

S2k-Leitlinie – Empfehlungen zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19*

S2k Guideline – Recommendations for Inpatient Therapy of Patients with COVID-19

Autoren

S. Kluge^{1,2,3,10}, U. Janssens^{1,2,10}, T. Welte^{1,3,10}, S. Weber-Carstens^{2,4,10}, G. Schälte⁴, C. D. Spinner⁵, J. J. Malin⁵, P. Gastmeier⁶, F. Langer⁷, M. Wepler⁴, M. Westhoff³, M. Pfeifer³, K. F. Rabe³, F. Hoffmann^{2,8}, B. W. Böttiger^{2,9}, J. Weinmann-Menke¹¹, A. Kersten¹², P. Berlit¹³, R. Haase¹⁴, G. Marx^{2,4,10}, C. Karagiannidis^{1,2,3,10}

Federführend:

Institute

- 1 Deutsche Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin (DGIIN); Berlin
- 2 Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI), Berlin
- 3 Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP), Berlin

Unter Mitwirkung von:

- 4 Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI), Nürnberg
- 5 Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (DGI), Berlin
- 6 Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM), Münster
- 7 Gesellschaft für Thrombose und Hämostaseforschung (GTH), Köln
- 8 Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ), Berlin
- 9 Deutscher Rat für Wiederbelebung (German Resuscitation Council; GRC), Ulm
- 10 ARDS Netzwerk Deutschland, Berlin
- 11 Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN)
- 12 Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK)
- 13 Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)
- 14 Patientenvertretung (individueller Betroffener)

online publiziert 15.1.2021

Bibliografie

Pneumologie 2021; 75: 88–112

DOI 10.1055/a-1334-1925

ISSN 0934-8387

© 2021. Thieme. All rights reserved.

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

Korrespondenzadresse

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

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 8% 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 i. d. R. 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 Vorbereitung durchgeführt werden.

* AWMF-Register-Nr. 113/001, Stand 23.11.2020

ABSTRACT

Since December 2019, the novel coronavirus SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome – Corona Virus-2) has been spreading rapidly in the sense of a global pandemic. This poses significant challenges for clinicians and hospitals and is placing unprecedented strain on the healthcare systems of many countries. The majority of patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) present with only mild symptoms such as cough and fever. However, about 6% require hospitalization. Early clarification of whether inpatient and, if necessary, intensive care treatment is medically appropriate and desired by the patient is of particular importance in the pandemic. Acute hypoxemic respiratory insufficiency with dyspnea and high respiratory rate (>30/min) usually leads to admission to the intensive care unit. Often, bilateral pulmonary infiltrates/consolidations or

even pulmonary emboli are already found on imaging. As the disease progresses, some of these patients develop acute respiratory distress syndrome (ARDS). Mortality reduction of available drug therapy in severe COVID-19 disease has only been demonstrated for dexamethasone in randomized controlled trials. The main goal of supportive therapy is to ensure adequate oxygenation. In this regard, invasive ventilation and repeated prone positioning are important elements in the treatment of severely hypoxemic COVID-19 patients. Strict adherence to basic hygiene, including hand hygiene, and the correct wearing of adequate personal protective equipment are essential when handling patients. Medically necessary actions on patients that could result in aerosol formation should be performed with extreme care and preparation.

► Inhaltsverzeichnis		
1	Einleitung	90
2	Präambel	90
3	Diagnostik	90
3.1	Virologische Diagnostik	90
3.2	Krankheitsbild	90
3.2.1	Indikation zur stationären Aufnahme	91
3.2.2	Indikation zur Aufnahme auf der Intensivstation	91
3.2.3	Nierenbeteiligung	91
3.2.4	Herzbeteiligung	92
3.2.5	Neurologische Beteiligung	92
3.3	Laborchemische Untersuchungen	93
3.4	Bildgebung	93
4	Unterbringung/Hygienemaßnahmen	93
5	Maßnahmen bei akuter hypoxämischer respiratorischer Insuffizienz	94
5.1	Sauerstoffgabe, High-Flow-Sauerstofftherapie, nicht-invasive Beatmung	94
5.1.1	Aerosolbildung	95
5.2	Prozeduren an den Atemwegen	96
5.3	Intubation	96
5.4	Extubation	98
5.5	Invasive Beatmung und adjuvante Maßnahmen	98
5.6	Tracheotomie	98
6	Kreislaufstillstand und kardiopulmonale Reanimation	99
7	Thromboembolieprophylaxe/Antikoagulation	99
8	Therapie	100
8.1	Antiinfektive Therapie und allgemeine Therapieprinzipien	100
8.2	Spezifische medikamentöse Therapie	100
8.2.1	Antivirale Therapien	100
8.2.2	Immunmodulatorische Therapie	101
9	Prognose, persistierende Symptome, Rehabilitation	102
9.1	Prognose	102
9.2	Persistierende Symptome	103
9.3	Rehabilitation	103
10	Besonderheiten bei pädiatrischen Patienten	103
11	Ethische Aspekte	104
12	Verfügbarkeit von Intensivbetten	105
13	Methoden	105
13.1	Adressaten/Zusammensetzung der Leitlinien-gruppe	105
13.2	Ziele der Leitlinie	105
13.3	Leitlinienprozess	105
13.3.1	Vorbereitung der Empfehlungen	105
13.3.2	Empfehlungsgraduierung/Hintergrundtexte	105
13.3.3	Strukturierte Konsensfindung	106
13.3.4	Verabschiedung	106
13.4	Finanzierung und Interessenkonfliktmanagement	106
13.4.1	Interessenkonflikt	106
14	Literatur	107

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“ bezeichnet. Eine Infektionsübertragung durch infizierte Personen erfolgt i. d. R. über Tröpfcheninfektion und Aerosole, wobei enge Kontakte eine Übertragung begünstigen. Daher ist eine konsequente Umsetzung der Basishygiene (einschließlich der Händehygiene) sowie der Personalschutzmaßnahmen essenziell.

Es ist zu beachten, dass es sich bei dem aktuellen COVID-19-Ausbruchsgeschehen um eine sich 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 [2] und in dieser nun vorliegenden Version als S2k-Leitlinie um den gesamtstationären Bereich erweitert. Eine Kurzfassung dieser Leitlinie wurde im Deutschen Ärzteblatt publiziert [3].

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 [4]. Aus Gründen der Lesbarkeit wurde im Text die männliche Form gewählt, nichtsdestoweniger beziehen sich die Angaben auf Angehörige jeglichen Geschlechts.

3 Diagnostik

3.1 Virologische Diagnostik

EMPFEHLUNG 1

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

EMPFEHLUNG 2

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

EMPFEHLUNG 3

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 des SARS-CoV-2 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 der Rachenabstrich bereits wieder virenfrei sein, während in den unteren Atemwegen weiterhin Viren nachweisbar sind, sodass die Gewinnung von Tracheobronchialsekret oder einer BAL hilfreich ist. Bei stationär aufgenommenen Patienten sollte ein aktueller PCR-Test auf SARS-CoV-2 vorliegen, um das Risiko von nosokomialen Infektionen zu reduzieren [5].

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

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

3.2 Krankheitsbild

Die Erkrankung manifestiert sich im Regelfall als Infektion der Atemwege, häufige Symptome sind Husten, Fieber und respiratorische Symptome. Das einzige annähernd pathognomonische Symptom für COVID-19 ist der Geruchs- und Geschmacksverlust, der bei etwa 21 % der Patienten auftritt [7]. In einer chinesischen Fallserie (>70 000 Patienten) wurde der Verlauf bei 81 % der Patienten als mild, bei 14 % als schwer und bei 5 % der Patienten als kritisch beschrieben [8]. Die Notwendigkeit für eine stationäre Behandlung hängt sehr stark vom Alter ab. Im April 2020 betrug in Deutschland das Durchschnittsalter der Neuinfizierten 52 Jahre, der Anteil der hospitalisierten Patienten lag dabei bei 20%. Nach einem Rückgang des Alters auf 32 Jahren liegt es inzwischen bei 48 Jahren, die Hospitalisierungsquote bei 8 % (Stand Januar 2021) [9]. Das Durchschnittsalter bei stationärer Behandlung liegt bei 72 Jahren, von den Todesfällen 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 [7, 10].

3.2.1 Indikation zur stationären Aufnahme

EMPFEHLUNG 4

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

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

3.2.2 Indikation zur Aufnahme auf der Intensivstation

EMPFEHLUNG 5

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

- Hypoxämie $\text{SpO}_2 < 90\%$ (unter 2–4 Liter Sauerstoff/min bei nicht vorbestehender Therapie) und Dyspnoe
- Atemfrequenz $> 25\text{--}30/\text{min}$

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. 5 Tage, die durchschnittliche Verweildauer auf der Intensivstation bei invasiver Beatmung beträgt 18 Tage [7]. Regelmäßig zeigen sich bei Aufnahme auf der Intensivstation in der Bildgebung bereits pulmonale Infiltrate/Konsolidierungen [16]. Bei einigen Patienten findet sich eine ausgeprägte Hypoxämie, diese scheint durch ein ausgeprägtes Ventilations-Perfusions-Mismatch verursacht zu sein [17, 18]. Mögliche Verlaufsformen sind die Entwicklung eines ARDS. Ca. 50% der Intensivpatienten benötigten eine invasive Beatmung [19, 20]. Histologisch findet sich bei verstorbenen Patienten häufig ein diffuser Alveolarschaden („diffuse alveolar damage“ DAD), wie er auch bei anderen Virus assoziierten Pneumonien gesehen wird [21]. Eine Besonderheit sind jedoch gehäufte Mikrothrombosierungen sowie strukturelle Gefäßveränderun-

gen im kapillären Strombett [22]. Weitere beschriebene Komplikationen sind Rhythmusstörungen, eine myokardiale Schädigung, Thrombosen, Lungenembolien sowie das Auftreten eines akuten Nierenversagens oder Multiorganversagens. (Bakterielle) Co-Infektionen sind bei hospitalisierten Patienten mit COVID-19 eher selten [23].

Bei allen Maßnahmen, insbesondere invasiven, speziell bei multimorbiden und/oder betagten COVID-19-Patienten, ist der Wille des Patienten im Vorfeld zu klären, bei nicht einwilligungsfähigen Patienten durch den juristischen Stellvertreter. Patienten, bei denen eine Therapiebegrenzung hinsichtlich intensivmedizinischer Maßnahmen festgelegt wurde, sollten entsprechend der „Handlungsempfehlung zur Therapie von Patient*innen mit COVID-19 aus palliativmedizinischer Perspektive“ palliativmedizinisch mitversorgt werden. Der Linderung von belastenden Symptomen kommt hier eine besondere Bedeutung zu [24].

