

Anaesthesist

<https://doi.org/10.1007/s00101-020-00833-3>

© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2020

S. Kluge^{1,2,3,10,11} · U. Janssens^{1,2,10} · T. Welte^{1,3,10} · S. Weber-Carstens^{2,4,10} · G. Schälte⁴ · B. Salzberger⁵ · P. Gastmeier⁶ · F. Langer⁷ · M. Wepler⁴ · M. Westhoff³ · M. Pfeifer³ · F. Hoffmann^{2,8} · B. W. Böttiger^{2,9} · G. Marx^{2,4,10} · C. Karagiannidis^{1,2,3,10}¹ Deutsche Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin (DGII), Berlin, Deutschland² Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI), Berlin, Deutschland³ Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP), Berlin, Deutschland⁴ Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI), Nürnberg, Deutschland⁵ Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (DGI), München, Deutschland⁶ Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM), Münster, Deutschland⁷ Gesellschaft für Thrombose und Hämostaseforschung (GTH), Köln, Deutschland⁸ Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ), Berlin, Deutschland⁹ Deutscher Rat für Wiederbelebung (German Resuscitation Council; GRC), Ulm, Deutschland¹⁰ ARDS Netzwerk Deutschland, Berlin, Deutschland¹¹ Klinik für Intensivmedizin, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland

Empfehlungen zur intensivmedizinischen Therapie von Patienten mit COVID-19 – 3. Version

S1-Leitlinie

1. Vorbemerkung

Dies ist die zweite Aktualisierung dieser Leitlinie vom 21.07.2020. Die erste Version wurde in der Zeitschrift Medizinische Klinik – Intensivmedizin und Notfallmedizin publiziert [1, 2]. Ergänzt wurden in der dritten Version die im Volltext publizierte RECOVERY-Studie zum Dexamethason, die ausgesprochene Zulassung für Remdesivir, Details zu den Beatmungsfiltern (HME versus HEPA) sowie einzelne Aspekte zu pädiatrischen Patienten.

Diese Empfehlung soll Ärzten auf Intensivstationen, die Patienten mit COVID-19 betreuen, eine Hilfestellung geben. Dabei ist zu beachten, dass es sich bei dem aktuellen COVID-19 Ausbruchsgeschehen um eine sich sehr dynamisch entwickelnde Situation handelt. Umfangreiche Informationen zum Erreger und zum Ausbruchsgeschehen finden sich auf der Homepage des Robert Koch Instituts (www.rki.de). Grundsätzlich empfehlen wir sich in einem multidiszipli-

nären Team im Krankenhaus mit der Thematik zu befassen. Dazu sollten in jedem Fall Intensivmediziner, Pflegekräfte, Infektiologen, und Krankenhaushygieniker gehören.

2. Einleitung

Im Dezember 2019 wurden erstmals in China Erkrankungen mit dem bis dato nicht bekannten Coronavirus SARS-CoV-2 beschrieben. Die Infektion breitete sich schließlich als Pandemie weltweit aus. Das neuartige Coronavirus erhielt den offiziellen Namen „SARS-CoV-2“, klinisches Bild und Erkrankung werden als „COVID-19“ bezeichnet. Eine Infektionsübertragung durch infizierte Personen erfolgt in der Regel über Tröpfcheninfektion, Aerosole und bei engen Kontakten. Daher ist eine konsequente Umsetzung der Basishygiene (einschließlich der Händehygiene) sowie der Personalschutzmaßnahmen essentiell.

Dieser Artikel basiert in Teilen auf dem Artikel Kluge S, Janssens U, Welte T et al. Empfehlungen zur intensivmedizinischen Therapie von Patienten mit COVID-19. Med Klin Intensivmed Notfmed 115, 175–177 (2020). <https://doi.org/10.1007/s00063-020-00674-3>.

Diese Empfehlung wurde in Zusammenarbeit folgender Gesellschaften erstellt: **Federführend:** Deutsche Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin (DGII); Berlin. **Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI)**, Berlin. **Unter Mitwirkung von:** Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP), Berlin; Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI), Nürnberg; Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (DGI), München; Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM), Münster; Gesellschaft für Thrombose und Hämostaseforschung (GTH), Köln; Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ), Berlin; Deutscher Rat für Wiederbelebung (German Resuscitation Council; GRC), Ulm; ARDS Netzwerk Deutschland, Berlin.

AWMF-Register-Nr. 113/001 (Stand 21.07.2020 (Version 3))

3. Diagnostik

3.1. Mikrobiologische Diagnostik

Der Nachweis des SARS-CoV-2 erfolgt aus einem Nasopharynx-Abstrich oder Oropharynx-Abstrich mittels PCR. Bei negativem Testergebnis und dringendem klinischem Verdacht sollte eine zweite Probe getestet werden. Bei Patienten im späteren Verlauf der Erkrankung (Pneumonie, ARDS) kann der Rachenabstrich bereits wieder virenfrei sein, während noch infektiöse Viruslast in den unteren Atemwegen besteht, sodass die Gewinnung von Tracheobronchialsekret hilfreich ist.

Antikörpernachweise dienen aktuell primär infektionsepidemiologischen Fragestellungen. Nach derzeitigem Kenntnisstand zeigt ein serologischer Nachweis von SARS-CoV-2-spezifischen Antikörpern eine Exposition mit SARS-CoV-2 an, lässt derzeit jedoch noch keine eindeutige Aussage zur Infektiosität für andere oder einem Immunstatus des Patienten zu [3].

3.2. Krankheitsbild

Der Altersmedian der Erkrankten in Deutschland liegt bei 49 Jahre [4], bei Intensivpatienten um 63 Jahre [5]. Insgesamt sind Frauen (52%) und Männer (48%) annähernd gleich häufig betroffen, allerdings erkranken Männer etwa 2mal häufiger schwer an COVID-19 – und haben insgesamt ein höheres Sterberisiko [4]. Bei notwendiger stationärer Aufnahme liegen oft Komorbiditäten vor. Die häufigsten sind Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems (insbesondere arterielle Hypertonie), Diabetes mellitus, chronische Lungenerkrankungen und Adipositas [6–8].

Die Erkrankung manifestiert sich meist als Infektion der Atemwege mit den Leitsymptomen Fieber und Husten. Das einzige annähernd pathognomonische Symptom für COVID-19 ist die Anosmie, die bei etwa 10–20% der Patienten auftritt. Bei 81% der Patienten ist der Verlauf mild, bei 14% schwer und 5% der Patienten sind kritisch krank [9]. Zur Aufnahme auf die Intensivstation führt im Regelfall Dyspnoe mit erhöhter

Atemfrequenz (>30/Min); dabei steht eine Hypoxämie im Vordergrund. Oft zeigen sich zu diesem Zeitpunkt in der Bildgebung bereits pulmonale Infiltrate/Konsolidierungen [10].

