkrete und begründete Änderungsvorschläge für die Weiterbearbeitung des Textes zusammengefasst und eine Revision des Manuskripts an die Gruppen in Auftrag gegeben. Nach Überarbeitung wurde das Manuskript erneut an alle Beteiligten versandt. Entsprechend der anschließend entstandenen Rückmeldungen wurde das Manuskript redaktionell durch die Redaktionsgruppe überarbeitet sowie das Gesamtliteraturverzeichnis der Leitlinie erstellt.

14.3.4. Verabschiedung durch die Vorstände der beteiligten

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

Der von der Leitlinienkonferenz verabschiedete Leitlinientext wurde den Vorständen der federführenden und beteiligten Fachgesellschaften und Institutionen zur Erörterung und

Kommentierung bzw. Verabschiedung mit der Situation angemessenem Zeitrahmen übersandt. Die Leitlinie wurde von allen Vorständen der beteiligten Fachgesellschaften/Organisationen positiv beurteilt und freigegeben. Die Mitglieder der AWMF-Task-Force COVID-19 Leitlinien erhielten das Dokument ebenfalls zum 48 Stunden Review. Die Leitlinie wurde mit einigen Änderungsvorschlägen, die in die Leitlinie eingearbeitet wurden, von den Vorständen positiv beurteilt und freigegeben.

Die Leitlinie wird unterstützt vom Robert Koch-Institut und durch den STAKOB - Ständiger Arbeitskreis der Kompetenz- und Behandlungszentren für Krankheiten durch hochpathogene Erreger und von folgenden Fachgesellschaften: Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie, Deutsche Gesellschaft für Angiologie, Deutsche Gesellschaft für Chirurgie, Deutsche Gesellschaft für HNO-Heilkunde, Deutsche Gesellschaft für Neurorehabilitation, Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie, Deutsche Gesellschaft für Pathologie, Gesellschaft für Virologie. Folgende Fachgesellschaften haben die Leitlinie kommentiert und Textergänzungen vorgeschlagen, welche überwiegend übernommen wurden: Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin, Deutsches Kollegium für Psychosomatische Medizin.

Die Gültigkeit der Leitlinie endet im Dezember 2021.

14.4. Finanzierung und Interessenkonfliktmanagement

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

Von allen Mitgliedern der Leitliniengruppe inklusive der CEOsys-Beteiligten wurden die Interessenerklärungen nach dem aktuellen Formblatt der AWMF (2018) elektronisch erhoben. Die Interessenskonflikte wurden von Dr. Monika Nothacker in Absprache mit Prof. Dr. Stefan Kluge bewertet. Als Interessenkonflikte wurden finanzielle Beziehungen zur Industrie mit unmittelbarem Bezug zu Diagnostik oder Therapie von COVID-19 bewertet. Als gering: Vorträge (keine Konsequenz), als moderat (Stimmhaltung beim Thema): Teilnahme an Wissenschaftlichen Beiträgen/Advisory Boards/Gutachtertätigkeit/Managementverantwortung für klinische Studien. Als hoch (keine Teilnahme an der Diskussion zum Thema): Patente. Bei der Konsensuskonferenz enthielten sich 3 Kollegen bei den Themen Remdesivir und ein Kollege beim Thema Antikoagulation. Prof. Kluge als Koordinator wurde in Bezug auf ein Thema mit moderaten Interessenkonflikten bewertet, der Ko-Koordinator Prof. Rabe hatte bei diesem Thema keine Interessenkonflikte und fungierte als Peer.

14.4.1. Interessenkonflikte (s.a. Tabelle)

S. Kluge erhielt Forschungsunterstützung der Firmen Ambu, Daiichi Sankyo, ETVIEW Ltd, Fisher & Paykel, Pfizer und Xenios. Er erhielt Vortragshonorare der Firmen Astra, C.R. Bard, Baxter, Biotest, Cytosorbents, Daiichi Sankyo, Fresenius, Gilead, Mitsubishi Tanabe Pharma, MSD, Pfizer, Philips, ZOLL. Er erhielt Beraterhonorare von Bayer, Fresenius, Gilead, MSD und Pfizer. T. Welte erhielt Beraterhonorare von AstraZeneca, Basilea, Biotest, Bayer, Boehringer, 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 Gilead Sciences im Kontext Covid-19. Er erhielt Beraterhonorare von MSD, Eli Lilly, Molecular Partners und Formycon im Kontext Covid-19. Forschungsunterstützung (mittelbar an den Arbeitgeber) erhielt er im Kontext mit COVID-19 von Apeiron, 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, Janssen-Cilag, MSD, ViiV Healthcare. 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, Novartis, Bial, Roche, Chiesi, GSK, Boehringer-Ingelheim, Miltenyi, Bayer, Vifor, Fresenius. Sie erhielt Beraterhonorare von Bayer, Bial, Boehringer-Ingelheim, Chiesi, Astra Zeneca und GSK. 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. J. J. Malin, U. Janssens G. Schälte, P. Gastmeier, M. Wepler, F. Hoffmann, A. Kersten, P. Berlit, A. Krawczyk und R. Haase geben an, dass kein Interessenskonflikt besteht.