3.2.3 Nierenbeteiligung

EMPFEHLUNG 6

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 akutem Nierenversagen von COVID-19-Patienten ist mit einer erhöhten Morbidität und Letalität assoziiert [25, 26]. Eine Auswertung von 10021 Patienten aus deutschen Krankenhäusern ergab, dass bei 6% der COVID-19-Patienten ein dialysepflichtiges akutes Nierenversagen vorlag, bei den beatmungspflichtigen Patienten betrug diese Rate 27% [10]. Das akute Nierenversagen tritt bei intensivpflichtigen Patienten häufig unabhängig von der zugrundeliegenden Erkrankung auf, allerdings zeigen aktuelle Daten, dass SARS-CoV-2 die Nieren direkt schädigen könnte. Eine Analyse von 63 an COVID-19 verstorbenen Patienten konnte bei 72% der Patienten mit akutem Nierenversagen Virus-RNA in den Nieren nachweisen, bei Patienten ohne akutes Nierenversagen war dies nur bei 43% der Patienten der Fall. Gleichzeitig ergab die Auswertung der klinischen Verläufe, dass die Patienten mit einem Virusnachweis im Nierenparenchym eine erhöhte Letalität aufwiesen [27]. Zudem wurde beobachtet, dass das aus der Niere isolierte SARS-CoV-2 in vitro eine rasante Replikation (Faktor 1000 in 48 h) 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 COVID-19-Infektion bestimmt werden sollten, da ein auffälliger Urinstatus in der Notaufnahme 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).

3.2.4 Herzbeteiligung

EMPFEHLUNG 7

Bei COVID-19-Patienten mit deutlich erhöhten Troponinwerten ohne typische EKG-Veränderungen eines Typ-1-Myokardinfarkts sollte eine Echokardiografie zur differenzialdiagnostischen Abklärung durchgeführt werden [29].

↑

Eine akute kardiale Beteiligung im Rahmen von kritisch kranken COVID-19-Patienten ist häufig. Eine aktuelle 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 [30]. 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 momentan noch nicht hinreichend geklärt, sodass die kardiale Beteiligung bei COVID-19 sowohl Ausdruck eines unerkannten Typ-1-Myokardinfarktes, einer Multiorgandysfunktion, eines Typ-2-Myokardinfarktes durch Mismatch von myokardialem Sauerstoffangebot und -bedarf als auch Effekt einer direkten kardialen Schädigung durch SARS-CoV-2 im Rahmen einer viralen Myokarditis sein kann [31]. Letzteres legt eine Analyse von kardialen MRT-Untersuchungen von überlebenden COVID-19-Patienten nahe, bei der sich eine anhaltende myokardiale Inflammation zeigte [32].

Aufgrund der über die respiratorische Symptomatik hinausgehenden möglichen kardialen Beteiligung kann vor allem in der akuten initialen Phase eine Echokardiografie 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) v. a. 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 Organ-dysfunktion durch die SARS-CoV-2-Infektion auftreten [29].

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.

3.2.5 Neurologische Beteiligung

EMPFEHLUNG 8

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 (10/2020) zeigt, dass bei über 80% von 509 konsekutiven Patienten neurologische Symptome auftraten, die häufigsten Manifestationen waren Myalgien, Kopfschmerzen, Riech- und Geschmackstörungen und Benommenheit [33]. 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) [34]. 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 [35]. 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 [36].

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 [37,38]. Das Syndrom zeichnet sich durch Lähmungen, kognitive und emotionale 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 [39]. 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 [39]. Die weitere neurologische Diagnostik und Therapie kann dann patientenindividuell gezielt erfolgen.

3.3 Laborchemische Untersuchungen

EMPFEHLUNG 9

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

In einer systematischen Übersichtsarbeit wurden 19 Studien mit 2874 Patienten, von denen die Mehrzahl stationär behandelt wurde, analysiert [40]. 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 mit dem Schweregrad der Erkrankung [41].

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 [42]. Erhöhte D-Dimer-Werte finden sich bei 43–60% der Patienten und sind, genau wie erhöhte Ferritinwerte, assoziiert mit einer eingeschränkten Prognose [43–45].

3.4 Bildgebung

EMPFEHLUNG 10

Ein CT-Thorax sollte bei COVID-19-Patienten bei differenzialdiagnostischen 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 [46, 47].

Bildmorphologisch kann bei Zunahme der Verdichtungen ein sog. „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 [48]. Der primäre Test für die Diagnose von SARS-CoV-2 ist die PCR [46]. Bettseitige Untersuchungen (Ultraschall), insbesondere als Verlaufsuntersuchungen, werden bevorzugt [49].

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 wird das generelle Tragen von MNS durch sämtliches Personal mit direktem Kontakt zu besonders vulnerablen Personengruppen, auch außerhalb der direkten Versorgung von COVID-19-Patienten aus Gründen des Patientenschutzes während der Pandemie empfohlen [50].

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

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

zum Ressourcen-schonenden Einsatz von Mund-Nasen-Schutz und FFP-Masken hilfreich sein [51].

Konkrete Empfehlungen zu den notwendigen Hygienemaßnahmen (räumliche Unterbringung, Personalschutzmaßnahmen, Desinfektion, Reinigung, Abfallentsorgung, Krankentransport und Besucherregelungen) finden sich auf der Homepage des RKI [50]. 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 [52]:

1. Patienten mit schwerem COVID-19-Verlauf (mit Sauerstoffbedürftigkeit)
 - Mindestens 48 Stunden Symptombfreiheit (definiert als nachhaltige Besserung der akuten COVID-19-Symptomatik gemäß ärztlicher Beurteilung)
PLUS
 - Frühestens 10 Tage nach Symptombeginn
PLUS
 - PCR-Untersuchung (negatives Ergebnis oder hoher Ct-Wert >30, der ab 10 Tage nach Symptombeginn mit Nicht-Anzuchtbarkeit von SARS-CoV-2 einhergeht)
2. Patienten mit leichtem COVID-19-Verlauf (ohne Sauerstoffbedürftigkeit)
 - Mindestens 48 Stunden Symptombfreiheit (definiert als 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. mithilfe 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, nicht-invasive Beatmung

EMPFEHLUNG 11

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 [53, 54]. ↑

EMPFEHLUNG 12

Wir schlagen vor, bei Patienten mit COVID-19 und hypoxämischer respiratorischer Insuffizienz ($PaO_2/FiO_2 = 100\text{--}300$ mmHg) unter kontinuierlichem Monitoring und ständiger Intubationsbereitschaft einen Therapieversuch mit High-Flow-Sauerstofftherapie (HFNC) oder nicht-invasiver Beatmung durchzuführen [55]. ↑

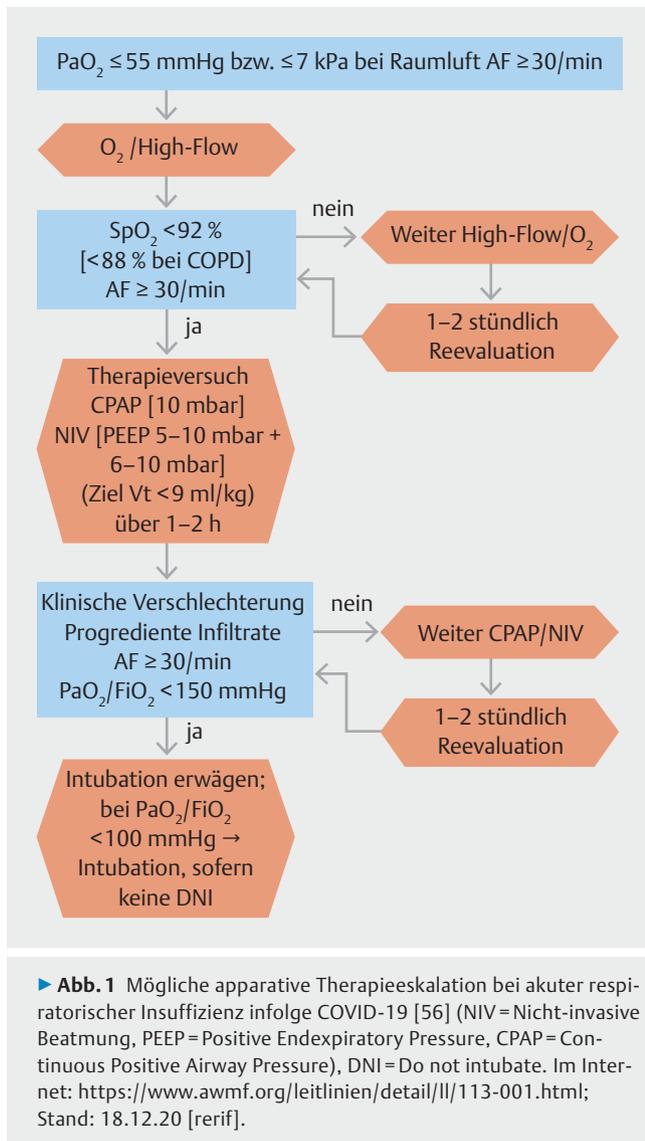
EMPFEHLUNG 13

Wir schlagen vor, bei Patienten mit COVID-19 und einer schwereren Hypoxämie ($PaO_2/FiO_2 < 150$ mmHg) und Atemfrequenzen >30/min die Intubation und invasive Beatmung zu erwägen, bei einem PaO_2/FiO_2 von <100 mmHg sollten im Regelfall eine Intubation und invasive Beatmung erfolgen. ↑

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 (► **Abb. 1**) [55, 56]. 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 [57]. Bei progredienter Verschlechterung des Gasaustausches und vermehrtem Sauerstoffbedarf ist die Indikation zur CPAP-Therapie oder nicht-invasiven Beatmung (NIV) bzw. invasiven Beatmung zu überprüfen.

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 [58–60]. 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.

Der Einsatz der NIV beim mittelschweren und schweren ARDS führt zu einem Therapieversagen in mehr als 50% der Fälle. Dieses ist bei schwerem ARDS mit Letalitätsraten von fast 50% assoziiert [61, 62]. Dabei erweist sich neben der Schwere des aktuellen Krankheitsbildes das Ausmaß der Oxygenierungsstörung als Prädiktor für das NIV-Versagen; als kritische Grenze für eine erhöhte Letalität wird ein $PaO_2/FiO_2 < 150$ mmHg beschrieben [63]. Auch hohe Tidalvolumen (>9,5 ml/kg KG) in den ersten 4 Behandlungsstunden sind prädiktiv für ein NIV-Versagen [64]. 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. Kommt es unter den durchgeführten Maßnahmen zur weiteren Progression der akuten respiratorischen



Insuffizienz, ist ohne zeitliche Verzögerung die Intubation und nachfolgende invasive Beatmung angezeigt.

Bei COVID-19-Patienten mit schwerer respiratorischer Insuffizienz sind bislang die für eine NON-COVID-Situation gültigen CPAP/NIV-Empfehlungen angewendet worden. Dennoch zeigt sich 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 darunter erzielten Ergebnisse. Die bisher publizierten Studien müssen immer auch im Zusammenhang mit begrenzten Therapieressourcen und primär festgelegten Therapiebegrenzungen interpretiert werden.