Eine Aufnahme auf die Intensivstation von COVID-19 Patienten ist sinnvoll, wenn eines der folgenden Kriterien erfüllt ist:

- Hypoxämie $\text{SpO}_2 < 90\%$ (unter 2–4l Sauerstoff/Min bei nicht vorbestehender Therapie) und Dyspnoe
- Atemfrequenz >25–30/Min
- systolischer Blutdruck ≤ 100 mm Hg
- erhöhte Laktatwerte

Mögliche Verlaufsformen sind die Entwicklung eines ARDS sowie, bisher eher seltener, eine bakterielle Co-Infektion mit septischem Schock. Viele der Intensivpatienten benötigen eine invasive Beatmung [5, 11]. Weitere beschriebene Komplikationen sind zudem Rhythmusstörungen, eine myokardiale Schädigung, Lungenembolien sowie das Auftreten eines akuten Nierenversagens oder Multiorganversagens. Die Zeitdauer vom Beginn der Symptome bis zur Aufnahme auf die Intensivstation beträgt ca. 10 Tage [12], die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation liegt im Mittel (Median) bei ca. 9 Tagen [5], bei invasiver Beatmung im Mittel (Median) bei ca. 18 Tagen [7].

3.3. Labor

Laborchemisch zeigt sich häufig (ca. 80%) eine Lymphopenie, bei einem Drittel der Patienten mit Leukopenie. Die meisten Patienten haben einen erhöhten CRP und einen normalen Procalcitoninwert, bei deutlich erhöhten Werten muss an eine bakterielle Superinfektion gedacht werden [13]. Eine Thrombozytopenie, LDH-Wert Erhöhung oder D-Dimer-Wert Erhöhung findet sich bei ca. 40% der Patienten. Nach den bisherigen Erfahrungen deuten erhöhte D-Dimer-Werte, eine persistierende Lymphopenie und hohe LDH-Werte auf eine schlechte Prognose hin [7]. Bei einem kleineren Teil der Patienten finden sich Troponinerhöhungen, die Relevanz ist unklar.

3.4. Bildgebung

Im konventionellen Röntgenbild zeigen sich bei intensivpflichtigen Patienten oft bilaterale Infiltrate. In der CT finden sich bereits sehr früh im Laufe der Erkrankung bilaterale, subpleurale imponierende Milchglasstrübungen und eine Konsolidierung von Lungenabschnitten, Pleuraergüsse und Lymphadenopathie finden sich nur selten [14, 15]. Die Befunde im CT sind dabei nicht spezifisch für COVID-19, sondern können auch bei anderen viralen Pneumonien vorliegen. Aufgrund des Risikos für Mitarbeiter und Patienten sollte eine CT bei Intensivpatienten nur bei therapeutischer Konsequenz (wie z. B. bei v. a. Lungenembolie) durchgeführt werden [16]. Bettseitige Untersuchungen (Ultraschall), insbesondere als Verlaufsuntersuchungen, werden bevorzugt.

4. Unterbringung/ Hygienemaßnahmen

Die Unterbringung erfolgt vorzugsweise einzeln in einem Isolierzimmer, idealerweise mit Schleuse/Vorraum. Im Falle einer ausgeprägten Epidemie/Pandemie sollte eine Kohorten-Isolation angestrebt werden.

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

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

Raumlufttechnische Anlagen mit aktiver Entlüftung sollten nicht abgestellt werden, ggf. sollte eine zusätzliche regelmäßige Fensterlüftung erfolgen, die eine wesentliche protektive Maßnahme zur aerosolbedingten Übertragung darstellt. Dabei sollte eine Luftzirkulation zwischen verschiedenen Räumen vermieden werden.

Zugang zum Patienten erfolgt nur durch Personal, das für die Versorgung

von COVID-19-Patienten geschult ist und von der Versorgung anderer Patienten freigestellt sein sollte. Dabei ist die Zahl der Personen, die das Zimmer betreten auf ein Minimum zu reduzieren. Besuche durch Angehörige sollten auf ein Minimum beschränkt und zeitlich begrenzt sein. Der Personaleinsatz sollte bedarfsgerecht sein. Bei der Betreuung der Patienten ist unbedingt auf eine konsequente Umsetzung der Basishygiene (einschließlich Händehygiene) sowie auf die korrekte Verwendung der persönlichen Schutzausrüstung (PSA) zu achten. Laut Empfehlungen des RKI besteht die persönliche Schutzausrüstung aus Schutzkittel, Einweghandschuhen, dicht anliegender Atemschutzmaske (FFP2 bzw. FFP3, z. B. bei Intubation, Bronchoskopie oder anderen Tätigkeiten, bei denen Aerosole entstehen können) und Schutzbrille. Wichtig ist die korrekte Verwendung der persönlichen Schutzausrüstung, dies beinhaltet das kontrollierte Anlegen (insbesondere Dichtsitz der Maske) und das korrekte Ablegen (mit mehrfachen Händedesinfektionen), die Mitarbeiter sollten diesbezüglich geschult sein.

Konkrete Empfehlungen zu den notwendigen Hygienemaßnahmen (räumliche Unterbringung, Personalschutzmaßnahmen, Desinfektion, Reinigung, Abfallentsorgung, Krankentransport und Besucherregelungen) finden sich auf der Homepage des RKI [17]. Die Festlegung von Maßnahmenbündeln sollte für jede medizinische Einrichtung lageangepasst durch ein Expertengremium erfolgen.

Eine Entisolierung von intensivpflichtigen Patienten nach COVID-19 Erkrankung erscheint bei folgenden Konstellationen möglich:

1. Patient ist intubiert/tracheotomiert
 - Krankheitsbeginn liegt mehr als 14 Tage zurück und
 - 2 × negative SARS-CoV-2-PCR Testung aus zwei zeitgleich durchgeführten Abstrichen: ein Nasopharynx-Abstrich oder Oropharynx-Abstrich und eine Testung aus Tracheobronchialsekret
2. Patient ist extubiert bzw. nicht-invasiv beatmet
 - Krankheitsbeginn liegt mehr als 14 Tage zurück und

- 2 × negative SARS-CoV-2-PCR Testung aus zwei zeitgleich durchgeführten Abstrichen: ein Nasopharynx-Abstrich und ein Oropharynx-Abstrich

5. Maßnahmen bei akuter hypoxämischer respiratorischer Insuffizienz

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

Therapeutisch stehen bei Vorliegen einer Hypoxämie bzw. einer respiratorischen Insuffizienz zunächst die Gabe von Sauerstoff über Nasensonde, Venturi-Maske, und High-Flow-Sauerstofftherapie (HFNC) im Vordergrund (▣ **Abb. 1**; [18]). Bei progredienter Verschlechterung des Gasaustausches und vermehrtem Sauerstoffbedarf ist die Indikation zur CPAP-Therapie oder nichtinvasiven Beatmung (NIV) bzw. invasiven Beatmung zu überprüfen. Ziel ist es eine adäquate Oxygenierung sicherzustellen, empfohlen wird eine $SpO_2 \geq 90\%$ bzw. ein $paO_2 > 55$ mmHg [19, 20].

