

Stand 31.01.2024

AWMF-Register-Nr. 113/001

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

***Stefan Kluge, Uwe Janssens, Tobias Welte, Gereon Schälte, Christoph D. Spinner, Jakob J. Malin, Florian Langer, Michael Westhoff, Michael Pfeifer, Klaus F. Rabe, Hendrik Bracht, Florian Hoffmann, Bernd W. Böttiger, Julia Weinmann-Menke, Alexander Kersten, Peter Berlit, Marcin Krawczyk, Wiebke Nehls, Reiner Haase, Oliver J. Müller, Miriam Stegemann, Marcel Schorrlepp, Christian Brandt, Christof Specker, Nina Kreuzberger, Monika Nothacker, Nicole Skoetz, Gernot Marx, Christian Karagiannidis***

Federführend:

Deutsche Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin (DGIIN)

Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI)

Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP)

Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (DGI)

Unter Mitwirkung von:

Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI)

Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM)

Gesellschaft für Thrombose und Hämostasenforschung (GTH)

Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ)

Deutscher Rat für Wiederbelebung (German Resuscitation Council; GRC)

Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)

Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN)

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK)

Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)

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

Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP)

Deutsche Gesellschaft für Angiologie (DGA)

Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh)

Patientenvertretung (individueller Betroffener)

AWMF-Institut für Medizinisches Wissensmanagement c/o Philipps Universität Marburg/AWMF Berlin  
Institut für Öffentliches Gesundheitswesen, Universität zu Köln

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Stefan Kluge

Klinik für Intensivmedizin

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Martinistraße 52

20246 Hamburg

[skluge@uke.de](mailto:skluge@uke.de)

Die vorliegende Aktualisierung wird unter dem Projekt „S3Cov19live – Living Guideline: Empfehlungen zur Therapie von Patienten mit COVID-19“ (Förderkennzeichen: 01VSF2300) durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (Innofonds) für den Zeitraum 01.08.2023 und 31.07.2026 gefördert.

## **INHALTSVERZEICHNIS**

INHALTSVERZEICHNIS.....	3
Schwerpunkte der Aktualisierung - was ist neu?.....	5
Zusammenfassung.....	5
1. Einleitung.....	5
2. Präambel.....	6
3. Medikamentöse Therapie.....	6
3.1. Antiinfektive Therapie und allgemeine Therapieprinzipien.....	6
3.2. Risikostratifizierung und Therapieentscheidung.....	7
3.3. Spezifische medikamentöse Therapie.....	8
3.3.1. Zusammenfassende Empfehlungen.....	9
3.3.2. Antivirale Therapieansätze.....	10
3.3.2.1. Nirmatrelvir/Ritonavir.....	11
3.3.2.2. Remdesivir.....	13
3.3.3. Immunmodulatorische Therapieansätze.....	15
3.3.3.1 Kortikosteroide.....	15
3.3.3.2 Tocilizumab (TCZ).....	17
3.3.4. Nicht empfohlene Medikamente.....	19
4. Antikoagulation.....	22
4.1. Einleitung.....	22
4.2. Ambulante, prästationäre Phase.....	25
4.3. Stationäre Phase.....	27
4.3.1 Thromboembolieprophylaxe.....	27
4.3.2 Intensivierte Antikoagulation.....	27
4.4 Ambulante, poststationäre Phase.....	31
5. Diagnostik.....	32
5.1. Virologische Diagnostik.....	32
5.2. Krankheitsbild.....	33
5.2.1. Indikation zur stationären Aufnahme.....	34
5.2.2. Indikation zur Aufnahme auf die Intensivstation.....	34
5.2.3. Nierenbeteiligung.....	35
5.2.4. Herzbeteiligung.....	36
5.2.5. Leberbeteiligung.....	37
5.2.6. Neurologische Beteiligung.....	38
5.3. Laborchemische Untersuchungen.....	39
5.4. Bildgebung.....	40
6. Hygienemaßnahmen.....	40
7. Maßnahmen bei akuter hypoxämischer respiratorischer Insuffizienz.....	42

7.1	Sauerstoffgabe, Bauchlagerung, High-Flow-Sauerstofftherapie, nichtinvasive Beatmung.....	42
7.2.	Prozeduren an den Atemwegen .....	47
7.3.	Intubation .....	48
7.4.	Extubation .....	49
7.5.	Invasive Beatmung und adjuvante Maßnahmen.....	49
7.6.	Tracheotomie .....	51
8.	Kreislaufstillstand und kardiopulmonale Reanimation.....	52
9.	Persistierende Symptome, Rehabilitation .....	52
9.1.	Persistierende Symptome .....	52
9.2	Rehabilitation .....	53
10.	Besonderheiten bei pädiatrischen Patienten .....	54
11.	Ethische und palliativmedizinische Aspekte .....	54
12.	Verfügbarkeit von Intensivbetten.....	57
13.	Literatur	58
14.	Methodik (Aktualisierung Januar 2024).....	74
14.1.1	Adressaten.....	74
14.1.2	Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren.....	74
14.1.3	Zusammensetzung der Leitliniengruppe.....	74
14.1.4	Methodische Unterstützung/Evidenzaufarbeitung.....	74
14.3.	Leitlinienprozess .....	75
14.3.1.	Vorbereitung der Empfehlungen .....	75
14.3.2.	Empfehlungsgraduierung/Hintergrundtexte.....	77
14.3.3.	Strukturierte Konsensfindung.....	77
14.3.4.	Verabschiedung durch die Vorstände der beteiligten Fachgesellschaften/Organisationen.....	78
14.4.	Finanzierung und Interessenkonfliktmanagement.....	78
14.4.1.	Interessenkonflikte (siehe Tabelle im Evidenzbericht).....	79

## **Schwerpunkte der Aktualisierung - was ist neu?**

Für diese Version der Leitlinie (Januar 2024) wurden insbesondere die Empfehlungen zur medikamentösen Therapie, zur Antikoagulation und zur Wach-Bauchlagerung neu formuliert. Der Hintergrundtext der Leitlinie wurden in vielen Kapiteln komplett überarbeitet.

## **Zusammenfassung**

Seit Dezember 2019 verbreitete sich das neuartige Coronavirus SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome – Corona Virus-2) rasch im Sinne einer weltweiten Pandemie. SARS-CoV-2 wird vor allem durch Tröpfchen sowie über inhalierbare Aerosole übertragen und verursacht primär Infektionen der Atemwege, kann aber auch andere Organe betreffen. Die Pandemie stellte Praxen und Krankenhäuser vor große Herausforderungen und belastete die Gesundheitssysteme vieler Länder in einem nie dagewesenen Ausmaß. Mit zunehmender Immunisierung der Bevölkerung und dem Überwiegen der Omikron-Variante hat jedoch der Anteil schwerer Erkrankungen drastisch abgenommen. Die Mehrheit der Patienten mit Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) zeigt Symptome wie Husten, Schnupfen und Halsschmerzen. Bei Patienten mit einem hohen Risiko für einen schweren Verlauf wird eine medikamentöse Frühtherapie empfohlen. In der Spätphase einer schweren COVID-19-Erkrankung steht pathophysiologisch eine überschießende Immunreaktion im Vordergrund, weshalb hier immunmodulatorische Substanzen Anwendung finden. Eine begleitende Antikoagulationstherapie erfolgt abhängig vom Krankheitsstadium. Das Hauptziel der supportiven Therapie besteht in der Sicherstellung einer ausreichenden Oxygenierung. Nichtinvasive Beatmung, High-Flow-Sauerstofftherapie, Bauchlagerung und invasive Beatmung sind wichtige Elemente in der Behandlung von hypoxämischen COVID-19 Patienten.

## **1. Einleitung**

Im Dezember 2019 wurden erstmals in China Erkrankungen mit dem neuartigen Coronavirus SARS-CoV-2 beschrieben. Die Infektion breitete sich in der Folge als Pandemie weltweit aus. Das neuartige Coronavirus erhielt den offiziellen Namen "SARS-CoV-2"; klinisches Bild und Erkrankung werden als "COVID-19" (Coronavirus Disease 2019) bezeichnet. Eine Infektionsübertragung durch infizierte Personen erfolgt in der Regel über Tröpfcheninfektion und Aerosole, wobei enge Kontakte eine Übertragung begünstigen (1). Daher ist eine konsequente Umsetzung der Basishygiene (einschließlich der Händehygiene) sowie der Personenschutzmaßnahmen essenziell.

Es ist zu beachten, dass es sich bei dem aktuellen COVID-19 Ausbruchsgeschehen um eine sehr dynamisch entwickelnde Situation handelt. Umfangreiche Informationen zum Erreger und zum Ausbruchsgeschehen finden sich auf der Internetseite des Robert Koch-Instituts

(www.rki.de/covid-19). Grundsätzlich empfehlen wir die Bildung multidisziplinärer Teams im Krankenhaus, die sich kontinuierlich mit der Thematik befassen. Zu diesen Teams sollten, soweit am Standort verfügbar, Infektiologen, Intensivmediziner, Krankenhaushygieniker und Pflegekräfte gehören.

## 2. Präambel

Erstmals wurde im März 2020 eine S1-Leitlinie zur intensivmedizinischen Therapie von Patienten mit COVID-19 publiziert (2). Diese Leitlinie wurde nachfolgend mehrfach für die intensivmedizinische Therapie aktualisiert und im November 2020 als S2k-Leitlinie um den gesamtstationären Bereich erweitert (3). Im Februar 2021 erfolgte eine erste Aktualisierung als S3-Leitlinie, im Mai 2021 (4), im Oktober 2021 (5), im Februar 2022, im September 2022 und im März 2023 weitere Überarbeitungen. Die aktuelle Version entstand im Januar 2024.

Diese Leitlinie bezieht sich auf den gesamten ambulanten und stationären Versorgungsbereich. Aus Gründen der Lesbarkeit wurde im Text die männliche Form gewählt, nichtsdestoweniger beziehen sich die Angaben auf Angehörige jeglichen Geschlechts.

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

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

## 3. Medikamentöse Therapie

### 3.1. Antiinfektive Therapie und allgemeine Therapieprinzipien

Bei gesicherter SARS-CoV-2 Infektion besteht grundsätzlich keine Indikation für eine antibiotische Therapie, da sie unwirksam ist und zu erhöhter Resistenzentwicklung führt. Während der Pandemie wurde allerdings ein übermäßiger Einsatz von Antibiotika beschrieben (6-8). Insbesondere im ambulanten Bereich sollte keinesfalls eine prophylaktische/präemptive Antibiotikagabe erfolgen.

Es gibt Hinweise dafür, dass bei stationär behandelten Patienten bakterielle Superinfektionen im Verlauf der Pandemie häufiger geworden sind (8). Dennoch sollte eine antibiotische Therapie auch bei stationären Patienten restriktiv empirisch und nach zielgerichteter, leitliniengerechter Diagnostik bei Verdacht auf bakterielle Superinfektion eingesetzt werden (7, 9). Grundsätzlich sollte die Abnahme von mindestens zwei (sowohl aeroben als auch anaeroben) Blutkultur-Sets erfolgen (9-11). Neben den entsprechenden klinischen Zeichen kann ein erhöhter PCT-Wert auf eine bakterielle Superinfektion hinweisend sein (12). Das CRP hingegen eignet sich bei COVID-19, insbesondere in der Phase der Hyperinflammation, nicht gut zur Einschätzung einer bakteriellen Superinfektion, wohl aber zur Schwere des Verlaufs (13). Die Antibiotikatherapie soll wieder beendet werden, wenn sich der Verdacht auf eine bakterielle Superinfektion nicht bestätigt. Wenn der Verdacht auf eine bakterielle Infektion sich bestätigt, soll die Antibiotikatherapie spätestens nach 48-72h re-evaluiert, an vorliegende mikrobiologische Befunde angepasst und möglichst deeskaliert werden. Die leitliniengerechte Pneumonie-Therapiedauer von 7 - 8 Tagen soll eingehalten werden (9).

Das Auftreten einer COVID-19-assoziierten invasiven pulmonalen Aspergillose (CAPA) wird in Fallserien und Beobachtungsstudien mit geringer Prävalenz berichtet. Bei kritisch kranken COVID-19 Patienten mit fortgeschrittener COVID-19-Erkrankung und mit klinischer Verschlechterung sollte eine CAPA in Betracht gezogen werden, insbesondere bei bildmorphologischen Hinweisen auf eine invasive Aspergillose, bestehender strukturellen Lungenerkrankung, Alter > 65 Jahre, und/oder Immunsuppression (14). Die diagnostische Aufarbeitung soll mittels Kombination von klinischen, radiologischen und mikrobiologischen Kriterien sowie Bestimmung von Biomarkern (z.B. Galactomannan, GM) entsprechend der Leitlinien erfolgen. Zu beachten ist, dass bei nicht-neutropenen Patienten die Sensitivität der Biomarkerbestimmung im Serum/Plasma niedriger als in der BAL ist.

### **3.2. Risikostratifizierung und Therapieentscheidung**

Das Risiko wegen einer SARS-CoV-2-Infektion eine stationäre oder ambulante Therapie zu benötigen, längerfristige Einschränkungen der Lebensqualität zu erfahren oder zu versterben hat sich seit Beginn der Covid-19 Pandemie stark verändert. Gründe dafür sind die gestiegene Immunkompetenz nach Impfung und Immunität, darüber hinaus wird der Variante Omikron eine niedrigere Virulenz zugeschrieben. Die Fallsterblichkeit fiel in Deutschland von initial 4,5 % auf unter 0,5 % Ende 2022 (15).

Eine zuverlässige Identifizierung von Hochrisikogruppen ist aufgrund der oben genannten stetigen Veränderungen nach wie vor schwierig.

**Zu den typischen Risikofaktoren für einen schweren Verlauf gehören höheres Alter, Immunsuppression, chronische Erkrankungen, sowie eine unzureichende Immunität**

**(d.h. ein Antigenkontakt, im Sinne einer Impfung/Infektion der länger als 12 Monate zurückliegt):**

Nach derzeitiger Einschätzung können in der Frühphase der Infektion folgende Risikogruppen unterschieden werden (16, 17):

1. **Patientengruppen mit einem hohen Risiko (ca. 6 %) für einen Krankenhausaufenthalt:** Patienten nach Transplantation eines soliden Organs, nach Therapie mit Anti-B-Zell-Antikörpern (insbesondere sofern keine Rekonstitution der B-Zell-Kapazitäten erfolgt ist), unter CAR-T-Zell-Therapie, unter starker Immunsuppression (z. B. unter laufender Chemotherapie, mit schweren Immundefekten, die die antivirale Immunität beeinträchtigen, nach autologer oder allogener Stammzelltransplantation vor immunologischer Rekonstitution).
2. **Patientengruppen mit einem moderaten Risiko (ca. 3 %) für einen Krankenhausaufenthalt:** Patienten > 65 Jahre und/oder folgenden Komorbiditäten: Adipositas, Diabetes mellitus, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, chronische Lungenerkrankungen, chronische Leber- und Nierenerkrankungen, aktiven Krebserkrankungen, Trisomie 21 und Patienten mit Komorbiditäten durch (andere) chronische Erkrankungen.
3. **Patientengruppen mit einem geringen Risiko (ca. 0,5 %) für einen Krankenhausaufenthalt:** Hierzu gehören diejenigen, die weder ein moderates noch ein hohes Risiko haben. Die meisten Patienten weisen ein geringes Risiko auf.

Insbesondere die Patientengruppe mit einem hohen Risiko für einen Krankenhausaufenthalt ist relevant, da die Empfehlungen zum Einsatz von Medikamenten in der Frühtherapie für diese Patientengruppe gelten. Diese Kategorisierung wurde auf der Grundlage von Beobachtungsdaten entwickelt, wobei u. a. Überlegungen zu Patientenfaktoren, Immunitätsstatus und Virulenz einbezogen wurden. Das Fehlen glaubwürdiger Risikovorhersageinstrumente wurde festgestellt.

### **3.3. Spezifische medikamentöse Therapie**

Für die medikamentöse Therapie von COVID-19 gibt es antivirale und immunmodulatorische Ansätze, die sich jeweils in den frühen- oder späteren Krankheitsphasen bewährt haben. Diese aktualisierte Version der Leitlinie bezieht auch ambulante Therapien mit ein, welche durch die Verfügbarkeit von wirksamen antiviralen Therapeutika, insbesondere in der Frühphase der Erkrankung, stark an Bedeutung gewonnen haben. Die Frühphase bezieht sich auf die ersten Tage nach dem Auftreten von Symptomen und erstreckt sich je nach Evidenzgrundlage bis zu einem Zeitraum von 5 bis 7 Tagen nach Symptombeginn. Naturgemäß können Patienten aus

unterschiedlichen Gründen bereits in der Frühphase mit oder wegen einer SARS-CoV-2-Infektion hospitalisiert sein, sodass eine strikte Unterteilung von ambulanten und stationären Patienten in Bezug auf die Frühphase bei der Evidenzbewertung im Sinne der klinischen Praktikabilität weitgehend vermieden wurde.

Im Folgenden sind insbesondere Medikamente aufgeführt, die in einem randomisiert-kontrollierten Studiendesign oder in großen Kohortenstudien untersucht worden sind. Es wurden ausschließlich publizierte Studien nach Peer-Review betrachtet. In der postpandemischen Phase und auf Grundlage der deutlich gesunkenen Fallsterblichkeit favorisiert die Leitliniengruppe derzeit keinen routinemäßigen Off-Label Einsatz von Arzneimitteln zur Therapie der COVID-19-Erkrankung. Vor diesem Hintergrund werden Therapie-Empfehlungen in dieser Aktualisierung ausschließlich für zugelassene Therapeutika ausgesprochen. Aus pragmatischen Gründen wurden Daten zu in Deutschland nicht verfügbaren COVID-19 Arzneimitteln nicht bewertet.

Bei der Nutzenbewertung von Therapeutika ist zu beachten, dass Patientenkollektive in klinischen Prüfungen zum Zeitpunkt der Zulassung oft nicht (mehr) der aktuellen Indikationsgruppe entsprechen. Dies betrifft insbesondere die Nutzenwertung von antiviralen Substanzen, die in der Frühphasentherapie eingesetzt werden können, um das Risiko für einen schweren Verlauf mit Krankenhausaufnahme oder Tod zu reduzieren. Aus diesem Grund wurde für antivirale Medikamente teilweise ein Evidenztransfer durchgeführt und nur schwache bzw. offene Empfehlungen für spezielle Risikogruppen ausgesprochen. Die Entscheidung für oder gegen eine antivirale Therapie sollte sich im medizinischen Alltag anhand des individuellen Risikoprofils einschließlich des Immunisierungsstatus und Komorbiditäten orientieren.

### **3.3.1. Zusammenfassende Empfehlungen**

In der COVID-19 Frühphase (innerhalb 1 Woche nach Symptombeginn) sollten Patienten mit hohem Risiko für einen schweren Covid-19 Verlauf antiviral behandelt werden, um dieses Risiko – insbesondere bei ungenügender Immunität - zu reduzieren. Zur Verfügung stehen aktuell Nirmatrelvir/Ritonavir (p.o., 5 Tage Therapiedauer) und Remdesivir (i.v., 3 Tage Therapiedauer). Im Falle einer antiviralen Therapie erfolgt diese als Einzelfallentscheidung unter Einbeziehung von Verfügbarkeit, Kontraindikationen, Hospitalisierungsstatus und individuellem Patientenrisiko. Alle Patienten mit mindestens Low-Flow-Sauerstoff-Bedarf durch eine COVID-19 Pneumonie oder schwererem Erkrankungsverlauf sollen Dexamethason erhalten (WHO Skala 5-9). Bei COVID-19-Pneumonie und Low-Flow-Sauerstoff-Therapie (WHO Skala 5) kann zusätzlich eine antivirale Therapie mit Remdesivir für 5-10 Tage erwogen werden. Ein klinischer Nutzen einer Therapie mit dem IL-6-Antagonisten Tocilizumab ist nur

bei Patienten mit COVID-19-bedingtem Sauerstoffbedarf und rasch progredientem Krankheitsverlauf hin zum respiratorischen Versagen (WHO Skala 5-6) zu erwarten.

<p><b>Population:</b></p>  <p>Pat. mit bestätigter SARS-CoV-2-Infektion</p>	<p><b>COVID-19 - Frühphase</b></p> <p>+ <b>hohes Risiko*</b> für einen schweren Verlauf</p>	<p><b>COVID-19 – Pneumonie</b></p> <p>+ <b>Covid-19 Pneumonie bedingte Sauerstofftherapie</b></p>
<p><b>Empfehlung:</b></p> 	<p><b>Nirmatrelvir/Ritonavir</b> (innerhalb der ersten 5 Tage)</p> <p>oder</p> <p><b>Remdesivir</b> (innerhalb der ersten 7 Tage)</p>	<p><b>Dexamethason</b> (für 10 Tage) und ggfs.</p> <p><b>Remdesivir</b> (nur bei Low Flow-Sauerstofftherapie)</p> <p><b>Tocilizumab</b> (nur bei rasch progr. schwerer Erkrankung)</p>

**Abbildung 1: Übersicht der Empfehlungen der medikamentösen Therapie bei COVID-19**

(Die Grünschattierungen entsprechen der Empfehlungsstärke; \*hohes Risiko für einen schweren Verlauf = siehe 3.2).

### 3.3.2. Antivirale Therapieansätze

Antivirale Therapieansätze zielen auf die direkte oder indirekte Hemmung der Virusvermehrung durch Interaktion mit Schlüsselproteinen des viralen Replikationszyklus oder anderer für die Virusvermehrung notwendiger Strukturen ab. Nukleosid- und Nukleotidanaloga werden während der viralen Replikation als Fremdstoff in die virale RNA eingebaut und bewirken dadurch über unterschiedliche Mechanismen (Kettenabbruch, Anhäufung von Mutationen) eine Hemmung der Virusvermehrung. Andere Substanzen hemmen spezifische, für die Virusreplikation notwendige Proteasen. Virusneutralisierende monoklonale Antikörper (MAK) besitzen die Fähigkeit durch Interaktion mit dem SARS-CoV-2 Spikeprotein den Viruseintritt in die Zelle zu verhindern. Aufgrund der pathophysiologischen Dynamik von akuten Atemwegsinfektionen, bei denen der Virusvermehrung die größte Bedeutung in den ersten Tagen nach der Infektion beigemessen wird, ist das therapeutische Zeitfenster für antivirale Ansätze im Vergleich zu immunmodulatorischen Therapien kurz und vor allem auf die Frühphase der Infektion, in der sich zumeist noch keine suffiziente eigene Immunantwort etabliert hat, gerichtet (18). Die Entwicklung einer humoralen Immunantwort mit Immunglobulin G (IgG)-Antikörpern gegen SARS-CoV-2 kann bei naiven oder nicht mehr ausreichend immunen Personen diesbezüglich als Surrogat dienen (19). Derzeit sind die meisten Personen entweder geimpft und/oder haben Infektionen durchgemacht, wobei insbesondere eine rezente Infektion in den letzten 12 Monaten mit Immunität assoziiert ist. Die Bewertung der

Evidenz für nachfolgende Therapien ist naturgemäß auf die in Studien untersuchten Populationen und Erkrankungsphasen beschränkt. Die vorliegende Evidenz für die Wirksamkeit von antiviralen Substanzen aus randomisierten kontrollierten Studien (RCT) beschränkt sich derzeit überwiegend auf ungeimpfte Kollektive vor der Verbreitung von Omikron-Varianten. Als Grundlage für die Anwendbarkeit dieser Evidenz auf Infektionen, die mit heutigen Virusvarianten auftreten, dienen primär Untersuchungen *in vitro*, die die antivirale Aktivität der Substanzen überprüfen (20, 21). Inzwischen gibt es auch eine zunehmende Anzahl (retrospektiver) Kohortenstudien, in denen die Effekte antiviraler Substanzen auf die Sterblichkeit, die Wahrscheinlichkeit einer Krankenhausaufnahme oder eine schwere COVID-19 Erkrankung bei immunisierten oder teilimmunisierten Risikopatienten bei dominierenden Omikron-Varianten untersucht wurden.

### 3.3.2.1. Nirmatrelvir/Ritonavir

EMPFEHLUNG 1	Evidenzbasierte Empfehlung, geändert 11/2023
<b>Empfehlungsgrad: B ↑</b>	<b>Nirmatrelvir/Ritonavir sollte bei Personen mit einem hohen Risiko für einen schweren Verlauf* in der Frühtherapie (innerhalb der ersten 5 Tage) eingesetzt werden.</b>  Hinweis: Aufgrund des potentiellen Wechselwirkungspotentials müssen relevante Interaktionen mit bestehender Medikation vor Therapiebeginn überprüft und bewertet werden.  *hohes Risiko für einen schweren Verlauf = siehe 3.2
<u>Qualität der Evidenz:</u> <b>Frühphase</b> 28-Tage-Sterblichkeit: niedrig ⊕⊕⊖⊖ Hospitalisierung/Tod bis Tag 28: niedrig ⊕⊕⊖⊖ Unerwünschte Ereignisse: moderat ⊕⊕⊕⊖	<u>Literatur:</u> Hammond J et al. N Engl J Med. 2022 Feb 16. doi: 10.1056/NEJMoa2118542  Reis S et al. Cochrane Database of Systematic Reviews 2023, Issue 11. Art. No.: CD015395. DOI: 10.1002/14651858.CD015395.pub3
	Starker Konsens

Die Dosierung von Nirmatrelvir/Ritonavir beträgt (300 mg+100 mg) 2x/d p.o. über 5 Tage. Bei Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung (eGFR ≥ 30 bis < 60 ml/min) wird eine Dosisanpassung empfohlen, Nirmatrelvir/Ritonavir sollte nicht bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR < 30 ml/min) angewendet werden.

### Darlegung der Evidenzgrundlage

Die Evidenzgrundlage für den Einsatz in der Frühtherapie umfasst eine RCT mit 2246 ambulanten Patienten und mehrere Kohortenstudien (22-26). Auf Grundlage von 2224 ungeimpften Patienten (modified ITT Population, WHO Skala 2-3) mit mindestens einem Risikofaktor für einen schweren Verlauf zeigt sich in einer randomisierten, kontrollierten Studie ein günstiger Effekt auf den kombinierten Endpunkt (COVID-19 assoziierte) Hospitalisierung oder Tod bis zum Tag 28 (ARR 5,3%; 95% KI 5,7% - 4,5%; Qualität der Evidenz niedrig) sowie auf die 28-Tage-Sterblichkeit (ARR 1,1%; 95% KI 1,1%-0,4%; Qualität der Evidenz niedrig) (22). In einer retrospektiven Kohortenstudie wurden 3902 ambulant mit Nirmatrelvir/Ritonavir behandelte (überwiegend immunisierte) Patienten mit Risikofaktoren mit einer Vergleichsgruppe mit adjustierten Risikofaktoren verglichen (25). Hierbei war die Therapie mit Nirmatrelvir/Ritonavir mit einem geringeren Sterblichkeitsrisiko bei Risikopatienten  $\geq 65$  Jahre assoziiert (HR 0.21; 95% CI 0.05 - 0.82, 2/2484 in Nirmatrelvir/Ritonavir, 158/40.337 Unbehandelte). Für Personen zwischen 40 und 64 Jahren mit Risikofaktoren wurde hingegen kein Benefit beobachtet. Weitere Kohortenstudien zeigen bei geimpften Hoch-Risikopatienten ebenfalls einen günstigen Effekt von Nirmatrelvir/Ritonavir auf den Krankheitsverlauf, wobei neben dem Alter (hier  $> 60/65$  Jahre) insbesondere eine bestehende Immunsuppression sowie kardiovaskuläre oder neurologische Grunderkrankungen mit einem Vorteil für das behandelte Patientenkollektiv assoziiert waren (23, 24, 26).

Für den Einsatz bei Patienten in späterem Krankheitsstadium (WHO Skala 4-9) liegen keine ausreichenden Daten aus RCT vor. Die Sicherheit und Verträglichkeit war in der randomisierten kontrollierten Studie gut. Es zeigten sich über alle erfassten Ereignisse keine vermehrten unerwünschten oder schweren unerwünschten Ereignisse (Qualität der Evidenz niedrig bis moderat). Bei Patienten, die Nirmatrelvir/Ritonavir erhielten, zeigten sich jedoch häufiger unerwünschte Ereignisse, die mit der Therapie assoziiert wurden, als in der Placebo-Gruppe (7,8% vs. 3,8%). Diese betrafen vor allem Geschmacksstörungen und Diarrhöen (Grad 1-2). In einem Fall traten Grad 3 Diarrhöen auf. Bei einem Teil der Patienten kommt es nach Behandlung mit Nirmatrelvir/Ritonavir zu einem COVID-19-Rebound, welcher allerdings auch ohne orale antivirale Behandlung auftreten kann. Ein Rebound der Viruslast schien nicht mit schwerwiegenden klinischen Folgen assoziiert zu sein.