Das Therapieversagen unter nicht-invasiver Behandlungsstrategie bei COVID-19 schwankt erheblich. Für High-Flow werden Versagerquoten von 32,2% [65] und 35,6% [66] berichtet. Für CPAP/NIV liegen sie zwischen 27,9% [67] und 61,5% [68]; speziell für die CPAP-Therapie mit Helm werden 44,6% berichtet [69]. Die Letalitätsraten unter HFNC werden mit etwa 15% angegeben [64, 65], wobei hierbei der Stellenwert von HFNC

im Rahmen der Therapiealgorithmen und das oft retrospektive Studiendesign zu berücksichtigen ist [66, 70]. Wie beim klassischen ARDS ist die Letalität des CPAP/NIV-Versagens hoch, kann bis zu 50% betragen und ist abhängig von der Schwere der Oxygenierungsstörung [10, 71]. 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.

Raouf et al. empfehlen aktuell bei Versagen oder nicht-ausreichendem Effekt der nicht-invasiven Maßnahmen im Fall schwerer respiratorischer Beeinträchtigung ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$ oder $\text{SpO}_2/\text{PaO}_2 < 196$ oder hämodynamische Instabilität oder drohender Atemstillstand) eine Intubation und invasive Beatmung gemäß ARDS-NET [72]. Die aus mehreren nationalen Registern bzw. Studien zusammengetragenen $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ -Werte bei Intubation von COVID-19-Patienten schwankten zwischen 83 und 220 mmHg [73, 74]. 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 [65, 73, 74], 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 die klinischen Stabilitätskriterien im Blick zu behalten und diese neben Komorbiditäten bei der Entscheidungsfindung zu berücksichtigen. Aufgrund des erhöhten Letalitätsrisikos bei Versagen nicht-invasiver Therapieverfahren sollte ab einem $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ von < 150 mmHg unter gleichzeitiger Einbeziehung von komorbiden Risikofaktoren und klinischen Stabilitätskriterien (Hämodynamik, Atemarbeit) eine Intubation erwogen werden. Bei einem $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ von < 100 mmHg und Atemfrequenzen von > 30 /min sollte jedoch eine Intubation und invasive Beatmung erfolgen.

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 [75, 76]. Jede Ausatmung erzeugt Aerosole, die abgegebene Menge korreliert dabei mit der Atemzugtiefe [77]. Eine vermehrte Abgabe infektiöser Partikel konnte bisher nur bei Patienten unter NIV mit Leckagesystem und erhöhter Sekretlast nachgewiesen werden [78]. Studien zur Charakterisierung der Expirationswolke unter NIV und HFNC zeigen keine vermehrten Luftströme jenseits von einem Meter Abstand zum Gesicht des Patienten [79–81].

Absolut notwendig ist allerdings, wie bei allen patientennahen Arbeiten, die korrekte Verwendung der persönlichen Schutzausrüstung beim Personal (insbesondere korrekter

Dichtsitz der FFP2-Maske) [48]. Ein adäquater Sitz der nasalen High-Flow-Brille bzw. der NIV-Maske beim Patienten ist wichtig, um die Aerosolbildung zu reduzieren [79]. Bei der High-Flow-Sauerstofftherapie sollten die Patienten einen Mund-Nasen-Schutz über der Kanüle tragen [82]. In Simulationsmodellen reduziert das die Expirationswolke [83], ob hierdurch die Effektivität der High-Flow-Sauerstofftherapie kompromittiert wird, ist bisher nicht belegt. Bei Durchführung der NIV müssen 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 [56]. Hierdurch ist tendenziell die Aerosolabgabe verglichen mit der Spontanatmung sogar zu reduzieren [78].

Zusammenfassend ist eine frühe Intubation, allein aus Angst des medizinischen Personals vor einer Infektion mit SARS-CoV-2, nicht indiziert. Andererseits ist eine Therapie mit HFNC/NIV bei progredienter oder schwerer Oxygenierungsstörung nicht zu empfehlen. Die HFNC/NIV bei akuter hypoxämischer respiratorischer Insuffizienz im Rahmen von COVID-19 sollte nur bei klarer Indikation mit entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen durchgeführt werden. Die nicht-invasive Behandlungsstrategie stellt zwar eine erste Behandlungsoption dar. Eine kritische Verzögerung der Intubation bei Nichtansprechen einer High-flow/CPAP/NIV-Therapie verschlechtert aber die Prognose. Deshalb sollte eine notfallmäßige Intubation auch aufgrund des dann erhöhten Übertragungsrisikos unbedingt vermieden werden. In die Entscheidung zur Intubation müssen neben einer Verschlechterung 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.

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 (► **Tab. 1**). Ergänzt werden kann dies mit einem Schutzvisier [84–86].

5.3 Intubation

EMPFEHLUNG 14

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

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 COVID-19-Infektion Hochrisiko-Interventionen [87]. Diese Interventionen erfordern spezielle, kommunizierte und eingeübte Protokolle bezüglich Vorbereitung, Durchführung und Hygiene [88, 89]. 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 [90]. 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 [91, 92]. Sie ersetzen keinesfalls die adäquate Verwendung der persönlichen Schutzausrüstung und sollten, wenn überhaupt, nur additiv verwendet werden [93].

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 [94] sowie eine Aggravierung der Hypoxämie zu verhindern. Es wird empfohlen zur Erhöhung des Abstands zwischen Patient und Intubierendem ein Videolaryngoskop zu benutzen, wenn dieses vorhanden ist und ausreichende Erfahrung mit der Methode besteht [95]. 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 Gesichts-

► **Tab. 1** Maßnahmen zur Minimierung von Aerosolbildung und Exposition (modifiziert nach [88]).

Aerosolbildung	Risikominimierung
Endotracheale Intubation	Notfallintubation vermeiden
	Intubation durch Erfahrenen
	Rapid Sequence Induction
	Maskenbeatmung vermeiden
	Optimale Vorbereitung und 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
	3 min 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 und 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

PEEP= Positive Endexpiratory Pressure, CPAP= Continuous Positive Airway Pressure, ASB= Assisted Spontaneous Breathing, MNS= Mund-Nasen-Schutz

maske 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 [96]. 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 [97]. 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) [96, 98].

5.5 Invasive Beatmung und adjuvante Maßnahmen

EMPFEHLUNG 15

Bei beatmeten Patienten mit COVID-19 und ARDS sollte das Tidalvolumen $\leq 6 \text{ ml/kg}$ Standardkörpergewicht betragen, der endinspiratorische Atemwegsdruck $\leq 30 \text{ cm H}_2\text{O}$. ↑

In verschiedenen Leitartikeln und kleineren Fallserien wurde zu Beginn der Corona-Pandemie vermutet, dass das COVID-19 ARDS atypisch ist, da es sich, zumindest in einem Teil der Fälle, in der Frühphase durch eine höhere Compliance, reduzierte Rekrutierbarkeit sowie eine hohe Shunt-Fraktion vom „klassischen ARDS“ unterschied [17, 99]. 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 [100–102]. 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 [53, 55]. Dies beinhaltet die

Empfehlungen zum Tidalvolumen ($\leq 6 \text{ ml/kg}$ ideales Körpergewicht) und dem endinspiratorischen Atemwegsdruck (PEI) $\leq 30 \text{ cm H}_2\text{O}$.

EMPFEHLUNG 16

Für die orientierende Einstellung des PEEP bei COVID-19 sollte die FiO_2/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 $\text{LOW-FiO}_2/\text{PEEP}$ -Tabelle sinnvoll. Bei der klassischen bildmorphologischen Ausprägung eines ARDS mit reduzierter Compliance sollte die Einstellung eher nach der High FiO_2/PEEP -Tabelle erfolgen [55, 73].

Bei ARDS und einem $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150 \text{ mmHg}$ soll konsequent eine Bauchlagerung durchgeführt werden, das Bauchlagerungsintervall beträgt dabei mind. 16 Stunden [55]. 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 ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ -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 venösen ECMO behandelten COVID-19-Patienten nach 90 Tagen bei 37,4% [103].

Das Management von Analgesie und Sedierung bei intensivmedizinisch behandelten Patienten sollte zielgerichtet erfolgen und anhand validierter Messinstrumente überwacht werden [104]. 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 [105, 106]. 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 [107]. Dennoch sollten bei Patienten mit verbesserten Organfunktionen, insbesondere be-

zogen 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, denn notwendige Maßnahmen zur Vermeidung einer Re-Intubation gehen mit vermehrter Aerosolbildung einher [87]. Die Entscheidung zur Tracheotomie bleibt trotz Vorliegen einiger Empfehlungen z. B. bei Traumapatienten eine Einzelfallentscheidung [108, 109]. 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 [110]. 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 [106]. 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. Für ein chirurgisches Verfahren sprechen die kontrollierte Durchführung mit geringerem Risiko der Kontamination durch chirurgische Präparation der Trachea im Vergleich zur Punktion, 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.

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 [111, 112]. Da wahrscheinlich sowohl Thoraxkompressionen als auch das Atemwegsmanagement Aerosole freisetzen können, ist eine entsprechende persönliche Schutzausrüstung bei kardiopulmonaler Reanimation unabdingbar [113]. 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 3 Schocks in Folge abgegeben werden, bis jemand eine persönliche Schutzausrüstung angelegt hat. Wichtig ist die strikte Beschränkung der Anzahl der Mitarbeiter im Zimmer [113]. 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 [113]. 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 [113]. 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 [114].

7 Thromboembolieprophylaxe/ Antikoagulation

EMPFEHLUNG 17

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

EMPFEHLUNG 18

Bei hospitalisierten Patienten mit COVID-19 und zusätzlichen Risikofaktoren für eine venöse Thromboembolie (VTE) kann bei niedrigem Blutungsrisiko eine intensiviertere 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). ↔

Die intensivierete Thromboembolieprophylaxe* kann z. B. mit der halbtherapeutischen Dosis eines niedermolekularen Heparins oder mit unfraktioniertem Heparin mit einer 1,5- bis 1,8-fachen Verlängerung des oberen aPTT-Referenzbereichs erfolgen.