Die High-Flow-Sauerstofftherapie wird bei akuter hypoxämischer respiratorischer Insuffizienz häufig eingesetzt und kann die Notwendigkeit einer Intubation reduzieren ohne die Sterblichkeit signifikant zu beeinflussen [21]. Der Einsatz der NIV beim mittelschweren und schweren ARDS führt zu einem Therapieversagen in mehr als 50 % der Fälle. Dieses ist bei schwerem ARDS mit Mortalitätsraten von fast 50 % assoziiert [22, 23]. Dabei erweist sich neben der Schwere des aktuellen Krankheitsbildes das Ausmaß der Oxygenierungsstörung als Prädiktor für das NIV-Versagen; als kritische Grenze für eine erhöhte Mortalität wird ein $PaO_2/FiO_2 < 150$ mmHg beschrieben [24]. Auch hohe Tidalvolumen ($> 9,5$ ml/kgKG) in den ersten vier Behandlungsstunden sind prädiktiv für ein NIV-Versagen [25]. Da es bei diesen Patienten zu einer raschen Verschlechterung kommen kann, soll ein kontinuierliches Monitoring unter ständiger Intubationsbereitschaft gewährleistet sein. Daher sollten High-Flow-Sauerstofftherapie und NIV bei

Anaesthesist
<https://doi.org/10.1007/s00101-020-00833-3>
 © Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2020

S. Kluge · U. Janssens · T. Welte · S. Weber-Carstens · G. Schälte · B. Salzberger · P. Gastmeier · F. Langer · M. Wepler · M. Westhoff · M. Pfeifer · F. Hoffmann · B. W. Böttiger · G. Marx · C. Karagiannidis

Empfehlungen zur intensivmedizinischen Therapie von Patienten mit COVID-19 – 3. Version. S1-Leitlinie

Zusammenfassung

Seit Dezember 2019 verbreitet sich das neuartige Coronavirus SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome – Corona Virus-2) rasch im Sinne einer weltweiten Pandemie. Dies stellt Kliniker und Krankenhäuser vor große Herausforderungen und belastet die Gesundheitssysteme vieler Länder in einem nie dagewesenen Ausmaß. Die Mehrheit der Patienten zeigt lediglich milde Symptome der sogenannten Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Dennoch benötigen etwa 5–8 % eine intensivmedizinische Behandlung. Die akute hypoxämische respiratorische Insuffizienz mit Dyspnoe und hoher Atemfrequenz (> 30 /Min) führt in der Regel zur Aufnahme auf die Intensivstation. Oft finden sich dann bereits bilaterale pulmonale Infiltrate/Konsolidierungen oder auch Lungenembolien in der Bildgebung. Im weiteren Verlauf entwickeln viele Patienten ein Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS). Eine klinische Wirksamkeit einer medikamentösen Therapie bei schwerer COVID-Erkrankung (hospitalisierte Patienten) ist bisher für Remdesivir und Dexamethason nachgewiesen. Das Hauptziel der supportiven Therapie ist es eine ausreichende Oxygenierung sicherzustellen. Die invasive Beatmung und wiederholte Bauchlagerung sind dabei wichtige Elemente in der Behandlung von schwer hypoxämischen COVID-19 Patienten. Die strikte Einhaltung der Basishygiene, einschließlich der Händehygiene, sowie das korrekte Tragen von adäquater persönlicher Schutzausrüstung sind im Umgang mit den Patienten unabdingbar. Prozeduren, die zur Aerosolbildung führen könnten, sollten falls nötig, mit äußerster Sorgfalt und Vorbereitung durchgeführt werden.

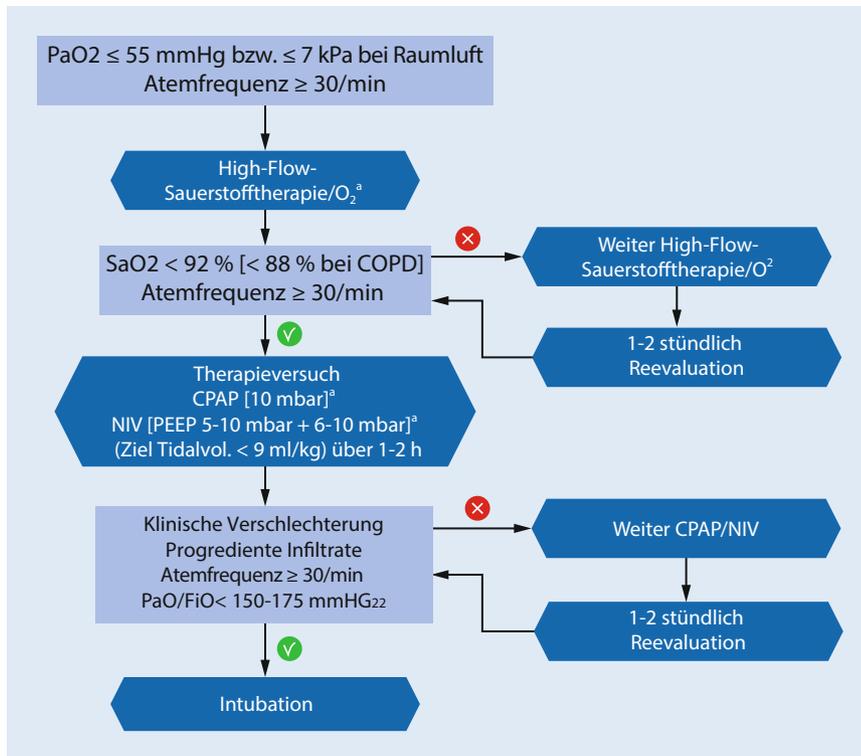


Abb. 1 ▲ Mögliche apparative Therapieeskalation bei akuter respiratorischer Insuffizienz infolge COVID-19 [18] (NIV Nichtinvasive Beatmung, PEEP Positive Endexpiratory Pressure, CPAP Continuous Positive Airway Pressure). ^aAnwendung unter persönlichem Anwenderschutz gemäß RKI-Empfehlung

akuter hypoxämischer Insuffizienz auf der Intensivstation durchgeführt werden. Kommt es unter den durchgeführten Maßnahmen zur weiteren Progression der akuten respiratorischen Insuffizienz, sollten ohne zeitliche Verzögerung die Intubation und eine nachfolgende invasive Beatmung erfolgen. Maßgeblich bei dieser Maßnahme ist ausdrücklich der Patientenwunsch.