### **Begründung des Empfehlungsgrades**

In Anbetracht des günstigen Effekts auf das Risiko für Hospitalisierung oder Tod, welche im Rahmen der randomisierten, kontrollierten EPIC-HR-Studie (22), aber auch in mehreren retrospektiven Kohortenstudien bei Infektionen mit Omikron-Varianten untersucht wurden (23-26) spricht die Leitliniengruppe eine Empfehlung dafür aus, dass Nirmatrelvir/Ritonavir in der Frühtherapie bei Patienten mit einem hohen Risiko für einen schweren Verlauf innerhalb von 5 Tagen nach Symptombeginn eingesetzt werden sollte.

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

### 3.3.2.2. Remdesivir

<b>EMPFEHLUNG 2</b>	<b>Evidenzbasierte Empfehlung, geändert 11/2023</b>
<b>Empfehlungsgrad: B ↑</b>	<b>a) Remdesivir sollte bei Personen mit einem hohen Risiko für einen schweren Verlauf* als Frühtherapie (innerhalb von 7 Tagen) eingesetzt werden</b> <small>*hohes Risiko für einen schweren Verlauf = siehe 3.2</small>
	<b>Ergänzende Empfehlung (EK), geändert 11/2023</b>
<b>Expertenkonsens (EK)</b>	<b>b) Remdesivir kann bei Patienten mit COVID-19 Pneumonie und Low-Flow-Sauerstofftherapie eingesetzt werden</b>
<u>Qualität der Evidenz:</u> <b>Frühphase</b> Hospitalisierung/Tod bis Tag 28: moderat ⊕⊕⊕⊖  <b>Fortgeschrittene Erkrankung (COVID-19-Pneumonie)</b> Expertenkonsens	<u>Literatur:</u> Grundeis F et al. Cochrane Database Syst Rev. 2023 Jan 25;1(1):CD014962. doi: 10.1002/14651858.CD014962.pub2. Amstutz A et al. Lancet Respir Med. 2023 May;11(5):453-464. doi: 10.1016/S2213-2600(22)00528-8 Lee TC et al. Clin Microbiol Infect. 2022 Sep;28(9):1203-1210. doi: 10.1016/j.cmi.2022.04.018.
	Starker Konsens

Die Dosierung von Remdesivir beträgt 200 mg i. v. an Tag 1 und 100mg i. v. ab Tag 2. Die Therapiedauer in der Frühphase beträgt 3 Tage. Bei Patienten mit COVID-19-Pneumonie und Low-Flow-Sauerstofftherapie beträgt die Therapiedauer 5-10 Tage. Eine Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz (einschl. Dialysepatienten) ist nicht erforderlich.

### Darlegung der Evidenzgrundlage

Als Evidenzgrundlage zur Frühtherapie dient eine RCT mit insgesamt 562 ambulanten Patienten (27). Für ambulante Patienten (WHO Skala 2-3) mit Risikofaktoren für einen

schweren Verlauf, die nicht geimpft waren und innerhalb von 7 Tagen nach Symptombeginn eine Therapie mit Remdesivir erhielten, zeigt sich eine signifikante Reduktion des kombinierten Endpunkts Krankenhausaufnahme oder Tod bis zum Tag 28 (ARR 4,6%; 95%KI 5,7% bis 1,6%; Qualität der Evidenz moderat). Für den Einsatz bei späteren Krankheitsstadien existieren teils heterogene Daten aus RCT und mehrere Meta-Analysen. Die Bewertung der Evidenz für Subgruppen nach Krankheitsschwere bzw. dem notwendigen respiratorischen Support wird durch uneinheitliche Differenzierung in RCT und Evidenzsynthesen, sowie teils überlappenden Studienpopulationen in Veröffentlichungen der WHO Solidarity Plattformstudie erschwert, welche nur durch Einbeziehung von Rohdaten teilweise überwunden werden können. In einer Cochrane Meta-Analyse von 2023 konnte unter Einbeziehung von neun RCTs mit 11,218 Patienten kein Mortalitätsvorteil festgestellt werden (28). Unter Verwendung von individuellen Patientendaten zeigte eine Meta-Analyse auf Grundlage von 8 Studien mit 10.751 hospitalisierten Patienten einen Mortalitätsvorteil für Patienten mit jeglicher Form der Sauerstofftherapie, welche keine invasive Beatmung benötigten und mit Remdesivir behandelt wurden gegenüber Placebo (RR 0.89 95%KI 0,79 bis 0,99) (29). Ein klinischer Nutzen für Patienten ohne Sauerstoffbedarf oder mit erforderlicher invasiver Beatmung konnte in dieser Arbeit nicht gezeigt werden. In einer weiteren Meta-Analyse wurden Patienten ohne Sauerstoffbedarf oder mit Low-Flow-Sauerstofftherapie gepoolt. Bei Patienten, welche mit Remdesivir behandelt wurden, ergab sich hierbei ebenfalls ein reduziertes Mortalitätsrisiko innerhalb von 28 Tagen im Vergleich zu Placebo (ARR 2%; 95% KI 0,7% bis 3,1%) (30). Ein Nutzen für Patienten mit High-Flow-Sauerstofftherapie bis hin zur invasiven Beatmung konnte nicht gezeigt werden. Aktuelle in vitro Daten lassen darauf schließen, dass Remdesivir auch bei den derzeit zirkulierenden Omikron Varianten effektiv ist (20, 31). Bisherige SARS-CoV-2-Varianten unterscheiden sich vor allem durch Mutationen im Bereich des viralen Spikeproteins und nicht in der RNA-Polymerase, welche das molekulare Ziel von Remdesivir ist. Die Verträglichkeit von Remdesivir war in allen Studien gut, wobei sich weniger SAE unter Remdesivir im Vergleich zu Placebo zeigten (Qualität der Evidenz niedrig) (28).

### **Begründung des Empfehlungsgrades**

In Anbetracht der positiven Effekte auf das Risiko für Hospitalisierung oder Tod, welche im Rahmen der PINETREE Studie (27) verzeichnet wurden, spricht die Leitliniengruppe eine Empfehlung für den Einsatz in der Frühtherapie innerhalb von 7 Tagen nach Symptombeginn bei Personen mit einem hohem Risiko für einen schweren Verlauf aus. Auch wenn größere Studien an geimpften Patienten momentan fehlen, so geht die Leitliniengruppe, im Analogieschluss zu anderen antiviralen Substanzen, davon aus, dass auch bei geimpften Patienten mit Risikofaktoren für einen schweren Verlauf innerhalb der ersten 7 Tage nach Symptombeginn ein Benefit zu verzeichnen ist.

Aus der Meta-Analyse und den Ergebnissen der Einzelstudien kann keine Wirksamkeit für Patienten mit invasiver Beatmungsunterstützung abgeleitet werden. Die Aussagekraft von Subgruppenanalysen zur Krankheitsschwere ist aufgrund von methodischen Einschränkungen durch heterogene Studiendesigns limitiert. In der Zusammenschau insbesondere auch von Evidenzsynthesen, welche individuelle Patientendaten zur Verfügung hatten, lässt sich aber ein (geringer) Mortalitätsvorteil für Patienten mit Low-Flow-Sauerstofftherapie ableiten, daher wird eine offene Empfehlung für dieses Erkrankungsstadium abgegeben. Die Leitliniengruppe schließt sich damit auch der Bewertung des GBA an (32). Ein klinischer Nutzen von Remdesivir für Patienten mit High-Flow-Sauerstofftherapie oder nicht-invasiver Beatmung (und damit regelhaft späterer Infektionsphase) ist nach Auffassung der Leitliniengruppe weiterhin unsicher.

### 3.3.3. Immunmodulatorische Therapieansätze

In der Spätphase einer schweren COVID-19-Erkrankung steht pathophysiologisch eine überschießende Immunreaktion im Vordergrund, weshalb hier immunmodulatorische Substanzen Anwendung finden. Die Basis für immunmodulatorische Therapien bei hospitalisierten Patienten mit mindestens Low-Flow-Sauerstofftherapie (WHO Skala 5-9) bilden Kortikosteroide. Darüber hinaus wurden weitere immunmodulatorische Therapieansätze, insbesondere eine Blockade des zellulären Interleukin-6 (IL-6) Rezeptors oder Modulation des Januskinase (JAK)-STAT Signalwegs, welcher Signaltransduktoren und Aktivatoren der Transkription (STAT) reguliert, in klinischen Studien geprüft.

Bei Kombinationstherapien mit IL-1 Antagonisten, IL-6 Antagonisten und JAK-Inhibitoren besteht nach Experteneinschätzung ein Potential für unerwünschte Wirkungen durch pharmakodynamische Wechselwirkungen. In klinischen Studien zeigte sich bislang jedoch kein Hinweis auf vermehrte unerwünschte Wirkungen bei Kombinationstherapien mit Dexamethason, IL-6-Antagonisten und JAK-Inhibitoren (33, 34)

#### 3.3.3.1 Kortikosteroide

<b>EMPFEHLUNG 3</b>	<b>Evidenzbasierte Empfehlung, bestätigt 11/2023</b>
<b>Empfehlungsgrad: A ↑↑</b>	<b>Bei Patienten mit durch COVID-19 Pneumonie-bedingter Sauerstofftherapie oder nicht-invasiver/invasiver Beatmung soll eine Therapie mit systemischen Kortikosteroiden erfolgen. Die Therapie sollte mit 6 mg Dexamethason p.o. oder i.v. über zehn Tage erfolgen.</b>
<u>Qualität der Evidenz:</u> 30-Tage Sterblichkeit: moderat ⊕⊕⊕⊖	<u>Literatur:</u> Horby P. et al. N Engl J Med. 2021 Feb 25;384(8):693-704. doi: 10.1056/NEJMoa2021436

<p>Unerwünschte Ereignisse: Sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖</p>	<p>Tomazini BM et al. JAMA. 2020 Oct 6;324(13):1307-1316. doi: 10.1001/jama.2020.17021</p> <p>Edalatifard M et al. Eur Respir J. 2020 Dec 24;56(6):2002808. doi: 10.1183/13993003.02808-2020</p> <p>Dequin PF et al. JAMA. 2020 Oct 6;324(13):1298-1306. doi: 10.1001/jama.2020.16761</p> <p>Jeronimo CMP et al. Clin Infect Dis. 2021 May 4;72(9):e373-e381. doi: 10.1093/cid/ciaa1177</p> <p>Angus DC et al. JAMA. 2020 Oct 6;324(13):1317-1329. doi: 10.1001/jama.2020.17022</p> <p>Wagner C, et al. Database Syst Rev 2022, Issue 11. Art. No.: CD014963. DOI: 10.1002/14651858.CD014963.pub2.</p> <p>Bouadma L. et al. JAMA Internal Medicine, 182(9), 906-916. doi: 10.1001/jamainternmed.2022.2168</p> <p>Granholtm A et al. Intensive care medicine, 48(5), 580-589. doi:10.1007/s00134-022-06677-2</p> <p>Maskin LP, et al. J Intensive Care Med. 2022 Apr;37(4):491-499. doi: 10.1177/08850666211066799.</p> <p>Munch MW, et al.. JAMA 326(18): 1807-1817. doi: 10.1001/jama.2021.18295.</p> <p>Recovery Collaborative Group (2023). Lancet (london, england), 401(10387), 1499-1507. doi:10.1016/S0140-6736(23)00510-X</p> <p>Taboada M et al. Eur Respir J. 2022 Aug 4;60(2):2102518. doi: 10.1183/13993003.02518-2021.</p> <p>Toroghi N et al. Pharmacol Rep 2022 74(1): 229-240. doi: 10.1007/s43440-021-00341-0.</p> <p>Wu H et al. PloS one, 17(10), e0275217. doi:10.1371/journal.pone.0275217</p>
	<p>Starker Konsens</p>

### Darlegung der Evidenzgrundlage

Die Evidenzgrundlage bezüglich des Endpunktes Mortalität umfasst neun RCT mit insgesamt 7898 Patienten (35-43). Die Meta-Analyse zeigt bei hospitalisierten Patienten, die mit Kortikosteroiden behandelt wurden, über alle Krankheitsstadien eine Verminderung der Sterblichkeit bis zum Tag 30 (ARR 2,7%; 95% KI: 4,4% - 0,8%; Qualität der Evidenz moderat). Die Subgruppenanalyse belegt eine klare Zunahme der Effektstärke bei höherer Krankheitsschwere. Bei Patientengruppen, welche eine Sauerstofftherapie oder respiratorische Unterstützung benötigen (WHO Skala 5-9), zeigt sich eine ARR von 4,4% (95% KI: 7,6% - 0,9%). Die eindeutigste Evidenz liegt für den Wirkstoff Dexamethason mit 6 mg Tagesdosis vor. In der größten publizierten RCT zu Dexamethason wurde bei invasiv beatmeten Patienten (WHO Skala 7-9)(44) eine absolute Sterblichkeitsreduktion von 12 %, für Patienten mit Sauerstoffbedarf (WHO Skala 5-6) von 3% erzielt (35). Bei Patienten ohne notwendige Sauerstofftherapie (WHO Skala 4) zeigte sich in der Meta-Analyse hingegen eine

numerisch höhere 28-Tage-Sterblichkeit (RR 1,27, 95 % KI 1.00-1.60) und ein statistisch signifikanter Subgruppenunterschied. Die Sicherheit und Verträglichkeit von Kortikosteroiden bei hospitalisierten Patienten mit COVID-19 wird auf Grundlage vorhandener Evidenz als sehr gut eingestuft (Qualität der Evidenz sehr niedrig). Es gibt Hinweise auf nachteilige Effekte auf die Sterblichkeit bei Patienten mit moderater COVID-19 Erkrankung, die keine Sauerstofftherapie benötigen.

Eine höhere Dosis (12-24 mg Dexamethason/Tag in unterschiedlichen Regimen) wurde in 7 RCT mit insgesamt 3784 Patienten analysiert (45-52). Zusammenfassend zeigt sich keine Evidenz für eine Überlegenheit von höheren Dosen hinsichtlich der Sterblichkeit bis Tag 30 oder 120 (Qualität der Evidenz niedrig bis sehr niedrig). In einer neueren RCT zeigte sich eine höhere Sterblichkeit bei hypoxämischen Patienten mit Low-Flow-Sauerstoff oder keiner Sauerstofftherapie (spO2 < 92%), welche mit einer höheren Dosis Dexamethason (20 mg Tag 1-5, 10 mg bis maximal Tag 10) behandelt wurden im Vergleich zur etablierten Standarddosis (RR 1,59; 95% KI: 1,20 - 2.10) (51).

Es gibt zudem zur Zeit keine Studien, die eine Therapie mit Dexamethason > 10 Tage rechtfertigen (53, 54).

### **Begründung des Empfehlungsgrades**

In Anbetracht der positiven Effekte auf die Sterblichkeit bei Patienten mit Sauerstoffbedarf oder invasiver Beatmung (WHO Skala 5-9), sowie der guten Verträglichkeit und breiten Verfügbarkeit bei niedrigen Kosten von Dexamethason spricht die Leitliniengruppe eine starke Empfehlung für die Verwendung in diesen Patientengruppen aus. Die empfohlene Dosis beträgt 6 mg Dexamethason p. o./i. v. täglich für 10 Tage. Eine höhere Dosis führt nach aktuellem Kenntnisstand nicht zu einem stärkeren klinischen Effekt und wird daher nicht empfohlen. In begründeten Fällen kann alternativ auch ein anderes systemisches Glukokortikoid (z. B. Hydrocortison 50 mg i. v. alle 8h) verwendet werden. Bei Patienten mit COVID-19 **ohne** Notwendigkeit einer Sauerstoffgabe soll keine Therapie mit systemischen Kortikosteroiden erfolgen.

### **3.3.3.2 Tocilizumab (TCZ)**

<b>EMPFEHLUNG 4</b>	<b>Evidenzbasierte Empfehlung, bestätigt 11/2023</b>
<b>Empfehlungsgrad: 0 ↔</b>	<b>Tocilizumab kann bei COVID-19 Patienten mit progredient schwerer oder kritischer Erkrankung zur COVID-19-Behandlung in Kombination mit Steroiden (Dexamethason) verabreicht werden.</b>

<p><u>Qualität der Evidenz:</u> 30 Tage Sterblichkeit: niedrig ⊕⊕⊕⊖ Vermeidung der Zunahme der Krankheitsschwere (Progress zu notwendiger Invasiver Beatmung): niedrig ⊕⊕⊕⊖ Schwere unerwünschte Ereignisse: sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ Unerwünschte Ereignisse: niedrig ⊕⊕⊕⊖</p>	<p><u>Literatur:</u> RECOVERY Collaborative Group. Lancet. 2021 May 1;397(10285):1637-1645. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00676-0 Gordon AC et al. N Engl J Med. 2021 Apr 22;384(16):1491-1502. doi: 10.1056/NEJMoa2100433 Rosas IO et al. N Engl J Med. 2021 Apr 22;384(16):1503-1516. doi: 10.1056/NEJMoa2028700 Salama C et al. The New England journal of medicine. 2021;384(1):20-30. doi:10.1056/NEJMoa2030340 Salvarani C et al. JAMA internal medicine. 2020. doi:10.1001/jamainternmed.2020.6615 Stone JH et al. The New England journal of medicine. 2020. doi:10.1056/NEJMoa2028836 Veiga VC et al. BMJ (Clinical research ed.). 2021;372:n84. doi:10.1136/bmj.n84 Soin AS et al. Lancet Respir Med. 2021;9(5):511-21. doi:10.1016/s2213-2600(21)00081-3 Hermine O et al. JAMA Intern Med. 2021;181(1):32-40. doi:10.1001/jamainternmed.2020.6820 Broman N et al. Clin Microbiol Infect. 2022;28(6):844-51. doi:10.1016/j.cmi.2022.02.027 Hermine O et al. EClinicalMedicine. 2022;46:101362. doi:10.1016/j.eclinm.2022.101362 Hermine O et al. Eur Respir J. 2022;60(2). doi:10.1183/13993003.02523-2021 Rosas IO et al. EClinicalMedicine. 2022;47:101409. doi:10.1016/j.eclinm.2022.101409 Wang D et al. Front Med. 2021;15(3):486-94. doi:10.1007/s11684-020-0824-3 Rutgers A et al. PLoS One. 2022;17(8):e0271807. doi:10.1371/journal.pone.0271807 Higgins AM et al. Jama. 2023;329(1):39-51. doi:10.1001/jama.2022.23257</p>
	<p>Starker Konsens</p>

Die Dosierung von Tocilizumab erfolgt in Abhängigkeit des Körpergewichts (> 90kg: 800 mg; ≤90kg: 600 mg; ≤ 65kg: 400 mg; ≤ 40kg: 8 mg/kgKG) als intravenöse Einmalgabe. Eine Empfehlung für eine Wiederholung der Gabe wird aufgrund fehlender vergleichender Studiendaten nicht ausgesprochen.

### Darlegung der Evidenzgrundlage

Für die Bewertung von Tocilizumab wurden 14 RCT mit insgesamt 7597 Patienten einbezogen (33, 55-70). In der Meta-Analyse zeigt sich bei hospitalisierten Patienten ein günstiger Einfluss auf die 28-Tage-Sterblichkeit über alle untersuchten Patientengruppen (ARR von 3,6%; 95 % KI: 5,7 - 1,2%) und den Progress zu einer invasiven Beatmung (Qualität der Evidenz niedrig).

Ein klinisch relevanter Nutzen lässt sich für sauerstoffpflichtige Patienten mit progredienter Erkrankung ableiten (WHO Skala 5-6), nicht jedoch für Patienten mit bereits eingeleiteter invasiver Beatmung. Den größten Einfluss auf den positiven Effekt in der Meta-Analyse hat die RECOVERY-Studie, in der 2022 Patienten im Tocilizumab-Arm behandelt wurden (Intention-To-Treat-Population) (61). Als Einschlusskriterium wurde die Erhöhung des C-reaktiven Proteins (CRP) > 75 mg/L als Surrogatmarker einer systemischen Inflammation angewendet. Die Verträglichkeit von Tocilizumab war in den Studien, welche dezidierte Sicherheitsdaten berichten, gut. Es gab keine Hinweise auf mehr unerwünschte Ereignisse oder mehr schwere unerwünschte Ereignisse. Jedoch erscheinen die Sicherheitsdaten der RECOVERY-Studie bereits in der quantitativen Betrachtung als unvollständig berichtet (Qualität der Evidenz sehr niedrig bis niedrig).

### Begründung des Empfehlungsgrades

Aufgrund des statistisch signifikanten aber geringen absoluten Effekts wurde eine schwache Empfehlung für den Einsatz dieser Substanz in Kombination mit Kortikosteroiden bei Patienten mit (rasch) progredienter sauerstoffpflichtiger Erkrankung ausgesprochen. Bei Patienten sollten Hinweise für eine systemische Inflammation (z.B. deutlich erhöhtes CRP) und ein erhöhter Sauerstoffbedarf vorliegen. Für Patienten mit bereits notwendiger invasiver Beatmung über einen Zeitraum von mehr als 24 Stunden sieht die Leitliniengruppe keinen Nachweis für einen Nutzen von Tocilizumab. Bei gesicherter Unverträglichkeit von Tocilizumab, aktiver bakterieller oder fungaler Infektion soll der Einsatz grundsätzlich nicht erfolgen. Es liegen keine Daten zur Sicherheit von Tocilizumab bei Schwangerschaft vor. Bei der Erstellung der Empfehlung hat die Leitliniengruppe neben den qualitativen Unsicherheiten der Evidenz (siehe Evidenzreport) die vergleichsweise hohen Kosten einer Therapie und die aufwendige Refinanzierung berücksichtigt.

### 3.3.4. Nicht empfohlene Medikamente

#### Inhalative Steroide

EMPFEHLUNG 5	Evidenzbasierte Empfehlung, neu 11/2023
<b>Empfehlungsgrad:</b> <b>A↓↓</b>	<b>Inhalative Steroide sollen nicht zur COVID-19-Therapie eingesetzt werden.</b>
<u>Qualität der Evidenz:</u> <b>Frühphase</b> 28-Tage-Sterblichkeit: sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ Hospitalisierung/Tod bis Tag 28: niedrig ⊕⊕⊖⊖	<u>Literatur:</u> Boulware DR et al. N Engl J Med. 2023;389(12):1085-95. doi:10.1056/NEJMoa2209421 Clemency BM et al. JAMA Intern Med. 2022;182(1):42-9. doi:10.1001/jamainternmed.2021.6759 Duvignaud A et al. Clin Microbiol Infect. 2022;28(7):1010-6. doi:10.1016/j.cmi.2022.02.031 Ezer N et al. Bmj. 2021;375:e068060. doi:10.1136/bmj-2021-068060

	Ramakrishnan S et al. Lancet Respir Med. 2021;9(7):763-72. doi:10.1016/s2213-2600(21)00160-0 Yu LM et al. Lancet. 2021;398(10303):843-55. doi:10.1016/s0140-6736(21)01744-x
	Starker Konsens

### **Darlegung der Evidenzgrundlage**

Als Evidenzgrundlage für die Empfehlung dienen sechs randomisierte kontrollierte Studien mit 3824 ambulanten Patienten (71-76). In der Meta-Analyse der Studien ergeben sich keine Vorteile im Hinblick auf relevante Endpunkte wie 28-Tage-Sterblichkeit, den kombinierten Endpunkt (COVID-19 assoziierte) Hospitalisierung oder Tod bis zum Tag 28, oder klinische Verbesserung (Qualität der Evidenz sehr niedrig bis niedrig). In der großen 2023 publizierten randomisierten kontrollierten Doppelblindstudie ACTIV-6 mit 1277 Teilnehmern wurden keine positiven Behandlungseffekte mit inhaliertem Fluticason in einer Tagesdosis von 200 µg festgestellt (71). Das Fehlen eines Behandlungseffekts war auch für den primären Endpunkt - der Zeit bis zur Genesung mit Symptombehebung - konsistent. Obwohl keine Todesfälle auftraten und Krankenhausaufenthalte selten (und in beiden Gruppen ähnlich) waren, war die Zahl der Besuche in der Notaufnahme in der Fluticason-Gruppe höher als in der Placebogruppe.

### **Begründung des Empfehlungsgrades**

Während der Pandemie kam durch nicht-verblindete klinische Studien die Frage auf, ob inhalative Steroide in der Frühphase der Infektion generell einen protektiven Effekt bei COVID-19 haben könnten. Der Einsatz wurde kontrovers diskutiert (77, 78).

Inhalative Steroide konnten jedoch insgesamt keinen nachweislichen Nutzen zur Vermeidung eines schweren Verlaufs zeigen und sollen daher zu keinem Zeitpunkt einer COVID-19 Erkrankung eingesetzt werden. Aufgrund des fehlenden Nutzens bei potenziellem Risiko für unerwünschte Ereignisse spricht die Leitliniengruppe eine starke Empfehlung gegen einen Einsatz von inhalativen Steroiden bei COVID-19 aus.

### **Molnupiravir**

Molnupiravir darf in Deutschland nicht mehr abgegeben werden, da laut einer Bewertung vom 24. Februar 2023 des Ausschusses für Humanarzneimittel der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) festgestellt wurde, dass der klinische Nutzen von Molnupiravir bei der Behandlung von Patienten mit COVID-19, die keinen zusätzlichen Sauerstoff erhalten und bei denen ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines schweren Verlaufs einer COVID-19-Erkrankung besteht, nicht festgestellt werden konnte.

## **Monoklonale Antikörper**

Virusneutralisierende monoklonale Antikörper (MAK) besitzen die Fähigkeit durch Interaktion mit dem SARS-CoV-2 Spikeprotein den Viruseintritt in die Zelle zu verhindern. Während der Pandemie wurden verschiedene monoklonale Antikörper (Bamlanivimab, Etesevimab Casirivimab/Imdevimab, Sotrovimab, Tixagevimab/Cilgavimab u. a.) zur Therapie von COVID-19 eingesetzt. In Anbetracht der positiven Effekte auf das Risiko für Hospitalisierung oder Tod, welche im Rahmen der COMET-ICE Studie (79) vor dem Auftreten bzw. der Dominanz der Omikron-Variante verzeichnet wurden, sprach die Leitliniengruppe im Februar 2022 noch eine offene Empfehlung für den Einsatz von Sotrovimab in der Frühtherapie, bei nicht immunisierten Patienten innerhalb von 5 Tagen nach Symptombeginn, aus. Gegen aktuell zirkulierende Omikron-Varianten (EG.5, BA. 286, JN.1) ist jedoch derzeit keiner der in Europa zur Therapie zugelassenen monoklonalen Antikörper klinisch ausreichend wirksam (17, 31, 80). Daher wird auch Sotrovimab für die Therapie von COVID-19 aktuell nicht mehr empfohlen. Die US-amerikanische Arzneimittelbehörde FDA entzog dem monoklonalen Antikörper im April 2022 die Notfallzulassung. Eine Verdopplung der Sotrovimabdosis, die möglicherweise die Effektivität steigern würde, wurde von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) mit Verweis auf fehlende Effektivitäts- und Sicherheitsdaten abgelehnt. Zuletzt wurden daher auch die Empfehlungen zur Prä-Expositionsprophylaxe mit Tixagevimab/Cilgavimab (Evusheld) weiter eingegrenzt. Eine Prä-Expositionsprophylaxe sollte nur noch in begründeten Einzelfällen in Betracht gezogen werden (17).

## **Baricitinib**

Der pharmazeutische Unternehmer hat den Zulassungsantrag im Dezember 2022 zurückgezogen. Aufgrund der veränderten postpandemischen Gesamtsituation und damit verbundenen Neubewertung des Risiko-/Nutzenverhältnisses wird in der aktuellen Version der Leitlinie kein Off-Label-Einsatz für Baricitinib empfohlen (siehe auch Abschnitt 3.3). In der vorherigen Version wurde eine schwache Empfehlung für den Einsatz bei Patienten mit Low-Flow/High-Flow-Sauerstoff oder nicht-invasiver Beatmung (WHO Skala 4-5) ausgesprochen. Grundlage dafür waren drei RCT mit insgesamt 2659 Patienten (81-83). In der Meta-Analyse zeigte sich bei hospitalisierten Patienten ein günstiger Effekt auf die 28-Tage-Sterblichkeit (ARR 4,5%; 95% KI 6 - 2,5%; Qualität der Evidenz hoch) bei Patienten, welche überwiegend Low-Flow-/High-Flow-Sauerstofftherapie oder NIV erhielten (80% WHO Skala 5-6), sowie auf die 60-Tage-Sterblichkeit auf Grundlage von 1626 Patienten aus 2 Studien (ARR 5,6%; 95% KI: 8% - 2,5%; Qualität der Evidenz moderat). Die Dosierung von Baricitinib betrug 1 x 4 mg p.o. für bis zu 14 Tage, bzw. bis zur Krankenhausentlassung.