Thromboembolische Ereignisse sind eine häufige Komplikation bei COVID-19 und betreffen vorwiegend das venöse, jedoch auch das arterielle Gefäßsystem [115, 116]. Alle stationär behandelten Patienten sollten 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 HIT, ist die Gabe von Fondaparinux möglich. Beobachtungsstudien legen jedoch nahe, dass insbesondere bei Intensivpatienten eine standarddosierte NMH-Prophylaxe nicht ausreichend wirksam ist, sodass unter Berücksichtigung von Blutungsrisiko und Nierenfunktion eine intensivierete Antikoagulation, z. B. mit einer intermediären, halbtherapeutischen NMH-Dosis, erwogen werden kann. 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 Abwesenheit einer gesicherten VTE oder ECMO-Therapie kann eine therapeutisch dosierte Antikoagulation aktuell zwar nicht routinemäßig empfohlen werden; diese erscheint aber im Einzelfall vertretbar, wenn z. B. bei rasch ansteigenden D-Dimeren und/oder akuter Verschlechterung des Gasaustausches eine zeitnahe bildgebende Diagnostik nicht zur Verfügung steht. Da die Ausbildung von Mikrothromben in der pulmonalen Endstrombahn als charakteristischer Befund des COVID-19-assoziierten ARDS angesehen werden kann [22], ist die therapeutische Antikoagulation unter individueller Abwägung von Nutzen und Risiko (z. B. pulmonale Hämorrhagien) zudem auch bei beatmeten Intensivpatienten eine mögliche Therapieoption [117, 118]. Bei deutlich eingeschränkter Nierenfunktion (eGFR <30 ml/min) ist eine Antikoagulation mit unfraktioniertem Heparin (UFH) zu bevorzugen. Im Falle einer therapeutischen Antikoagulation sollte bei Nichtansprechen der aPTT das Monitoring über eine Bestimmung der Anti-X-Aktivität für UFH erfolgen. Liegt aufgrund einer massiven Inflammation eine „UFH-Resistenz“ vor, kann alternativ Argatroban zur Anwendung kommen [119, 120]. Wegen des potenziell hohen Blutungsrisikos unter Argatroban sind eine kritische Indikationsstellung, eine adäquate Dosisanpassung bei kritisch kranken Patienten und ein sorgfältiges Monitoring zwingend erforderlich. 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) [121] und pulmonale intravasculäre Koagulopathie (PIC) [122] 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

Grundsätzlich sollte bei Beginn der Behandlung auf der Intensivstation und bei einer Verschlechterung des Patienten im Verlauf die Abnahme von mindestens 2 (sowohl aeroben als auch anaeroben) Blutkultur-Sets erfolgen [123]. Bei Patienten mit Verdacht auf eine bakteriell bedingte ambulant erworbene Pneumonie oder bakterielle Co-Infektion sollte eine kalkulierte antibiotische Therapie frühzeitig initiiert werden. Eine prophylaktische Antibiotika-Gabe bei schon gesicherter Infektion mit SARS-CoV-2 wird nicht empfohlen, da bakterielle Co-Infektionen eher selten sind [23]. Bei klinischer Verschlechterung sollte auch eine invasive pulmonale Aspergillose in Betracht gezogen werden [124]. Eine Flüssigkeitstherapie sollte bei respiratorischer Insuffizienz, insbesondere bei Fehlen von Schock oder Gewebeminderperfusion, zurückhaltend erfolgen. Bei einer Flüssigkeitsüberladung kommt es zu einer Verschlechterung der Oxygenierung.

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 mindestens mit einer adäquaten Fallzahl, und einem randomisiert-kontrollierten Studiendesign untersucht, und peer-reviewed veröffentlicht worden sind. Eine konditionale Zulassung für die Therapie von COVID-19 ist bisher in Europa nur für Remdesivir erteilt worden.

8.2.1 Antivirale Therapien

Remdesivir

EMPFEHLUNG 19

Bei hospitalisierten, nicht beatmeten Patienten mit COVID-19-Pneumonie und Sauerstoffbedarf kann eine Therapie mit Remdesivir erfolgen (möglichst in der Frühphase der Erkrankung ≤ 10 Tage nach Symptombeginn) [125]. ↔

Die Dosis beträgt 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 sollte keine Behandlung erfolgen.

Die WHO empfiehlt aktuell die Anwendung von Remdesivir nicht, unabhängig vom klinischen Stadium der COVID-19-Erkrankung (schwache oder bedingte Empfehlung) [126].

Remdesivir zeigt In-vitro-Wirksamkeit gegen SARS-CoV-2 [127]. In der randomisierten Doppelblindstudie ACTT-1 mit 1062 Patienten wurde ein klinischer Nutzen von Remdesivir bei hospitalisierten erwachsenen Patienten nachgewiesen [128, 129]. Eine 10-tägige Behandlung verringerte in der Gesamtgruppe 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; $P < 0,001$) [129]. Der Effekt war am größten bei sauerstoffpflichtigen Patienten, die keine Form der Beatmung benötigten, in der Subgruppe mit mechanischer Beatmung wurde kein positiver Effekt beobachtet. Es bestand eine nicht signifikante Reduktion der Gesamtleblichkeit an Tag 29 (11,4% vs. 15,22%, Hazard Ratio 0,73; 95%-KI 0,52–1,03) [129]. Im Vergleich der Wirksamkeit einer 5- vs. 10-tägigen Therapie mit Remdesivir (SIMPLE Severe Studie) konnte bei Patienten mit schwerem Verlauf kein Vorteil einer 10-tägigen Behandlung festgestellt werden [130]. In einer kleineren Studie konnte kein signifikanter Effekt von Remdesivir nachgewiesen werden [131], die Ergebnisse einer anderen Studie waren schwer interpretierbar [132].

Im Remdesivir-Arm der randomisierten SOLIDARITY-Studie erhielten 2743 Patienten Remdesivir [133]. Der Tod trat bei 11% der Patienten ein, die Remdesivir bekamen, und bei 11,2% der Kontrollgruppe (Hazard Ratio 0,95; [0,81; 1,11]; $p = 0,50$). Es fand sich damit kein Vorteil hinsichtlich der Sterblichkeit (primärer Endpunkt). Dies betraf auch die sekundären Endpunkte Initiierung einer Beatmung und Dauer der Hospitalisierung. Aufgrund dieser divergierenden Daten wurde von der Leitlinien-gruppe eine „Kann“-Empfehlung ausgesprochen:

Bezüglich des optimalen Therapiezeitpunkts gibt es theoretische Überlegungen und Hinweise, dass ein möglichst frühzeitiger Einsatz im Krankheitsverlauf günstig ist [129, 131, 134]. Bisher wurde in den kontrollierten Studien kein Hinweis für eine organspezifische Toxizität beschrieben, wobei ein Einsatz nur bei normaler bis mittelgradig eingeschränkter Nierenfunktion ($eGFR > 30 \text{ ml/min}$) zugelassen ist.

Chloroquin/Hydroxychloroquin

Potenzial 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 zeigten keinen klinischen Nutzen [135–139]. In einer randomisierten Studie blieb auch eine Postexpositionsprophylaxe mit Hydroxychloroquin ohne Effekt [140].

Potenzial für schädliche Wirkung: Hydroxychloroquin: Kardiotoxizität, Retinaschädigung (höhere Dosierung, längerer Gebrauch), höhere Letalität bei kritisch kranken Patienten mit Chloroquin-Diphosphat und Dosierung $2 \times 600 \text{ mg/d}$.

Bewertung: Einsatz nicht empfohlen.

Azithromycin

Potenzial für positive Wirkung aus In-vitro-Wirksamkeit gegen verschiedene Viren. Bisher kein klinischer Vorteil nachgewiesen, in einer randomisierten Studie mit 400 Patienten zeigte sich kein klinischer Vorteil für eine Gabe zusätzlich zu Chloroquin/Hydroxychloroquin [141].

Potenzial für schädliche Wirkung: Medikamenteninteraktionen, QT-Zeit-Verlängerung, Herzrhythmusstörungen.

Bewertung: Einsatz nicht empfohlen.

Interferon β -1b

Potenzial für positive Wirkung: In-vitro-Wirksamkeit (MERS-CoV), antivirale Wirksamkeit in Kombination mit Lopinavir/Ritonavir vs. Lopinavir/Ritonavir in randomisierter Studie gezeigt. Bisher kein Nachweis klinischer Wirksamkeit [142, 143]. In einer noch im Peer-Review-Verfahren befindlichen Studie konnte kein signifikanter Effekt von Interferon nachgewiesen werden [143].

Potenzial für schädliche Wirkung: Grippeähnliche Symptomatik, Störung der Blutbildung.

Bewertung: Einsatz außerhalb klinischer Studien nicht empfohlen.

Lopinavir/Ritonavir

Potenzial für positive Wirkung aus In-vitro-Wirksamkeitsdaten. Klinische Wirksamkeit in randomisierten Studien untersucht, kein klinischer Vorteil [143–145].

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

Bewertung: Einsatz nicht empfohlen.

8.2.2 Immunmodulatorische Therapie

Steroide

EMPFEHLUNG 20

Bei Patienten mit schwerer ($SpO_2 < 90\%$, Atemfrequenz $> 30/\text{min}$) oder kritischer (ARDS, Sepsis, Beatmung, Vasopressorengabe) COVID-19-Erkrankung soll eine Therapie mit Dexamethason erfolgen [125]. $\uparrow \uparrow$

Die Dosis beträgt 6 mg Dexamethason p.o./i.v. täglich für 10 Tage. Alternativ kann auch ein anderes Glukokortikoid (z.B. Hydrocortison 50 mg i.v. alle 8 h) verwendet werden.

Potenzial für positive Wirkung: Eine Therapie mit Steroiden wurde bislang bei ARDS kontrovers diskutiert. Bei virusinduziertem ARDS (z.B. SARS und Influenza) zeigten sich nachteilige Effekte [146]. In der RECOVERY-Studie aus Großbritannien wurden hospitalisierte Patienten mit COVID-19 mit Dexamethason (6 mg 1-mal täglich für 10 Tage) oder mit Standardtherapie behandelt [147]. Der primäre Endpunkt war die 28-Tage-Sterblichkeit. 2104 Patienten erhielten Dexamethason und 4321 Patienten Standardtherapie. Insgesamt starben 482 Patienten, 22,9% in der Dexamethasongruppe und 25,7% in der Standardtherapiegruppe ($p < 0,001$). Der größte Vorteil fand sich bei beatmeten Intensivpatienten mit COVID-19 (Sterblichkeit 29,3% vs. 41,4%). Deutlich geringer ausgeprägt ist der Letalität reduzierende Effekt bei COVID-19-Patienten mit notwendiger Sauerstofftherapie (mit oder ohne NIV) ohne invasive Beatmung (Sterblichkeit 23,3% vs. 26,2%). Bei Patienten ohne notwendige Sauerstofftherapie zeigte sich dagegen kein Vorteil, es bestand eher eine Tendenz zu nachteiligen Effekten.

Nachfolgend wurden weitere Studien publiziert, die positive Effekte durch die Gabe von Hydrokortison und Dexamethason zeigten [148–150]. Eine durchgeführte Metaanalyse aus 7 randomisierten Studien mit 1703 Intensivpatienten, bei denen eine Steroidtherapie bei schwerer COVID-19-Erkrankung mit Standardtherapie oder Placebo verglichen wurde, zeigte: Die Verabreichung systemischer Kortikosteroide ist bei Patienten mit COVID-19 mit einer signifikant geringeren 28-Tage-Gesamtsterblichkeit verbunden [151]. Daraufhin wurde eine Therapieempfehlung von der WHO veröffentlicht [152].

Potenzial für schädliche Wirkung: Immunsuppressive Wirkung, erhöhtes Risiko bakterieller Infektionen, verlängerte SARS-CoV-2 Ausscheidung.

Tocilizumab (TCZ)

Potenzial für positive Wirkung durch kompetitive Bindung an zellgebundene und lösliche IL-6-Rezeptoren, Unterbrechung des IL-6-Signalweges, Hemmung der Inflammation. In Kohortenstudien wurden initial Reduktion von Fieber, Abfall von CRP und ein Anstieg der Lymphozytenzahl beobachtet [153, 154]. Randomisierte Studien konnten diesen Effekt nicht bestätigen. Hier zeigten sich keine Hinweise für geringere Letalität, geringere Intubationsraten oder günstigeren Krankheitsverlauf bei moderat bis schwer kranken COVID-19-Patienten [155–157]. Bei kritisch kranken Patienten zeigte der frühe Einsatz von TCZ Hinweise auf geringere Letalität, sofern es in den ersten beiden Tagen eingesetzt wurde, wobei die klinische Bedeutung aufgrund möglicher Bias-Faktoren unklar blieb [158].