5.1.1. Aerosolbildung

Sowohl bei Anwendung der High-Flow-Sauerstofftherapie als auch der NIV besteht – in Abhängigkeit von den applizierten Beatmungsdrücken bzw. zunehmenden Flow-Werten – eine vermehrte Aerosolbildung, die bei COVID-19-Infektion ein potenzielles Risiko für eine Viruskontamination darstellt [26, 27]. Jeder Atemzug erzeugt Aerosole, die abgegebene Menge korreliert dabei mit der Atemzugtiefe [28]. Eine vermehrte Abgabe infektiöser Partikel konnte bisher nur bei Patienten unter NIV mit Leckagesystem und erhöhter Sekretlast nachgewiesen werden [29]. Studien zur Charakteri-

sierung der Expirationswolke unter NIV und NHF zeigen keine vermehrten Luftströme jenseits von einem Meter Abstand zum Gesicht des Patienten [30–32].

Absolut notwendige Voraussetzung für diese Therapieformen bei dieser Patientengruppe ist daher, wie bei allen patientennahen Arbeiten, die korrekte Verwendung der persönlichen Schutzausrüstung beim Personal (insbesondere korrekter Dichtsitz der FFP2-Maske) [16]. Ein adäquater Sitz der nasalen High-Flow-Brille bzw. der NIV-Maske beim Patienten ist wichtig, um die Aerosolbildung zu reduzieren [30]. Bei der High-Flow-Sauerstofftherapie sollten die Patienten einen Mund-Nasenschutz über der Kanüle tragen [33]. In Simulationsmodellen reduziert das die Expirationswolke [34], ob hierdurch die Effektivität der High-Flow-Sauerstofftherapie kompromittiert wird ist bisher nicht untersucht. Bei Durchführung der NIV müssen Leckagen auf ein Minimum reduziert werden. Deshalb sollten bei COVID-19 Nasen-Mund-Masken, Vollgesichtsmasken oder Be-

atmungshelme zum Einsatz kommen. Zudem müssen Leckage-freie Masken (non-vented Masken) Verwendung finden. Die bei COVID-19 eingesetzten Beatmungsgeräte sollten bevorzugt mit Doppelschlauchsystemen betrieben werden, um das Risiko der Umgebungskontamination zu vermeiden. Bei der Verwendung von Einschlauchsystemen muss zwischen dem Interface und der intendierten Leckage (whisper-swivel) bzw. dem Ausatemventil ein virendichter Filter eingesetzt werden [18]. Hierdurch ist tendenziell die Aerosolabgabe verglichen mit der Spontanatmung sogar zu reduzieren [29].

Zusammenfassend erscheinen weder eine frühe Intubation, aus Angst des medizinischen Personals vor einer Infektion mit SARS-CoV-2, noch eine Therapie mit HFNC/NIV bei schwerer Oxygenierungsstörung gerechtfertigt. Die HFNC/NIV bei akuter hypoxämischer respiratorischer Insuffizienz im Rahmen von COVID-19 sollte nur bei klarer Indikation mit entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen durchgeführt werden. Bei Patienten mit einer schwereren Hypoxämie ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 150$ mm Hg) und Atemfrequenzen $>30/\text{min}$ ist vorzugsweise die Intubation und invasive Beatmung anzustreben. Eine kritische Verzögerung der Intubation bei Nichtansprechen einer NIV verschlechtert die Prognose. Eine notfallmäßige Intubation sollte aufgrund des dann erhöhten Übertragungsrisikos unbedingt vermieden werden.

5.2. Prozeduren an den Atemwegen

Prozeduren an den Atemwegen (Intubation, Bronchoskopie, offenes Absaugen, manuelle Beatmung, Tracheotomie) sollten aufgrund der Aerosolbildung zum Schutz des medizinischen Personals nur bei eindeutiger Indikation mit entsprechenden Schutzmaßnahmen (inkl. Schutzkittel, Einweghandschuhen, FFP2/FFP3-Maske und Schutzbrille) durchgeführt werden (Tab. 1). Ergänzt werden kann dies mit einem Schutzvisier [35, 36].

Tab. 1 Maßnahmen zur Minimierung von Aerosolbildung & Exposition (Modifiziert nach [38])

Aerosolbildung	Risikominimierung
Endotracheale Intubation	Notfallintubation vermeiden
	Intubation durch Erfahrenen
	Rapid Sequence Induction
	Maskenbeatmung vermeiden
	Optimale Vorbereitung & Briefing
	Ggf. Videolaryngoskop (Armlänge-Abstand)
	Endotrachealer Tubus mit Führungsstab
	Ggf. Intubation unter transparenter Folie Ggf. Intubation mit „Intubationsbox“
Präoxygenierung	Dicht abschließende Gesichtsmaske
	Bimanuelle Maskenfixation
	Immer FiO ₂ 1,0
	PEEP max +5 cmH ₂ O
	3 min Spontanatmung mit Gesichtsmaske
	Oder 1 min, 8–12 tiefe Atemzüge
	Oder CPAP/ASB 5/15 cmH ₂ O
Fiberoptische Intubation (FOI)	Vermeiden, wenn möglich (Aerosole)
	Ggf. Lokalanästhesie
Absaugung	Geschlossene Systeme
Nichtinvasive Beatmung (NIV)	Nur bei klarer Indikation
	Optimaler Sitz der Maske sicherstellen
High-Flow-Sauerstofftherapie	Nur bei klarer Indikation
	MNS Maske Patient
Bronchoskopie	Nur bei klarer Indikation
Tracheotomie	Durchführung durch Erfahrenen
	Starke Aerosolbildung bei allen Verfahren
	Ggf. postponieren bis negative PCR
Dekonnektion Tubus	HME Filter auf Tubus belassen
	Abklemmen
	Respirator „standby“
Extubation	Absaugen & Blähmanöver während Extubation vermeiden
	Respirator „standby“
	HME Filter auf Tubus belassen
	Ggf. Gesicht zur Extubation mit Folie abdecken (auf freien Atemweg achten)
	Dichtsitzende O ₂ -Maske zur Oxygenierung
	MNS Patient bei adäquater Spontanatmung

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

5.3. Intubation

Endotracheale Intubationen sind bei Patienten mit V.a. bzw. nachgewiesener COVID-19 Infektion Hochrisiko-Interventionen [37]. Diese Interventionen erfordern spezielle, kommunizierte und trainierte Protokolle bezüglich Vorbereitung, Durchführung und Hygiene [38, 39]. So weit wie möglich, soll die Intu-

bation daher geplant und damit elektiv durchgeführt werden. Die Anzahl der im Raum befindlichen Personen ist auf das notwendige medizinische Personal zu begrenzen. Der Einsatz einer transparenten Schutzfolie oder einer „Intubationsbox“ zur Abdeckung des Patienten werden kontrovers diskutiert, können aber eine Möglichkeit zur Reduktion der Aerosol-

exposition des Intubierenden darstellen [40, 41].