## **Anakinra**

Die Evidenzgrundlage umfasst acht RCTs mit insgesamt 1957 COVID-19 Patienten, die überwiegend Low-Flow-/High-Flow-Sauerstofftherapie erhielten (84-91). In der Meta-Analyse unter Einbeziehung aller Studien ohne Biomarker-gesteuerte Vorselektion zeigt Anakinra zusammenfassend keinen Vorteil in Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte (Qualität der Evidenz sehr niedrig bis niedrig). In einer Studie zeigte sich unter Verwendung einer Biomarker-gesteuerten Therapie (Einschlusskriterium löslicher Urokinase-Plasminogen-Aktivator Rezeptor (suPAR) von  $\geq 6$  ng/ml) ein günstiger Effekt auf die Notwendigkeit einer invasiven Beatmung oder Tod zum Tag 28 (92). In Anbetracht des unsicheren klinischen Nutzens bei Patienten mit sPAR  $< 6$  ng/ml bzw. unbekanntem suPAR sowie der Tatsache, dass die Biomarkerbestimmung in der Breite nicht verfügbar ist, kann die Leitliniengruppe aktuell keine Empfehlung für Anakinra abgeben.

Im Rahmen der COVID-19-Pandemie wurden zahlreiche weitere Medikamente auf Ihre Wirksamkeit getestet. Bis auf die oben aufgeführten Substanzen konnte aus Sicht der Leitliniengruppe insbesondere in randomisierten, kontrollierten Studien kein oder kein sicherer Nutzen gezeigt werden. Dies betrifft auch Ivermectin, Fluvoxamin, Vitamin D, Azithromycin, Colchicin, Simvastatin und Rekonvaleszentenplasma, weshalb kein regelhafter Einsatz im klinischen Alltag erfolgen sollte.

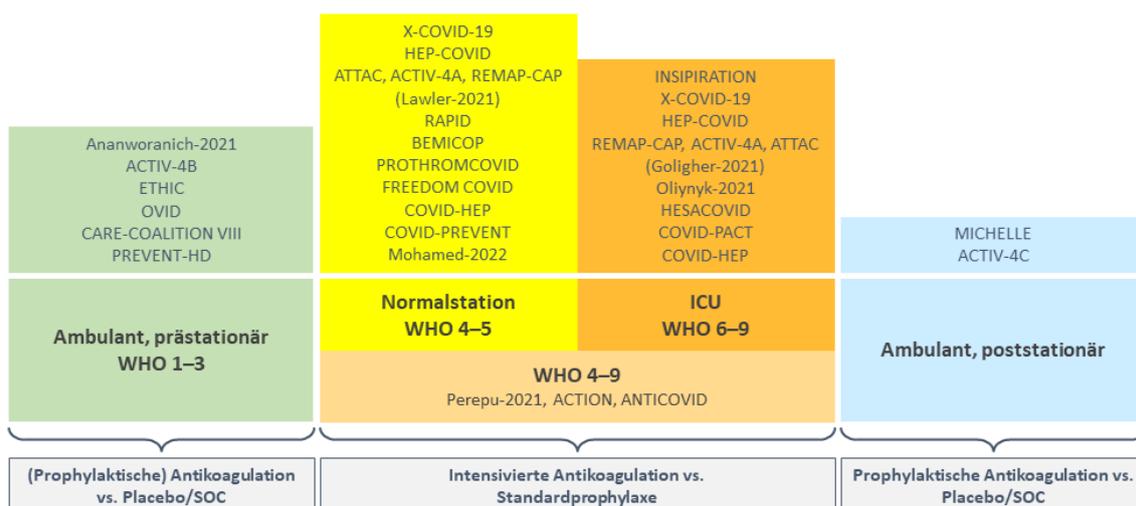
## **4. Antikoagulation**

### **4.1. Einleitung**

Die folgenden Empfehlungen beziehen sich auf Patienten, die keine sonstige Indikation zur Antikoagulation wie z.B. Vorhofflimmern, venöse Thromboembolie (VTE) oder mechanischer Herzklappenersatz aufweisen. Die verfügbare Studienevidenz zur Antikoagulation bei COVID-19 kann drei verschiedenen Behandlungsphasen zugeordnet werden (Abb. 2):

- Ambulante, prästationäre Phase: milde Krankheitsaktivität (WHO 1–3)
- Stationäre Phase: moderate (WHO 4–5) oder schwere Krankheitsaktivität (WHO 6–9)
- Ambulante, poststationäre Phase: nach der Krankenhausentlassung

In der Regel werden Patienten mit moderater Krankheitsaktivität auf einer Normalstation und Patienten mit schwerer Krankheitsaktivität auf einer Intensivstation (ICU) behandelt.



**Abbildung 2: Verfügbare Studienevidenz zur Antikoagulation bei COVID-19**

(SOC = standard of care)

In Abwesenheit einer gesicherten Thromboembolie handelt es sich bei jeder Form der Antikoagulation um eine vorbeugende Maßnahme. Dabei kann die Antikoagulation in drei verschiedenen Intensitäten erfolgen:

- Niedrigdosiert (prophylaktisch)
- Intermediär dosiert (halbtherapeutisch)
- Hochdosiert (therapeutisch)

In den RCTs zur Antikoagulation bei COVID-19 wurden überwiegend die folgenden Antikoagulantien verwendet (Tabelle 1):

- Niedermolekulares Heparin (NMH)
- Unfraktioniertes Heparin (UFH)
- Direkter oraler Faktor-Xa-Inhibitor (DXI)

Für einige NMHs stehen für die niedrigdosierte, prophylaktische Antikoagulation mehrere Dosierungen zur Verfügung, z.B. Enoxaparin 20 mg (2.000 IE) und 40 mg (4.000 IE), Dalteparin 2.500 IE und 5.000 IE, Tinzaparin 3.500 IE und 4.500 IE. Bei akut kranken internistischen Patienten mit eingeschränkter Mobilität wird stets die höhere Dosierung verwendet, sofern keine Kriterien zur Dosisreduktion vorliegen (z.B. Enoxaparin 2.000 IE statt 4.000 IE bei eGFR < 30 ml/min).

Substanz	Intensität der Antikoagulation		
	Prophylaktisch	Halbtherapeutisch	Therapeutisch
<b>UFH</b>	5.000 IE 2 x oder 3 x täglich s.c.	7.500 IE 2 x oder 3 x täglich s.c.	Intravenös (aPTT- oder anti-Xa-adjustiert)
<b>NMH</b>	Enoxaparin 40 mg, Dalteparin 5.000 IE oder Tinzaparin 4.500 IE 1 x täglich s.c.	Enoxaparin 40 mg oder 0,5 mg/kg 2 x täglich s.c.  Enoxaparin 1 mg/kg oder Tinzaparin 100 IE/kg 1 x täglich s.c.	Enoxaparin 1 mg/kg 2 x täglich s.c.  Dalteparin 200 IE/kg oder Tinzaparin 175 IE/kg 1 x täglich s.c.
<b>DXI</b>	Apixaban 2 x 2,5 mg oder Rivaroxaban 1 x 10 mg täglich p.o.	–	Apixaban 2 x 5 mg oder Rivaroxaban 1 x 20 mg täglich p.o.

**Tabelle 1: Beispiele für in klinischen Studien verwendete Dosierungsintensitäten verschiedener Antikoagulantien bei COVID-19**

Modifiziert nach (93). (aPTT = aktivierte partielle Thromboplastinzeit; DXI = direkter oraler Faktor-Xa-Inhibitor; IE = internationale Einheiten; NMH = niedermolekulares Heparin; UFH = unfractioniertes Heparin)

Grundsätzlich verfolgt die Antikoagulation bei COVID-19 zwei Ziele:

- Verhinderung von thromboembolischen Komplikationen durch Hemmung der intravasalen Thrombingenerierung, Fibrinbildung und Plättchenaktivierung. Klinisch relevante Endpunkte sind thrombotische Ereignisse im venösen oder arteriellen Stromgebiet.
- Verhinderung einer Krankheitsprogression mit Endorganschädigung durch Hemmung der SARS-CoV-2-induzierten Thromboinflammation. Klinisch relevante Endpunkte sind z.B. Hospitalisierung, Notwendigkeit von organunterstützenden Maßnahmen und Mortalität.

In den meisten RCTs zur Antikoagulation bei COVID-19 wurden kombinierte Wirksamkeitsendpunkte wie z.B. thrombotische Ereignisse oder Tod verwendet.

Blutungskomplikationen sind die häufigste unerwünschte Wirkung einer Antikoagulation. Nach der International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) werden klinisch relevante Blutungen in schwere und klinisch relevante nichtschwere Blutungen unterteilt (94, 95).

Wie eine vorbestehende orale Antikoagulation mit direkten oralen Antikoagulantien oder Vitamin-K-Antagonisten nach Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 fortgeführt wird, ist nicht Gegenstand dieser Leitlinie. Entsprechendes gilt für eine vorbestehende Aggregationshemmung aufgrund von kardio- oder zerebrovaskulären Erkrankungen.

Insbesondere auf der ICU gelten in dieser Situation die gleichen (empirischen) Behandlungsgrundsätze wie bei anderen kritisch kranken Patienten.

#### 4.2. Ambulante, prästationäre Phase

<b>Empfehlung 6</b>	<b>Evidenzbasierte Empfehlung, bestätigt 11/2023</b>
<b>Empfehlungsgrad:</b>  <b>B ↓</b>	<b>Bei ambulanten Patienten mit COVID-19 ohne Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf sollte eine medikamentöse Thromboembolieprophylaxe nicht erfolgen.</b>
<u>Qualität der Evidenz:</u>  Hospitalisierung/Tod bis Tag 28: moderat ⊕⊕⊕⊖  Thrombotische Ereignisse/Tod bis Tag 28: sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖  Schwere Blutungen bis Tag 28: sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖	<u>Literatur:</u>  Ananworanich J et al. Clin Infect Dis. 2022;75(1):e473-e81. doi:10.1093/cid/ciab813  Connors JM et al. JAMA. 2021;326(17):1703-12. doi:10.1001/jama.2021.17272  Cools F et al. Lancet Haematol. 2022;9(8):e594-e604. doi:10.1016/s2352-3026(22)00173-9  Barco S et al. Lancet Haematol. 2022;9(8):e585-e93. doi:10.1016/s2352-3026(22)00175-2  Piazza G et al. A Randomized Clinical Trial. Circulation. 2023;147(25):1891-901. doi:10.1161/circulationaha.123.063901  Avezum Á et al. EClinicalMedicine. 2023;60:102004. doi:10.1016/j.eclinm.2023.102004  Voci D et al. Thromb Res. 2023;221:157-63. doi:10.1016/j.thromres.2022.10.021
	Starker Konsens

#### Darlegung der Evidenzgrundlage

Insgesamt 6 RCTs untersuchten den Nutzen einer niedrigdosierten, prophylaktischen Antikoagulation im Vergleich zu keiner Antikoagulation (Placebo/SOC) bei ambulanten Patienten mit milder SARS-CoV-2-Infektion (96-102). Verwendete Antikoagulantien waren Enoxaparin (ETHIC, OVID), Apixaban (AVTIV-4B) oder Rivaroxaban (CARE-COALITION VIII, PREVENT-HD). Aufgrund unerwartet niedriger Ereignisraten wurden die meisten Studien vorzeitig beendet. Weder in einzelnen RCTs noch in gepoolten Analysen konnte ein signifikanter Vorteil der niedrigdosierten, prophylaktischen Antikoagulation auf relevante Endpunkte wie Hospitalisierung, Thromboembolien oder Mortalität nachgewiesen werden. Eine einheitliche Selektion oder Stratifizierung der Patienten anhand des Risikos für Thromboembolien oder einen schweren Krankheitsverlauf fand nicht statt. In ACTIV-4B zeigte auch eine hochdosierte, therapeutische Antikoagulation mit Apixaban keinen vorteilhaften Effekt (96). Das Risiko für schwere Blutungen war unter prophylaktischer Antikoagulation nicht erhöht.

### **Begründung des Empfehlungsgrades**

Die vorhandene Evidenz beruht auf Studien mit überwiegend nichtvakzinierten Studienteilnehmern, sodass die Studienergebnisse für die einzelnen Endpunkte nicht mehr direkt auf die heutige Behandlungssituation übertragbar sein könnten. Da die meisten der Studien in den Jahren 2020–2021 durchgeführt worden sind, entsprechen auch die vorherrschenden Virusvarianten in den Studienpopulationen nicht mehr der aktuellen Behandlungssituation. Aufgrund von unpräzisen Effektschätzern mit breiten Konfidenzintervallen und z.T. sehr geringen Ereignisraten ist die Vertrauenswürdigkeit in die untersuchten Endpunkte sehr gering bis moderat.

### **EMPFEHLUNG 7 EK, bestätigt 11/2023**

**Bei alten und/oder vorerkrankten Patienten mit COVID-19 und einem hohen Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf, die mindestens teilweise immobil sind, kann eine ambulante medikamentöse Thromboembolieprophylaxe mit niedermolekularem Heparin erfolgen. ↔**

Bei ambulanten COVID-19 Patienten mit milder Symptomatik zeigt die routinemäßige prophylaktische Antikoagulation mit NMH oder DXI keinen Nutzen bezüglich thromboembolischer Ereignisse oder Krankheitsprogression. Trotzdem kann im Einzelfall auch in der prästationären Phase eine medikamentöse Thromboembolieprophylaxe indiziert sein, wenn z.B. etablierte Risikofaktoren wie hohes Lebensalter, Immobilität, Multimorbidität, stattgehabte VTE oder bekannte Thrombophilie vorliegen. Deutlich erhöhte D-Dimere im Plasma gelten ebenfalls als Risikofaktor für thromboembolische Ereignisse und schwere Krankheitsverläufe und können somit in den individuellen Entscheidungsprozess einbezogen werden. Bei Adipositas ( $\text{BMI} > 30 \text{ kg/m}^2$ ) ist bei geringem Blutungsrisiko eine empirisch intensivierete Thromboembolieprophylaxe vertretbar (z.B. NMH-Prophylaxe 2 × täglich). Eine vorbestehende orale Antikoagulation (z.B. bei Vorhofflimmern oder stattgehabter VTE) sollte in jedem Fall fortgeführt werden; diese Patienten benötigen keine zusätzliche medikamentöse Thromboembolieprophylaxe.

### 4.3. Stationäre Phase

#### 4.3.1 Thromboembolieprophylaxe

##### EMPFEHLUNG 8 EK, bestätigt 11/2023

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

Eine medikamentöse Thromboembolieprophylaxe mit NMH oder alternativ mit Fondaparinux ist Standard bei akut kranken internistischen Patienten mit eingeschränkter Mobilität (103). Dieser Standard kann auf hospitalisierte COVID-19 Patienten übertragen werden, für die keine spezifischen RCTs im Vergleich zu Placebo verfügbar sind. Prospektive Beobachtungsstudien stützen jedoch die Annahme, dass eine niedrigdosierte, prophylaktische Antikoagulation auch bei hospitalisierten Patienten mit COVID-19 wirksam ist (104, 105).

#### 4.3.2 Intensivierte Antikoagulation

Empfehlung 9	Evidenzbasierte Empfehlung, geändert 11/2023
<b>Empfehlungsgrad:</b> <b>0 ↔</b>	<b>Bei hospitalisierten COVID-19 Patienten mit moderater Krankheitsaktivität und erhöhtem Risiko (z.B. D-Dimere <math>\geq 2</math> mg/l) kann bei niedrigem Blutungsrisiko eine intensivierete Antikoagulation, präferenziell mit NMH oder UFH in halbtherapeutischer oder therapeutischer Dosierung, erwogen werden.</b>
<u>Qualität der Evidenz:</u> <b>Moderate Krankheitsaktivität/ Frühphase. Halbtherapeutische Dosierung:</b> Tod bis Tag 28: sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ Thrombotische Ereignisse/Tod bis Tag 28: niedrig ⊕⊕⊖⊖ Schwere Blutungen bis Tag 28: niedrig ⊕⊕⊖⊖ <b>Therapeutische Dosierung:</b> Tod bis Tag 28: moderat ⊕⊕⊕⊖	<u>Literatur:</u> <b>Halbtherapeutische Dosierung:</b> Labbé V et al. JAMA Intern Med. 2023;183(6):520-31. doi:10.1001/jamainternmed.2023.0456 Perepu US et al. JTH. 2021;19(9):2225-34. doi:10.1111/jth.15450 Sadeghipour P et al. Jama. 2021;325(16):1620-30. doi:10.1001/jama.2021.4152 Bikdeli B et al. Thromb Haemost. 2022;122(1):131-41. doi:10.1055/a-1485-2372 Mohamed AS et al. Res Social Adm Pharm. 2022;18(12):4048-55. doi:10.1016/j.sapharm.2022.07.004 Muñoz-Rivas N et al. J Clin Med. 2022;11(19). doi:10.3390/jcm11195632 Morici N et al. Eur J Clin Invest. 2022;52(5):e13735. doi:10.1111/eci.13735 <b>Therapeutische Dosierung</b>

<p>Thrombotische Ereignisse/Tod bis Tag 28: hoch ⊕⊕⊕⊕</p> <p>Schwere Blutungen bis Tag 28: niedrig ⊕⊕⊖⊖</p>	<p>Lopes RD et al. Lancet (London, England). 2021;397(10291):2253-63. doi:10.1016/s0140-6736(21)01203-4</p> <p>Labbé V et al. JAMA Intern Med. 2023;183(6):520-31. doi:10.1001/jamainternmed.2023.0456</p> <p>Marcos-Jubilar M et al. Thromb Haemost. 2022;122(2):295-9. doi:10.1055/a-1667-7534</p> <p>Blondon M et al. Res Pract Thromb Haemost. 2022;6(4):e12712. doi:10.1002/rth2.12712</p> <p>Bohula EA et al. Circulation. 2022;146(18):1344-56. doi:10.1161/circulationaha.122.061533</p> <p>Rauch-Kröhnert U et al. Clin Res Cardiol. 2023;112(11):1620-38. doi:10.1007/s00392-023-02240-1</p> <p>Stone GW et al. J Am Coll Cardiol. 2023;81(18):1747-62. doi:10.1016/j.jacc.2023.02.041</p> <p>Spyropoulos AC et al. JAMA Internal Medicine. 2021;181(12):1612-20. doi:10.1001/jamainternmed.2021.6203</p> <p>Lemos ACB et al. Thromb Res. 2020;196:359-66. doi:10.1016/j.thromres.2020.09.026</p> <p>Oliyntyk O et al. Life (Basel). 2021;11(10). doi:10.3390/life11101032</p> <p>Muñoz-Rivas N et al. J Clin Med. 2022;11(19). doi:10.3390/jcm11195632</p> <p>Sholzberg M et al. BMJ. 2021;375:n2400. doi:10.1136/bmj.n2400</p> <p>Goligher EC et al. New England Journal of Medicine. 2021;385(9):777-89. doi:10.1056/NEJMoa2103417</p> <p>Lawler PR et al. New England Journal of Medicine. 2021;385(9):790-802. doi:10.1056/NEJMoa2105911</p>
	<p>Starker Konsens</p>

<p><b>Empfehlung 10</b></p>	<p><b>Evidenzbasierte Empfehlung, geändert 11/2023</b></p>
<p><b>Empfehlungsgrad:</b></p> <p><b>B ↓</b></p>	<p><b>Bei Intensivpatienten mit COVID-19 ohne spezifische Indikation (z.B. Lungenembolie) sollte eine therapeutische Antikoagulation nicht erfolgen.</b></p>
<p><u>Qualität der Evidenz:</u></p> <p><b>Halbtherapeutische Dosierung</b></p> <p>Tod bis Tag 28: niedrig ⊕⊕⊖⊖</p> <p>Thrombotische Ereignisse/Tod bis Tag 28: niedrig ⊕⊕⊖⊖</p> <p>Schwere Blutungen bis Tag 28: niedrig ⊕⊕⊖⊖</p> <p><b>Therapeutische Dosierung</b></p>	<p><u>Literatur:</u></p> <p><b>Halbtherapeutische Dosierung:</b></p> <p>Labbé V et al. JAMA Intern Med. 2023;183(6):520-31. doi:10.1001/jamainternmed.2023.0456</p> <p>Perepu US et al. JTH. 2021;19(9):2225-34. doi:10.1111/jth.15450</p> <p>Sadeghipour P et al. Jama. 2021;325(16):1620-30. doi:10.1001/jama.2021.4152</p> <p>Bikdeli B et al. Thromb Haemost. 2022;122(1):131-41. doi:10.1055/a-1485-2372</p> <p>Mohamed AS et al. Res Social Adm Pharm. 2022;18(12):4048-55. doi:10.1016/j.sapharm.2022.07.004</p>

<p>Tod bis Tag 28: niedrig ⊕⊕⊖⊖</p> <p>Thrombotische Ereignisse/Tod bis Tag 28: moderat ⊕⊕⊕⊖</p> <p>Schwere Blutungen bis Tag 28: moderat ⊕⊕⊕⊖</p>	<p>Muñoz-Rivas N et al. J Clin Med. 2022;11(19). doi:10.3390/jcm11195632</p> <p>Morici N et al. Eur J Clin Invest. 2022;52(5):e13735. doi:10.1111/eci.13735</p> <p><b>Therapeutische Dosierung</b></p> <p>Lopes RD et al. Lancet (London, England). 2021;397(10291):2253-63. doi:10.1016/s0140-6736(21)01203-4</p> <p>Labbé V et al. JAMA Intern Med. 2023;183(6):520-31. doi:10.1001/jamainternmed.2023.0456</p> <p>Marcos-Jubilar M et al. Thromb Haemost. 2022;122(2):295-9. doi:10.1055/a-1667-7534</p> <p>Blondon M et al. Res Pract Thromb Haemost. 2022;6(4):e12712. doi:10.1002/rth2.12712</p> <p>Bohula EA et al. Circulation. 2022;146(18):1344-56. doi:10.1161/circulationaha.122.061533</p> <p>Rauch-Kröhnert U et al. Clin Res Cardiol. 2023;112(11):1620-38. doi:10.1007/s00392-023-02240-1</p> <p>Stone GW et al. J Am Coll Cardiol. 2023;81(18):1747-62. doi:10.1016/j.jacc.2023.02.041</p> <p>Spyropoulos AC et al. JAMA Internal Medicine. 2021;181(12):1612-20. doi:10.1001/jamainternmed.2021.6203</p> <p>Lemos ACB et al. Thromb Res. 2020;196:359-66. doi:10.1016/j.thromres.2020.09.026</p> <p>Oliynyk O et al. Life (Basel). 2021;11(10). doi:10.3390/life11101032</p> <p>Muñoz-Rivas N et al. J Clin Med. 2022;11(19). doi:10.3390/jcm11195632</p> <p>Sholzberg M et al. BMJ. 2021;375:n2400. doi:10.1136/bmj.n2400</p> <p>Goligher EC et al. New England Journal of Medicine. 2021;385(9):777-89. doi:10.1056/NEJMoa2103417</p> <p>Lawler PR et al. New England Journal of Medicine. 2021;385(9):790-802. doi:10.1056/NEJMoa2105911</p>
	<p>Starker Konsens</p>

**EMPFEHLUNG 11 EK, bestätigt 11/2023**

**Bei Intensivpatienten mit COVID-19 kann bei niedrigem Blutungsrisiko eine halbtherapeutische Antikoagulation mit NMH oder UFH erwogen werden. ↔**

**Darlegung der Evidenzgrundlage**

Spezifische Daten für Nutzen und Risiko einer intensivierten Antikoagulation bei stationär behandelten COVID-19 Patienten mit moderater Krankheitsaktivität (WHO 4–5) sind aus 10 RCTs verfügbar (Abb. 2) (106-115). Während die intensivierte Antikoagulation in den meisten Studien mit NMH oder UFH durchgeführt wurde, enthielt FREEDOM COVID einen Behandlungsarm mit therapeutisch dosiertem Apixaban, während COVID-PREVENT therapeutisch dosiertes Rivaroxaban mit einer Heparinprophylaxe verglich. Darüber hinaus

untersuchten 3 RCTs eine intensivierete Antikoagulation an einem gemischten Patientenkollektiv (WHO 4–9) (116-118). Nur in ACTION wurde nicht NMH, sondern Rivaroxaban in therapeutischer Dosierung verwendet (117).

Im Vergleich zur Standardprophylaxe, definiert als Antikoagulation in prophylaktischer oder halbtherapeutischer Dosierung, war die therapeutische Antikoagulation bei moderat kranken COVID-19 Patienten (WHO 4–5) mit einem signifikant reduzierten Risiko für 28-Tage-Mortalität (RR 0,65; 95%-KI 0,48–0,88) und Thromboembolie oder Tod nach 28 Tagen (RR 0,72; 95%-KI 0,60–0,86) verbunden. In einigen RCTs erfolgte eine Selektion oder Stratifizierung der Patienten anhand von Risikofaktoren für einen schweren Krankheitsverlauf, z.B. in der Multiplattformstudie ATTAC, ACTIV-4A, REMAP-CAP oder in den Studien RAPID und HEP-COVID (107-109). Das Risiko für schwere Blutungen war unter der therapeutischen Antikoagulation numerisch, jedoch nicht signifikant erhöht (RR 1,74; 95%-KI 0,95–3,19).

Gegenüber der vorherigen Leitlinienversion wurden Nutzen und Risiko einer intermediär dosierten, halbtherapeutischen Antikoagulation bei moderat kranken COVID-19 Patienten (WHO 4–5) neu bewertet. Diese Neubewertung basiert insbesondere auf den folgenden zwei Punkten:

- In die iranische Studie INSPIRATION, die keinen Vorteil einer halbtherapeutischen (Enoxaparin 1 mg/kg) gegenüber einer prophylaktischen Antikoagulation (Enoxaparin 40 mg) zeigte, wurden kritisch kranke ICU-Patienten (WHO 6–9) eingeschlossen (119, 120). Dass nur etwa 50% der Patienten eine invasive oder nichtinvasive Überdruckbeatmung erhielten, lässt sich eher durch die limitierte Verfügbarkeit organunterstützender Maßnahmen als durch eine mildere Krankheitsaktivität erklären.
- Mit ANTICOVID ist eine neue RCT verfügbar, die in einer gemischten Studienpopulation einen signifikanten Vorteil der halbtherapeutischen gegenüber der prophylaktischen Antikoagulation mit NMH bezüglich des Endpunkts Thromboembolie oder Tod nach 28 Tagen zeigte (RR 0,47; 95%-KI 0,26–0,83) (118). Das Blutungsrisiko war nicht erhöht. Die therapeutische Antikoagulation erbrachte in dieser Studie keinen Zusatznutzen.

Spezifische Daten für Nutzen und Risiko einer intensivierten Antikoagulation bei stationär behandelten COVID-19 Patienten mit schwerer Krankheitsaktivität (WHO 6–9) sind aus 8 RCTs verfügbar (Abb. 2) (106, 107, 113, 119, 121-124). In allen anderen RCTs erfolgte die Randomisierung zwischen unterschiedlichen NMH/UFH-Dosierungen. Ein gemischtes Patientenkollektiv (WHO 4–9) wurde in 3 RCTs untersucht (116-118).

Im Vergleich zur Standardprophylaxe, definiert als Antikoagulation in prophylaktischer oder halbtherapeutischer Dosierung, war die therapeutische Antikoagulation bei kritisch kranken COVID-19 Patienten (WHO 6–9) mit keinem Vorteil bezüglich des Endpunkts Thromboembolie

oder Tod nach 28 Tagen assoziiert (RR 0,98; 95%-KI 0,86–1,12). Dagegen wurden schwere Blutungen signifikant häufiger unter der therapeutischen Antikoagulation beobachtet (RR 1,85; 95%-KI 1,09–3,14).

Der Einsatz einer intermediär dosierten, halbtherapeutischen Antikoagulation mit NMH oder UFH bei kritisch kranken COVID-19 Patienten sollte unter sorgfältiger Abwägung von Nutzen und Risiko auf einer Einzelfallentscheidung beruhen. Basierend auf initialen Beobachtungen, dass eine niedrigdosierte, prophylaktische Antikoagulation insbesondere bei ICU-Patienten mit einer unerwartet hohen Rate an Thromboembolien assoziiert war, wurde an vielen Zentren die halbtherapeutische Antikoagulation als Standardprophylaxe definiert (125, 126). Entsprechend hoch war der Anteil an Patienten mit intermediär dosiertem Heparin in den Vergleichsarmen großer RCTs zur therapeutischen Antikoagulation, z.B. 51% in der Multiplattformstudie REMAP-CAP, ACTIV-4A, ATTAC (121).