Potenzial für schädliche Wirkung: Immunsuppressive Wirkung, erhöhtes Risiko bakterieller Infektionen.

Empfehlung: Einsatz außerhalb klinischer Studien nicht empfohlen.

Anakinra

Potenzial 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 ist bisher nicht nachgewiesen [159].

Potenzial für schädliche Wirkung: Immunsuppression, erhöhtes Risiko bakterieller Infektionen.

Empfehlung: Einsatz außerhalb klinischer Studien nicht empfohlen.

Andere

Rekonvaleszentenplasma

Potenzial für positive Wirkung in Analogie zu Studien bei anderen Infektionskrankheiten (z. B. Ebola), klinischer Vorteil bisher nicht nachgewiesen [160–162].

Potenzial für schädliche Wirkung: Überempfindlichkeitsreaktionen (bisher selten beschrieben)

Empfehlung: Einsatz außerhalb klinischer Studien nicht empfohlen.

Kombinationstherapien

Eine Kombination aus Dexamethason und Remdesivir kann bei schwerkranken, sauerstoffpflichtigen COVID-19-Patienten er-

wogen werden. Andere Kombinationen bleiben klinischen Studien vorbehalten. Bislang liegen zur Kombination antiviraler und anti-inflammatorischer Therapien keine Studiendaten vor, wobei für eine Kombination aus theoretischen Überlegungen viele Gründe sprechen. Aus der finalen ACTT-1 Publikation zeigte eine Post-hoc-Analyse in einer mittels Remdesivir und Steroiden untersuchten Subgruppe einen fortbestehenden Therapievorteil, weshalb die Autoren auf eine mögliche additive Wirkung verweisen [129]. Kontrollierte Studiendaten fehlen bisher. Aus einer Pressemitteilung der ACTT-2-Studie ist bekannt, dass die Kombination des Januskinase-Inhibitors Baracitinib mit Remdesivir einen weiteren Tag Verkürzung der Erkrankungsdauer (signifikant) bei hospitalisierten Patienten zeigte [163].

Zusammenfassung

Eine klinische Wirksamkeit einer medikamentösen Therapie bei moderater bis schwerer COVID-Erkrankung (hospitalisierte Patienten) ist bisher für Remdesivir und bei schwerer Erkrankung für Dexamethason nachgewiesen. Eine Zulassung von Remdesivir erfolgte am 03. 07. 2020 in Europa zur Behandlung von SARS-CoV-2-bedingten Pneumonien mit Sauerstoffbedarf. Ein Nutzen für Remdesivir ist am besten ersichtlich bei Patienten mit Sauerstoffpflichtigkeit und in den ersten 10 Tagen nach Symptombeginn, für kritisch kranke Patienten besteht kein Hinweis auf Wirksamkeit. Demgegenüber zeigt eine Therapie mit Dexamethason bei schwer kranken Patienten einen Überlebensvorteil, insbesondere bei Beatmungspflichtigkeit.

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 [164].

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 27% (Stand Januar 2021), wobei Verlegungen zwischen den Krankenhäusern nicht berücksichtigt werden. Eine große Studie wertete die Daten von 10 021 deutschen AOK-versicherten Patienten aus, die mit der Diagnose COVID-19 in 920 deutsche Krankenhäuser eingeliefert wurden [10]. Die Sterblichkeit im Krankenhaus betrug 22%, wobei es große Unterschiede zwischen Patienten ohne Beatmung (16%) und mit Beatmung gab (53%). Die Sterblichkeit stieg mit dem Lebensalter an, so hatten beatmete Patienten mit einem Alter von ≥ 80 Jahren eine Krankenhaussterblichkeit von 72%. Eine weitere Studie wertete die Daten von 1904 deutschen Patienten aus, die in 86 Krankenhäusern mit COVID-19 aufgenommen wurden [165]. 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 21

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 Virus-erkrankung hinaus symptomatisch blieben. Eine italienische Arbeitsgruppe beschrieb 179 Patienten, die im Schnitt 60 Tage nach Beginn der COVID-19-Symptomatik nachuntersucht wurden [166]. 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 [167]. 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 [168]. 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 [169]. Alle nachweisbaren Organveränderungen nach COVID-19 sollten Anlass zu einer für die jeweilige Erkrankung empfohlenen Diagnostik und eventuell Therapie geben. Neben Organmanifestationen findet sich häufig ein Fatigue-Syndrom, das neben einem allgemeinen Krankheitsgefühl mit Mattigkeit, Antriebslosigkeit, schneller Erschöpfung und mangelnder Belastbarkeit auch neurokognitive Störungen wie vermehrte Vergesslichkeit und Konzentrationsstörungen umfasst. Die Mehrzahl dieser Patienten ist nur mit Mühe oder gar nicht in der Lage, den Alltag zu bewältigen. Pathophysiologisch gibt es bisher für das Fatigue-Syndrom keine überzeugende Erklärung. Therapeutisch werden derzeit spezifische Rehabilitationsprogramme entwickelt, die atemphysiologische, muskelstimulierende und neurokognitive Komponenten beinhalten. Studien liegen hierzu allerdings bisher 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 [170]. 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 setzen sich fort 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-Infektion [170]:

- 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 absehbar sind.
- Es sollten keine Direktverlegungen aus dem Intensivbereich in die Reha erfolgen.

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 [171]. 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 sekundären emotionalen Störungen sollte eine psychiatrisch/psychotherapeutische Behandlung initiiert werden.

10 Besonderheiten bei pädiatrischen Patienten

Mit weniger als 1% der Fälle sind Kinder und Jugendliche insgesamt deutlich seltener als Erwachsene von COVID-19 betroffen [20, 172]. 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 [173]. 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 [173], allerdings ist die Datengrundlage für diese Berechnung auch bei Kindern eventuell nicht ausreichend (u.a. wegen asymptomatischer bisher nicht gezählter COVID-19-Fälle). Bisher wurden im Register der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI) für Deutschland nur 3 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 [173]. Zusätzlich wurde eine Fallserie von Kindern mit COVID-19-assoziierten akuten Krupp-Anfällen publiziert [174]. Bisher wurden bei Säuglingen und Kindern nur Einzelfallberichte über die bei Erwachsenen häufig auftretende COVID-19-Pneumonie oder ein akutes Lungenversagen berichtet [175, 176]. 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 bei Sauerstoffbedarf und Pneumonie frühzeitig ein Therapieversuch mit Remdesivir erfolgen. Aufgrund des zumeist milden und selbstlimitierenden Verlaufes der COVID-19-Erkrankung bei Kindern sollte Remdesivir vorzugsweise bei Patienten mit hohem Risiko für einen komplizierten Verlauf eingesetzt werden. Die empfohlene Dosis für pädiatrische Patienten mit einem Körpergewicht zwischen 3,5–40 kg ist eine einzelne Beladungsdosis von Remdesivir 5 mg/kg i.v. (infundiert über 30–120 Minuten) an Tag 1, gefolgt von Remdesivir 2,5 mg/kg i.v. (infundiert über 30–120 Minuten) 1-mal täglich für 4 Tage (Tage 2–5). 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 wurde bei Kindern in mehreren Fallserien von einem akuten hyperinflammatorischen Syndrom mit Multiorganbeteiligung (Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome – PIMS) berichtet, die berichtete Letalität beträgt hier zwischen 1–2% [177–179]. Neben Fieber, Exanthem, Konjunktivitis, Polyserositis, gastrointestinales Sympto-

men 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 [179]. 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 (2 g/kg über 12 h) und teilweise mit Acetylsalicylsäure (50 mg/kg, nach 48–72 h Fieberfreiheit auf 3–5 mg/kg/d reduzieren) durchgeführt [180]. Bei Therapieresistenz sollte als Rescue-Therapie der Einsatz von Biologika zur Interleukin IL1-(Anakinra 2–6 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), ggf. auch TNF-alpha-Blockade (Infliximab 5 mg/kg über 2 Stunden 1-mal/Woche i.v.) 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 Aspekte

Die Durchführung der intensivmedizinischen Behandlung von Patienten mit COVID-19 folgt im Grundsatz den wesentlichen ethischen Prinzipien wie Autonomie, Fürsorge, Nicht-Schaden, Gerechtigkeit und Menschenwürde. Eine zulässige Behandlungsmaßnahme muss zwei Voraussetzungen erfüllen:

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 [181].

Die Handlungsempfehlungen zur Therapie von Patienten mit COVID-19 sollten auch die palliativmedizinische Perspektive einbeziehen und diese bei einer Entscheidung gegen eine Intensivtherapie oder nach einer Therapiezieländerung beachten [24, 182].

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 [183].

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-PatientInnen. 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/>.

13 Methoden

13.1 Adressaten/Zusammensetzung der Leitliniengruppe

Adressaten der Leitlinie sind mit der stationären und intensivmedizinischen Behandlung von COVID-19-Patienten befasste Ärzte, insbesondere Anästhesisten, Infektiologen, Pneumologen, 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.

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), 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).

13.2 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.

13.3 Leitlinienprozess

13.3.1 Vorbereitung der Empfehlungen

Die Erstellung dieser Leitlinie mit der Entwicklungsstufe S2k 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.

Die für das Management von COVID-19-Patienten wichtigen Fragen wurden im Rahmen der Erstellung dieser Leitlinie inner-

halb der Leitliniengruppe identifiziert und diskutiert sowie Empfehlungen bzw. Statements zu diesen Fragen formuliert. Die Leitlinie umfasst die Empfehlungen für Erwachsene wie auch für Kinder, um eine möglichst große Zielgruppe zu erreichen. Darüber hinaus enthält die Leitlinie eine Reihe von Hintergrundtexten, die ebenfalls in der Leitliniengruppe diskutiert und aktualisiert wurden. Diese dienen ausschließlich dem tieferen Verständnis und dem Umgang mit den Empfehlungen und Statements.

Vor dem Beginn der Erstellung hat das Steering-Komitee die Aufteilung der Mitglieder der jeweiligen Gruppen beschlossen und die Aufgaben an die Gruppen in Form von Aufträgen erteilt. Auf der Basis der Fachexpertise der ausgewählten Autoren und der vorhandenen Evidenz wurden von den Arbeitsgruppen die aktuellen Empfehlungen bzw. Statements der S1-Handlungsempfehlungen überprüft und ggfs. zur Diskussion neu formuliert. Parallel wurden von den Arbeitsgruppen die Hintergrundtexte, die die Empfehlungen und Statements unterstützen, erstellt.

Recherchen

Es wurde jeweils kapitelweise eine Literatursuche in PubMed mit den von den Autoren vorgegebenen Stichwörtern durchgeführt. Des Weiteren wurden Literaturstellen aus der vorherigen intensivmedizinischen Leitlinie, andere Leitlinien sowie aktuelle Studien in Abstimmung berücksichtigt, soweit sie Einfluss auf die Inhalte der aktuellen Leitlinie haben.