Die Intubation sollte – so möglich – durch einen in der endotrachealen Intubation Erfahrenen durchgeführt werden, um die Anzahl der Intubationsversuche und die Instrumentationszeit zu minimieren [42]. 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. Die Verwendung eines Führungsstabes bei der Intubation wird ausdrücklich empfohlen und ist ein Muss bei der Videolaryngoskopie. Auf fiberoptische Wachintubationen sollte aufgrund der damit verbundenen Aerosolexposition nach Möglichkeit verzichtet werden. Dieses Verfahren kommt nur in Betracht, wenn keine andere Möglichkeit (schwieriger Atemweg) besteht. Um eine Aerosolbildung bei Maskenbeatmung zu minimieren, sollte auf diese verzichtet und nach einer Präoxygenierung über eine bi-manuell fixierte, dicht sitzende Gesichtsmaske und bei einem PEEP (Positive Endexpiratory Pressure) von ≤ 5 cmH₂O 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 Konnektion mit dem Respirator) wird ein HME-Filter auf den endotrachealen Tubus aufgesetzt. Prinzipiell sollen bei der Beatmung qualitativ hochwertige Virenfilter mit einer Filtrationseffizienz von mindestens >99,9% eingesetzt werden [43]. Diese Vorgaben erfüllen zahlreiche etablierte Produkte am Markt. Der Einsatz von mechanischen HEPA-Filtern hat theoretisch hinsichtlich der geringeren permeablen Partikelgröße Vorteile. Spezifische Test oder Publikationen zum Einsatz von etablierten Beatmungs-Filterssystemen bei COVID-19 existieren allerdings nicht.

Bei einer erwarteten oder unerwarteten schwierigen Intubation sollte nach

der S1-Leitlinie „Atemwegsmanagement“ vorgegangen werden [44]. Bei unmöglicher Intubation erfolgt als erste Rückfallebene der Einsatz eines supraglottischen Atemwegs (Larynxmaske). Führt diese nicht zur gewünschten Oxygenierung und liegt eine „cannot intubate, cannot oxygenate“ (CICO) Situation vor, wird die unmittelbare Koniotomie empfohlen.

5.4. Extubation

Idealerweise wird der Patient unter Vermeidung von Husten, Pressen und Blähmanövern extubiert. Die Verwendung eines geschlossenen Absaugsystems zur endotrachealen Absaugung unmittelbar vor der Extubation ist möglich. Zur Extubation verbleibt der HME-Filter auf dem Tubus und wird dann gemeinsam mit diesem entsorgt. Idealerweise gelingt nach der Extubation die Oxygenierung über Sauerstoffgesichtsmaske (Reservoir) [42, 43].

5.5. Invasive Beatmung und adjuvante Maßnahmen

Aufgrund fehlender randomisierter Studien zur Beatmungstherapie bei COVID-19, leiten sich die Empfehlungen von den zuletzt publizierten Leitlinien zur invasiven Beatmung bei akuter respiratorischer Insuffizienz ab [19, 45].

Die Lungenmechanik bei der pulmonalen COVID-19 Infektion zeigt in der Frühphase einige Besonderheiten und Unterschiede zum klassischen ARDS. So ist die Lungencompliance zu Beginn der Erkrankung weniger stark eingeschränkt. Die Hypoxämie scheint anfänglich nicht durch fehlendes Recruitment sondern durch ein ausgeprägtes Ventilations-Perfusions Mismatch verursacht zu sein [46, 47], aggraviert durch eine zusätzliche vaskuläre Komplikation mit einer Störung der Mikrozirkulation [48].

Bei COVID-19 und invasiver Beatmung sollte ein geschlossenes Absaugsystem verwendet werden. Bei Patienten mit ARDS wird grundsätzlich die Beatmung mit einem Tidalvolumen von 6 ml/kg Standard-KG und einem endinspiratorischen Atemwegsdruck ≤ 30 cm H₂O empfohlen. Eine starre Empfehlung

für die PEEP Einstellung kann bei derzeit fehlenden Daten gerade in der Frühphase der Erkrankung nicht gegeben werden und sollte nach dem klinischen Befunden und der individuellen Situation des Patienten angepasst werden. Aus pathophysiologischer Sicht sollte der PEEP unter Einhaltung der protektiven Beatmung nicht zu hoch gewählt werden. Bei der Entwicklung eines klassischen ARDS gilt weiterhin die PEEP Anpassung nach der ARDS-Network Tabelle (FiO₂/PEEP-Tabelle) [45]. Bei ARDS und einem PaO₂/FiO₂ <150 mmHg soll konsequent eine Bauchlagerung durchgeführt werden, das Bauchlagerungsintervall beträgt dabei mind. 16h. Im Einzelfall können zur Überbrückung einer schweren Hypoxämie die Applikation von inhalativem NO, eine Muskelrelaxierung oder ein Rekrutierungsmanöver erwogen werden. Bei Patienten mit schwerem ARDS und therapierefraktärer Hypoxämie (PaO₂/FiO₂-Quotient <80 bzw. 60 mmHg) ist der Einsatz der veno-venösen ECMO eine therapeutische Option um den Gasaustausch zu stabilisieren. Allerdings müssen vor ECMO-Anlage alle sonstigen Therapiemaßnahmen ausgeschöpft sein. Kontraindikationen müssen ausgeschlossen und der Patientenwille evaluiert werden.