### **Begründung des Empfehlungsgrades**

Die Interpretation der Meta-analysen ist limitiert durch die hohe Heterogenität der Antikoagulationsschemata in den zugrundeliegenden Studien. Dies gilt insbesondere für den Vergleich der therapeutischen Antikoagulation mit der als Standardprophylaxe definierten Antikoagulation, da in mehreren Studien hierfür eine Kombination aus niedrigdosierter, prophylaktischer und intermediär dosierter, halbtherapeutischer Antikoagulation gewählt worden ist. Neben der hohen Heterogenität der Studien ist mit dem Fortschreiten der COVID-19 Pandemie auch die Anwendbarkeit der Evidenz zu einer besonderen Herausforderung geworden (127). Bisher fehlen Belege für einen Nutzen der intensivierten Antikoagulation bei geimpften Patienten und solchen, die mit der Omikron-Variante von SARS-CoV-2 infiziert sind. Gemessen an der geringeren Rate an schweren Verläufen bei der aktuellen Omikron-Variante (128) und einem angenommenen steigenden Thromboserisiko proportional zur Schwere der Erkrankung kann davon ausgegangen werden, dass die zum Zeitpunkt der Studiendurchführung vorherrschende Virusvariante auch die jeweiligen Ergebnisse beeinflusst hat und die verschiedenen Virusvarianten als Erklärung für die heterogenen Ergebnisse zwischen den Studien infrage kommen.

#### **4.4 Ambulante, poststationäre Phase**

##### **EMPFEHLUNG 12 EK, neu 11/2023**

**Bei ausgewählten COVID-19 Patienten mit hohem Thromboembolierisiko kann nach der Krankenhausentlassung eine prolongierte Antikoagulation mit einem prophylaktisch dosierten direkten oralen Antikoagulanz über 4–5 Wochen erwogen werden. ↔**

Frühere RCTs vor der Pandemie haben gezeigt, dass internistische Patienten nach der Krankenhausentlassung von einer prolongierten Thromboembolieprophylaxe profitieren können, wenn das Blutungsrisiko gering ist (129). In MICHELLE wurden nur Patienten mit einem erhöhten Thromboserisiko anhand des modifizierten IMPROVE-VTE-Scores eingeschlossen (130). Rivaroxaban in einer für die Primärprophylaxe außerhalb von orthopädischen Eingriffen nicht zugelassenen Dosierung von 1 × 10 mg/Tag war gegenüber SOC mit einer signifikanten Reduktion des kombinierten Wirksamkeitsendpunktes aus asymptomatischer, symptomatischer oder letaler Thromboembolie von 9,4% auf 3,1% assoziiert. Diese Daten werden durch die Ergebnisse einer prospektiven Registerstudie gestützt (131). Der modifizierte IMPROVE-VTE-Score umfasst die Variablen stattgehabte VTE, bekannte Thrombophilie, Krebserkrankung in Anamnese, Intensivaufenthalt, Immobilisierung ≥ 1 Tag und Alter ≥ 60 Jahre (132). Eine vergleichbare Patientenselektion fand in ACTIV-4C nicht statt (133). In dieser placebokontrollierten Studie zeigte prophylaktisch dosiertes Apixaban keinen Effekt bezüglich des Auftretens symptomatischer Thromboembolien nach der Krankenhausentlassung.

## **5. Diagnostik**

### **5.1. Virologische Diagnostik**

Bei Verdacht auf das Vorliegen einer Infektion mit dem Coronavirus SARS-CoV-2 sollte je nach klinischer Situation und Fragestellung Untersuchungsmaterial aus den oberen Atemwegen entnommen werden. Im Regelfall werden 2 Abstriche des oberen Respirationstraktes, zunächst oropharyngeal (Rachenabstrich), dann nasopharyngeal (Nasen-Rachen-Abstrich) zeitgleich durchgeführt; möglich ist die Überführung zweier Abstrichtupfer in dasselbe Transportmedium oder die Abnahme beider Abstriche mit demselben Abstrichtupfer (134).

**PCR-Nachweissysteme** gelten als „Goldstandard“ für die Diagnostik. Es steht eine Reihe von kommerziellen Testsystemen mit hoher Spezifität und unterschiedlicher Bearbeitungsdauer zur Verfügung. Bei negativem Testergebnis und dringendem klinischem Verdacht soll eine zweite Probe getestet werden. Bei tiefen Atemwegsinfektionen ist die alleinige Testung von Probenmaterial aus dem Oro- und Nasopharynx zum Ausschluss einer Infektion nicht geeignet, da in dieser Phase der Erkrankung ggf. nur Material aus dem unteren Respirationstrakt oder Stuhl in der PCR positiv sind.

Molekulardiagnostische Tests zum Nachweis von SARS-CoV-2 stehen auch im point-of-care-test- (POCT)-Format zur Verfügung. Sensitivität und Spezifität variieren dabei und sind häufig, aber nicht immer, mit der laborgestützten PCR-Diagnostik vergleichbar.

In einigen Laboren erfolgt zur Beobachtung und Feindifferenzierung der in Deutschland zirkulierenden SARS-CoV-2-Varianten im Rahmen einer Integrierten Molekularen Surveillance eine tiefgehende Analyse anhand geeigneter SARS-CoV-2-positiver Proben. Ziel ist es, insbesondere für neuauftretende Virusvarianten die Änderungen von Erregereigenschaften wie der Übertragbarkeit, Virulenz, Immunevasion, Therapiewirksamkeit und diagnostische Nachweisbarkeit zu erfassen. Eine aktuelle Übersicht über die Verteilung der SARS-CoV-2 Varianten und Subvarianten in Deutschland ist auf folgender Website zu finden:

[https://public.data.rki.de/t/public/views/IGS\\_Dashboard/DashboardVOC](https://public.data.rki.de/t/public/views/IGS_Dashboard/DashboardVOC)

**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 (präsymptomatischen) Phase der Infektion. Insbesondere im klinisch-diagnostischen Kontext sollen primär PCR-Tests zum Einsatz kommen. Negative Antigentest-Ergebnisse sollen bei fortbestehendem Verdacht auf eine SARS-CoV-2 Infektion durch eine PCR-Testung verifiziert werden.

**Antikörpernachweise** eignen sich für primär infektionsepidemiologische Fragestellungen. Der Nachweis von SARS-CoV-2-spezifischen Antikörpern weist auf eine früher durchgemachte oder noch bestehende SARS-CoV-2-Infektion bzw. Immunisierung (hier: anti-S-Antikörper) hin. Er schließt die Infektiosität eines Patienten nicht aus und erlaubt keine Rückschlüsse hinsichtlich des Infektionszeitpunktes (134).

## **5.2. Krankheitsbild**

Die Erkrankung manifestiert sich im Regelfall als Infektion der Atemwege, kann aber auch andere Organe betreffen. Häufige Symptome bei den derzeit zirkulierenden Omikron-Subvarianten sind Husten, Schnupfen und Halsschmerzen (135, 136). Das einzige annähernd pathognomonische Symptom für COVID-19 ist der Geruchs- und Geschmacksverlust, der in der Delta-dominierten Phase bei bis zu 24 % der Patienten auftrat und in der Omikron-dominierten Phase deutlich absank (135, 137). In einer chinesischen Fallserie (> 70.000 Patienten) zu Beginn der Pandemie wurde der Verlauf bei 81 % der Patienten als mild, bei 14 % als schwer und bei 5 % der Patienten als kritisch beschrieben (138). In Deutschland betrug zu Beginn der Pandemie (April 2020) das Durchschnittsalter der Neuinfizierten 52 Jahre, der Anteil der hospitalisierten Patienten lag dabei bei 20 %. Während des Pandemieverlaufes kam

es signifikant seltener zu Hospitalisierungen und zu schweren Krankheitsverläufen. Insgesamt sind Frauen und Männer momentan gleich häufig betroffen, allerdings erkranken Männer häufiger schwer an COVID-19 und haben insgesamt ein höheres Sterberisiko.

### 5.2.1. Indikation zur stationären Aufnahme

#### **EMPFEHLUNG 13 EK, bestätigt 11/2023**

**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.

### 5.2.2. Indikation zur Aufnahme auf die Intensivstation

#### **EMPFEHLUNG 14 EK, bestätigt 11/2023**

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

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

Zur Aufnahme auf die Intensivstation führt im Regelfall Dyspnoe mit erhöhter Atemfrequenz; dabei steht ein Abfall der Sauerstoffsättigung mit Hypoxämie im Vordergrund. Die Symptomatik bei COVID-19 beginnt meist etwa 3-4 Tage nach Infektion. Regelmäßig zeigen sich bei Aufnahme auf der Intensivstation in der Bildgebung bereits pulmonale Infiltrate/Konsolidierungen (139). Bei einigen Patienten findet sich eine ausgeprägte Hypoxämie; diese scheint durch ein ausgeprägtes Ventilations-Perfusions-Mismatch verursacht zu sein (140, 141). Eine mögliche Verlaufsform ist die Entwicklung eines ARDS (142, 143). Histologisch findet sich bei verstorbenen Patienten häufig ein diffuser Alveolarschaden („diffuse alveolar damage“ DAD), wie er auch bei anderen Virus-assoziierten Pneumonien gesehen wird (144). Eine Besonderheit sind jedoch gehäufte Mikrothrombosierungen, sowie strukturelle Gefäßveränderungen im kapillären Strombett

(145). Weitere beschriebene Komplikationen sind bakterielle Superinfektionen, Herzrhythmusstörungen, eine myokardiale Schädigung, Thrombosen, Lungenembolien, akutes Nierenversagen und Multiorganversagen.

Bei allen Maßnahmen, insbesondere invasiven, speziell bei multimorbiden und/oder betagten COVID-19 Patienten, ist der Wille des Patienten im Vorfeld zu klären, bei nicht einwilligungsfähigen Patienten durch den juristischen Stellvertreter. Patienten, bei denen eine Therapiebegrenzung hinsichtlich intensivmedizinischer Maßnahmen festgelegt wurde, sollten entsprechend der "Handlungsempfehlung zur Therapie von Patienten mit COVID-19 aus palliativmedizinischer Perspektive" palliativmedizinisch mitversorgt werden (146), siehe Kapitel 11.

### 5.2.3. Nierenbeteiligung

#### **EMPFEHLUNG 15 EK, bestätigt 11/2023**

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

Eine Nierenbeteiligung mit akuter Nierenschädigung (AKI) von COVID-19 Patienten ist mit einer erhöhten Morbidität und Sterblichkeit (33-50 % mit AKI versus 7-8 % ohne AKI) assoziiert (147-150) Eine Auswertung von 10.021 Patienten aus deutschen Krankenhäusern ergab, dass bei 6 % der COVID-19 Patienten ein dialysepflichtiges akutes Nierenversagen vorlag, bei den beatmungspflichtigen Patienten betrug diese Rate 27 % (151). 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 Sterblichkeit aufwiesen (152). Zudem wurde beobachtet, dass das aus der Niere isolierte SARS-CoV-2 in vitro eine rasante Replikation (Faktor 1000 in 48h) aufweist, die der Replikationsgeschwindigkeit in Lungengewebe vergleichbar ist (152). Eine aktuelle Studie konnte zeigen, dass SARS-CoV-2 eine proximale Tubuludysfunktion verursachen kann (153).

Erstes Zeichen einer Nierenbeteiligung stellt das Auftreten einer Albuminurie, Hämaturie oder Leukozyturie dar, sodass diese Parameter bereits mit Diagnosestellung einer SARS-CoV-2-Infektion bestimmt werden sollten, da ein auffälliger Urinstatus bei der Aufnahme mit einem erhöhten Risiko für eine Behandlung auf ICU, Beatmung, ECMO und Dialyse assoziiert ist

(154). Dies ermöglicht frühzeitige prophylaktische und therapeutische Maßnahmen (engmaschiges Monitoring, ggf. nephroprotektive Therapie). Zudem zeigen neue Untersuchungen, dass anhand einer Urin-Proteomanalyse in der ganz frühen SARS-CoV2-Infektion der Verlauf der COVID-19 Erkrankung prognostiziert werden kann (155).

Die Indikationsstellung zur Dialyseeinleitung bei Vorliegen eines COVID-19 assoziierten Nierenversagens unterscheidet sich nicht von den etablierten Indikationen (156). Für den Einsatz von extrakorporalen Systemen ist die bei COVID-19 auftretende Hyperkoagulabilität relevant, da diese mit häufigem „clotting“ von extrakorporalen Systemen einhergeht. Eine suffiziente Antikoagulation ist daher sicherzustellen, hier zeigen erste Studienergebnisse, dass die Durchführung einer Citratdialyse zu einem verlängerten Filterüberleben führen kann (157).

#### 5.2.4. Herzbeteiligung

##### **EMPFEHLUNG 16 EK, bestätigt 11/2023**

**Bei COVID-19 Patienten mit deutlich erhöhten Troponinwerten, ohne typische EKG Veränderungen eines Typ 1 Myokardinfarkts sollte eine Echokardiographie zur differentialdiagnostischen Abklärung durchgeführt werden (158). ↑**

Eine akute kardiale Beteiligung im Rahmen von kritisch kranken COVID-19 Patienten ist häufig. Eine Meta-Analyse der vorhandenen Studien zeigte eine Erhöhung des Troponin T oder I oberhalb der 99. Perzentile des oberen Referenzlimits bei 36,9 % der Patienten auf der Intensivstation im Vergleich zu nur 2,3 % der Patienten mit nicht-kritischem Verlauf (159). 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 Krankenhaussterblichkeit dieser Patienten ist höher als die der Patienten ohne kardiale Beteiligung. Ursächliche Mechanismen sind vielfältig, sodass die kardiale Symptomatik bei COVID-19 sowohl Ausdruck eines unerkannten Typ 1 Myokardinfarktes, einer Multiorgandysfunktion, eines Typ-2 Myokardinfarktes durch Mismatch von myokardialem Sauerstoffangebot und -Bedarf, eine COVID-19 assoziierte vaskuläre Schädigung mit Ausbildung von Mikrothromben und Nekrosen, als auch Effekt einer direkten kardialen Schädigung durch SARS-CoV-2 im Rahmen einer viralen Myokarditis sein kann (160). Letzteres legt eine Analyse von kardialen MRT Untersuchungen von überlebenden COVID-19 Patienten nahe, bei der sich eine anhaltende myokardiale Inflammation zeigte (161).

Aufgrund der über die respiratorische Symptomatik hinausgehenden möglichen kardialen Beteiligung kann, vor allem in der akuten initialen Phase, eine Echokardiographie erfolgen.

EKG und kardiale Biomarker wie Troponin oder BNP / NT-proBNP können engmaschig kontrolliert werden. Die weitere kardiologische Diagnostik kann in Abhängigkeit von diesen Befunden dann patientenindividuell entschieden werden. Deutliche Troponinerhöhungen (>5-fach des oberen Normwertes) vor allem in Kombination mit typischen Symptomen und EKG Veränderungen können suggestiv sein für einen Typ 1 Myokardinfarkt unabhängig von einer vorhandenen SARS-CoV-2 Infektion. Leichte Erhöhungen der Troponinwerte (<2-3-fache des oberen Normalwertes) v.a. bei älteren Patienten mit kardialen Vorerkrankungen ohne typische Angina pectoris Symptomatik und/oder EKG-Veränderungen können im Rahmen der Organdysfunktion durch die SARS-CoV-2 Infektion auftreten (158).

Selten kann es im Rahmen eines COVID-19 Hyperinflammationssyndroms zu klinisch relevanten mittelschweren und schweren Einschränkungen der systolischen links- und rechtsventrikulären Funktion kommen, die unabhängig von einer direkten Virusschädigung sind. Hier stehen dann die Therapie des Hyperinflammationssyndroms und die intensivmedizinische Therapie der akuten Herzinsuffizienz im Vordergrund. Bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz zeigen aktuelle Studien, dass diese ein unabhängiger Risikofaktor für schwere Morbidität und Sterblichkeit ist, mit erhöhtem Risiko eines kritischen oder letalen Verlaufs bei gleichzeitig geringerer Rate einer Behandlung auf der Intensivstation (162).

### 5.2.5. Leberbeteiligung

#### **EMPFEHLUNG 17 EK bestätigt 11/2023**

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

Erhöhte Leberwerte treten bei 14 - 83 % der hospitalisierten COVID-19 Patienten auf und korrelieren mit dem Schweregrad von COVID-19. In einer Kohortenstudie mit Daten von > 17 Millionen Patienten in Großbritannien, darunter > 100.000 Patienten mit chronischen Leberkrankheiten, und in einer US-Kohorte mit 2.780 COVID-19 Patienten waren chronische Leberkrankheiten ein Risikofaktor für Tod infolge von COVID-19 (RR 1,6 – 2,8) (163, 164).

Bei Patienten mit Leberzirrhose ist das Risiko 2.48-fach erhöht (95% CI 2.02-3.04) (165).

Grundsätzlich sollten bei allen Patienten mit COVID-19 und erhöhten Leberwerten differenzialdiagnostisch andere Ursachen für erhöhte Leberwerte, insbesondere andere Virusinfektionen (HAV, HBV, HCV, HDV, HEV) durch PCR- und Antikörpertests und eine medikamentös-induzierte Leberschädigung (Drug induced liver injury/DILI) durch Anamnese und Durchsicht der Medikationspläne ausgeschlossen oder diskutiert werden. Eine

Sonographie des Abdomens oder andere Bildgebung ist bei Verdacht auf biliäre Obstruktion oder Thrombose der Lebervenen indiziert.

Bei stabilem Verlauf oder rückläufigen Leberwerten sind laborchemische Kontrollen ausreichend. Im Falle einer progredienten Verschlechterung der Leberwerte mit akutem oder akut-auf-chronischem Leberversagen sollten weitere Ursachen eruiert werden (z.B. Ischämie, Hyperinflammationssyndrom, Rechtsherzversagen).

Eine antivirale Therapie der Hepatitis B und C sollte bei COVID-19 nicht unterbrochen werden, und die Einleitung der Behandlung der Hepatitis B bei einem Patienten mit COVID-19 sollte erwogen werden, wenn der Verdacht auf einen Hepatitis-Flare besteht oder eine immunsuppressive Therapie eingeleitet wird.

Die immunsuppressive Therapie bei Patienten mit Autoimmunhepatopathie oder Zustand nach Lebertransplantation soll fortgeführt und eine Therapiemodifikation nur in individuellen Fällen vorgenommen werden (166).

#### 5.2.6. Neurologische Beteiligung

##### **EMPFEHLUNG 18 EK, bestätigt 11/2023**

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

Eine neurologische Beteiligung ist bei hospitalisierten COVID-19 Patienten häufig. Eine Studie aus Chicago zeigt, dass bei über 80 % von 509 konsekutiven Patienten neurologische Symptome auftraten, die häufigsten Manifestationen waren Myalgien, Kopfschmerzen, Riech- und Geschmackstörungen und Benommenheit (167). 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 Sterblichkeit im Krankenhaus einher (Hazard ratio 1,38) (168). In einer Meta-analyse von 83 Studien mit Daten von 1.979 COVID-19-Betroffenen mit akuten neurologischen Manifestationen waren Enzephalopathien (n=978 [49%]) und zerebrovaskuläre Ereignisse (n=506 [26%]) am häufigsten (169). Ein Drittel der Betroffenen entwickelte die neurologischen Symptome erst nach stationärer Aufnahme. Die 30-Tage-Mortalität bei neurologischen Manifestationen betrug 30%. Die Prognose war bei zerebrovaskulären Manifestationen schlechter (76%) als bei Enzephalopathien (54%).

Ischämische Schlaganfälle und intrazerebrale Blutungen treten bei insgesamt 2 bis 3 % der COVID-19 Betroffenen auf. Bei den Ischämien handelt es sich oft um schwere Schlaganfälle durch thromboembolische Verschlüsse großer Arterien, vermutlich im Rahmen einer Hyperkoagulabilität. Intrazerebrale Blutungen werden vor allem unter ECMO beobachtet (170).

Dabei erhöhten Adipositas (adjusted hazard ratio 2.19) und Vasopressorengabe vor ECMO (aHR 2.37) das Risiko.

Für durch SARS-CoV-2 getriggerte Enzephalopathien werden als Pathomechanismen Hypoxie, schwere systemische Inflammation und Nierenversagen diskutiert.

Meningoenzephalitiden durch das SARS-CoV-2 selbst wurden bislang nur kasuistisch berichtet. Häufiger sind immunologisch bedingte Enzephalomyelitiden, welche oft eine hämorrhagische Komponente zeigen.

Das Post-Intensive-Care-Syndrom (PICS) stellt eine häufige und ernste Komplikation einer intensivmedizinischen Behandlung dar und kann später zu deutlichen Einbußen in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Teilhabe führen (171, 172). Das PICS zeichnet sich durch Lähmungen, kognitive und psychische Störungen aus. Diese Komponenten können entweder einzeln oder kombiniert auftreten. Periphere Lähmungen beim PICS sind meist durch eine motorisch und axonal betonte CIP („critical illness polyneuropathy“) und eine CIM („critical illness myopathy“) bedingt, die häufig als Mischbild vorliegen.

Ein Guillain-Barré-Syndrom (GBS) stellt eine seltene ernste Komplikation der COVID-19-Erkrankung dar und kann bereits wenige Tage nach den ersten respiratorischen Symptomen auftreten (173).

Die Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) empfiehlt in ihrer Leitlinie, die Indikation zu zerebraler Bildgebung, EEG und Liquordiagnostik insbesondere in der initialen akuten Phase niederschwellig zu stellen (174). Die weitere neurologische Diagnostik und Therapie kann dann patientenindividuell gezielt erfolgen.

### 5.3. Laborchemische Untersuchungen

#### **EMPFEHLUNG 19 EK, bestätigt 11/2023**

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

In einer systematischen Übersichtsarbeit wurden 19 Studien mit 2.874 Patienten, von denen die Mehrzahl stationär behandelt wurde, analysiert (175). Laborchemisch zeigte sich häufig eine Erhöhung von CRP (58 %), LDH (57 %) und AST (33 %). 75 % der Patienten hatten einen erniedrigten Albuminspiegel. Die meisten Patienten haben einen normalen Procalcitoninwert, die Höhe korreliert allerdings mit dem Schweregrad der Erkrankung (12). In einer Meta-Analyse, die 45 Studien aus sechs Ländern umfasste, waren folgende Laborparameter mit einer schweren bzw. kritischen COVID-19 Erkrankung assoziiert: Erhöhte Neutrophilenzahl, erniedrigte Lymphozytenzahl, erhöhte(s) CRP, Troponin I, D-Dimere sowie Interleukin-6 (176).

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 (177). Erhöhte D-Dimer-Werte finden sich bei 43 % - 60 % der Patienten und sind, genau wie erhöhte Ferritinwerte, assoziiert mit einer schlechteren Prognose (178-181).

#### 5.4. Bildgebung

**EMPFEHLUNG 20 EK, bestätigt 11/2023**

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

Im konventionellen Röntgenbild zeigen sich bei intensivpflichtigen Patienten regelhaft bilaterale Infiltrate. In der CT finden sich bereits sehr früh im Laufe der Erkrankung bilaterale, subpleural imponierende Milchglastrübungen und eine Konsolidierung von Lungenabschnitten, Pleuraergüsse und Lymphadenopathie finden sich nur selten (182, 183). Bildmorphologisch kann bei Zunahme der Verdichtungen ein sogenanntes „Crazy paving-Muster“ auftreten, welches an ein ungeordnetes Straßenpflaster erinnert. Die CT-Befunde sind allerdings nicht spezifisch für COVID-19, sondern können auch bei anderen viralen Pneumonien vorliegen. Eine CT ist sinnvoll wenn eine klinische Konsequenz (wie z.B. bei Lungenembolie) entsteht.

#### 6. Hygienemaßnahmen

Ende 2023 hat die Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut Empfehlungen zu Hygienemaßnahmen bei SARS-CoV-2 abgegeben (1).

Infektionen durch SARS-CoV-2 erfolgen primär über die Atemwege bzw. den Mund-Nasen-Rachenraum. SARS-CoV-2 wird über Tröpfchen, Speichel und auch Aerosole respiratorischer Flüssigkeiten freigesetzt. Beim Aufenthalt in Innenräumen ist neben der Dauer des Aufenthaltes die Lüftungssituation ausschlaggebend. Die Übertragungswahrscheinlichkeit ist von weiteren Faktoren abhängig, u. a. von der Viruslast, der Virusvariante, vom Ausmaß der Erkrankungssymptome (asymptomatisch oder symptomatisch Infizierte) und dem Hygieneverhalten (z. B. Verhalten beim Husten oder Niesen). Auch Personen, die (noch) keine Symptome haben, können infektiös sein.

Bezüglich der räumlichen Unterbringung wird bei Patienten mit bestätigtem SARS-CoV-2-Nachweis (symptomatisch oder asymptomatisch mit relevanter Virusausscheidung) eine Einzelzimmerisolierung oder die Kohortierung entsprechender Patienten in einem Mehrbettzimmer empfohlen. Eine Kohortierung von neu aufgenommenen, mit SARS-CoV-2 infizierten Patienten ist auch ohne genauere Information über die Variante/den Subtyp

möglich. In Patientenzimmern, in denen SARS-CoV-2 positive Patienten untergebracht sind, ist eine adäquate Belüftung sicherzustellen, z. B. durch die Möglichkeit zur Fensterlüftung oder durch Raumluftechnische (RLT)-Anlagen. Generell wird eine Einzelzimmerisolierung bei Patienten mit Verdacht auf eine respiratorische Virusinfektion, die a) aufgrund der Virulenz des Erregers oder b) hinsichtlich der Empfänglichkeit der Mitpatienten eine potenzielle Gefährdung für Dritte darstellen kann, empfohlen.

Sollten Besuche von Angehörigen aufgrund der Infektionslage nur eingeschränkt möglich sein, so sollte der Einsatz von technischen Kommunikationsmöglichkeiten (z.B. Videotelefonie via WhatsApp, MS-Teams, Skype) den Patienten und Angehörigen angeboten werden. Bei Bedarf ist den Patienten hierfür Hilfestellung zu geben. Der Personaleinsatz sollte bedarfsgerecht sein. Bei der Betreuung der Patienten ist unbedingt auf eine konsequente Umsetzung der Basishygiene (einschließlich Händehygiene) sowie auf die korrekte Verwendung der persönlichen Schutzausrüstung (PSA) zu achten. Die persönliche Schutzausrüstung besteht aus Schutzkittel, Einweghandschuhen sowie dicht anliegender Atemschutzmaske (FFP2). Allerdings ist ein genereller Vorteil des universellen Tragens von FFP2-(bzw. N95)-Masken gegenüber medizinischem Mund-Nasen-Schutz (MNS) in Hinblick auf die Reduktion von Transmissionen von bzw. Infektionen mit Betacoronaviren und anderen viralen respiratorischen Erregern nicht belegt (1). Entscheidend für den infektionsreduzierenden Effekt der Masken ist der kontinuierlich gewährleistete Dichtsitz.

Eine **Entisolierung** von Patienten mit COVID-19 kann bei folgenden Konstellationen erfolgen (1):

- Bei an COVID-19-erkrankten Patienten mit mildem oder moderatem Krankheitsverlauf nach 7 Tagen ab Symptombeginn (eine Testung ist zur Aufhebung der Isolierung nicht erforderlich).
- Bei asymptomatischen Patienten mit übertragungsrelevanter SARS-CoV-2-Ausscheidung nach 7 Tagen nach Probenentnahme des positiven Testergebnisses (eine Testung ist zur Aufhebung der Isolierung nicht erforderlich).
- Bei an COVID-19-erkrankten Patienten mit schwerem Verlauf oder COVID-19-erkrankten Patienten mit zugrunde liegender schwerer Immunsuppression sobald die Viruslast bei aus dem Respirationstrakt gewonnen Probenmaterial (quantifiziert durch RT-PCR) unter  $10^6$  Kopien/ml liegt.

Bezüglich Reinigung, Desinfektion und Abfallmanagement wird auf die entsprechenden Empfehlungen der KRINKO verwiesen (1).

## 7. Maßnahmen bei akuter hypoxämischer respiratorischer Insuffizienz

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

#### **EMPFEHLUNG 21 EK, bestätigt 11/2023**

**Ziel bei akuter hypoxämischer respiratorischer Insuffizienz bei COVID-19 ist eine adäquate Oxygenierung sicherzustellen. Es sollte eine SpO<sub>2</sub> 92 – 96 % (bei Patienten mit Hyperkapnierisiko 88 – 92%) erreicht werden. ↑**

Die Leitliniengruppe schließt sich an dieser Stelle der Empfehlung der S3 Leitlinie „Sauerstoff in der Akuttherapie beim Erwachsenen“ an (184).

Therapeutisch stehen bei Vorliegen einer Hypoxämie bzw. einer respiratorischen Insuffizienz zunächst die Gabe von Sauerstoff über Nasensonde oder Venturi-Maske im Vordergrund. Bei progredienter Verschlechterung des Gasaustausches und vermehrtem Sauerstoffbedarf ist die Indikation zur High-Flow-Sauerstofftherapie (HFNC) oder CPAP-Therapie/nichtinvasiven Beatmung (NIV) bzw. invasiven Beatmung zu überprüfen (Abb. 3). 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. Während der COVID-19 Pandemie wurden diese beiden Maßnahmen aufgrund der Aerosolbildung (und damit potenziellen Mitarbeitergefährdung) sehr kontrovers diskutiert. Dabei reichte die Palette vom vollständigen Verzicht auf HFNC und NIV (mit früher Intubation) bis hin zum sehr liberalen großzügigen Einsatz der NIV (zum Teil auch auf der Normalstation). Mittlerweile erfolgt die Anwendung von NIV und HFNC bei COVID-19 analog zu anderen Formen der respiratorischen Insuffizienz.