Aus Zeit- und Ressourcengründen wurde entsprechend der S2k-Klassifikation auf eine Dokumentation der Recherche und Beurteilung der Literatur verzichtet. Deren klinische Aussagekraft floss in die Empfehlungsformulierung ein.

13.3.2 Empfehlungsgraduierung/Hintergrundtexte

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

► Tab. 2 Empfehlungsgraduierung.

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.

Im Zuge des Upgrades von S1 auf S2k war das Ziel, v. a. Schlüsselempfehlungen hervorzuheben. Zum Teil sind in den Fließtexten begleitende Maßnahmen als weitere Empfehlungen verblieben (z. B. zu Hygienemaßnahmen), dies ist gewollt.

13.3.3 Strukturierte Konsensfindung

Das aus dem vorbereitenden Prozess hervorgegangene Manuskript wurde vor der Konsensuskonferenz an alle Konferenzteilnehmer versandt. Während der webbasierten Konsensuskonferenz waren alle beteiligten Fachgesellschaften und Organisationen mit mindestens einer Person vertreten, sowie zwei Kollegen als Gäste aus einem Forschungsprojekt. Die graduierten Empfehlungen wurden unter unabhängiger 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 eine Empfehlung (Nr. 8) wurde während der Konferenz kein Konsens erzielt, diese wurde im Delphi-Verfahren nach der Konferenz abgestimmt und in der 2. Delphirunde modifiziert mit starkem Konsens angenommen. Die Inhalte einer Empfehlung wurden während der Konsensuskonferenz in den Hintergrundtext verschoben (siehe Text zu den Empfehlungen 19 und 20). Für alle weiteren Empfehlungen/Statements (21 Empfehlungen/1 Statement) wurde ein Konsens (>75% Zustimmung) oder starker Konsens (Zustimmung >95%) erreicht.

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.

13.3.4 Verabschiedung durch die Vorstände der beteiligten Fachgesellschaften/Organisationen und Review durch die Task Force COVID-19-Leitlinien

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. Folgende Fachgesellschaften haben die Leitlinie kommentiert und Textergänzungen vorgeschlagen, welche überwiegend übernommen wurden: Deutsche Gesellschaft für Pal-

liativmedizin, Deutsche Gesellschaft für Neurorehabilitation, Deutsche Gesellschaft für Physikalische Medizin und Rehabilitation, Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie, Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Gesellschaft für Virologie, Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin. Zustimmung wurde weiterhin von der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie und der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie geäußert. Vorgeschlagene Erweiterungen der Leitlinie in Bezug auf gastroenterologische Komplikationen der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen wurden für die nächste Aktualisierung aufgenommen.

Die Gültigkeit der Leitlinie endet am März 2021.

13.4 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. Von allen Mitgliedern der Leitliniengruppe 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.

Interessenkonflikt

S. Kluge erhielt Forschungsunterstützung der Firmen Ambu, Daiichi Sankyo, ETVision Ltd, Fisher & Paykel, Pfizer und Xenios. Er erhielt Vortragshonorare der Firmen Astra, C.R. Bard, Baxter, Biotest, Cytosorbents, Fresenius, Gilead, 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 Reiskostenunterstützung der Firmen AstraZeneca, Basilea, Biotest, Bayer, Boehringer, Berlin Chemie GSK, Infectopharm, MSD, Novartis, Pfizer, Roche und Forschungsunterstützung durch DFG, BMBF, EU, WHO.

S. Weber-Carstens arbeitet in einem wissenschaftlichen Kooperationsprojekt mit der Firma Dräger zusammen.

C. Spinner erhielt Berater- und Vortragshonorare und/oder Reisekostenunterstützungen von Gilead Sciences im Kontext COVID-19. Er erhielt Beraterhonorare von MSD, Molecular Partners und Formycon im Kontext COVID-19. Forschungsunterstützung (mittelbar an den Arbeitgeber) erhielt er im Kontext mit COVID-19 von Aperion, Eli Lilly, Gilead

Sciences und Janssen-Cilag. Außerhalb dieses Kontexts erhielt er Beratungs-, Vortragshonorare und/oder Reisekostenerstattung von AbbVie, Gilead Sciences, Janssen-Cilag, MSD und ViiV Healthcare/ GSK sowie Forschungsunterstützung (mittelbar an den Arbeitgeber) von Gilead Sciences, GSK, Jansen-Cilag, MSD, ViiV Healthcare. 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 und R. Haase geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

14 Literatur

- [1] Kluge S, Janssens U, Welte T et al. [Recommendations for critically ill patients with COVID-19]. *Med Klin Intensivmed Notfmed* 2020; 115: 175–177. doi:10.1007/s00063-020-00674-3
- [2] Kluge S, Janssens U, Welte T et al. [German recommendations for treatment of critically ill patients with COVID-19-version 3: S1-guideline]. *Der Anaesthetist* 2020; 69: 653–664. doi:10.1007/s00101-020-00833-3
- [3] Kluge S, Janssens U, Spinner CD et al. Clinical practice guideline: Recommendations on in-hospital treatment of patients with COVID-19. *Dtsch Arztebl Int* 2021; 118: 1–7. doi:10.3238/arztebl.m2021.0110
- [4] 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 23.11.2020)
- [5] Robert Koch-Institut. Nationale Teststrategie – wer wird in Deutschland auf das Vorliegen einer SARS-CoV-2 Infektion getestet? (05.11.2020, letzter Zugriff 23.11.2020): https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Teststrategie/Nat-Teststrat.html
- [6] 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_Tes-tung_nCoV.html#doc13490982bodyText4 (letzter Zugriff 23.11.2020)
- [7] 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 13.01.2021)
- [8] Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020. doi:10.1001/jama.2020.2648
- [9] Robert Koch-Institut. Aktueller Lage-/Situationsbericht des RKI zu COVID-19. https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Situationsberichte/Gesamt.html (letzter Zugriff 13.01.2021)
- [10] Karagiannidis C, Mostert C, Hentschker C et al. Case characteristics, resource use, and outcomes of 10 021 patients with COVID-19 admitted to 920 German hospitals: an observational study. *The Lancet. Respiratory Medicine* 2020; 8: 853–862. doi:10.1016/s2213-2600(20)30316-7
- [11] Guan WJ, Liang WH, Zhao Y et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *Eur Respir J* 2020; 55: 2000547. doi:10.1183/13993003.00547-2020
- [12] Cummings MJ, Baldwin MR, Abrams D et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *Lancet (London, England)* 2020. doi:10.1016/s0140-6736(20)31189-2
- [13] Docherty AB, Harrison EM, Green CA et al. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ (Clinical research ed.)* 2020; 369: m1985. doi:10.1136/bmj.m1985
- [14] Jakob CEM, Borgmann S, Duygu F et al. First results of the “Lean European Open Survey on SARS-CoV-2-Infected Patients (LEOSS)”. *Infection* 2020; 1–11. doi:10.1007/s15010-020-01499-0
- [15] Tartof SY, Qian L, Hong V et al. Obesity and Mortality Among Patients Diagnosed With COVID-19: Results From an Integrated Health Care Organization. *Ann Intern Med* 2020. doi:10.7326/m20-3742
- [16] Chung M, Bernheim A, Mei X et al. CT Imaging Features of 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV). *Radiology* 2020. doi:10.1148/radiol.2020200230
- [17] Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P et al. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? *Intensive Care Med* 2020; 1–4. doi:10.1007/s00134-020-06033-2
- [18] Gattinoni L, Coppola S, Cressoni M et al. COVID-19 Does Not Lead to a “Typical” Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 201: 1299–1300. doi:10.1164/rccm.202003-0817LE
- [19] Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA* 2020; 323: 1574–1581. doi:10.1001/jama.2020.5394
- [20] Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA* 2020. doi:10.1001/jama.2020.6775
- [21] Edler C, Schröder AS, Aepfelbacher M et al. Dying with SARS-CoV-2 infection-an autopsy study of the first consecutive 80 cases in Hamburg, Germany. *Int J Legal Med* 2020; 134: 1275–1284. doi:10.1007/s00414-020-02317-w
- [22] Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med* 2020. doi:10.1056/NEJMoa2015432