5.6. Tracheotomie

Im Rahmen einer invasiven Beatmung kann die Tracheotomie das Weaning vom Respirator beschleunigen und somit Intensivkapazitäten schaffen [49–51]. Die Tracheotomie ermöglicht in jedem Fall 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 [52]. Dennoch sollten bei Patienten mit verbesserten Organfunktionen, insbesondere bezogen auf die Lungenfunktion, die Kriterien zur Extubation überprüft und diese gegebenenfalls durchgeführt werden [53]. Jedoch ist gerade bei Covid-19 bedingter Virus Pneumonie die Gefahr eines Extubationsversagens hoch, dann notwendige Maßnahmen zur Vermeidung

einer Re-Intubation gehen mit vermehrter Aerosolbildung einher [37]. Die Entscheidung zur Tracheotomie bleibt trotz Vorliegen einiger Empfehlungen z. B. bei Traumapatienten eine Einzelfallentscheidung [54, 55]. Laut den aktuellen Empfehlungen für den Zeitpunkt der Tracheotomie wird eine Frühtracheotomie bei beatmeten Intensivpatienten aber nicht empfohlen [45]. Zu beachten ist, dass bei COVID-19 die Viruslast mit zunehmender Beatmungsdauer abnimmt. Laryngeale Schäden/Dysfunktionen, eine Ventilator-assoziierte Atrophie der Atemhilfsmuskulatur und die Kommunikationsfähigkeit der Patienten sprechen eher für eine frühere Tracheotomie, das Vorliegen eines Multiorganversagens eher für eine spätere Tracheotomie [50]. Der Patient sollte vor der Tracheotomie respiratorisch so stabil sein, dass er notwendige Apnoephasen für die sichere Durchführung der Tracheotomie toleriert. Mögliche Verfahren sind die perkutane Dilatationstracheotomie, die chirurgisch plastische Tracheotomie oder Hybridverfahren. Für die perkutane Dilatationstracheotomie sprechen eine schnellere und unkomplizierte Durchführung durch das intensivmedizinische Personal selbst ohne Einbindung operativen Personals sowie der Leckage-freie Verschluss der Trachea nach Platzierung der Trachealkanüle. Für ein chirurgisches Verfahren sprechen die kontrollierte Durchführung mit geringerem Risiko der Kontamination durch chirurgische Präparation der Trachea im Vergleich zur Punktion, ein gesicherter Atemweg auch bei akzidenteller Dislokation der Kanüle während Bauchlagerungen, der mögliche Verzicht auf eine Bronchoskopie mit zusätzlicher Aerosolbildung sowie das häufige Vorhandensein von Adipositas bei Covid-19 Patienten als relative Kontraindikation für ein dilatatives Verfahren. Analog zur Intubation sollte die Anzahl des vorhandenen Personals auf das Notwendigste beschränkt werden und erfahrenes Personal den Eingriff durchführen. Risikofaktoren seitens des Patienten sowie seitens des Personals sollten in jedem Fall bedacht werden und die lokalen Gegebenheiten und Expertisen mit in die Entscheidung

zur Tracheotomie und dem jeweiligen Verfahren einfließen.

6. Kreislaufstillstand und kardiopulmonale Reanimation

Chinesische Daten zeigen respiratorische Ursachen als Hauptgrund eines Kreislaufstillstandes bei COVID-19. Der initiale Rhythmus ist dabei meist eine Asystolie [56]. Da wahrscheinlich sowohl Thoraxkompressionen als auch das Atemwegsmanagement Aerosole freisetzen können, ist eine entsprechende persönliche Schutzausrüstung bei kardiopulmonaler Reanimation unabdingbar [57]. Eine Defibrillation generiert wahrscheinlich keine Aerosole. Bei der Feststellung des Kreislaufstillstandes wird empfohlen, nicht auf Atemzüge zu hören und nicht die eigene Wange in die Nähe des Gesichts des Patienten zu bringen. Wenn ein Defibrillator sofort verfügbar ist soll zunächst geprüft werden, ob ein defibrillierbarer Rhythmus vorliegt. In diesem Falle können bis zu drei Schocks in Folge abgegeben werden, bis jemand eine persönliche Schutzausrüstung angelegt hat. Wichtig ist die strikte Beschränkung der Anzahl der Mitarbeiter im Zimmer [57]. Das Atemwegsmanagement soll immer durch die erfahrenste Person und letztlich mittels endotrachealer Intubation erfolgen. Bei der manuellen Beatmung ist die Zwei-Helfer-Methode empfehlenswert: Ein Helfer hält die Maske dicht mit beiden Händen, der andere macht die Thoraxkompressionen und drückt im Intervall den Beatmungsbeutel. Auch bei supraglottischen Atemwegshilfen soll ein Kompressions-Ventilations-Verhältnis von 30:2 angewandt werden. Für manuelle und maschinelle Beatmung sollen Virenfilter eingesetzt werden. Bei längerer kardiopulmonaler Reanimation kann ein mechanisches Thoraxkompressionsgerät zum Einsatz kommen [57]. Bei einem Kreislaufstillstand in Bauchlage sollen nicht intubierte Patienten auf den Rücken gedreht werden. Bei intubierten Patienten ist die kardiopulmonale Reanimation auch in Bauchlage möglich, gedrückt werden muss dann zwischen den Schulterblättern [57]. Sollten der diastolische Druck dabei nicht mehr als

25 mm Hg betragen oder andere Gründe dafür sprechen, den Patienten auf den Rücken zu drehen, soll dies erfolgen. In Bauchlage können Defi-Pads anterior-posterior oder bi-axillär angebracht werden. Patienten mit COVID-19 zeigen eine hohe Inzidenz von tiefen Venenthrombosen und Lungenembolien. Hier ist – wie immer bei kardiopulmonaler Reanimation und Verdacht auf oder nachgewiesener Lungenembolie – der Einsatz eines Thrombolytikums während der kardiopulmonalen Reanimation zu erwägen [58].

7. Thromboseprophylaxe/Antikoagulation

Thromboembolische Ereignisse sind eine häufige Komplikation bei COVID-19 und betreffen vorwiegend das venöse, jedoch auch das arterielle Gefäßsystem [59, 60]. Alle stationär behandelten Patienten sollten daher zur Prophylaxe einer venösen Thromboembolie (VTE) niedermolekulares Heparin (NMH) in einer für den Hochrisikobereich zugelassenen Dosierung erhalten. Alternativ, z. B. bei Heparinunverträglichkeit oder stattgehabter HIT, ist die Gabe von Fondaparinux möglich. Beobachtungsstudien legen jedoch nahe, dass insbesondere bei Intensivpatienten eine standarddosierte NMH-Prophylaxe nicht ausreichend wirksam ist, sodass unter Berücksichtigung von Blutungsrisiko und Nierenfunktion eine intensiviertere Antikoagulation, z. B. mit einer intermediären, halbtherapeutischen NMH-Dosis, erwogen werden sollte. In Abwesenheit einer gesicherten VTE oder ECMO-Therapie kann eine therapeutisch dosierte Antikoagulation aktuell zwar nicht routinemäßig empfohlen werden; diese erscheint aber im Einzelfall vertretbar, wenn z. B. bei rasch ansteigenden D-Dimeren und/oder akuter Verschlechterung des Gasaustausches eine zeitnahe bildgebende Diagnostik nicht zur Verfügung steht. Da die Ausbildung von Mikrothromben in der pulmonalen Endstrombahn als charakteristischer Befund des COVID-19-assoziierten ARDS angesehen werden kann [48], ist die therapeutische Antikoagulation unter individueller Abwägung von Nutzen und Risiko (z. B. pulmo-