<b>EMPFEHLUNG 22</b>	<b>Evidenzbasierte Empfehlung, bestätigt und modifiziert 11/2023</b>	
<b>Empfehlungsgrad: B ↑</b>	<b>Bei nicht intubierten Patienten mit akutem hypoxämischem Versagen durch COVID-19 sollte eine Wach-Bauchlagerung durchgeführt werden.</b>	
<u>Qualität der Evidenz:</u> Mortalität: niedrig ⊕⊕⊕⊖	<u>Literatur:</u>	

Klinische Verschlechterung (kombiniert: Progress zu Intubation oder Tod): moderat ⊕⊕⊕⊖	<p>Rosén J et al. Critical care. 2021;25(1):209. doi:10.1186/s13054-021-03602-9</p> <p>Ehrmann S et al. Lancet Respir Med. 2021. doi:10.1016/s2213-2600(21)00356-8</p> <p>Jayakumar D et al. J Intensive Care Med. 2021;36(8):918-24. doi:10.1177/08850666211014480</p> <p>Javed H et al. Ayub Med Coll Abbottabad. 2023;35(1):68-75. doi:10.55519/jamc-01-11069</p> <p>Alhazzani W et al. Jama. 2022;327(21):2104-13. doi:10.1001/jama.2022.7993</p> <p>Nasrallah BZN et al. Anaesthesia, Pain and Intensive Care. 2023;27(3):351-5. doi: 10.35975/apic.v27i3.2079.</p>
	Starker Konsens

### Darlegung der Evidenzgrundlage

Die Evidenzgrundlage umfasst 15 RCTs, davon 6 RCTs mit einer Dauer der Wachbauchlagerung von mehr als 5 Stunden (185-190). Es konnte kein Effekt bei einer Dauer der Wachbauchlagerung von weniger als 5 Stunden gezeigt werden.

Die Meta-Analyse der Studien mit einer Dauer der Wachbauchlagerung von mehr als 5 Stunden zeigte einen signifikanten Effekt auf die Intubationsrate (ARR 8.7% weniger; 95% KI 3.4% - 13.3%; 5 RCTs, Qualität der Evidenz moderat) und einen signifikanten Effekt auf den kombinierten Endpunkt Intubation oder Tod am Tag 30 (ARR 10.8% weniger; 95% KI 3.9% - 16.2%; 2 RCTs, Qualität der Evidenz moderat) im Vergleich zur Standardtherapie. Die Sterblichkeit unterschied sich nicht (ARR 2.9% weniger, 15.2% weniger bis 20.4% mehr, 4 RCTs, Qualität der Evidenz niedrig). Auch die KH-Verweildauer der Patienten war nicht signifikant unterschiedlich (MD 1.56, 95% KI -1.65 bis 4.77, 1 RCT, Qualität der Evidenz niedrig).

Eine Subgruppenanalyse der Studien mit einer Dauer von mehr als 5 Stunden Wachbauchlagerung auf Studienebene zeigte keinen signifikanten Subgruppeneffekt für Low-Flow versus High-Flow Sauerstoff oder die Schwere der Oxygenierungsstörung, jedoch war die Anzahl der Studien klein, um Subgruppeneffekte abschließend betrachten zu können.

### Begründung des Empfehlungsgrades

Aufgrund der signifikanten Verringerung der Intubationswahrscheinlichkeit bei Patienten mit akutem hypoxämischem Versagen durch eine längere (> 5 Stunden) Wach-Bauchlagerung wird eine schwache Empfehlung für die Wach-Bauchlagerung ausgesprochen. Wenngleich die Mortalität zwar nicht reduziert wurde, so zeigt sich, dass es neben der Reduktion der Intubationsrate unter Bauchlage zu keiner Prognoseverschlechterung kommt. Eine engmaschige Überwachung ist allerdings erforderlich, um eine Verzögerung der Intubation zu vermeiden.

**EMPFEHLUNG 23 EK, bestätigt 11/2023**

**Wir schlagen vor, bei Patienten mit COVID-19 und hypoxämischer respiratorischer Insuffizienz ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 = 100\text{-}300$  mmHg) unter kontinuierlichem Monitoring und ständiger Intubationsbereitschaft einen Therapieversuch mit High-Flow-Sauerstofftherapie (HFNC) oder CPAP/nichtinvasiver Beatmung durchzuführen. ↑**

EMPFEHLUNG 24	Evidenzbasierte Empfehlung, bestätigt 11/2023
<b>Empfehlungsgrad: B ↑</b>	<b>Wir schlagen vor, bei Patienten mit COVID-19 und einer schwereren Hypoxämie (<math>\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 &lt; 150</math> mmHg) und Atemfrequenzen <math>&gt; 30/\text{min}</math> die Intubation und invasive Beatmung zu erwägen, bei einem <math>\text{PaO}_2/\text{FiO}_2</math> von <math>&lt; 100</math> mmHg sollten im Regelfall eine Intubation und invasive Beatmung erfolgen.</b>
<u>Qualität der Evidenz:</u> Mortalität: sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ ⊖	<u>Literatur:</u> DGAI. S3-Leitlinie Invasive Beatmung und Einsatz extrakorporaler Verfahren bei akuter respiratorischer Insuffizienz. 2017. Empfehlung 1  DGP. S2k-Leitlinie Nicht-invasive Beatmung als Therapie der akuten respiratorischen Insuffizienz. 2023. Empfehlung 19  <u>COVID-19 spezifische Evidenz aus systematischer Recherche:</u> Perkins GD et al. Jama. 2022;327(6):546-58. doi:10.1001/jama.2022.0028  Grieco DL et al. Jama. 2021;325(17):1731-43. doi:10.1001/jama.2021.4682  Nair PR et al. Respir Care. 2021;66(12):1824-30. doi:10.4187/respcare.09130
	Starker Konsens

### Darlegung der Evidenzgrundlage

Für den direkten Vergleich der beiden nichtinvasiven Strategien HFNC und NIV in der Therapie von COVID-19 Patienten liegen mittlerweile 3 RCT vor (191-193). Nach den Ergebnissen des Recovery-Trials mit 1273 Patienten führt eine initiale Strategie mit CPAP/NIV, verglichen mit konventioneller Sauerstofftherapie, zu einer signifikanten Reduktion des Intubationsrisikos oder der Mortalität (36.3 % vs. 44.4 % [absolute Differenz, -8% [95% CI, -15% to -1%],  $P = .03$ ] (192). Demgegenüber bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen initialer High-Flow-Therapie und konventioneller Sauerstofftherapie; wobei die Studie hinsichtlich dieses Vergleichs underpowered war und ein cross-over zwischen den Gruppen bestand. Die  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ -Werte zum Zeitpunkt der Intubation lagen (Medianwerte und IQR) bei 89 (69.5 – 111.0) mmHg (CPAP/NIV), 75 (60.0 – 98.1) mmHg (High-Flow) und 76 (60.0 – 98.0) mmHg (Standardsauerstoff).

In einer prospektiv-randomisierten Studie mit 110 Patienten zum Vergleich von HFNC und Helm-NIV war die Intubationsrate unter Helm-NIV signifikant niedriger, ohne dass sich ein signifikanter Unterschied bezüglich der beatmungsfreien Tage innerhalb von 28 Tagen und der Krankenhaus-Mortalität von 25 % für HFNC und 24% für Helm-NIV zeigte (194). Nair et al. sahen in einer randomisiert kontrollierten single-center Studie (n = 109) bei Patienten mit schwerer hypoxämischer Insuffizienz nach 48 h keine signifikant niedrigere Intubationsrate unter High-Flow-Sauerstofftherapie (20 %) gegenüber NIV (33 %) (relative risk 0.6, 95% CI 0.31-1.15, P = .12) (193).

Mittlerweile liegen 8 RCTS vor, die den Nutzen einer HFNC mit Low-Flow-Sauerstofftherapie bei COVID-19 vergleichen (195). In drei Studien wurden nähere Angaben bezüglich eines cut-offs für den PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> beschrieben (192, 196, 197). Insgesamt war die HFNC mit einer niedrigeren Intubationsrate (im Vergleich zur Low-Flow-Sauerstofftherapie) assoziiert, insbesondere bei Patienten, deren Ausgangswert bei PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 200 mmHg lag.

### **Begründung des Empfehlungsgrades**

Exemplarisch wichtigster Vorteil von NIV und HFNC ist aus Patientensicht sicher die Vermeidung der Intubation und einer dazu notwendigen tieferen Sedierung, sowie der Erhalt eines höheren Maßes an Wachheit, Bewusstsein und Kontaktfähigkeit. Neben der Schwere des aktuellen Krankheitsbildes ist das Ausmaß der Oxygenierungsstörung ein wichtiger Prädiktor für das NIV-Versagen; als kritische Grenze für eine erhöhte Sterblichkeit wird in den Leitlinien zur schweren hypoxischen respiratorischen Insuffizienz allgemein ein PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 150 mmHg beschrieben (198).

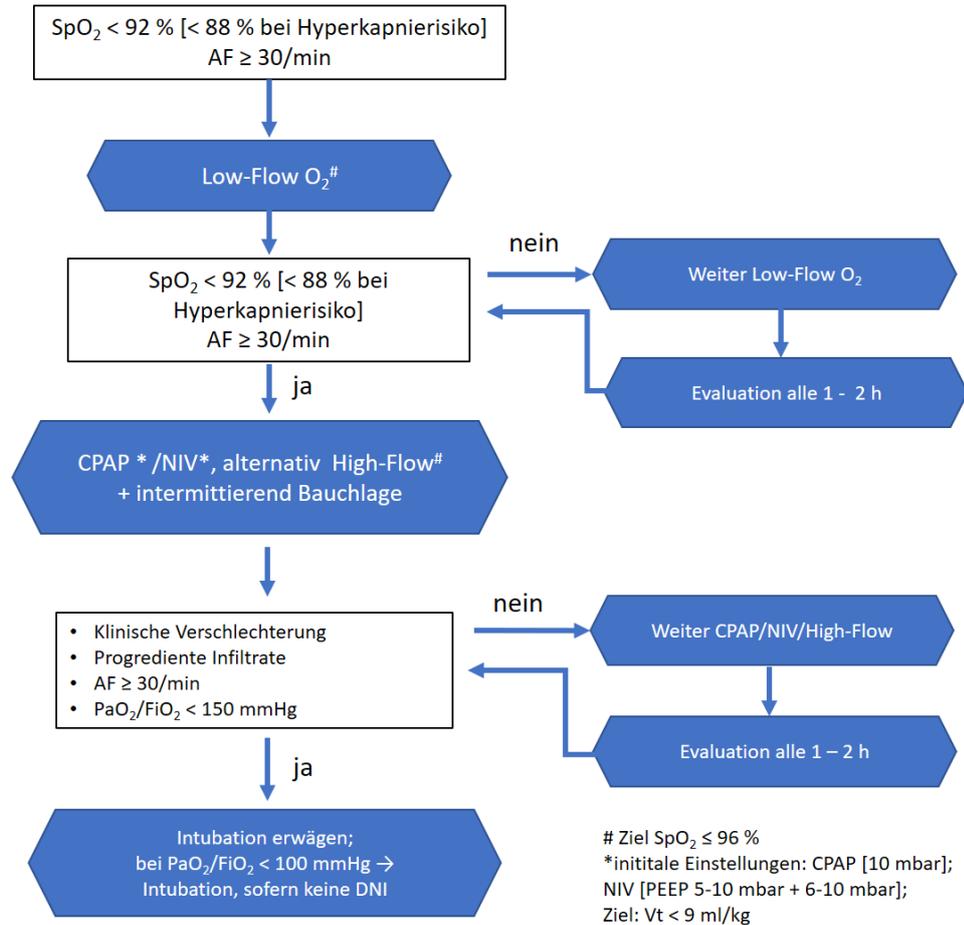
Die aus mehreren nationalen Registern bzw. Studien zusammengetragenen PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>-Werte bei Intubation von COVID-19 Patienten schwankten jedoch zwischen 83 und 220 mmHg mit einem medianen Wert von 125 mmHg bei Intubation (199-201). Teilweise erfolgte eine Fortsetzung nicht-invasiver Verfahren sogar bei PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>-Werten unter 100 mmHg (192, 199-202), sodass ein PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>-Schwellenwert, bei dem intubiert werden sollte, nur einen Richtwert darstellen kann, der zumindest signalisiert, dass engmaschig die Dynamik des Krankheitsverlaufs und die klinischen Stabilitätskriterien im Blick zu behalten und zusätzlich Komorbiditäten bei der Entscheidungsfindung zu berücksichtigen sind.

Die Empfehlung zur Intubation bei COVID-19 deckt sich mit der S3 Leitlinienempfehlung zur invasiven Beatmung (203), Patienten mit schwerem ARDS (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ≤ 100 mmHg) primär invasiv zu beatmen. Laut den Ausführungen in der S2k-Leitlinie „Nichtinvasive Beatmung als Therapie der akuten respiratorischen Insuffizienz“ liegen bei Patienten mit schwerer Hypoxämie (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 100 mmHg) klare Daten für einen Nachteil durch die nichtinvasive Beatmung vor, mit dem Risiko der verzögerten Intubation und erhöhten Mortalität (204). Neben

der Schwere des aktuellen Krankheitsbildes ist das Ausmaß der Oxygenierungsstörung ein wichtiger Prädiktor für das NIV-Versagen.

Auf Grundlage der vorliegenden Studien und in Anlehnung an die Empfehlungen der S2k/S3-Leitlinien Nicht-invasive Beatmung (204) und Invasive Beatmung (203) wurden so die obigen Empfehlungen formuliert. Ergebnisse aus prospektiv, randomisierten Studiendaten zum Vergleich von NIV und HFNC in der Therapie von COVID-19 assoziiertem akutem respiratorischen Versagen, veranlassen die Leitliniengruppe eine Präferenz zugunsten von CPAP/NIV gegenüber HFNC in der Therapie einer progredienten respiratorischen Insuffizienz bei COVID-19 Patienten, die bisher nur Low-Flow-Sauerstofftherapie erhielten, auszusprechen. Dies deckt sich mit den aktuellen Empfehlungen der European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) zur ARDS-Behandlung (205).

Wichtig ist das frühzeitige Erkennen eines NIV- oder Versagens der High-Flow-Sauerstofftherapie. Dies ist u.a. abhängig von der Schwere der Oxygenierungsstörung. Bei Patienten mit COVID-19, die invasiv beatmet werden mussten, war eine verzögerte Intubation in Studien mit einem höheren Risiko der Krankenhaussterblichkeit verbunden (206, 207). Bei der nichtinvasiven Beatmung gibt es Hinweise, dass die Art des NIV-Interfaces (Helm versus Gesichtsmaske) einen Einfluss auf den Therapieerfolg haben könnte (191, 204). Eine klare Empfehlung, ob die nichtinvasive Beatmung mittels normaler NIV-Maske oder Helm erfolgen sollte, gibt es aber nicht (205).



**Abbildung 3: Mögliche apparative Therapieeskalation bei akuter respiratorischer Insuffizienz infolge COVID-19**

Adaptiert nach (208) und (205) (AF = Atemfrequenz, O<sub>2</sub> = Sauerstofftherapie, CPAP = Continuous Positive Airway Pressure, NIV = Nichtinvasive Beatmung, DNI = Do not intubate).

## 7.2. Prozeduren an den Atemwegen

Prozeduren an den Atemwegen (Intubation, Bronchoskopie, offenes Absaugen, manuelle Beatmung, Tracheotomie) sind aufgrund der Aerosolbildung mit entsprechenden Schutzmaßnahmen (inkl. Schutzkittel, Einweghandschuhen, FFP2/FFP3-Maske und Schutzbrille) durchzuführen. Ergänzt werden kann dies um ein Schutzvisier (209-211).

### 7.3. Intubation

#### **EMPFEHLUNG 25 (EK, bestätigt 11/2023):**

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

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

#### **STATEMENT (EK, bestätigt 11/2023):**

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

Endotracheale Intubationen sind bei Patienten mit V. a. bzw. nachgewiesener SARS-CoV-2-Infektion Hochrisiko-Interventionen (212, 213). Diese Interventionen erfordern spezielle, kommunizierte und eingeübte Protokolle bezüglich Vorbereitung, Durchführung und Hygiene (214). Soweit wie möglich, soll die Intubation daher geplant und damit elektiv durchgeführt werden. Der Einsatz transparenter Folie oder einer „Box“ zur Reduktion einer Aerosolausbreitung wird nicht empfohlen (215).

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, sowie eine Aggravierung der Hypoxämie zu verhindern (216). Es wird empfohlen, zur Erhöhung des Abstands zwischen Patient und Intubierendem ein Video-Laryngoskop zu benutzen, wenn dieses vorhanden ist und ausreichende Erfahrung mit der Methode besteht (217, 218). Die Verwendung eines Führungsstabes bei der Intubation wird ausdrücklich empfohlen und ist ein Muss bei der Videolaryngoskopie. Die konsequente Verwendung von persönlicher Schutzausrüstung hat keinen Einfluss auf den first-pass Intubationserfolg bei Verwendung eines Videolaryngoskops (219). Auf fiberoptische Wachintubationen sollte aufgrund der damit verbundenen möglichen Aerosolexposition 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  $\leq 5$  cm H<sub>2</sub>O unter Spontanatmung eine Narkoseeinleitung als „rapid sequence induction“ (RSI) durchgeführt

werden. Zur Vermeidung weiterer Aerosolbildung wird bei Sistieren der Atmung nach Applikation des Muskelrelaxans kurz vor dem Zeitpunkt der Abnahme der Gesichtsmaske zur Intubation die weitere Sauerstoffzufuhr unterbrochen („0“ Frischgasflow). Sofort nach Intubation (und noch vor Anschluss an das Beatmungsgerät) wird entweder unmittelbar ein HME-Filter auf den endotrachealen Tubus aufgesetzt oder sofort das mit einem HME Filter geschützte Schlauchsystem des Beatmungsgeräts konnektiert. Prinzipiell sollen bei der Beatmung qualitativ hochwertige Virenfilter mit einer Filtrationseffizienz von mindestens > 99,9 % eingesetzt werden (220). Diese Vorgaben erfüllen zahlreiche etablierte Produkte am Markt. Der Einsatz von mechanischen HEPA-Filtern hat theoretisch hinsichtlich der geringeren permeablen Partikelgröße Vorteile. Für beide Systeme konnten, bei Implementierung vor dem Y-Stück, keine Kontaminationen der nachrangigen Schlauchanteile bzw. der Beatmungsgeräte nachgewiesen werden (219); die Integration eines weiteren Filters in den Gasabfluss schafft nochmals höhere Sicherheit (ebenfalls keine Kontamination). 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. Regelmäßige Schulungen, langjährige Erfahrung bzw. häufige Intubationen von COVID-19 Patienten und der Einsatz adäquater persönlicher Schutzausrüstung schaffen Handlungssicherheit und reduzieren Ängste (221). Bei einer erwarteten oder unerwarteten schwierigen Intubation sollte nach der S1-Leitlinie „Atemwegsmanagement“ vorgegangen werden (222). Bei unmöglicher Intubation erfolgt als erste Rückfallebene der Einsatz eines supraglottischen Atemwegs (Larynxmaske). Führt diese nicht zur gewünschten Oxygenierung und liegt eine „cannot ventilate, cannot oxygenate“ (CVCO) Situation vor, ist eine unmittelbare Koniotomie indiziert (223).

#### 7.4. Extubation

Idealerweise wird der Patient unter Vermeidung von Husten, Pressen und Blähmanövern extubiert. Die Verwendung eines geschlossenen Absaugsystems zur endotrachealen Absaugung unmittelbar vor der Extubation ist möglich. Zur Extubation verbleibt der HME-Filter auf dem Tubus und wird dann gemeinsam mit diesem entsorgt. Idealerweise gelingt nach der Extubation die Oxygenierung über Sauerstoffgesichtsmaske (Reservoir) (220, 224).

#### 7.5. Invasive Beatmung und adjuvante Maßnahmen

##### **EMPFEHLUNG 26 EK, bestätigt 11/2023**

**Bei beatmeten Patienten mit COVID-19 und ARDS sollte das Tidalvolumen  $\leq 6$  ml/kg Standardkörpergewicht betragen, der endinspiratorische Atemwegsdruck  $\leq 30$  cm H<sub>2</sub>O.**

↑

In verschiedenen kleineren Fallserien und Leitartikeln wurde zu Beginn der COVID-19 Pandemie vermutet, dass das COVID-19 ARDS atypisch ist, da es sich, zumindest in einem Teil der Fälle, in der Frühphase durch eine höhere Compliance, reduzierte Rekrutierbarkeit sowie eine hohe Shunt-Fraktion vom „klassischen ARDS“ unterschied (140, 225). In den zuletzt publizierten größeren Studien zeigte sich aber, dass es bei Patienten mit COVID-19 assoziiertem ARDS, im Vergleich zu sonstigen Ursachen des ARDS, keine signifikanten Unterschiede im Hinblick auf Lungencompliance, Beatmungsdrücke und Driving-Pressure gibt (226). Aufgrund fehlender randomisierter Studien zur Beatmungstherapie bei COVID-19, leiten sich daher die Empfehlungen zur Beatmungseinstellung von den zuletzt publizierten Leitlinien zur invasiven Beatmung bei akuter respiratorischer Insuffizienz ab (203, 205). Dies beinhaltet die Empfehlungen zum Tidalvolumen ( $\leq 6$  ml/kg ideales Körpergewicht) und dem endinspiratorischen Atemwegsdruck (PEI)  $\leq 30$  cm H<sub>2</sub>O).

**EMPFEHLUNG 27 EK, bestätigt 11/2023**

**Für die orientierende Einstellung des PEEP bei COVID-19 sollte die FiO<sub>2</sub>/PEEP-Tabelle des ARDS-Networks berücksichtigt werden. Durch ein engmaschiges Monitoring kann der PEEP der individuellen Situation des Patienten angepasst werden. ↑**

Hinsichtlich der Einstellung des positiven end-expiratorischen Drucks (PEEP) erscheint für Patienten in der Frühphase (ohne klassische Konsolidierungen, hohe Compliance, erwartbar geringe Rekrutierbarkeit) die PEEP Einstellung entsprechend den Werten der LOW-FiO<sub>2</sub>/PEEP-Tabelle sinnvoll. Bei der klassischen bildmorphologischen Ausprägung eines ARDS mit reduzierter Compliance sollte die Einstellung eher nach der High FiO<sub>2</sub>/PEEP-Tabelle erfolgen (200, 203).

Bei ARDS und einem PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 150 mmHg soll konsequent eine Bauchlagerung durchgeführt werden, das Bauchlagerungsintervall beträgt dabei mind. 16 Stunden (203, 205). Im Einzelfall können zur Überbrückung einer schweren Hypoxämie die Applikation von inhalativem NO, eine Muskelrelaxierung oder ein Rekrutierungsmanöver erwogen werden. Bei Patienten mit schwerem ARDS und therapierefraktärer Hypoxämie (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>-Quotient < 80 bzw. 60 mmHg) ist der Einsatz der veno-venösen ECMO eine therapeutische Option, um den Gasaustausch zu stabilisieren (203, 205). 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. Bekannte Risikofaktoren für die Sterblichkeit bei mit ECMO behandelten Patienten sind ein höheres Alter, gleichzeitiges extrapulmonales Organversagen, Malignome, eine längere invasive Beatmung vor der ECMO und eine geringe Anzahl von ECMO-Fällen im behandelnden Zentrum (227).

Das Management von Analgesie und Sedierung bei intensivmedizinisch behandelten Patienten sollte zielgerichtet erfolgen und anhand validierter Messinstrumente überwacht werden (228). Das Sedierungsziel umfasst allenfalls eine leichte Sedierung, insbesondere mit Hinblick auf die Nebenwirkungen der Sedativa wie: Delir, Depression der Atmung, Hypotension und Immunsuppression. Tiefe Sedierung und Übersedierung sind auch bei COVID-19 Erkrankten ein Risikofaktor für ein schlechteres Outcome.

## **7.6. Tracheotomie**

Im Rahmen einer invasiven Beatmung kann die Tracheotomie das Weaning vom Respirator beschleunigen und somit Intensivkapazitäten schaffen (229, 230). 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 (231). Dennoch sollten bei Patienten mit verbesserten Organfunktionen, insbesondere bezogen auf die Lungenfunktion, die Kriterien zur Extubation überprüft und diese gegebenenfalls durchgeführt werden. Die Entscheidung zur Tracheotomie bleibt eine Einzelfallentscheidung und sollte nach den Kriterien der Leitlinie „Invasive Beatmung“ durchgeführt werden (203). Ein Benefit für eine frühe Tracheotomie konnte, wie auch bei anderen Patientengruppen, bisher nicht belegt werden (232, 233). Mögliche Verfahren sind die perkutane Dilatationstracheotomie, die chirurgisch plastische Tracheotomie oder Hybridverfahren. Für die perkutane Dilatationstracheotomie sprechen eine schnellere und unkomplizierte Durchführung durch das intensivmedizinische Personal selbst ohne Einbindung operativen Personals und zumindest eine für Non-COVID-19 Patienten beschriebene geringere Rate an Wundinfektionen und Blutungen im Vergleich zum chirurgischen Verfahren (234). Für ein chirurgisches Verfahren sprechen ein gesicherter Atemweg auch bei akzidenteller Dislokation der Kanüle während Bauchlagerungen, der mögliche Verzicht auf eine Bronchoskopie mit zusätzlicher Aerosolbildung, sowie das häufige Vorhandensein von Adipositas bei Covid-19 Patienten als relative Kontraindikation für ein dilatatives Verfahren.

Es existieren zwar keine COVID-19 spezifischen Weaning-Konzepte, prinzipiell sollten aber auch nach Tracheotomie bei COVID-19 die strukturellen, personellen und apparativen Vorgaben entsprechend der Leitlinie „Prolongiertes Weaning“ inklusive infektiologischer und hygienischer Aspekte bei COVID-19 Anwendung finden (230). Eine aktuelle Ergänzung zur Leitlinie „Prolongiertes Weaning“ teilt COVID-19 Patienten entsprechend des Weaning-Potentials in drei Kategorien ein und vertieft die sich daraus ergebenden Aufgaben für die Weaning-Zentren (235).

## **8. Kreislaufstillstand und kardiopulmonale Reanimation**

Mit den neuen Virusvarianten ist ein Kreislaufstillstand mittlerweile eine eher seltene Komplikation bei hospitalisierten Patienten mit COVID-19 (236-238). Da wahrscheinlich sowohl Thoraxkompressionen als auch das Atemwegsmanagement Aerosole freisetzen können, ist dennoch – entsprechen der aktuellen Vorgaben und Empfehlungen und wie bei anderen übertragbaren Krankheiten – eine entsprechende persönliche Schutzausrüstung bei kardiopulmonaler Reanimation sinnvoll (239). Wenn ein Defibrillator sofort verfügbar ist kann zunächst geprüft werden, ob ein defibrillierbarer Rhythmus vorliegt. In diesem Falle können bis zu drei Schocks in Folge abgegeben werden. Wichtig ist die Beschränkung der Anzahl der Mitarbeitenden im Zimmer (239). Das Atemwegsmanagement soll immer durch die erfahrenste Person erfolgen. Bei längerer Reanimation kann ein mechanisches Thoraxkompressionsgerät zum Einsatz kommen. Bei Reanimation in Bauchlage muss zwischen den Schulterblättern gedrückt werden (239). Dabei sollte der diastolische Druck mehr als 25 mmHg betragen, ansonsten wird empfohlen den Patienten auf den Rücken zu drehen. In Bauchlage können Defi-Pads anterior-posterior oder bi-axillär angebracht werden. Bei Verdacht auf Lungenembolie und kardiopulmonaler Reanimation ist der Einsatz eines Thrombolytikums während der kardiopulmonalen Reanimation zu erwägen (240).

## **9. Persistierende Symptome, Rehabilitation**

### **9.1. Persistierende Symptome**

#### **EMPFEHLUNG 28 EK, bestätigt 11/2023**

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

Idealerweise sollte dies im Rahmen von Registern oder Studien erfolgen.