- [23] Langford BJ, So M, Raybardhan S et al. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* 2020. doi:10.1016/j.cmi.2020.07.016
- [24] Nehls W, Delis S, Haberland B et al. [Management of Patients with COVID-19 – Recommendations from a Palliative Care Perspective]. *Pneumologie* 2020; 74: 652–659. doi:10.1055/a-1156-2759
- [25] Gross O, Moerer O, Weber M et al. COVID-19-associated nephritis: early warning for disease severity and complications? *Lancet (London, England)* 2020; 395: e87–e88. 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 Int* 2020; 97: 829–838. 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: 597–598. 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 Int* 2020. doi:10.1016/j.kint.2020.07.019
- [29] The European Society for Cardiology. ESC Guidance for the Diagnosis and Management of CV Disease during the COVID-19 Pandemic. <https://www.escardio.org/Education/COVID-19-and-Cardiology/ESCCOVID-19-Guidance> (Last update: 10 June 2020).
- [30] 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. *Crit Care* 2020; 24: 468. doi:10.1186/s13054-020-03183-z
- [31] Babapoor-Farrokhran S, Gill D, Walker J et al. Myocardial injury and COVID-19: Possible mechanisms. *Life Sci* 2020; 253: 117723. doi:10.1016/j.lfs.2020.117723
- [32] 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
- [33] Liotta EM, Batra A, Clark JR et al. Frequent neurologic manifestations and encephalopathy-associated morbidity in Covid-19 patients. *Ann Clin Transl Neurol* 2020. doi:10.1002/acn3.51210
- [34] 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
- [35] Paterson RW, Brown RL, Benjamin L et al. The emerging spectrum of COVID-19 neurology: clinical, radiological and laboratory findings. *Brain* 2020. doi:10.1093/brain/awaa240
- [36] Ellul MA, Benjamin L, Singh B et al. Neurological associations of COVID-19. *The Lancet. Neurology* 2020; 19: 767–783. doi:10.1016/s1474-4422(20)30221-0
- [37] Desai SV, Law TJ, Needham DM. Long-term complications of critical care. *Crit Care Med* 2011; 39: 371–379. doi:10.1097/CCM.0b013e3181fd66e5
- [38] Needham DM, Davidson J, Cohen H et al. Improving long-term outcomes after discharge from intensive care unit: report from a stakeholders' conference. *Crit Care Med* 2012; 40: 502–509. doi:10.1097/CCM.0b013e318232da75
- [39] Berlit P et al. Neurologische Manifestationen bei COVID-19 S-L. In: Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Hrsg. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. 2020. Online (abgerufen am 08.10.2020): www.dgn.org/leitlinien
- [40] 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 Med Infect Dis* 2020; 34: 101623. doi:10.1016/j.tmaid.2020.101623
- [41] Hu R, Han C, Pei S et al. Procalcitonin levels in COVID-19 patients. *Int J Antimicrob Agents* 2020; 56: 106051. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.106051
- [42] Guan WJ, Ni ZY, Hu Y et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; doi:10.1056/NEJMoa2002032
- [43] Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC et al. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA* 2020; 324: 782–793. doi:10.1001/jama.2020.12839
- [44] 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 Intern Med* 2020; 180: 934–943. doi:10.1001/jamainternmed.2020.0994
- [45] Cheng L, Li H, Li L et al. Ferritin in the coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *J Clin Lab Anal* 2020; 34: e23618. doi:10.1002/jcla.23618
- [46] Antoch G, Urbach H, Mentzel HJ et al. SARS-CoV-2/COVID-19: Empfehlungen für die Radiologische Versorgung – Eine Stellungnahme der Deutschen Röntgengesellschaft (DRG) und weiterer Fachgesellschaften. *Rofo* 2020; 192: 418–421. doi:10.1055/a-1149-3625
- [47] 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
- [48] 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 Med* 2020; 46: 357–360. doi:10.1007/s00134-020-05954-2
- [49] Kiefl D, Eisenmann S, Michels G et al. [German recommendations on lung and thoracic ultrasonography in patients with COVID-19]. *Med Klin Intensivmed Notfmed* 2020; 115: 654–667. doi:10.1007/s00063-020-00740-w
- [50] Robert Koch-Institut. Empfehlungen des RKI zu Hygienemaßnahmen im Rahmen der Behandlung und Pflege von Patienten mit einer Infektion durch SARS-CoV-2. Stand 09.09.2020 (letzter Zugriff 23.11.2020): https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Hygiene.html
- [51] Robert Koch-Institut. Ressourcenschonender Einsatz von Mund-Nasen-Schutz (MNS) und FFP-Masken (14. 4. 2020). *BMG/BMAS/ABAS/RKI: Ressourcenschonender Einsatz von Mund-Nasen-Schutz (MNS) und FFP-Masken* (14. 4. 2020). letzter Zugriff 23.11.2020: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Ressourcen_schonen_Masken.html
- [52] Robert Koch-Institut. COVID-19: Entlassungskriterien aus der Isolierung. letzter Zugriff 23.11.2020: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Entlassmanagement.html
- [53] Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med* 2020; 46: 854–887. doi:10.1007/s00134-020-06022-5
- [54] WHO. Clinical management of COVID-19. <https://www.who.int/publications/i/item/clinical-management-of-covid-19> (Version vom 27.05.2020, letzter Zugriff 23.11.2020)
- [55] Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie & Intensivmedizin. S3-Leitlinie Invasive Beatmung und Einsatz extrakorporaler Verfahren bei akuter respiratorischer Insuffizienz. 2017. <https://www.awmf.org> (04.12.2017).
- [56] 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* 2020. doi:10.1055/a-1157-9976
- [57] 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 Med* 2020. doi:10.1007/s00134-020-06312-y
- [58] 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: 765–774. doi:10.1016/s2213-2600(20)30268-x
- [59] Thompson AE, Ranard BL, Wei Y et al. Prone Positioning in Awake, Nonintubated Patients With COVID-19 Hypoxemic Respiratory Failure. *JAMA Intern Med* 2020. doi:10.1001/jamainternmed.2020.3030
- [60] 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. *Crit Care* 2020; 24: 597. doi:10.1186/s13054-020-03314-6
- [61] 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* 2015; 69: 719–756. doi:10.1055/s-0034-1393309
- [62] Rochweg B, Brochard L, Elliott MW et al. Official ERS/ATS clinical practice guidelines: noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *Eur Respir J* 2017; 50. doi:10.1183/13993003.02426-2016
- [63] Bellani G, Laffey JG, Pham T et al. Noninvasive Ventilation of Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. Insights from the LUNG SAFE Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195: 67–77. doi:10.1164/rccm.201606-1306OC
- [64] 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 Med* 2016; 44: 282–290. doi:10.1097/ccm.0000000000001379
- [65] 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: 998–1000. doi:10.1136/thoraxjnl-2020-214993
- [66] 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 Respir Res* 2020; 7: e000650. doi:10.1136/bmjresp-2020-000650
- [67] Avdeev SN, Yaroshetskiy AI, Tsareva NA et al. Noninvasive ventilation for acute hypoxemic respiratory failure in patients with COVID-19. *Am J Emerg Med* 2020. doi:10.1016/j.ajem.2020.09.075
- [68] 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: e0240645. doi:10.1371/journal.pone.0240645
- [69] Aliberti S, Radovanovic D, Billi F et al. Helmet CPAP treatment in patients with COVID-19 pneumonia: a multicentre cohort study. *Eur Respir J* 2020; 56: 2001935. doi:10.1183/13993003.01935-2020
- [70] Franco C, Facciolo N, Tonelli R et al. Feasibility and clinical impact of out-of-ICU non-invasive respiratory support in patients with COVID-19 related pneumonia. *Eur Respir J* 2020. doi:10.1183/13993003.02130-2020
- [71] Santus P, Radovanovic D, Saderi L et al. Severity of respiratory failure at admission and in-hospital mortality in patients with COVID-19: a prospective observational multicentre study. *BMJ open* 2020; 10: e043651. doi:10.1136/bmjopen-2020-043651
- [72] Raoof S, Nava S, Carpati C et al. High-Flow, Noninvasive Ventilation and Awake (Nonintubation) Prone Positioning in Patients With Coronavirus Disease 2019 With Respiratory Failure. *Chest* 2020. doi:10.1016/j.chest.2020.07.013
- [73] 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: 816–821. doi:10.1016/s2213-2600(20)30304-0
- [74] Chew SY, Lee YS, Ghimray D et al. Characteristics and Outcomes of COVID-19 Patients with Respiratory Failure Admitted to a “Pandemic Ready” Intensive Care Unit – Lessons from Singapore. *Ann Acad Med Singap* 2020; 49: 434–448
- [75] Cabrini L, Landoni G, Zangrillo A. Minimise nosocomial spread of 2019-nCoV when treating acute respiratory failure. *Lancet (London, England)* 2020; 395: 685. doi:10.1016/s0140-6736(20)30359-7
- [76] Fowler RA, Guest CB, Lapinsky SE et al. Transmission of severe acute respiratory syndrome during intubation and mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 1198–1202. doi:10.1164/rccm.200305-715OC
- [77] Schwarz K, Biller H, Windt H et al. Characterization of exhaled particles from the human lungs in airway obstruction. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2015; 28: 52–58. doi:10.1089/jamp.2013.1104
- [78] 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: 131–172. doi:10.3310/hta14460-02
- [79] Hui DS, Chow BK, Lo T et al. Exhaled air dispersion during high-flow nasal cannula therapy versus CPAP via different masks. *Eur Respir J* 2019; 53: 1802339. doi:10.1183/13993003.02339-2018
- [80] Hui DS, Chow BK, Ng SS et al. Exhaled air dispersion distances during noninvasive ventilation via different Respiroics face masks. *Chest* 2009; 136: 998–1005. doi:10.1378/chest.09-0434
- [81] Hui DS, Hall SD, Chan MT et al. Noninvasive positive-pressure ventilation: An experimental model to assess air and particle dispersion. *Chest* 2006; 130: 730–740. doi:10.1378/chest.130.3.730
- [82] Wachs C, Grensemann J, Kluge S. High-Flow-Sauerstofftherapie – Schritt für Schritt. *DMW (1946)* 2020; 145: 693–697. doi:10.1055/a-0948-8505
- [83] 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
- [84] Darwiche K, Ross B, Gesierich W et al. Empfehlungen zur Durchführung einer Bronchoskopie in Zeiten der COVID-19-Pandemie. Update 11/2020. 2020. https://pneumologie.de/fileadmin/user_upload/COVID-19/20201119_DGP_Bronchoskopie_CoVID-19.pdf
- [85] Greenland JR, Michelow MD, Wang L et al. COVID-19 Infection: Implications for Perioperative and Critical Care Physicians. *Anesthesiology* 2020; 132: 1346–1361. doi:10.1097/aln.0000000000003303
- [86] Bhaskar ME, Arun S. SARS-CoV-2 Infection Among Community Health Workers in India Before and After Use of Face Shields. *JAMA* 2020; 324: 1348–1349. doi:10.1001/jama.2020.15586
- [87] Cook TM, El-Boghdady K, McGuire B et al. 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: 785–799. doi:10.1111/anae.15054
- [88] 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. *Anästhesi Intensivmed* 2020; 132–136
- [89] Caputo KM, Byrick R, Chapman MG et al. Intubation of SARS patients: infection and perspectives of healthcare workers. *Can J Anaesth* 2006; 53: 122–129. doi:10.1007/bf03021815