nale Hämorrhagien) zudem auch bei beatmeten Intensivpatienten eine mögliche Therapieoption [61]. Bei deutlich eingeschränkter Nierenfunktion (eGFR <30 ml/min) ist eine Antikoagulation mit unfraktioniertem Heparin (UFH) zu bevorzugen. Im Falle einer therapeutischen Antikoagulation sollte bei Nichtansprechen der aPTT das Monitoring über eine Bestimmung der Anti-X-Aktivität für UFH erfolgen. Die Entwicklung einer disseminierten intravasalen Gerinnung (DIC) mit Hyperfibrinolyse oder Verbrauchskoagulopathie ist selten und allenfalls im fortgeschrittenen Krankheitsstadium zu beobachten. Zur Beschreibung der hämostaseologischen Laborveränderungen wurden unter Berücksichtigung der spezifischen Pathophysiologie die Begriffe COVID-19-assoziierte Koagulopathie (CAC) [62] und pulmonale intravaskuläre Koagulopathie (PIC) [63] eingeführt. Bei COVID-19-Patienten mit komplexer Koagulopathie ist ein Monitoring relevanter Laborparameter (Thrombozytenzahl, Quick/INR, Fibrinogen, D-Dimere, Antithrombin) sinnvoll.

8. Therapie

8.1. Antibiotische Therapie und allgemeine Therapieprinzipien

Grundsätzlich sollte bei Beginn der Behandlung auf der Intensivstation und bei einer Verschlechterung des Patienten im Verlauf, die Abnahme von mindestens zwei (sowohl aeroben als auch anaeroben) Blutkultur-Sets erfolgen [64]. Bei Patienten mit Verdacht auf eine Co-Infektion sollte eine kalkulierte antibiotische Therapie frühzeitig initiiert werden. Eine prophylaktische Antibiotika-Gabe bei schon gesicherter Infektion mit SARS-CoV-2 wird nicht empfohlen. Eine Flüssigkeitstherapie sollte, insbesondere bei Fehlen von Schock oder Gewebeminderperfusion, zurückhaltend erfolgen. Bei einer Flüssigkeitsüberladung kommt es zu einer Verschlechterung der Oxygenierung.

8.2. Spezifische medikamentöse Therapie

Die nachfolgenden Beurteilungen sind aufgrund der raschen Generierung neuer Studienergebnisse als vorläufig anzusehen und müssen in kurzem Abstand reevaluiert bzw. korrigiert oder ergänzt werden.

Für die medikamentöse Therapie schwerer Verlaufsformen von COVID-19 (hospitalisierte Patienten) gibt es zwei Ansätze: antiviral und immunmodulatorisch. Im Folgenden sind Therapien aufgeführt, die mindestens in einer publizierten Fallserie bzw. Kohorte untersucht worden sind. Eine Zulassung für die Therapie von COVID-19 ist bisher in Europa nur für Remdesivir erteilt worden.

Antivirale Therapien

Chloroquin/Hydroxychloroquin +/- Azithromycin. Potential für positive Wirkung: In-vitro Wirksamkeit, in vivo bisher keine sichere antivirale Wirkung, klinische Wirksamkeit nicht für hospitalisierte Patienten nachgewiesen (nur eine bisher ohne Peer-Review Verfahren veröffentlichte Studie weist auf einen potentiellen Vorteil einer Behandlung von Chloroquin bei milder bis mäßiger Erkrankungsschwere hin) [65–68].

Potential für schädliche Wirkung: Hydroxychloroquin: Kardiotoxizität, Retinaschädigung (höhere Dosierung, längerer Gebrauch), höhere Mortalität bei kritisch kranken Patienten mit Chloroquin-Diphosphat und Dosierung 2 × 600 mg/d; Azithromycin: Medikamenteninteraktionen, QT-Zeit-Verlängerung, Herzrhythmusstörungen.

Bewertung: Einsatz außerhalb klinischer Studien nicht empfohlen.

Interferon β-1b. Potential für positive Wirkung: In-vitro Wirksamkeit (MERS-CoV), antivirale Wirksamkeit in Kombination mit Lopinavir/Ritonavir vs. Lopinavir/Ritonavir in randomisierter Studie gezeigt. Bisher kein Nachweis klinischer Wirksamkeit [69].

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

Bewertung: Einsatz außerhalb klinischer Studien nicht empfohlen.

Lopinavir/Ritonavir. Potential für positive Wirkung: In-vitro Wirksamkeit. Klinische Wirksamkeit in randomisierter Studie untersucht, kein signifikanter klinischer Vorteil bei kleiner Gruppengröße [70].

Potential für schädliche Wirkung: Interaktion durch Hemmung von CYP 3A4, Einsatz nicht bei schwerer Leberfunktionsstörung, Übelkeit, Diarrhoe.

Bewertung: Einsatz außerhalb klinischer Studien nicht empfohlen.

Remdesivir. Potential für positive Wirkung: In-vitro Wirksamkeit, kein klinischer Vorteil bei mäßig schwerer Erkrankung, klinischer Vorteil für fortgeschrittene COVID-19 Erkrankung in qualitativ hochwertiger randomisierter Studie [71, 72].

Potential für schädliche Wirkung: Hepatotoxizität, Nebenwirkungs-Profil noch nicht gut charakterisiert.

Bewertung: Ein Einsatz bei schwerer COVID-Erkrankung (pulmonale Manifestation, Hospitalisierung) kann erwogen werden.

Immunmodulatorische Therapie

Steroide. Potential für positive Wirkung: Eine Therapie mit Steroiden wurde bislang bei ARDS kontrovers diskutiert. Bei virusinduziertem ARDS (z. B. SARS und Influenza) zeigten sich nachteilige Effekte. In der am 17.07.2020 im *New England Journal of Medicine* publizierten RECOVERY-Studie aus Großbritannien wurden hospitalisierte Patienten mit COVID-19 mit Dexamethason (6 mg einmal täglich für 10 Tage) oder mit Standardtherapie behandelt [73]. Der primäre Endpunkt war die 28-Tage Sterblichkeit. 2104 Patienten erhielten Dexamethason und 4321 Patienten Standardtherapie. Insgesamt starben 482 Patienten, 22,9% in der Dexamethasongruppe und 25,7% in der Standardtherapiegruppe ($p < 0,001$). Der größte Vorteil fand sich bei beatmeten Intensivpatienten mit COVID-19 (Sterblichkeit 29,3% versus 41,4%), auch Patienten mit notwendiger Sauerstofftherapie (mit oder ohne NIV) ohne invasive Beatmung profitier-

ten (Sterblichkeit 23,3% versus 26,2%). Bei Patienten ohne notwendige Sauerstofftherapie zeigte sich dagegen kein Vorteil, es bestand eher eine Tendenz zu nachteiligen Effekten.