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

Eine Kohortenstudie aus Wuhan (China) untersuchte 1733 Patienten mit COVID-19 nach sechs Monaten. 76 % der Patienten hatten mindestens ein Symptom, häufig berichtet wurden Müdigkeit oder Muskelschwäche (63 %), Schlafprobleme (26 %), sowie Angstzustände oder Depressionen (23 %) (241). Eine italienische Arbeitsgruppe beschrieb 179 Patienten, die im Schnitt 60 Tage nach Beginn der COVID-19 Symptomatik nachuntersucht wurden (242). 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 (243). 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 (244). Im Bereich der Lunge werden fibrosierende Lungenveränderungen beschrieben, wobei verschiedene histologische Pathologien (organisierende Pneumonie, nicht spezifische interstitielle Pneumonie, NSIP, idiopathische Lungenfibrose) genannt werden (245). 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 (246) und die Befunde zeigen eine hohe Variabilität (247). Alle nachweisbaren Organveränderungen nach COVID-19 sollten Anlass zu einer für die jeweilige Erkrankung empfohlenen Diagnostik und eventuell Therapie geben.

Neben spezifischen Organmanifestationen findet sich häufig ein Fatigue-Syndrom, das neben einem allgemeinen Krankheitsgefühl mit Mattigkeit, Antriebslosigkeit, Niedergeschlagenheit, schneller Erschöpfung und mangelnder Belastbarkeit auch neurokognitive Störungen wie vermehrte Vergesslichkeit und Konzentrationsstörungen umfasst. Die Symptome sind psychoneuroimmunologisch als direkte Auswirkung des Infektionsgeschehens zu verstehen. Zudem kommt es zu psychischen Symptomen wie z.B. Ängstlichkeit, Depressivität oder psychovegetativer Übererregbarkeit als Ausdruck posttraumatischer Verarbeitungsprozesse. Die Mehrzahl dieser Patienten ist nur mit Mühe oder gar nicht in der Lage, den Alltag zu bewältigen. Therapeutisch werden derzeit spezifische Rehabilitationsprogramme optimiert, die atemphysiologische, muskelstimulierende, neurokognitive und psychoedukative bzw. psychotherapeutische Komponenten beinhalten. In einer deutschen Studie zeigte sich durch eine 3-wöchige Rehabilitation eine Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit, der Lungenfunktion und der Lebensqualität betroffener Patienten (248).

## **9.2 Rehabilitation**

Insbesondere nach schweren und kritischen Verläufen von COVID-19 kommt es bei Patienten zu hoch variablen Krankheitsverläufen. Neben den Lungenveränderungen, die zu Beginn der Pandemie häufig gesehen wurden, kann es zu zahlreichen weiteren Organschädigungen kommen. Das Schädigungsmuster kann hierbei neben der Lunge auch Herz, Nieren, Nervensystem, Gefäßsystem, Muskulatur und Psyche betreffen (249). Zu deren Behandlung sollten rehabilitative Angebote initiiert werden. Diese Therapien sollten ein wesentlicher Bestandteil der Versorgung sein und nach Möglichkeit bereits auf der Normalstation bzw. Intensivstation indiziert werden. Sie sollten sich fortsetzen als stationäre oder ambulante Rehabilitation, vor allem in spezialisierten Rehabilitationskliniken. Insbesondere sollte, sofern

vorhanden, in Kliniken der Maximalversorgung hausintern eine Frührehabilitation begonnen werden.

Nach den Empfehlungen gelten folgende Kriterien zur Reha-Fähigkeit nach durchgemachter COVID-19 Erkrankung (249):

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

Bei COVID-19 und Post-COVID-19 Betroffenen mit fortbestehenden Störungen der Lunge (z. B. respiratorische Insuffizienz, nach komplikativer Beatmung, prolongiertes Weaning, chronische pulmonale oder atemmuskuläre Grunderkrankung) soll eine pneumologische (Früh-) Rehabilitation durchgeführt werden. Besteht ein fortgesetztes Weaning-Versagen, so sollte die weitere Behandlung in einem spezialisierten Weaning-Zentrum erfolgen (250).

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

## **10. Besonderheiten bei pädiatrischen Patienten**

Die Behandlung einer akuten COVID-19 Infektion im Kindesalter orientiert sich v. a. an Studienergebnissen und Erfahrungen aus der Erwachsenenmedizin, da bisher kaum randomisierten Interventionsstudien für Kinder publiziert wurden. Eine Zusammenstellung der pädiatrischen Diagnostik- und Therapieempfehlungen verschiedener Fachgesellschaften wurde am 14.02.2022 veröffentlicht und soll demnächst überarbeitet werden (252).

## **11. Ethische und palliativmedizinische Aspekte**

Die Durchführung der medizinischen Behandlung von Patienten mit COVID-19 folgt im Grundsatz den wesentlichen ethischen Prinzipien wie Autonomie, Fürsorge, Nicht-Schaden, Gerechtigkeit und Menschenwürde. Dabei kommt der Festlegung von individuellen

Therapiezielen und der Entscheidungsfindung eine sehr hohe Bedeutung zu. Eine zulässige Behandlungsmaßnahme beruht nach dem Konzept der partizipativen Entscheidungsfindung auf zwei Voraussetzungen:

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

Erfüllt die jeweils geprüfte Behandlungsmaßnahme beide Voraussetzungen, muss die Behandlung eingeleitet oder fortgeführt werden. Liegt eine der beiden Voraussetzungen nicht vor, ist insoweit eine Therapiezieländerung und Begrenzung der Therapie nicht nur erlaubt, sondern sogar geboten (253). Dabei müssen Entscheidungen für oder gegen eine medizinische Maßnahme immer sorgfältig abgewogen werden und stellen für den verantwortlichen Arzt eine große ethische Herausforderung dar. Mitglieder des lokalen Ethikkomitees, Palliativmediziner, Ethikberater, Seelsorger und Psychologen können hierbei unterstützen. Bei diesen Patienten und bei allen Patienten, die für sich den Wunsch nach Therapiebegrenzung hinsichtlich invasiver Beatmung und Reanimation formulieren, sollte eine palliativmedizinische Expertise mit einbezogen werden (146, 254).

Regelhaft sollte in diesen Fällen, entsprechend des bei Patienten und Angehörigen erhobenen Bedarfs, eine psychosoziale und spirituelle Mitbetreuung erfolgen (255). Der Palliativversorgung mit dem Ziel der optimalen Linderung von belastenden Symptomen wie Dyspnoe, Husten, Schwäche und Fieber, Angst, Panik, Unruhe und Delir kommt in diesen Situationen eine besondere Bedeutung zu (146).

<b>EMPFEHLUNG 29</b>	<b>Evidenzbasierte Empfehlung, bestätigt 11/2023</b>
<p><b>Empfehlungsgrad:</b> <b>A ↑↑</b></p>	<p><b>Patienten mit COVID-19 sollen zur palliativen medikamentösen Symptombehandlung bei</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Luftnot: Opioide</b></li> <li>• <b>Angst: Benzodiazepine</b></li> <li>• <b>Rasselatmung: Anticholinergika</b></li> <li>• <b>Delir: Neuroleptika</b></li> </ul> <p><b>erhalten.</b></p>
<p><u>Qualität der Evidenz:</u> Symptomlinderung: sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖</p>	<p><u>Literatur:</u> Alderman B et al. Palliat Med. 2020;34(9):1249-55. doi:10.1177/0269216320947312 Lovell N et al. J Pain Symptom Manage. 2020;60(1):e77-e81. doi:10.1016/j.jpainsymman.2020.04.015 Hetherington L et al. Palliat Med. 2020;34(9):1256-62. doi:10.1177/0269216320949786 Strang P et al. J Palliat Med. 2021;24(4):514-9. doi:10.1089/jpm.2020.0249</p>

	Starker Konsens
--	-----------------

### **Darlegung der Evidenzgrundlage**

Die systematische Recherche erbrachte 5 retrospektive Studien bei COVID-19 Patienten zu palliativen medikamentösen Interventionen (Register-Auswertungen mit 61 bis 2105 Patienten). Randomisierte-kontrollierte Studien wurden nicht identifiziert, ebenso wenig Studien zu nicht-pharmakologischen Interventionen. Die medikamentöse Therapie zur Symptomlinderung von Dyspnoe erfolgte mit Opioiden (z.B. Morphin), von Angst mit Benzodiazepinen (z.B. Lorazepam), von Rasselatmung mit Anticholinergika (z.B. Butylscopolamin) und von Delir mit Neuroleptika (z.B. Haloperidol) (256-260). Nur in einer Studie wurde die Erfolgsrate mit einer standardisierten Skala (EQL – end of life questionnaire erhoben). Für die einzelnen Symptome wurden unterschiedliche Ansprecharten berichtet (z.B. für die komplette und partielle Besserung der Atemnot zwischen 63 % und 97 %), z.T. erfolgte nur eine Gesamtauswertung. Die Evidenzqualität für die Symptomlinderung wurde als sehr niedrig bewertet.

### **Begründung für den Empfehlungsgrad**

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

Zu grundsätzlichen Aspekten der Therapiezielfindung und Kriterien der Entscheidungsfindung sowie zur Wahrnehmung und Behandlung von belastenden Symptomen wird darüber hinaus auf die S3-Leitlinie Palliativmedizin verwiesen (261). Eine besondere Herausforderung im Pandemieverlauf ist die palliative Begleitung jüngerer Patienten.

Es sind Konzepte zu erarbeiten, wie Abschiednehmen von sterbenden COVID-19 Patienten durch die Angehörigen unter Einhaltung der Schutzmaßnahmen gelingen kann. Aufgrund der großen Herausforderungen der in der Pandemie tätigen Gesundheitsversorger müssen standortbezogene Strategien zur psychosozialen Unterstützung und Entlastung der Mitarbeitenden entwickelt werden (255).

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 (262).

## **12. Verfügbarkeit von Intensivbetten**

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

### **Abkürzungen:**

AKI = Akute Nierenschädigung

ARR = absolute Risikoreduktion

EK = Expertenkonsens

HFNC = High-Flow-Sauerstofftherapie

ICU = Intensivstation

MAK = Monoklonale Antikörper

NIV = Nichtinvasive Beatmung

RCT = randomisierte kontrollierte Studie

SAE = serious adverse event

SOC = standard of care

ULN = upper limit of normal (oberer Grenzwert)

## 13. Literatur

1. Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut. Integration von SARS-CoV-2 als Erreger von Infektionen in der endemischen Situation in die Empfehlungen der KRINKO „Infektionsprävention im Rahmen der Pflege und Behandlung von Patienten mit übertragbaren Krankheiten“. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. 2023;66(11):1279-301. doi:10.1007/s00103-023-03776-3
2. Kluge S, Janssens U, Welte T, Weber-Carstens S, Marx G, Karagiannidis C. [Recommendations for critically ill patients with COVID-19]. Medizinische Klinik, Intensivmedizin und Notfallmedizin. 2020;115(3):175-7. doi:10.1007/s00063-020-00674-3
3. Kluge S, Janssens U, Spinner CD, Pfeifer M, Marx G, Karagiannidis CM. Recommendations on Inpatient Treatment of Patients with COVID-19. Deutsches Arzteblatt international. 2021;118(Forthcoming). doi:10.3238/arztebl.m2021.0110
4. Malin JJ, Spinner CD, Janssens U, et al. Key summary of German national treatment guidance for hospitalized COVID-19 patients : Key pharmacologic recommendations from a national German living guideline using an Evidence to Decision Framework (last updated 17.05.2021). Infection. 2021;1-14. doi:10.1007/s15010-021-01645-2
5. Kluge S, Malin JJ, Fichtner F, Müller OJ, Skoetz N, Karagiannidis C. Clinical Practice Guideline: Recommendations on the In-Hospital Treatment of Patients With COVID-19. Deutsches Arzteblatt international. 2021(Forthcoming). doi:10.3238/arztebl.m2021.0374
6. Wittman SR, Martin JM, Mehrotra A, Ray KN. Antibiotic Receipt During Outpatient Visits for COVID-19 in the US, From 2020 to 2022. JAMA Health Forum. 2023;4(2):e225429. doi:10.1001/jamahealthforum.2022.5429
7. Granata G, Schiavone F, Pipitone G, Taglietti F, Petrosillo N. Antibiotics Use in COVID-19 Patients: A Systematic Literature Review. J Clin Med. 2022;11(23). doi:10.3390/jcm11237207
8. Nedel W, da Silveira F, da Silva CF, Lisboa T. Bacterial infection in coronavirus disease 2019 patients: co-infection, super-infection and how it impacts on antimicrobial use. Curr Opin Crit Care. 2022;28(5):463-9. doi:10.1097/mcc.0000000000000975
9. Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin. Update der S3-Leitlinie: Epidemiologie, Diagnostik und Therapie erwachsener Patienten mit nosokomialer Pneumonie. Oktober 2023. [www.awmf.de](http://www.awmf.de).
10. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. Intensive care medicine. 2021;47(11):1181-247. doi:10.1007/s00134-021-06506-y
11. Brunkhorst FM, Weigand MA, Pletz M, et al. S3-Leitlinie Sepsis – Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge - Langfassung. Medizinische Klinik, Intensivmedizin und Notfallmedizin. 2020;115(Suppl 2):37-109. doi:10.1007/s00063-020-00685-0
12. Lippi G, Plebani M. Procalcitonin in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry. 2020;505:190-1. doi:10.1016/j.cca.2020.03.004
13. Herold T, Jurinovic V, Arnreich C, et al. Elevated levels of IL-6 and CRP predict the need for mechanical ventilation in COVID-19. The Journal of allergy and clinical immunology. 2020;146(1):128-36.e4. doi:10.1016/j.jaci.2020.05.008
14. Koehler P, Bassetti M, Chakrabarti A, et al. Defining and managing COVID-19-associated pulmonary aspergillosis: the 2020 ECMM/ISHAM consensus criteria for research and clinical guidance. The Lancet. Infectious diseases. 2021;21(6):e149-e62. doi:10.1016/s1473-3099(20)30847-1
15. Dennler U, Geisler F, Spinner CD. Declining COVID-19 morbidity and case fatality in Germany: the pandemic end? Infection. 2022;1-2. doi:10.1007/s15010-022-01873-0
16. Organisation WH. Therapeutics and COVID-19: Living Guideline. 10.11.2023. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2023.2>.

17. Robert Koch Institut. Wissenschaftliche Begründung der STIKO zur Aktualisierung der Empfehlung zur SARS-CoV-2-Prä-Expositionsprophylaxe mit Tixagevimab/Cilgavimab (Evusheld). *Epid Bull* 2023;8:39-44 | DOI 10.25646/11164.
18. Malin JJ, Bunse T, Spinner CD, Protzer U. [Antiviral drugs : Potent agents, promising therapies for COVID-19 and therapeutic limitations]. *Internist (Berl)*. 2022. doi:10.1007/s00108-021-01233-4
19. Kreuzberger N, Hirsch C, Chai KL, et al. SARS-CoV-2-neutralising monoclonal antibodies for treatment of COVID-19. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2021(9). doi:10.1002/14651858.CD013825.pub2
20. Imai M, Ito M, Kiso M, et al. Efficacy of Antiviral Agents against Omicron Subvariants BQ.1.1 and XBB. *N Engl J Med*. 2023;388(1):89-91. doi:10.1056/NEJMc2214302
21. Cho J, Shin Y, Yang JS, Kim JW, Kim KC, Lee JY. Evaluation of antiviral drugs against newly emerged SARS-CoV-2 Omicron subvariants. *Antiviral Res*. 2023;214:105609. doi:10.1016/j.antiviral.2023.105609
22. Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, et al. Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2022. doi:10.1056/NEJMoa2118542
23. Najjar-Debbiny R, Gronich N, Weber G, et al. Effectiveness of Paxlovid in Reducing Severe Coronavirus Disease 2019 and Mortality in High-Risk Patients. *Clinical Infectious Diseases*. 2022. doi:10.1093/cid/ciac443
24. Wong CKH, Au ICH, Lau KTK, Lau EHY, Cowling BJ, Leung GM. Real-world effectiveness of early molnupiravir or nirmatrelvir-ritonavir in hospitalised patients with COVID-19 without supplemental oxygen requirement on admission during Hong Kong's omicron BA.2 wave: a retrospective cohort study. *The Lancet Infectious Diseases*. 2022. doi:10.1016/S1473-3099(22)00507-2
25. Arbel R, Wolff Sagy Y, Hoshen M, et al. Nirmatrelvir Use and Severe Covid-19 Outcomes during the Omicron Surge. *New England Journal of Medicine*. 2022. doi:10.1056/NEJMoa2204919
26. Ganatra S, Dani SS, Ahmad J, et al. Oral Nirmatrelvir and Ritonavir in Non-hospitalized Vaccinated Patients with Covid-19. *Clin Infect Dis*. 2022. doi:10.1093/cid/ciac673
27. Gottlieb RL, Vaca CE, Paredes R, et al. Early Remdesivir to Prevent Progression to Severe Covid-19 in Outpatients. *New England Journal of Medicine*. 2021;386(4):305-15. doi:10.1056/NEJMoa2116846
28. Grundeis F, Ansems K, Dahms K, et al. Remdesivir for the treatment of COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023;1(1):Cd014962. doi:10.1002/14651858.CD014962.pub2
29. Lee TC, Murthy S, Del Corpo O, et al. Remdesivir for the treatment of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2022;28(9):1203-10. doi:10.1016/j.cmi.2022.04.018
30. Amstutz A, Speich B, Mentré F, et al. Effects of remdesivir in patients hospitalised with COVID-19: a systematic review and individual patient data meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Respir Med*. 2023;11(5):453-64. doi:10.1016/s2213-2600(22)00528-8
31. Takashita E, Yamayoshi S, Simon V, et al. Efficacy of Antibodies and Antiviral Drugs against Omicron BA.2.12.1, BA.4, and BA.5 Subvariants. *New England Journal of Medicine*. 2022. doi:10.1056/NEJMc2207519
32. Bundesausschuss G. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Remdesivir (COVID-19, ≥ 12 Jahre, Erfordernis zusätzlicher Sauerstoffzufuhr). 16.09.2021. <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/671/#dossier>.
33. Gordon AC, Mouncey PR, Al-Beidh F, et al. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384(16):1491-502. doi:10.1056/NEJMoa2100433
34. Baricitinib in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial and updated meta-analysis. *Lancet*. 2022;400(10349):359-68. doi:10.1016/s0140-6736(22)01109-6

35. Horby P, Lim WS, Emberson JR, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 - Preliminary Report. *The New England journal of medicine*. 2020. doi:10.1056/NEJMoa2021436
36. 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
37. Edalatifard M, Akhtari M, Salehi M, et al. Intravenous methylprednisolone pulse as a treatment for hospitalised severe COVID-19 patients: results from a randomised controlled clinical trial. *The European respiratory journal*. 2020;56(6). doi:10.1183/13993003.02808-2020
38. 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
39. Jeronimo CMP, Farias MEL, Val FFA, et al. Methylprednisolone as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With COVID-19 (Metcovid): A Randomised, Double-Blind, Phase IIb, Placebo-Controlled Trial. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2020. doi:10.1093/cid/ciaa1177
40. Angus DC, Derde L, Al-Beidh F, et al. Effect of Hydrocortisone on Mortality and Organ Support in Patients With Severe COVID-19: The REMAP-CAP COVID-19 Corticosteroid Domain Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2020;324(13):1317-29. doi:10.1001/jama.2020.17022
41. Corral-Gudino L, Bahamonde A, Arnaiz-Revillas F, et al. Methylprednisolone in adults hospitalized with COVID-19 pneumonia : An open-label randomized trial (GLUCOCOVID). *Wien Klin Wochenschr*. 2021;133(7-8):303-11. doi:10.1007/s00508-020-01805-8
42. Jamaati H, Hashemian SM, Farzanegan B, et al. No clinical benefit of high dose corticosteroid administration in patients with COVID-19: A preliminary report of a randomized clinical trial. *Eur J Pharmacol*. 2021;897:173947. doi:10.1016/j.ejphar.2021.173947
43. Wagner C, Griesel M, Mikolajewska A, et al. Systemic corticosteroids for the treatment of COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;8(8):Cd014963. doi:10.1002/14651858.Cd014963
44. A minimal common outcome measure set for COVID-19 clinical research. *The Lancet Infectious diseases*. 2020;20(8):e192-e7. doi:10.1016/s1473-3099(20)30483-7
45. Munch MW, Myatra SN, Vijayaraghavan BKT, et al. Effect of 12 mg vs 6 mg of Dexamethasone on the Number of Days Alive Without Life Support in Adults With COVID-19 and Severe Hypoxemia: The COVID STEROID 2 Randomized Trial. *Jama*. 2021;326(18):1807-17. doi:10.1001/jama.2021.18295
46. Maskin LP, Bonelli I, Olarte GL, et al. High- Versus Low-Dose Dexamethasone for the Treatment of COVID-19-Related Acute Respiratory Distress Syndrome: A Multicenter, Randomized Open-Label Clinical Trial. *J Intensive Care Med*. 2021;8850666211066799. doi:10.1177/08850666211066799
47. Taboada M, Rodríguez N, Varela PM, et al. Effect of high versus low dose of dexamethasone on clinical worsening in patients hospitalised with moderate or severe COVID-19 Pneumonia: an open-label, randomised clinical trial. *Eur Respir J*. 2021. doi:10.1183/13993003.02518-2021
48. Toroghi N, Abbasian L, Nourian A, et al. Comparing efficacy and safety of different doses of dexamethasone in the treatment of COVID-19: a three-arm randomized clinical trial. *Pharmacol Rep*. 2022;74(1):229-40. doi:10.1007/s43440-021-00341-0
49. Bouadma L, Mekontso-Dessap A, Burdet C, et al. High-Dose Dexamethasone and Oxygen Support Strategies in Intensive Care Unit Patients With Severe COVID-19 Acute Hypoxemic Respiratory Failure: The COVIDICUS Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2022;182(9):906-16. doi:10.1001/jamainternmed.2022.2168
50. Granholm A, Kjær MN, Munch MW, et al. Long-term outcomes of dexamethasone 12 mg versus 6 mg in patients with COVID-19 and severe hypoxaemia. *Intensive Care Med*. 2022;48(5):580-9. doi:10.1007/s00134-022-06677-2

51. Higher dose corticosteroids in patients admitted to hospital with COVID-19 who are hypoxic but not requiring ventilatory support (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet*. 2023;401(10387):1499-507. doi:10.1016/s0140-6736(23)00510-x
52. Wu H, Daouk S, Kebbe J, Chaudry F, Harper J, Brown B. Low-dose versus high-dose dexamethasone for hospitalized patients with COVID-19 pneumonia: A randomized clinical trial. *PLoS One*. 2022;17(10):e0275217. doi:10.1371/journal.pone.0275217
53. Huang CW, Yu AS, Song H, et al. Association Between Dexamethasone Treatment After Hospital Discharge for Patients With COVID-19 Infection and Rates of Hospital Readmission and Mortality. *JAMA Netw Open*. 2022;5(3):e221455. doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.1455
54. Viana MV, Pellegrini JAS, Perez AV, et al. Association between prolonged corticosteroids use in COVID-19 and increased mortality in hospitalized patients: a retrospective study with inverse probability of treatment weighting analysis. *Crit Care*. 2023;27(1):143. doi:10.1186/s13054-023-04434-5
55. Hermine O, Mariette X, Tharaux PL, Resche-Rigon M, Porcher R, Ravaud P. Effect of Tocilizumab vs Usual Care in Adults Hospitalized With COVID-19 and Moderate or Severe Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA internal medicine*. 2020. doi:10.1001/jamainternmed.2020.6820
56. Salama C, Han J, Yau L, et al. Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. *The New England journal of medicine*. 2021;384(1):20-30. doi:10.1056/NEJMoa2030340
57. Salvarani C, Dolci G, Massari M, et al. Effect of Tocilizumab vs Standard Care on Clinical Worsening in Patients Hospitalized With COVID-19 Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA internal medicine*. 2020. doi:10.1001/jamainternmed.2020.6615
58. Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, et al. Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19. *The New England journal of medicine*. 2020. doi:10.1056/NEJMoa2028836
59. Veiga VC, Prats J, Farias DLC, et al. Effect of tocilizumab on clinical outcomes at 15 days in patients with severe or critical coronavirus disease 2019: randomised controlled trial. *BMJ (Clinical research ed.)*. 2021;372:n84. doi:10.1136/bmj.n84
60. Rosas IO, Brău N, Waters M, et al. Tocilizumab in Hospitalized Patients with Severe Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med*. 2021;384(16):1503-16. doi:10.1056/NEJMoa2028700
61. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet*. 2021;397(10285):1637-45. doi:10.1016/s0140-6736(21)00676-0
62. Soin AS, Kumar K, Choudhary NS, et al. Tocilizumab plus standard care versus standard care in patients in India with moderate to severe COVID-19-associated cytokine release syndrome (COVINTOC): an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2021;9(5):511-21. doi:10.1016/s2213-2600(21)00081-3
63. Hermine O, Mariette X, Tharaux PL, Resche-Rigon M, Porcher R, Ravaud P. Effect of Tocilizumab vs Usual Care in Adults Hospitalized With COVID-19 and Moderate or Severe Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2021;181(1):32-40. doi:10.1001/jamainternmed.2020.6820
64. Broman N, Feuth T, Vuorinen T, et al. Early administration of tocilizumab in hospitalized COVID-19 patients with elevated inflammatory markers; COVIDSTORM-a prospective, randomized, single-centre, open-label study. *Clin Microbiol Infect*. 2022;28(6):844-51. doi:10.1016/j.cmi.2022.02.027
65. Hermine O, Mariette X, Porcher R, et al. Tocilizumab plus dexamethasone versus dexamethasone in patients with moderate-to-severe COVID-19 pneumonia: A randomised clinical trial from the CORIMUNO-19 study group. *EClinicalMedicine*. 2022;46:101362. doi:10.1016/j.eclinm.2022.101362
66. Hermine O, Mariette X, Porcher R, Resche-Rigon M, Tharaux PL, Ravaud P. Effect of interleukin-6 receptor antagonists in critically ill adult patients with COVID-19 pneumonia: two randomised controlled trials of the CORIMUNO-19 Collaborative Group. *Eur Respir J*. 2022;60(2). doi:10.1183/13993003.02523-2021

67. Rosas IO, Bräu N, Waters M, et al. Tocilizumab in patients hospitalised with COVID-19 pneumonia: Efficacy, safety, viral clearance, and antibody response from a randomised controlled trial (COVACTA). *EClinicalMedicine*. 2022;47:101409. doi:10.1016/j.eclinm.2022.101409
68. Wang D, Fu B, Peng Z, et al. Tocilizumab in patients with moderate or severe COVID-19: a randomized, controlled, open-label, multicenter trial. *Front Med*. 2021;15(3):486-94. doi:10.1007/s11684-020-0824-3
69. Rutgers A, Westerweel PE, van der Holt B, et al. Timely administration of tocilizumab improves outcome of hospitalized COVID-19 patients. *PLoS One*. 2022;17(8):e0271807. doi:10.1371/journal.pone.0271807
70. Higgins AM, Berry LR, Lorenzi E, et al. Long-term (180-Day) Outcomes in Critically Ill Patients With COVID-19 in the REMAP-CAP Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2023;329(1):39-51. doi:10.1001/jama.2022.23257
71. Boulware DR, Lindsell CJ, Stewart TG, et al. Inhaled Fluticasone Furoate for Outpatient Treatment of Covid-19. *N Engl J Med*. 2023;389(12):1085-95. doi:10.1056/NEJMoa2209421
72. Clemency BM, Varughese R, Gonzalez-Rojas Y, et al. Efficacy of Inhaled Ciclesonide for Outpatient Treatment of Adolescents and Adults With Symptomatic COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2022;182(1):42-9. doi:10.1001/jamainternmed.2021.6759
73. Duvignaud A, Lhomme E, Onaisi R, et al. Inhaled ciclesonide for outpatient treatment of COVID-19 in adults at risk of adverse outcomes: a randomised controlled trial (COVERAGE). *Clin Microbiol Infect*. 2022;28(7):1010-6. doi:10.1016/j.cmi.2022.02.031
74. Ezer N, Belga S, Daneman N, et al. Inhaled and intranasal ciclesonide for the treatment of covid-19 in adult outpatients: CONTAIN phase II randomised controlled trial. *Bmj*. 2021;375:e068060. doi:10.1136/bmj-2021-068060
75. Ramakrishnan S, Nicolau DV, Jr., Langford B, et al. Inhaled budesonide in the treatment of early COVID-19 (STOIC): a phase 2, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2021;9(7):763-72. doi:10.1016/s2213-2600(21)00160-0
76. Yu LM, Bafadhel M, Dorward J, et al. Inhaled budesonide for COVID-19 in people at high risk of complications in the community in the UK (PRINCIPLE): a randomised, controlled, open-label, adaptive platform trial. *Lancet*. 2021;398(10303):843-55. doi:10.1016/s0140-6736(21)01744-x
77. Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP), der Österreichischen Gesellschaft für Pneumologie (ÖGP), der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI), des Bundesverbandes der Pneumologen (BdP) und der Deutschen Lungenstiftung (DLS). Keine ausreichenden Hinweise auf eine Wirksamkeit von inhalativen Glukokortikoiden bei COVID-19. 19.04.2021. [https://www.pneumologie.de/covid-19/empfehlungen/ambulante\\_versorgung](https://www.pneumologie.de/covid-19/empfehlungen/ambulante_versorgung).
78. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e.V. SARS-CoV-2/COVID-19-Informationen & Praxishilfen für niedergelassene Hausärztinnen und Hausärzte. DEGAM S1-Handlungsempfehlung. 03.10.2023. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/053-054.html>. letzter Zugriff 02.01.2024.
79. Gupta A, Gonzalez-Rojas Y, Juarez E, et al. Early Treatment for Covid-19 with SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody Sotrovimab. *The New England journal of medicine*. 2021;385(21):1941-50. doi:10.1056/NEJMoa2107934
80. Addetia A, Piccoli L, Case JB, et al. Neutralization, effector function and immune imprinting of Omicron variants. *Nature*. 2023;621(7979):592-601. doi:10.1038/s41586-023-06487-6
81. Marconi VC, Ramanan AV, de Bono S, et al. Efficacy and safety of baricitinib for the treatment of hospitalised adults with COVID-19 (COV-BARRIER): a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2021. doi:10.1016/s2213-2600(21)00331-3
82. Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, et al. Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19. *The New England journal of medicine*. 2021;384(9):795-807. doi:10.1056/NEJMoa2031994