- [90] Simpson JP, Wong DN, Verco L et al. 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
- [91] Dalli J, Khan MF, Marsh B et al. Evaluating intubation boxes for airway management. *Br J Anaesth* 2020. doi:10.1016/j.bja.2020.05.006
- [92] Fried EA, Zhou G, Shah R et al. Barrier Devices, Intubation, and Aerosol Mitigation Strategies: PPE in the Time of COVID-19. *Anesth Analg* 2020. doi:10.1213/ane.0000000000005249
- [93] Yang SS, Zhang M, Chong JJR. Comparison of three tracheal intubation methods for reducing droplet spread for use in COVID-19 patients. *Br J Anaesth* 2020; 125: e190–e191. doi:10.1016/j.bja.2020.04.083
- [94] Sorbello M, Rosenblatt W, Hofmeyr R et al. Aerosol boxes and barrier enclosures for airway management in COVID-19 patients: a scoping review and narrative synthesis. *Br J Anaesth* 2020. doi:10.1016/j.bja.2020.08.038
- [95] De Jong A, Pardo E, Rolle A et al. Airway management for COVID-19: a move towards universal videolaryngoscope? *The Lancet. Respiratory Medicine* 2020; 8: 555. doi:10.1016/s2213-2600(20)30221-6
- [96] Orser BA. Recommendations for Endotracheal Intubation of COVID-19 Patients. *Anesth Analg* 2020; 130: 1109–1110. doi:10.1213/ane.0000000000004803
- [97] Piepho TCE, Noppens R, Byhahn C, Dörger V, Zwissler B, Timmermann A. S1 Leitlinie: Atemwegsmanagement. 2015. <https://www.awmf.org>
- [98] Peng PWH, Ho PL, Hota SS. Outbreak of a new coronavirus: what anaesthetists should know. *Br J Anaesth* 2020; 124: 497–501. doi:10.1016/j.bja.2020.02.008
- [99] 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 Med* 2020; 1–10. doi:10.1007/s00134-020-06281-2
- [100] 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
- [101] 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 Med* 2020; 1–12. doi:10.1007/s00134-020-06192-2
- [102] 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
- [103] 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: 1071–1078. doi:10.1016/s0140-6736(20)32008-0
- [104] 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.
- [105] Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin. S2k-Leitlinie Prolongiertes Weaning. 2019. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/020-015.html>
- [106] 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
- [107] Griffiths RD, Hall JB. Intensive care unit-acquired weakness. *Crit Care Med* 2010; 38: 779–787. doi:10.1097/CCM.0b013e3181cc4b53
- [108] Wang R, Pan C, Wang X et al. 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* 2019; 48: 46–54. doi:10.1016/j.hrtlng.2018.09.005
- [109] Elkbuli A, Narvel RI, Spano PJ et al. Early versus Late Tracheostomy: Is There an Outcome Difference? *Am Surg* 2019; 85: 370–375
- [110] McGrath BA, Brenner MJ, Warrillow SJ. Tracheostomy for COVID-19: business as usual? *Br J Anaesth* 2020. doi:10.1016/j.bja.2020.08.048
- [111] 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
- [112] 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
- [113] 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. 2020. <https://www.grc-org.de/ueber-uns/aktuelles> (letzter Zugriff 23.11.2020)
- [114] Böttiger BW, Wetsch WA. Pulmonary Embolism Cardiac Arrest: Thrombolysis During Cardiopulmonary Resuscitation and Improved Survival. *Chest* 2019; 156: 1035–1036. doi:10.1016/j.chest.2019.08.1922
- [115] Wichmann D, Sperhake JP, Lütgehetmann M et al. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19. *Ann Intern Med* 2020. doi:10.7326/m20-2003
- [116] Langer F, Kluge S, Klamroth R et al. Coagulopathy in COVID-19 and Its Implication for Safe and Efficacious Thromboprophylaxis. *Hämostaseologie* 2020; 40: 264–269. doi:10.1055/a-1178-3551
- [117] 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
- [118] Paranjpe I, Fuster V, Lala A et al. Association of Treatment Dose Anticoagulation With In-Hospital Survival Among Hospitalized Patients With COVID-19. *J Am Coll Cardiol* 2020; 76: 122–124. doi:10.1016/j.jacc.2020.05.001
- [119] Treichl B, Bachler M, Lorenz I et al. Efficacy of argatroban in critically ill patients with heparin resistance: a retrospective analysis. *Semin Thromb Hemos* 2015; 41: 61–67. doi:10.1055/s-0034-1398382
- [120] McGlynn F, McGrath J, Varghese C et al. Argatroban for therapeutic anticoagulation for heparin resistance associated with Covid-19 infection. *J Thromb Thrombolysis* 2020; 1–3. doi:10.1007/s11239-020-02251-z
- [121] Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood* 2020. doi:10.1182/blood.202006000
- [122] Fogarty H, Townsend L, Ni Cheallaigh C et al. COVID-19 coagulopathy in Caucasian patients. *Br J Haematol* 2020; doi:10.1111/bjh.16749
- [123] 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. 02): 37–109. doi:10.1007/s00063-020-00685-0
- [124] Bartoletti M, Pascale R, Cricca M et al. Epidemiology of invasive pulmonary aspergillosis among COVID-19 intubated patients: a prospective study. *Clin Infect Dis* 2020. doi:10.1093/cid/ciaa1065
- [125] Malin JJ, Spinner CD. DGI recommendations for COVID-19 pharmacotherapy. *Infection* 2020. doi:10.1007/s15010-020-01519-z
- [126] Siemieniuk R, Rochberg B, Agoritsas T et al. A living WHO guideline on drugs for covid-19. *BMJ (Clinical research ed.)*. 2020; 370: m3379. doi:10.1136/bmj.m3379
- [127] Simonis A, Theobald SJ, Fätkenheuer G et al. A comparative analysis of remdesivir and other repurposed antivirals against SARS-CoV-2.

- EMBO Mol Med 2020; e202013105. doi:10.15252/emmm.202013105
- [128] Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 – Preliminary Report. *N Engl J Med* 2020. doi:10.1056/NEJMoa2007764
- [129] Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 – Final Report. *N Engl J Med* 2020. doi:10.1056/NEJMoa2007764
- [130] Goldman JD, Lye DCB, Hui DS et al. Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020. doi:10.1056/NEJMoa2015301
- [131] Wang Y, Zhang D, Du G et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multi-centre trial. *Lancet* (London, England) 2020; 395: 1569–1578. doi:10.1016/s0140-6736(20)31022-9
- [132] 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. doi:10.1001/jama.2020.16349
- [133] Pan H, Peto R, Henao-Restrepo AM et al. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 – Interim WHO Solidarity Trial Results. *N Engl J Med* 2020. doi:10.1056/NEJMoa2023184
- [134] Williamson BN, Feldmann F, Schwarz B et al. Clinical benefit of remdesivir in rhesus macaques infected with SARS-CoV-2. *Nature* 2020. doi:10.1038/s41586-020-2423-5
- [135] Cavalcanti AB, Zampieri FG, Rosa RG et al. Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 383: 2041–2052. doi:10.1056/NEJMoa2019014
- [136] 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: e208857. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.8857
- [137] Wang M, Cao R, Zhang L et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res* 2020; 30: 269–271. doi:10.1038/s41422-020-0282-0
- [138] Chen ZHJ, Zhang Z et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. *medRxiv*; 2020
- [139] Horby P, Mafham M, Linsell L et al. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020. doi:10.1056/NEJMoa2022926
- [140] Boulware DR, Pullen MF, Bangdiwala AS et al. A Randomized Trial of Hydroxychloroquine as Postexposure Prophylaxis for Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 383: 517–525. doi:10.1056/NEJMoa2016638
- [141] 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: 959–967. doi:10.1016/s0140-6736(20)31862-6
- [142] 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
- [143] WHO Solidarity trial consortium. Repurposed antiviral drugs for COVID-19 – interim WHO SOLIDARITY trial results. *medRxiv* (15.10.2020.) 2020. doi:10.1101/2020.10.15.20209817
- [144] Cao B, Wang Y, Wen D et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 382: 1787–1799. doi:10.1056/NEJMoa2001282
- [145] 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
- [146] Tsai MJ, Yang KY, Chan MC et al. Impact of corticosteroid treatment on clinical outcomes of influenza-associated ARDS: a nationwide multicenter study. *Ann Intensive Care* 2020; 10: 26. doi:10.1186/s13613-020-0642-4
- [147] Horby P, Lim WS, Emberson JR et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 – Preliminary Report. *N Engl J Med* 2020. doi:10.1056/NEJMoa2021436
- [148] 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: 1317–1329. doi:10.1001/jama.2020.17022
- [149] 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
- [150] 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
- [151] Sterne JAC, Murthy S, Diaz JV et al. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA* 2020. doi:10.1001/jama.2020.17023
- [152] WHO. Corticosteroids for COVID-19 – Living Guidance. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Corticosteroids-2020.1> (02.09.2020)
- [153] Colaneri M, Bogliolo L, Valsecchi P et al. Tocilizumab for Treatment of Severe COVID-19 Patients: Preliminary Results from SMAtteo Covid19 Registry (SMACORE). *Microorganisms* 2020; 8: 695. doi:10.3390/microorganisms8050695
- [154] Luo P, Liu Y, Qiu L et al. Tocilizumab treatment in COVID-19: A single center experience. *J Med Virol* 2020. doi:10.1002/jmv.25801
- [155] Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ et al. Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19. *N Engl J Med* 2020. doi:10.1056/NEJMoa2028836
- [156] Hermine O, Mariette X, Tharaux PL et al. Effect of Tocilizumab vs Usual Care in Adults Hospitalized With COVID-19 and Moderate or Severe Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* 2020. doi:10.1001/jamainternmed.2020.6820
- [157] 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 Intern Med* 2020. doi:10.1001/jamainternmed.2020.6615
- [158] Gupta S, Wang W, Hayek SS et al. Association Between Early Treatment With Tocilizumab and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19. *JAMA Intern Med* 2020. doi:10.1001/jamainternmed.2020.6252
- [159] 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: e325–e331. doi:10.1016/s2665-9913(20)30127-2
- [160] Chai KL, Valk SJ, Piechotta V et al. Convalescent plasma or hyperimmune immunoglobulin for people with COVID-19: a living systematic review. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 10: Cd013600. doi:10.1002/14651858.CD013600.pub3
- [161] 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

- [162] Salazar E, Christensen PA, Graviss EA et al. Treatment of Coronavirus Disease 2019 Patients with Convalescent Plasma Reveals a Signal of Significantly Decreased Mortality. *Am J Pathol* 2020. doi:10.1016/j.ajpath.2020.08.001
- [163] Pressemitteilung der Firma Lilly. Baricitinib in Combination with Remdesivir Reduces Time to Recovery in Hospitalized Patients with COVID-19 in NIAID-Sponsored ACTT-2 Trial. <https://investor.lilly.com/node/43706/pdf> (14.09.2020)
- [164] University of Liverpool. <http://www.covid19-druginteractions.org> (letzter Zugriff 23.11.2020)
- [165] Nachtigall I, Lenga P, Jóźwiak K et al. Clinical course and factors associated with outcomes among 1904 patients hospitalized with COVID-19 in Germany: an observational study. *Clin Microbiol Infect* 2020. doi:10.1016/j.cmi.2020.08.011
- [166] Carfi A, Bernabei R, Landi F. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA* 2020; 324: 603–605. doi:10.1001/jama.2020.12603
- [167] 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: 575. doi:10.1136/bmj.38933.585764.AE
- [168] Vasarmidi E, Tsitoura E, Spandidos DA et al. Pulmonary fibrosis in the aftermath of the COVID-19 era (Review). *Exp Ther Med* 2020; 20: 2557–2560. doi:10.3892/etm.2020.8980
- [169] 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
- [170] Glöckl R, Buhr-Schinner H, Koczulla AR et al. [Recommendations from the German Respiratory Society for Pulmonary Rehabilitation in Patients with COVID-19]. *Pneumologie* 2020; 74: 496–504. doi:10.1055/a-1193-9315
- [171] Deutsche Gesellschaft für Neurorehabilitation e. V. (DGNR). S2k-Leitlinie SARS-CoV-2, COVID-19 und (Früh-) Rehabilitation. www.awmf.de (letzter Zugriff 23.11.2020)
- [172] Gudbjartsson DF, Helgason A, Jonsson H et al. Spread of SARS-CoV-2 in the Icelandic Population. *N Engl J Med* 2020; 382: 2302–2315. doi:10.1056/NEJMoa2006100
- [173] Patel NA. Pediatric COVID-19: Systematic review of the literature. *Am J Otolaryngol* 2020; 41: 102573. doi:10.1016/j.amjoto.2020.102573
- [174] Venn AMR, Schmidt JM, Mullan PC. A case series of pediatric croup with COVID-19. *Am J Emerg Med* 2020. doi:10.1016/j.ajem.2020.09.034
- [175] Dong Y, Mo X, Hu Y et al. Epidemiology of COVID-19 Among Children in China. *Pediatrics* 2020; 145: e20200702. doi:10.1542/peds.2020-0702
- [176] 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
- [177] 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
- [178] Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C et al. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet (London, England)* 2020; 395: 1607–1608. doi:10.1016/s0140-6736(20)31094-1
- [179] 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. *Pediatr Cardiol* 2020: 1–11. doi:10.1007/s00246-020-02391-2
- [180] 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: 1771–1778. doi:10.1016/s0140-6736(20)31103-x
- [181] Janssens U, Burchardi N, Duttge G et al. Therapiezieländerung und Therapiebegrenzung in der Intensivmedizin. *DIVI* 2012; 3: 103–107
- [182] Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin. <https://www.dgpalliativmedizin.de/category/178-stellungnahmen-2020.html> (letzter Zugriff 23.11.2020)
- [183] 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 23.11.2020)