83. Ely EW, Ramanan AV, Kartman CE, et al. Efficacy and safety of baricitinib plus standard of care for the treatment of critically ill hospitalised adults with COVID-19 on invasive mechanical ventilation or extracorporeal membrane oxygenation: an exploratory, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2022. doi:10.1016/s2213-2600(22)00006-6
84. Tharaux P, Pialoux G, Pavot A, Mariette X, Hermine O, Resche-Rigon M. Effect of anakinra versus usual care in adults in hospital with COVID-19 and mild-to-moderate pneumonia (CORIMUNO-ANA-1): a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2021;9(3):295-304. doi:10.1016/s2213-2600(20)30556-7
85. Declercq J, Van Damme KFA, De Leeuw E, et al. Effect of anti-interleukin drugs in patients with COVID-19 and signs of cytokine release syndrome (COV-AID): a factorial, randomised, controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2021;9(12):1427-38. doi:10.1016/s2213-2600(21)00377-5
86. Kharazmi AB, Moradi O, Haghghi M, et al. A randomized controlled clinical trial on efficacy and safety of anakinra in patients with severe COVID-19. *Immun Inflamm Dis.* 2022;10(2):201-8. doi:10.1002/iid3.563
87. Kyriazopoulou E, Poulakou G, Milionis H, et al. Early treatment of COVID-19 with anakinra guided by soluble urokinase plasminogen receptor plasma levels: a double-blind, randomized controlled phase 3 trial. *Nat Med.* 2021;27(10):1752-60. doi:10.1038/s41591-021-01499-z
88. Fanlo P, Gracia-Tello BDC, Fonseca Aizpuru E, et al. Efficacy and Safety of Anakinra Plus Standard of Care for Patients With Severe COVID-19: A Randomized Phase 2/3 Clinical Trial. *JAMA network open.* 2023;6(4):e237243. doi:10.1001/jamanetworkopen.2023.7243
89. Elmekaty EZI, Maklad A, Abouelhassan R, et al. Evaluation of anakinra in the management of patients with COVID-19 infection: A randomized clinical trial. *Front Microbiol.* 2023;14:1098703. doi:10.3389/fmicb.2023.1098703
90. Audemard-Verger A, Le Gouge A, Pestre V, et al. Efficacy and safety of anakinra in adults presenting deteriorating respiratory symptoms from COVID-19: A randomized controlled trial. *PloS one.* 2022;17(8):e0269065. doi:10.1371/journal.pone.0269065
91. The REMAP-CAP Investigators. Effectiveness of Tocilizumab, Sarilumab, and Anakinra for critically ill patients with COVID-19 The REMAP-CAP COVID-19 Immune Modulation Therapy Domain Randomized Clinical Trial. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.06.18.21259133v2>.
92. Kyriazopoulou E, Poulakou G, Milionis H, et al. Early treatment of COVID-19 with anakinra guided by soluble urokinase plasminogen receptor plasma levels: a double-blind, randomized controlled phase 3 trial. *Nat Med.* 2021. doi:10.1038/s41591-021-01499-z
93. Schulman S, Sholzberg M, Spyropoulos AC, et al. ISTH guidelines for antithrombotic treatment in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2022;20(10):2214-25. doi:10.1111/jth.15808
94. Schulman S, Kearon C. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost.* 2005;3(4):692-4. doi:10.1111/j.1538-7836.2005.01204.x
95. Kaatz S, Ahmad D, Spyropoulos AC, Schulman S. Definition of clinically relevant non-major bleeding in studies of anticoagulants in atrial fibrillation and venous thromboembolic disease in non-surgical patients: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2015;13(11):2119-26. doi:10.1111/jth.13140
96. Connors JM, Brooks MM, Scirba FC, et al. Effect of Antithrombotic Therapy on Clinical Outcomes in Outpatients With Clinically Stable Symptomatic COVID-19: The ACTIV-4B Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2021;326(17):1703-12. doi:10.1001/jama.2021.17272
97. Cools F, Virdone S, Sawhney J, et al. Thromboprophylactic low-molecular-weight heparin versus standard of care in unvaccinated, at-risk outpatients with COVID-19 (ETHIC): an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3b trial. *Lancet Haematol.* 2022;9(8):e594-e604. doi:10.1016/s2352-3026(22)00173-9
98. Barco S, Voci D, Held U, et al. Enoxaparin for primary thromboprophylaxis in symptomatic outpatients with COVID-19 (OVID): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Haematol.* 2022;9(8):e585-e93. doi:10.1016/s2352-3026(22)00175-2

99. Piazza G, Spyropoulos AC, Hsia J, et al. Rivaroxaban for Prevention of Thrombotic Events, Hospitalization, and Death in Outpatients With COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *Circulation*. 2023;147(25):1891-901. doi:10.1161/circulationaha.123.063901
100. Ananworanich J, Mogg R, Dunne MW, et al. Randomized Study of Rivaroxaban vs Placebo on Disease Progression and Symptoms Resolution in High-Risk Adults With Mild Coronavirus Disease 2019. *Clin Infect Dis*. 2022;75(1):e473-e81. doi:10.1093/cid/ciab813
101. Avezum Á, Oliveira Junior HA, Neves P, et al. Rivaroxaban to prevent major clinical outcomes in non-hospitalised patients with COVID-19: the CARE - COALITION VIII randomised clinical trial. *EClinicalMedicine*. 2023;60:102004. doi:10.1016/j.eclinm.2023.102004
102. Voci D, Götschi A, Held U, et al. Enoxaparin for outpatients with COVID-19: 90-day results from the randomised, open-label, parallel-group, multinational, phase III OVID trial. *Thromb Res*. 2023;221:157-63. doi:10.1016/j.thromres.2022.10.021
103. Prophylaxe der venösen Thromboembolie (VTE). *Vasa*. 2016;45 Suppl 92:1-88. doi:10.1024/0301-1526/a000580
104. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost*. 2020;18(5):1094-9. doi:10.1111/jth.14817
105. Patell R, Chiasakul T, Bauer E, Zwicker JI. Pharmacologic Thromboprophylaxis and Thrombosis in Hospitalized Patients with COVID-19: A Pooled Analysis. *Thromb Haemost*. 2021;121(1):76-85. doi:10.1055/s-0040-1721664
106. Morici N, Podda G, Birocchi S, et al. Enoxaparin for thromboprophylaxis in hospitalized COVID-19 patients: The X-COVID-19 Randomized Trial. *Eur J Clin Invest*. 2022;52(5):e13735. doi:10.1111/eci.13735
107. Spyropoulos AC, Goldin M, Giannis D, et al. Efficacy and Safety of Therapeutic-Dose Heparin vs Standard Prophylactic or Intermediate-Dose Heparins for Thromboprophylaxis in High-risk Hospitalized Patients With COVID-19: The HEP-COVID Randomized Clinical Trial. *JAMA Internal Medicine*. 2021;181(12):1612-20. doi:10.1001/jamainternmed.2021.6203
108. Lawler PR, Goligher EC, Berger JS, et al. Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Noncritically Ill Patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2021;385(9):790-802. doi:10.1056/NEJMoa2105911
109. Sholzberg M, Tang GH, Rahhal H, et al. Effectiveness of therapeutic heparin versus prophylactic heparin on death, mechanical ventilation, or intensive care unit admission in moderately ill patients with covid-19 admitted to hospital: RAPID randomised clinical trial. *BMJ*. 2021;375:n2400. doi:10.1136/bmj.n2400
110. Marcos-Jubilar M, Carmona-Torre F, Vidal R, et al. Therapeutic versus Prophylactic Bemiparin in Hospitalized Patients with Nonsevere COVID-19 Pneumonia (BEMICOP Study): An Open-Label, Multicenter, Randomized, Controlled Trial. *Thromb Haemost*. 2022;122(2):295-9. doi:10.1055/a-1667-7534
111. Muñoz-Rivas N, Aibar J, Gabara-Xancó C, et al. Efficacy and Safety of Tinzaparin in Prophylactic, Intermediate and Therapeutic Doses in Non-Critically Ill Patients Hospitalized with COVID-19: The PROTHROMCOVID Randomized Controlled Trial. *J Clin Med*. 2022;11(19). doi:10.3390/jcm11195632
112. Stone GW, Farkouh ME, Lala A, et al. Randomized Trial of Anticoagulation Strategies for Noncritically Ill Patients Hospitalized With COVID-19. *J Am Coll Cardiol*. 2023;81(18):1747-62. doi:10.1016/j.jacc.2023.02.041
113. Blondon M, Cereghetti S, Pugin J, et al. Therapeutic anticoagulation to prevent thrombosis, coagulopathy, and mortality in severe COVID-19: The Swiss COVID-HEP randomized clinical trial. *Res Pract Thromb Haemost*. 2022;6(4):e12712. doi:10.1002/rth2.12712
114. Rauch-Kröhnert U, Puccini M, Placzek M, et al. Initial therapeutic anticoagulation with rivaroxaban compared to prophylactic therapy with heparins in moderate to severe COVID-19: results of the COVID-PREVENT randomized controlled trial. *Clin Res Cardiol*. 2023;112(11):1620-38. doi:10.1007/s00392-023-02240-1

115. Mohamed AS, Ahmad HM, Abdul-Raheem ASA, Kamel FMM, Khames A, Mady AF. Thromboprophylaxis and clinical outcomes in moderate COVID-19 patients: A comparative study. *Res Social Adm Pharm.* 2022;18(12):4048-55. doi:10.1016/j.sapharm.2022.07.004
116. Perepu US, Chambers I, Wahab A, et al. Standard prophylactic versus intermediate dose enoxaparin in adults with severe COVID-19: A multi-center, open-label, randomized controlled trial. *J Thromb Haemost.* 2021;19(9):2225-34. doi:10.1111/jth.15450
117. Lopes RD, de Barros ESPGM, Furtado RHM, et al. Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for patients admitted to hospital with COVID-19 and elevated D-dimer concentration (ACTION): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial. *Lancet.* 2021;397(10291):2253-63. doi:10.1016/s0140-6736(21)01203-4
118. Labbé V, Contou D, Heming N, et al. Effects of Standard-Dose Prophylactic, High-Dose Prophylactic, and Therapeutic Anticoagulation in Patients With Hypoxemic COVID-19 Pneumonia: The ANTICOVID Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 2023;183(6):520-31. doi:10.1001/jamainternmed.2023.0456
119. Sadeghipour P, Talasaz AH, Rashidi F, et al. Effect of Intermediate-Dose vs Standard-Dose Prophylactic Anticoagulation on Thrombotic Events, Extracorporeal Membrane Oxygenation Treatment, or Mortality Among Patients With COVID-19 Admitted to the Intensive Care Unit: The INSPIRATION Randomized Clinical Trial. *Jama.* 2021;325(16):1620-30. doi:10.1001/jama.2021.4152
120. Bikdeli B, Talasaz AH, Rashidi F, et al. Intermediate-Dose versus Standard-Dose Prophylactic Anticoagulation in Patients with COVID-19 Admitted to the Intensive Care Unit: 90-Day Results from the INSPIRATION Randomized Trial. *Thromb Haemost.* 2022;122(1):131-41. doi:10.1055/a-1485-2372
121. Goligher EC, Bradbury CA, McVerry BJ, et al. Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Critically Ill Patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine.* 2021;385(9):777-89. doi:10.1056/NEJMoa2103417
122. Oliynyk O, Barg W, Slifirczyk A, et al. Comparison of the Effect of Unfractionated Heparin and Enoxaparin Sodium at Different Doses on the Course of COVID-19-Associated Coagulopathy. *Life (Basel).* 2021;11(10). doi:10.3390/life11101032
123. Lemos ACB, do Espírito Santo DA, Salvetti MC, et al. Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for severe COVID-19: A randomized phase II clinical trial (HESACOVID). *Thromb Res.* 2020;196:359-66. doi:10.1016/j.thromres.2020.09.026
124. Bohula EA, Berg DD, Lopes MS, et al. Anticoagulation and Antiplatelet Therapy for Prevention of Venous and Arterial Thrombotic Events in Critically Ill Patients With COVID-19: COVID-PACT. *Circulation.* 2022;146(18):1344-56. doi:10.1161/circulationaha.122.061533
125. Langer F, Kluge S, Klamroth R, Oldenburg J. Coagulopathy in COVID-19 and Its Implication for Safe and Efficacious Thromboprophylaxis. *Hamostaseologie.* 2020;40(3):264-9. doi:10.1055/a-1178-3551
126. Linnemann B, Bauersachs R, Grebe M, et al. Venous thromboembolism in patients with COVID-19 (SARS-CoV-2 infection) - a position paper of the German Society of Angiology (DGA). *Vasa.* 2020;49(4):259-63. doi:10.1024/0301-1526/a000885
127. Barber BE, White H, Poole AP, Davis JS, McGloughlin SA, Turner T. Australian National Clinical Evidence Taskforce COVID-19 drug treatment guidelines: challenges of producing a living guideline. *Med J Aust.* 2023;219(5):197-9. doi:10.5694/mja2.52044
128. Madhi SA, Ihekweazu C, Rees H, Pollard AJ. Decoupling of omicron variant infections and severe COVID-19. *Lancet.* 2022;399(10329):1047-8. doi:10.1016/s0140-6736(22)00109-x
129. Raskob GE, Spyropoulos AC, Spiro TE, et al. Benefit-Risk of Rivaroxaban for Extended Thromboprophylaxis After Hospitalization for Medical Illness: Pooled Analysis From MAGELLAN and MARINER. *J Am Heart Assoc.* 2021;10(22):e021579. doi:10.1161/jaha.121.021579
130. Ramacciotti E, Barile Agati L, Calderaro D, et al. Rivaroxaban versus no anticoagulation for post-discharge thromboprophylaxis after hospitalisation for COVID-19 (MICHELLE): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial. *Lancet.* 2022;399(10319):50-9. doi:10.1016/s0140-6736(21)02392-8

131. Giannis D, Allen SL, Tsang J, et al. Postdischarge thromboembolic outcomes and mortality of hospitalized patients with COVID-19: the CORE-19 registry. *Blood*. 2021;137(20):2838-47. doi:10.1182/blood.2020010529
132. Spyropoulos AC, Ageno W, Albers GW, et al. Rivaroxaban for Thromboprophylaxis after Hospitalization for Medical Illness. *N Engl J Med*. 2018;379(12):1118-27. doi:10.1056/NEJMoa1805090
133. Wang TY, Wahed AS, Morris A, et al. Effect of Thromboprophylaxis on Clinical Outcomes After COVID-19 Hospitalization. *Ann Intern Med*. 2023;176(4):515-23. doi:10.7326/m22-3350
134. Robert Koch Institut. Hinweise zur Testung von Patientinnen und Patienten auf SARS-CoV-2. Stand: 20.12.2023.  
[https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges\\_Coronavirus/Vorl\\_Testung\\_nCoV.html?nn=2386228](https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Vorl_Testung_nCoV.html?nn=2386228).
135. Lehfeld AS, Buda S, Haas W, Hauer B, Schulze-Wundling K, Buchholz U. The Changing Symptom Profile of COVID-19 During the Pandemic-Results From the German Mandatory Notification System. *Dtsch Arztebl Int*. 2023;120(24):420-1. doi:10.3238/arztebl.m2023.0018
136. Robert Koch Institut. SARS-CoV-2: Virologische Basisdaten sowie Virusvarianten im Zeitraum von 2020 - 2022. Stand: 9/2023.  
[https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges\\_Coronavirus/Virologische\\_Basisdaten.html?nn=2386228](https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Virologische_Basisdaten.html?nn=2386228).
137. Cardoso CC, Rossi Á D, Galliez RM, Faffe DS, Tanuri A, Castiñeiras T. Olfactory Dysfunction in Patients With Mild COVID-19 During Gamma, Delta, and Omicron Waves in Rio de Janeiro, Brazil. *Jama*. 2022;328(6):582-3. doi:10.1001/jama.2022.11006
138. 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
139. Chung M, Bernheim A, Mei X, et al. CT Imaging Features of 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV). *Radiology*. 2020:200230. doi:10.1148/radiol.2020200230
140. Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, et al. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? *Intensive care medicine*. 2020;1-4. doi:10.1007/s00134-020-06033-2
141. Gattinoni L, Coppola S, Cressoni M, Busana M, Rossi S, Chiumello D. COVID-19 Does Not Lead to a "Typical" Acute Respiratory Distress Syndrome. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2020;201(10):1299-300. doi:10.1164/rccm.202003-0817LE
142. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *Jama*. 2020;323(16):1574-81. doi:10.1001/jama.2020.5394
143. 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
144. Edler C, Schröder AS, Aepfelbacher M, et al. Dying with SARS-CoV-2 infection-an autopsy study of the first consecutive 80 cases in Hamburg, Germany. *International journal of legal medicine*. 2020;134(4):1275-84. doi:10.1007/s00414-020-02317-w
145. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *The New England journal of medicine*. 2020. doi:10.1056/NEJMoa2015432
146. Nehls W, Delis S, Haberland B, et al. [Management of Patients with COVID-19 - Recommendations from a Palliative Care Perspective]. *Pneumologie (Stuttgart, Germany)*. 2020;74(10):652-9. doi:10.1055/a-1156-2759
147. Chan L, Chaudhary K, Saha A, et al. AKI in Hospitalized Patients with COVID-19. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2021;32(1):151-60. doi:10.1681/asn.2020050615

148. Gross O, Moerer O, Weber M, Huber TB, Scheithauer S. COVID-19-associated nephritis: early warning for disease severity and complications? *Lancet* (London, England). 2020;395(10236):e87-e8. doi:10.1016/s0140-6736(20)31041-2
149. Cheng Y, Luo R, Wang K, et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney international*. 2020;97(5):829-38. doi:10.1016/j.kint.2020.03.005
150. Silver SA, Beaubien-Souligny W, Shah PS, et al. The Prevalence of Acute Kidney Injury in Patients Hospitalized With COVID-19 Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *Kidney Med*. 2021;3(1):83-98.e1. doi:10.1016/j.xkme.2020.11.008
151. Karagiannidis C, Mostert C, Hentschker C, et al. Case characteristics, resource use, and outcomes of 10 021 patients with COVID-19 admitted to 920 German hospitals: an observational study. *The Lancet. Respiratory medicine*. 2020;8(9):853-62. doi:10.1016/s2213-2600(20)30316-7
152. Braun F, Lütgehetmann M, Pfefferle S, et al. SARS-CoV-2 renal tropism associates with acute kidney injury. *Lancet* (London, England). 2020;396(10251):597-8. doi:10.1016/s0140-6736(20)31759-1
153. Werion A, Belkhir L, Perrot M, et al. SARS-CoV-2 Causes a Specific Dysfunction of the Kidney Proximal Tubule. *Kidney international*. 2020. doi:10.1016/j.kint.2020.07.019
154. Gross O, Moerer O, Rauen T, et al. Validation of a Prospective Urinalysis-Based Prediction Model for ICU Resources and Outcome of COVID-19 Disease: A Multicenter Cohort Study. *J Clin Med*. 2021;10(14). doi:10.3390/jcm10143049
155. Wendt R, Thijs L, Kalbitz S, et al. A urinary peptidomic profile predicts outcome in SARS-CoV-2-infected patients. *EClinicalMedicine*. 2021;36:100883. doi:10.1016/j.eclinm.2021.100883
156. Nadim MK, Forni LG, Mehta RL, et al. COVID-19-associated acute kidney injury: consensus report of the 25th Acute Disease Quality Initiative (ADQI) Workgroup. *Nature reviews. Nephrology*. 2020;16(12):747-64. doi:10.1038/s41581-020-00356-5
157. Zarbock A, Küllmar M, Kindgen-Milles D, et al. Effect of Regional Citrate Anticoagulation vs Systemic Heparin Anticoagulation During Continuous Kidney Replacement Therapy on Dialysis Filter Life Span and Mortality Among Critically Ill Patients With Acute Kidney Injury: A Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2020;324(16):1629-39. doi:10.1001/jama.2020.18618
158. The European Society for Cardiology. ESC Guidance for the Diagnosis and Management of CV Disease during the COVID-19 Pandemic. Last update: 10 June 2020. <https://www.escardio.org/Education/COVID-19-and-Cardiology/ESC-COVID-19-Guidance>
159. Li X, Pan X, Li Y, et al. Cardiac injury associated with severe disease or ICU admission and death in hospitalized patients with COVID-19: a meta-analysis and systematic review. *Critical care* (London, England). 2020;24(1):468. doi:10.1186/s13054-020-03183-z
160. Babapoor-Farrokhran S, Gill D, Walker J, Rasekhi RT, Bozorgnia B, Amanullah A. Myocardial injury and COVID-19: Possible mechanisms. *Life sciences*. 2020;253:117723. doi:10.1016/j.lfs.2020.117723
161. 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
162. Rey JR, Caro-Codón J, Rosillo SO, et al. Heart failure in COVID-19 patients: prevalence, incidence and prognostic implications. *European journal of heart failure*. 2020;22(12):2205-15. doi:10.1002/ejhf.1990
163. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature*. 2020;584(7821):430-6. doi:10.1038/s41586-020-2521-4
164. Singh S, Khan A. Clinical Characteristics and Outcomes of Coronavirus Disease 2019 Among Patients With Preexisting Liver Disease in the United States: A Multicenter Research Network Study. *Gastroenterology*. 2020;159(2):768-71.e3. doi:10.1053/j.gastro.2020.04.064
165. Middleton P, Hsu C, Lythgoe MP. Clinical outcomes in COVID-19 and cirrhosis: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ Open Gastroenterol*. 2021;8(1). doi:10.1136/bmjgast-2021-000739

166. Marjot T, Eberhardt CS, Boettler T, et al. Impact of COVID-19 on the liver and on the care of patients with chronic liver disease, hepatobiliary cancer, and liver transplantation: An updated EASL position paper. *J Hepatol.* 2022;77(4):1161-97. doi:10.1016/j.jhep.2022.07.008
167. Liotta EM, Batra A, Clark JR, et al. Frequent neurologic manifestations and encephalopathy-associated morbidity in Covid-19 patients. *Annals of clinical and translational neurology.* 2020. doi:10.1002/acn3.51210
168. 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.00000000000010979
169. Singh B, Lant S, Cividini S, et al. Prognostic indicators and outcomes of hospitalised COVID-19 patients with neurological disease: An individual patient data meta-analysis. *PLoS One.* 2022;17(6):e0263595. doi:10.1371/journal.pone.0263595
170. Zaaqoq AM, Griffee MJ, Kelly TL, et al. Cerebrovascular Complications of COVID-19 on Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Crit Care Med.* 2023;51(8):1043-53. doi:10.1097/ccm.0000000000005861
171. Desai SV, Law TJ, Needham DM. Long-term complications of critical care. *Critical care medicine.* 2011;39(2):371-9. doi:10.1097/CCM.0b013e3181fd66e5
172. Needham DM, Davidson J, Cohen H, et al. Improving long-term outcomes after discharge from intensive care unit: report from a stakeholders' conference. *Critical care medicine.* 2012;40(2):502-9. doi:10.1097/CCM.0b013e318232da75
173. Filosto M, Cotti Piccinelli S, Gazzina S, et al. Guillain-Barré syndrome and COVID-19: A 1-year observational multicenter study. *Eur J Neurol.* 2022;29(11):3358-67. doi:10.1111/ene.15497
174. Deutsche Gesellschaft für Neurologie. S2k Leitlinie Neurologische Manifestationen bei COVID-19. 02.08.2022. [www.awmf.de](http://www.awmf.de).
175. Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel medicine and infectious disease.* 2020;34:101623. doi:10.1016/j.tmaid.2020.101623
176. Moutchia J, Pokharel P, Kerri A, et al. Clinical laboratory parameters associated with severe or critical novel coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *PloS one.* 2020;15(10):e0239802. doi:10.1371/journal.pone.0239802
177. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *The New England journal of medicine.* 2020. doi:10.1056/NEJMoa2002032
178. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *Jama.* 2020;324(8):782-93. doi:10.1001/jama.2020.12839
179. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA internal medicine.* 2020;180(7):934-43. doi:10.1001/jamainternmed.2020.0994
180. Cheng L, Li H, Li L, et al. Ferritin in the coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *Journal of clinical laboratory analysis.* 2020;34(10):e23618. doi:10.1002/jcla.23618
181. Arturi F, Melegari G, Giansante A, Giuliani E, Bertellini E, Barbieri A. COVID-19 Biomarkers for Critically Ill Patients: A Compendium for the Physician. *Neurol Int.* 2023;15(3):881-95. doi:10.3390/neurolint15030056
182. Antoch G, Urbach H, Mentzel HJ, Reimer P, Weber W, Wujciak D. SARS-CoV-2/COVID-19: Empfehlungen für die Radiologische Versorgung - Eine Stellungnahme der Deutschen Röntgengesellschaft (DRG) und weiterer Fachgesellschaften. *RoFo : Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen und der Nuklearmedizin.* 2020;192(5):418-21. doi:10.1055/a-1149-3625
183. 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

184. Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin. S3 Leitlinie: Sauerstoff in der Akuttherapie beim Erwachsenen. 01.06.2021. <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/020-021>.
185. Ehrmann S, Li J, Ibarra-Estrada M, et al. Awake prone positioning for COVID-19 acute hypoxaemic respiratory failure: a randomised, controlled, multinational, open-label meta-trial. *Lancet Respir Med*. 2021. doi:10.1016/s2213-2600(21)00356-8
186. Rosén J, von Oelreich E, Fors D, et al. Awake prone positioning in patients with hypoxemic respiratory failure due to COVID-19: the PROFLO multicenter randomized clinical trial. *Crit Care*. 2021;25(1):209. doi:10.1186/s13054-021-03602-9
187. Jayakumar D, Ramachandran Dnb P, Rabindrarajan Dnb E, Vijayaraghavan Md BKT, Ramakrishnan Ab N, Venkataraman Ab R. Standard Care Versus Awake Prone Position in Adult Nonintubated Patients With Acute Hypoxemic Respiratory Failure Secondary to COVID-19 Infection-A Multicenter Feasibility Randomized Controlled Trial. *J Intensive Care Med*. 2021;36(8):918-24. doi:10.1177/08850666211014480
188. Javed H, Qayyum F, Aslam Khan MN, et al. Effect Of Eight Hours Per Day Of Intermittent Self Prone Positioning For Seven Days On The Severity Of Covid-19 Pneumonia/ Acute Respiratory Distress Syndrome. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2023;35(1):68-75. doi:10.55519/jamc-01-11069
189. Alhazzani W, Parhar KKS, Weatherald J, et al. Effect of Awake Prone Positioning on Endotracheal Intubation in Patients With COVID-19 and Acute Respiratory Failure: A Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2022;327(21):2104-13. doi:10.1001/jama.2022.7993
190. Nasrallah BZN, Mahmoud MS, ElGendy HMA, Yousri Mahmoud NM, ElGendy MAEA. Patients self-proning with high-flow nasal cannula improves oxygenation in mild ARDS patients: a randomized clinical trial. *Anaesthesia, Pain and Intensive Care*. 2023;27(3):351-5. doi: 10.35975/apic.v27i3.2079.
191. Grieco DL, Menga LS, Cesarano M, et al. Effect of Helmet Noninvasive Ventilation vs High-Flow Nasal Oxygen on Days Free of Respiratory Support in Patients With COVID-19 and Moderate to Severe Hypoxemic Respiratory Failure: The HENIVOT Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2021;325(17):1731-43. doi:10.1001/jama.2021.4682
192. Perkins GD, Ji C, Connolly BA, et al. Effect of Noninvasive Respiratory Strategies on Intubation or Mortality Among Patients With Acute Hypoxemic Respiratory Failure and COVID-19: The RECOVERY-RS Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2022;327(6):546-58. doi:10.1001/jama.2022.0028
193. Nair PR, Haritha D, Behera S, et al. Comparison of High-Flow Nasal Cannula and Noninvasive Ventilation in Acute Hypoxemic Respiratory Failure Due to Severe COVID-19 Pneumonia. *Respir Care*. 2021;66(12):1824-30. doi:10.4187/respcare.09130
194. Grieco DL, Maggiore SM, Roca O, et al. Non-invasive ventilatory support and high-flow nasal oxygen as first-line treatment of acute hypoxemic respiratory failure and ARDS. *Intensive care medicine*. 2021;47(8):851-66. doi:10.1007/s00134-021-06459-2
195. Wang JC, Peng Y, Dai B, et al. Comparison between high-flow nasal cannula and conventional oxygen therapy in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Respir Dis*. 2024;18:17534666231225323. doi:10.1177/17534666231225323
196. Crimi C, Noto A, Madotto F, et al. High-flow nasal oxygen versus conventional oxygen therapy in patients with COVID-19 pneumonia and mild hypoxaemia: a randomised controlled trial. *Thorax*. 2023;78(4):354-61. doi:10.1136/thoraxjnl-2022-218806
197. Ospina-Tascón GA, Calderón-Tapia LE, García AF, et al. Effect of High-Flow Oxygen Therapy vs Conventional Oxygen Therapy on Invasive Mechanical Ventilation and Clinical Recovery in Patients With Severe COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2021;326(21):2161-71. doi:10.1001/jama.2021.20714
198. Bellani G, Laffey JG, Pham T, et al. Noninvasive Ventilation of Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. Insights from the LUNG SAFE Study. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2017;195(1):67-77. doi:10.1164/rccm.201606-1306OC
199. Santus P, Radovanovic D, Sadari L, et al. Severity of respiratory failure at admission and in-hospital mortality in patients with COVID-19: a prospective observational multicentre study. *BMJ open*. 2020;10(10):e043651. doi:10.1136/bmjopen-2020-043651

200. Fan E, Beitler JR, Brochard L, et al. COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome: is a different approach to management warranted? *The Lancet. Respiratory medicine*. 2020;8(8):816-21. doi:10.1016/s2213-2600(20)30304-0
201. Chew SY, Lee YS, Ghimiray D, Tan CK, Chua GS. Characteristics and Outcomes of COVID-19 Patients with Respiratory Failure Admitted to a "Pandemic Ready" Intensive Care Unit - Lessons from Singapore. *Annals of the Academy of Medicine, Singapore*. 2020;49(7):434-48.
202. Vianello A, Arcaro G, Molena B, et al. High-flow nasal cannula oxygen therapy to treat patients with hypoxemic acute respiratory failure consequent to SARS-CoV-2 infection. *Thorax*. 2020;75(11):998-1000. doi:10.1136/thoraxjnl-2020-214993
203. Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie & Intensivmedizin. S3-Leitlinie Invasive Beatmung und Einsatz extrakorporaler Verfahren bei akuter respiratorischer Insuffizienz. <https://www.awmf.org>. 2017( 04.12.2017).
204. Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin. S2k-Leitlinie Nichtinvasive Beatmung als Therapie der akuten respiratorischen Insuffizienz. 12.04.2023. <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/020-004>
205. Grasselli G, Calfee CS, Camporota L, et al. ESICM guidelines on acute respiratory distress syndrome: definition, phenotyping and respiratory support strategies. *Intensive Care Med*. 2023;49(7):727-59. doi:10.1007/s00134-023-07050-7
206. Riera J, Barbeta E, Tormos A, et al. Effects of intubation timing in patients with COVID-19 throughout the four waves of the pandemic: a matched analysis. *Eur Respir J*. 2023;61(3). doi:10.1183/13993003.01426-2022
207. Bime C, Carr GE, Pu J, Kou S, Wang Y, Simons M. Delayed intubation associated with in-hospital mortality in patients with COVID-19 respiratory failure who fail heated and humidified high flow nasal canula. *BMC Anesthesiol*. 2023;23(1):234. doi:10.1186/s12871-023-02198-7
208. Pfeifer M, Ewig S, Voshaar T, et al. Positionspapier zur praktischen Umsetzung der apparativen Differenzialtherapie der akuten respiratorischen Insuffizienz bei COVID-19. Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP). *Pneumologie (Stuttgart, Germany)*. 2020. doi:10.1055/a-1157-9976
209. Greenland JR, Michelow MD, Wang L, London MJ. COVID-19 Infection: Implications for Perioperative and Critical Care Physicians. *Anesthesiology*. 2020;132(6):1346-61. doi:10.1097/aln.0000000000003303
210. Darwiche K, Ross B, Gesierich W, et al. [Recommendations for Performing Bronchoscopy in Times of the COVID-19 Pandemic - Update 12/2020]. *Pneumologie (Stuttgart, Germany)*. 2021;75(3):187-90. doi:10.1055/a-1320-8250
211. Bhaskar ME, Arun S. SARS-CoV-2 Infection Among Community Health Workers in India Before and After Use of Face Shields. *Jama*. 2020;324(13):1348-9. doi:10.1001/jama.2020.15586
212. Cook TM, El-Boghdady K, McGuire B, McNarry AF, Patel A, Higgs A. Consensus guidelines for managing the airway in patients with COVID-19: Guidelines from the Difficult Airway Society, the Association of Anaesthetists the Intensive Care Society, the Faculty of Intensive Care Medicine and the Royal College of Anaesthetists. *Anaesthesia*. 2020;75(6):785-99. doi:10.1111/anae.15054
213. Leal J, Farkas B, Mastikhina L, et al. Risk of transmission of respiratory viruses during aerosol-generating medical procedures (AGMPs) revisited in the COVID-19 pandemic: a systematic review. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2022;11(1):102. doi:10.1186/s13756-022-01133-8
214. Schälte G, Kehl F, Didion N, et al. Besonderheiten des Atemwegsmanagements bei Patienten mit vermuteter oder gesicherter COVID-19 Erkrankung und bei Patienten ohne Infektion während der Corona-Pandemie. Empfehlungen von DGAI und BDA. *Anästhesiologie und Intensivmedizin* 2020(61):132-6.

215. Duarte-Medrano G, Sorbello M, Susunaga-Hope RR, et al. Aerosol boxes for airway management in coronavirus disease patients: a clinical retrospective study in Mexico. *J Anesth Analg Crit Care*. 2022;2(1):32. doi:10.1186/s44158-022-00061-8
216. Sorbello M, Rosenblatt W, Hofmeyr R, Greif R, Urdaneta F. Aerosol boxes and barrier enclosures for airway management in COVID-19 patients: a scoping review and narrative synthesis. *British journal of anaesthesia*. 2020. doi:10.1016/j.bja.2020.08.038
217. De Jong A, Pardo E, Rolle A, Bodin-Lario S, Pouzeratte Y, Jaber S. Airway management for COVID-19: a move towards universal videolaryngoscope? *The Lancet. Respiratory medicine*. 2020;8(6):555. doi:10.1016/s2213-2600(20)30221-6
218. Avery P, McAleer S, Rawlinson D, Gill S, Lockey D. Maintaining Prehospital Intubation Success with COVID-19 Personal Protective Precautions. *Prehosp Disaster Med*. 2022;37(6):783-7. doi:10.1017/s1049023x22001273
219. Garnier M, Julian N, Velly L. Heat moisture exchange/high-efficiency particulate filters and the risk of contamination of the ventilatory circuit and patient environment with SARS-CoV-2: A brief report. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2022;41(3):101065. doi:10.1016/j.accpm.2022.101065
220. Orser BA. Recommendations for Endotracheal Intubation of COVID-19 Patients. *Anesthesia and analgesia*. 2020;130(5):1109-10. doi:10.1213/ane.0000000000004803
221. Lee E, Al Shabeeb RQ, El Shatanofy M, et al. Factors affecting providers' comfort and fear during intubations of patients with COVID-19. *Emerg Med J*. 2023;40(2):96-100. doi:10.1136/emered-2021-212052
222. Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI). S1 Leitlinie Atemwegsmanagement 2023. 21.08.2023. [www.awmf.de](http://www.awmf.de).
223. Foley LJ, Urdaneta F, Berkow L, et al. Difficult Airway Management in Adult Coronavirus Disease 2019 Patients: Statement by the Society of Airway Management. *Anesthesia and analgesia*. 2021;133(4):876-90. doi:10.1213/ane.0000000000005554
224. Peng PWH, Ho PL, Hota SS. Outbreak of a new coronavirus: what anaesthetists should know. *British journal of anaesthesia*. 2020;124(5):497-501. doi:10.1016/j.bja.2020.02.008
225. Chiumello D, Busana M, Coppola S, et al. Physiological and quantitative CT-scan characterization of COVID-19 and typical ARDS: a matched cohort study. *Intensive care medicine*. 2020;1-10. doi:10.1007/s00134-020-06281-2
226. Reddy MP, Subramaniam A, Chua C, et al. Respiratory system mechanics, gas exchange, and outcomes in mechanically ventilated patients with COVID-19-related acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med*. 2022;10(12):1178-88. doi:10.1016/s2213-2600(22)00393-9
227. Supady A, Combes A, Barbaro RP, et al. Respiratory indications for ECMO: focus on COVID-19. *Intensive Care Med*. 2022;48(10):1326-37. doi:10.1007/s00134-022-06815-w
228. Sedierung von Patienten mit COVID-19 in der Intensivmedizin. Addendum zur S3-Leitlinie Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin. AWMF-Registernummer: 001/012. [www.awmf.de](http://www.awmf.de). 03/2021.
229. 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
230. Schönhofer B, Geiseler J, Dellweg D, et al. [Prolonged Weaning - S2k-Guideline Published by the German Respiratory Society]. *Pneumologie (Stuttgart, Germany)*. 2019;73(12):723-814. doi:10.1055/a-1010-8764
231. Griffiths RD, Hall JB. Intensive care unit-acquired weakness. *Critical care medicine*. 2010;38(3):779-87. doi:10.1097/CCM.0b013e3181cc4b53
232. Szafran A, Dahms K, Ansems K, et al. Early versus late tracheostomy in critically ill COVID-19 patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023;11(11):Cd015532. doi:10.1002/14651858.Cd015532
233. Villemure-Poliquin N, Lessard Bonaventure P, Costerousse O, et al. Impact of Early Tracheostomy Versus Late or No Tracheostomy in Nonneurologically Injured Adult Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Med*. 2023;51(2):310-8. doi:10.1097/ccm.0000000000005699

234. Brass P, Hellmich M, Ladra A, Ladra J, Wrzosek A. Percutaneous techniques versus surgical techniques for tracheostomy. The Cochrane database of systematic reviews. 2016;7(7):Cd008045. doi:10.1002/14651858.CD008045.pub2
235. Westhoff M, Geiseler J, Schönhofer B, et al. [Weaning in a Pandemic Situation - A Position Paper]. *Pneumologie*. 2021;75(2):113-21. doi:10.1055/a-1337-9848
236. Sultanian P, Lundgren P, Strömsöe A, et al. Cardiac arrest in COVID-19: characteristics and outcomes of in- and out-of-hospital cardiac arrest. A report from the Swedish Registry for Cardiopulmonary Resuscitation. *European heart journal*. 2021. doi:10.1093/eurheartj/ehaa1067
237. 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
238. 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
239. Empfehlungen des International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR), des Europäischen Rates für Wiederbelebung (ERC) und des Deutschen Rates für Wiederbelebung / German Resuscitation Council (GRC) zur CPR bei Patienten mit COVID-19. <https://www.grc-org.de/ueber-uns/aktuelles>. letzter Zugriff 12.09.2022. 2020.
240. Böttiger BW, Wetsch WA. Pulmonary Embolism Cardiac Arrest: Thrombolysis During Cardiopulmonary Resuscitation and Improved Survival. *Chest*. 2019;156(6):1035-6. doi:10.1016/j.chest.2019.08.1922
241. Huang C, Huang L, Wang Y, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet (London, England)*. 2021;397(10270):220-32. doi:10.1016/s0140-6736(20)32656-8
242. Carfi A, Bernabei R, Landi F. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *Jama*. 2020;324(6):603-5. doi:10.1001/jama.2020.12603
243. Hickie I, Davenport T, Wakefield D, et al. Post-infective and chronic fatigue syndromes precipitated by viral and non-viral pathogens: prospective cohort study. *BMJ (Clinical research ed.)*. 2006;333(7568):575. doi:10.1136/bmj.38933.585764.AE
244. Bahmer T, Borzikowsky C, Lieb W, et al. Severity, predictors and clinical correlates of Post-COVID syndrome (PCS) in Germany: A prospective, multi-centre, population-based cohort study. *EClinicalMedicine*. 2022;51:101549. doi:10.1016/j.eclinm.2022.101549
245. Vasarmidi E, Tsitoura E, Spandidos DA, Tzanakis N, Antoniou KM. Pulmonary fibrosis in the aftermath of the COVID-19 era (Review). *Experimental and therapeutic medicine*. 2020;20(3):2557-60. doi:10.3892/etm.2020.8980
246. 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
247. Gluckman TJ, Bhave NM, Allen LA, et al. 2022 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Cardiovascular Sequelae of COVID-19 in Adults: Myocarditis and Other Myocardial Involvement, Post-Acute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection, and Return to Play: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79(17):1717-56. doi:10.1016/j.jacc.2022.02.003
248. Gloeckl R, Leitl D, Jarosch I, et al. Benefits of pulmonary rehabilitation in COVID-19 – a prospective observational cohort study. *ERJ Open Res*. 2021:00108-2021. doi:10.1183/23120541.00108-2021
249. 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(8):496-504. doi:10.1055/a-1193-9315
250. Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin. S1-Leitlinie Long/Post-COVID. 05.03.2023. [www.awmf.de](http://www.awmf.de).
251. Deutsche Gesellschaft für Neurorehabilitation. S2k-LL COVID-19 und (Früh-)Rehabilitation. 01.12.2023. [www.awmf.de](http://www.awmf.de).

252. Stellungnahme der DGPI, API, DGKJ, DGPK, GPOH, GKJR, GPP und STAKOB zur Klinik, Diagnostik und Therapie von Kindern mit COVID-19 – Update Februar 2022. <https://dgpj.de/klinik-diagnostik-therapie-kinder-mit-covid-feb-2022/>.
253. Janssens U, Burchardi N, Duttge G, et al. Therapiezieländerung und Therapiebegrenzung in der Intensivmedizin. *DIVI*. 2012;3:103-7.
254. Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin. <https://www.dgpalliativmedizin.de/category/178-stellungnahmen-2020.html>. letzter Zugriff 12.09.2022.
255. Münch U, Müller H, Deffner T, et al. [Recommendations for the support of suffering, severely ill, dying or grieving persons in the corona pandemic from a palliative care perspective : Recommendations of the German Society for Palliative Medicine (DGP), the German Interdisciplinary Association for Intensive and Emergency Medicine (DIVI), the Federal Association for Grief Counseling (BVT), the Working Group for Psycho-oncology in the German Cancer Society, the German Association for Social Work in the Healthcare System (DVSG) and the German Association for Systemic Therapy, Counseling and Family Therapy (DGSF)]. *Schmerz*. 2020;34(4):303-13. doi:10.1007/s00482-020-00483-9
256. Alderman B, Webber K, Davies A. An audit of end-of-life symptom control in patients with corona virus disease 2019 (COVID-19) dying in a hospital in the United Kingdom. *Palliat Med*. 2020;34(9):1249-55. doi:10.1177/0269216320947312
257. Lovell N, Maddocks M, Etkind SN, et al. Characteristics, Symptom Management, and Outcomes of 101 Patients With COVID-19 Referred for Hospital Palliative Care. *J Pain Symptom Manage*. 2020;60(1):e77-e81. doi:10.1016/j.jpainsymman.2020.04.015
258. Hetherington L, Johnston B, Kotronoulas G, Finlay F, Keeley P, McKeown A. COVID-19 and Hospital Palliative Care - A service evaluation exploring the symptoms and outcomes of 186 patients and the impact of the pandemic on specialist Hospital Palliative Care. *Palliat Med*. 2020;34(9):1256-62. doi:10.1177/0269216320949786
259. Strang P, Bergström J, Lundström S. Symptom Relief Is Possible in Elderly Dying COVID-19 Patients: A National Register Study. *J Palliat Med*. 2021;24(4):514-9. doi:10.1089/jpm.2020.0249
260. Strang P, Martinsson L, Bergström J, Lundström S. COVID-19: Symptoms in Dying Residents of Nursing Homes and in Those Admitted to Hospitals. *J Palliat Med*. 2021. doi:10.1089/jpm.2020.0688
261. Geiman DE, Raghunand TR, Agarwal N, Bishai WR. Differential gene expression in response to exposure to antimycobacterial agents and other stress conditions among seven *Mycobacterium tuberculosis* whiB-like genes. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50(8):2836-41. doi:10.1128/AAC.00295-06
262. Dutzmann J, Hartog C, Janssens U, et al. Entscheidungen über die Zuteilung intensivmedizinischer Ressourcen im Kontext der COVID-19-Pandemie. <https://www.divi.de/register/aktuelle-informationen>. letzter Zugriff 12.09.2022.

## **14. Methodik (Aktualisierung Januar 2024)**

### **14.1.1 Adressaten**

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

### **14.1.2 Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren**

Die Leitlinie wird regelmäßig im Sinne einer Living-Guideline aktualisiert. Die aktuelle Version ist bis November 2024 gültig.

### **14.1.3 Zusammensetzung der Leitliniengruppe**

Folgende aufgeführte Personen wurden entsprechend der Adressaten durch die Fachgesellschaften und Institutionen weiterhin als Vertreter (in alphabetischer Reihenfolge) benannt:

Peter Berlit (DGN), Bernd W. Böttiger (GRC), Henrik Bracht (DGAI), Christian Brandt (DGHM), Reiner Haase (Patientenvertreter), Florian Hoffmann (DGKJ), Uwe Janssens (DIVI), Christian Karagiannidis (DGIIN), Alexander Kersten (DGK), Stefan Kluge (DGIIN), Marcin Krawczyk (DGVS), Florian Langer (GTH), Jakob J. Malin (DGI), Gernot Marx (DGAI), Oliver J. Müller (DGA), Wiebke Nehls (DGP, Vertretung: Claudia Bausewein), Michael Pfeifer (DGP+DGIM), Klaus F. Rabe (DGP), Gereon Schälte (DGAI), Marcel Schorrlepp (DGIM), Christof Specker (DGRh), Christoph D. Spinner (DGI), Miriam Stegemann (DGI), Julia Weinmann-Menke (DGfN), Tobias Welte (DGP), Michael Westhoff (DGP). Die Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) wurde angefragt, hat aber von einer Mitarbeit abgesehen.

### **14.1.4 Methodische Unterstützung/Evidenzaufarbeitung**

Nora Cryns, Marius Goldkuhle, Caroline Hirsch, Claire Iannizzi, Nina Kreuzberger, Ina Monsef, Nicole Skoetz, Ana-Mihaela Zorger (Institut für Öffentliches Gesundheitswesen, Universität zu Köln); Amon Faske, Stefanie Reis, Stephanie Weibel (Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin und Schmerztherapie, Universitätsklinikum Würzburg).

## **14.2. Ziele der Leitlinie**

Diese Leitlinie verfolgt das Ziel, Empfehlungen zur zugrundeliegenden Pathophysiologie, Diagnostik und therapeutischen Strategien bei Patienten mit COVID-19 zu vermitteln. Die

Leitlinie wendet sich an alle in Praxis oder im Krankenhaus tätigen Ärzte und weitere Berufsgruppen, die Patienten mit COVID-19 betreuen. Zugleich soll sie als Orientierung für Personen und Organisationen dienen, die direkt oder indirekt mit diesem Thema befasst sind.

### **14.3. Leitlinienprozess**

#### **14.3.1. Vorbereitung der Empfehlungen**

Die Erstellung dieser Leitlinie mit der Entwicklungsstufe S3 erfolgte nach den Kriterien der AWMF, um dem Nutzer der Leitlinie evidenzbasierte Kriterien für eine rationale Entscheidungsfindung und gute Praxis an die Hand zu geben. Für folgende relevante Fragestellungen war in der Version vom Januar 2024 eine systematische Recherche erfolgt: Antivirale Therapieansätze in der Frühphasentherapie (Nirmatrelvir/Ritonavir, Remdesivir, Inhalative Steroide) Immunmodulatorische Therapieansätze (Kortikosteroide, Tocilizumab, Baricitinib, Anakinra), Antikoagulation, Wach-Bauchlagerung. Zudem wurden in vitro und in vivo Daten zu monoklonalen Antikörpern gesichtet. Zu den genannten Medikamenten wurden neue Empfehlungen abgestimmt. Empfehlungen zu Molnupiravir, Anakinra, Baricitinib, Rekonvaleszentenplasma, Ivermectin, Vitamin D3, Azithromycin, Colchicin und drei Empfehlungen zur Diagnostik wurden im Konsens gestrichen. Die restlichen Empfehlungen wurden bestätigt.

Die Evidenzaufarbeitung erfolgte durch Kolleg\*innen der AG Evidenzbasierte Medizin, Klinik I für Innere Medizin, Uniklinik Köln unter Nutzung des digitalen Leitlinienwerkzeugs MAGICapp (s. 14.1.3). Die neuen Ergebnisse wurden in der Nutzen-Schaden Abwägung berücksichtigt. Siehe auch unter „Recherchen“.

Diese für das Management von COVID-19 Patienten wichtigen Fragen wurden im Rahmen der Aktualisierung dieser Leitlinie innerhalb der Leitliniengruppe diskutiert, sowie ergänzende Empfehlungen bzw. Statements zu diesen Fragen formuliert. Darüber hinaus enthält die Leitlinie eine Reihe von Hintergrundtexten, die ebenfalls in der Leitliniengruppe diskutiert und aktualisiert bzw. neu erstellt, wurden. Diese dienen dem tieferen Verständnis und dem Umgang mit den Empfehlungen und Statements.

#### *Recherchen*

Zu den oben genannten Fragestellungen erfolgten systematische Recherchen. Einzelheiten wie Datenbanken und Suchstrategien sind dem Evidenzbericht von Januar 2024 zu entnehmen. Darüber hinaus erfolgten durch die Autoren eigene Literatursuchen in der Datenbank Medline (via PubMed), um die Aktualität der weiteren Empfehlungen zu prüfen. Die kritische Würdigung der Studien erfolgte sowohl in dem digitalen Leitlinientool MAGICapp, bei den Entscheidungskriterien zur Empfehlungsformulierung und im Hintergrundtext der entsprechenden Empfehlungen.

### *Priorisierte Endpunkte/Zielgrößen*

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

- 28-d Mortality (up to)
- Need for IMV or death (up to day 28)
- Hospitalisation or death (up to day 28) für ambulante Patienten
- Severe Adverse Events
- Adverse events (any grade, grade 1-2, grade 3-4, if reported)
- Duration of hospitalisation, time to discharge (for subgroup moderate (WHO 4-5))
- Time to symptom resolution (no need for oxygen support; WHO Scale  $\leq 4$ )
- PICO spezifisch weitere 1-2 Endpunkte z.B. Antikoagulantien: Major bleeding, thrombotic events

Diese wurden in den vorbereitenden Gruppen diskutiert und je nach Fragestellung gewichtet. Für die Evidenzbearbeitung wurde die WHO-Progression Scale für COVID-19 verwendet (44).

### *Einschluss von Studien*

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

### *Bewertung der Evidenz*

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

### 14.3.2. Empfehlungsgraduierung/Hintergrundtexte

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

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

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

Als Basis für die Empfehlungsformulierung wurden definierte Entscheidungskriterien benutzt, basierend auf dem GRADE Evidence to Decision Framework (EtD). Die Bewertung erfolgte in der MAGICapp unter Benutzung der GRADE EtD 7 Ansicht mit den Kriterien: Nutzen/Schaden-Abwägung/Sicherheit der Evidenz, Wertevorstellungen und Präferenzen von Patienten, Ressourcen, Equity (Zugangs- und Versorgungsgerechtigkeit), Akzeptanz und Machbarkeit. Die Kriterien wurden in vorbereitenden Sitzungen gemeinsam von den evidenzaufarbeitenden Kolleg\*innen und Vertreter\*innen der Leitliniengruppe bearbeitet. Alle Bewertungen für Kriterien, für die keine systematische recherchierte Evidenz vorlag, erfolgten auf Basis von subjektiven Einschätzungen.

### 14.3.3. Strukturierte Konsensfindung

Die Aktualisierung der wenigen medikamentösen Empfehlungen und die Bestätigung der bisherigen Empfehlungen erfolgte im Delphi-Verfahren. Jede Fachgesellschaft hatte eine Stimme (gesamt 18 Stimmen) mit der Möglichkeit: Ja/Nein/Enthaltung. Die Empfehlungsvorschläge wurden mit der aktualisierten Literatur an alle Stimmberechtigten versandt. Für alle abgestimmten Empfehlungen wurde in der ersten Runde ein starker Konsens (Zustimmung > 95 %) erreicht, es gab keine Änderungsvorschläge. Leitliniengruppenmitglieder mit moderaten Interessenkonflikten stimmten bei gegebenem thematischen Bezug nicht mit ab. Alle Empfehlungen wurden im November 2023 mit starkem Konsens von der Leitliniengruppe bestätigt oder neu abgestimmt. Gemäß den Beschlüssen wurden konkrete und begründete Vorschläge für die Weiterbearbeitung des Textes

zusammengefasst und eine Revision des Manuskripts an die Gruppen in Auftrag gegeben. Nach Überarbeitung wurde das Manuskript erneut an alle Beteiligten versandt. Entsprechend der anschließend entstandenen Rückmeldungen wurde das Manuskript redaktionell durch die Redaktionsgruppe überarbeitet sowie das Gesamtliteraturverzeichnis der Leitlinie erstellt.

#### **14.3.4. Verabschiedung durch die Vorstände der beteiligten**

##### **Fachgesellschaften/Organisationen**

Der von der Leitlinienkonferenz verabschiedete Leitlinientext wurde den Vorständen der federführenden und beteiligten Fachgesellschaften und Institutionen zur Erörterung und Kommentierung bzw. Verabschiedung mit der Situation angemessenem Zeitrahmen übersandt. Die Leitlinie wurde von allen Vorständen der beteiligten Fachgesellschaften/Organisationen positiv beurteilt und freigegeben. Die Leitlinie wurde mit einigen redaktionellen Änderungsvorschlägen, die in die Leitlinie eingearbeitet wurden, freigegeben.

Die Leitlinie wird unterstützt vom Robert Koch-Institut und durch den STAKOB - Ständiger Arbeitskreis der Kompetenz- und Behandlungszentren für Krankheiten durch hochpathogene Erreger.

#### **14.4. Finanzierung und Interessenkonfliktmanagement**

Die Erstellung dieser Leitlinie wurde von den beteiligten Fachgesellschaften ohne Sponsoring durch Dritte finanziert. Die Mitglieder der Arbeitsgruppe waren ausnahmslos ehrenamtlich tätig, es erfolgte keine Einflussnahme von außen. Die vorliegende Aktualisierung wird unter dem Projekt „S3Cov19live – Living Guideline: Empfehlungen zur Therapie von Patienten mit COVID-19“ (Förderkennzeichen: 01VSF2300) durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (Innofonds) für den Zeitraum 01.08.2023 und 31.07.2026 gefördert. Die Erstellung des Evidenzberichts, die Einführung in die MAGICapp und die Kriterien zur Entscheidungsfindung wurden bis 31.12.2021 aus den Mitteln des CEOsys-Projekts im Rahmen des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF) geförderten Nationalen Forschungsnetzwerks der Universitätsmedizin (NaFoUniMedCovid19) unterstützt.

Von allen Mitgliedern der Leitliniengruppe wurden die Interessenerklärungen nach dem aktuellen Formblatt der AWMF (2018) elektronisch erhoben bzw. die Mitglieder wurden aufgefordert, diese vor der Aktualisierung im Januar 2024 zu aktualisieren. Die Interessenskonflikte wurden erneut von Dr. Monika Nothacker (MN) in Absprache mit Prof. Dr. Stefan Kluge (Bewertung MN) bewertet. Als Interessenskonflikte wurden finanzielle Beziehungen zur Industrie mit unmittelbarem Bezug zu Diagnostik oder Therapie von COVID-19 bewertet. Als gering: Vorträge (keine Konsequenz), als moderat (Stimmhaltung beim Thema): Teilnahme an Wissenschaftlichen Beiträgen/Advisory

Boards/Gutachtertätigkeit/Managementverantwortung für klinische Studien. Als hoch (keine Teilnahme an der Diskussion zum Thema): Patente (nicht vorliegend).

#### 14.4.1. Interessenkonflikte (siehe Tabelle im Evidenzbericht)

**Versionsnummer:** 9.1  
**Erstveröffentlichung:** 03/2020  
**Überarbeitung von:** 01/2024  
**Nächste Überprüfung geplant:** 11/2024

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online