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

Empfehlung: Ein Einsatz von Dexamethason (Dosis 6 mg/d einmal täglich für 10 Tage) bei beatmungspflichtigen Patienten mit COVID-19 wird empfohlen.

Tocilizumab. Potential für positive Wirkung: Durch kompetitive Bindung an zellgebundene und lösliche IL-6-Rezeptoren Unterbrechung des IL-6 Signalwegs, Hemmung der Inflammation. In Kohortenstudien wurden Reduktion von Fieber, Abfall von CRP und ein Anstieg der Lymphozytenzahl beobachtet. Klinische Wirksamkeit bisher nicht gezeigt [74, 75].

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

Empfehlung: Einsatz außerhalb klinischer Studien nicht empfohlen.

Anakinra. Potential für positive Wirkung: Durch kompetitive Bindung an den IL-1-Rezeptor wird der Signalweg über IL-1 unterbrochen, Wirkung in Fallserien bei sekundärer Hämophagozytischer Lymphohistiozytose bzw. Makrophagenaktivierungssyndrom. Ein klinischer Vorteil ist bisher nicht nachgewiesen [76].

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

Empfehlung: Einsatz außerhalb klinischer Studien nicht empfohlen.

Andere

Rekonvaleszentenplasma. Potential für positive Wirkung: Analogie zu Studien bei anderen Infektionskrankheiten (z. B. Ebola), klinischer Vorteil bisher nicht nachgewiesen [77, 78].

Potential für schädliche Wirkung: Überempfindlichkeitsreaktionen (bisher selten beschrieben).

Empfehlung: Einsatz außerhalb klinischer Studien nicht empfohlen.

Zusammenfassung

Eine klinische Wirksamkeit einer medikamentösen Therapie bei schwerer COVID-Erkrankung (hospitalisierte Patienten) ist bisher für Remdesivir und Dexamethason nachgewiesen. Eine Zulassung von Remdesivir erfolgte am 03.07.2020 in Europa zur Behandlung von SARS-CoV-2 bedingten Pneumonien mit Sauerstoffbedarf. Ein Benefit für Remdesivir ist am besten ersichtlich bei Patienten die Sauerstoff benötigen, für beatmete Patienten liegen noch keine ausreichenden Daten vor. Demgegenüber zeigt eine Therapie mit Dexamethason einen Überlebensvorteil insbesondere bei beatmungspflichtigen Patienten mit COVID-19.

Andere Substanzen, sowohl mit antiviraler Wirksamkeit wie auch immunmodulatorische Therapien, können derzeit außerhalb klinischer Studien und entsprechend qualifizierter klinischer Einrichtungen nicht zum Einsatz empfohlen werden. Die Universität Liverpool hat eine Aufstellung wahrscheinlicher PK-Interaktionen mit experimentellen Therapien von COVID-19 veröffentlicht [79].

9. Besonderheiten bei pädiatrischen Patienten

Mit weniger als 1 % der Fälle sind Kinder und Jugendliche insgesamt deutlich seltener als Erwachsene von COVID-19 betroffen [11, 80]. Im Vergleich zu Erwachsenen zeigt sich bei Kindern ein deutlich milderer Krankheitsverlauf und schwere Verläufe sind selten. Der Grund hierfür ist unklar. Insgesamt müssen pädiatrische Patienten nur sehr selten auf eine pädiatrische Intensivstation (PICU) aufgenommen werden [81]. Bisher wurde häufig beschrieben, dass schwere Verläufe insbesondere Säuglinge und Kleinkinder betreffen. Knapp 1/3 der auf die PICU aufgenommenen Patienten war <1 Jahr alt. Es sind bisher nur einzelne Todesfälle im Zusammenhang mit COVID-19 im Kindesalter beschrieben. Die für das pädiatrische Kollektiv errechnete Mortalität ist mit 0,0018% extrem niedrig [81], allerdings ist die Datengrundlage für diese Berechnung auch bei Kindern eventuell nicht ausreichend (u. a. wegen asymptomatischer bisher nicht gezählter COVID-19 Fälle). In Deutschland sind

bisher nur 22 Kinder auf PICUs aufgenommen worden und bisher wurde nur 1 Todesfall gemeldet (<https://dgpi.de/covid-19-survey-update-kw29/>).

In einem Review von 2914 pädiatrischen Patienten hatten 47% im Verlauf der Erkrankung Fieber. Die häufigsten sonstigen Symptome sind Husten (48%) und Pharyngitis (29%), in ca. 10% der Fälle auch gastrointestinale Symptome mit Durchfall sowie Übelkeit und Erbrechen [81]. Bisher wurden bei Säuglingen und Kindern nur Einzelfallberichte über die bei Erwachsenen häufig auftretende COVID-19-Pneumonie oder ein akutes Lungenversagen berichtet [82, 83]. Therapeutisch gelten für die Applikation von Sauerstoff, High-Flow-Sauerstofftherapie, nicht-invasiver Beatmung oder endotrachealer Intubation dieselben Überlegungen und Einschränkungen hinsichtlich einer möglichen Ansteckung des Personals wie bei erwachsenen Patienten. Therapieversuche mit den bei Erwachsenen beschriebenen Substanzen zeigten auch für das Kindesalter bisher keine durchschlagenden Therapieeffekte, wobei bisher keine randomisierte Interventionsstudie für Kinder publiziert wurde.

Im Zusammenhang mit COVID-19 wurden bei Kindern in mehreren Fallserien von einem akuten hyperinflammatorischen Syndrom mit Multiorganbeteiligung (Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome – PIMS) berichtet [84–86]. Neben Fieber, Exanthem, Konjunktivitis, Polyserositis, gastrointestinalen Symptomen und Ödemen zeigen diese Patienten häufig einen vasoplegischen Schock. Einige Patienten zeigten zusätzlich auch Kawasaki-Syndrom ähnliche Symptome mit Koronar-Anomalien oder schwerer linksventrikulärer Funktionseinschränkung [86]. In den meisten Fällen wurde neben einer antibiotischen Therapie, in Analogie zum klassischen Kawasaki-Syndrom, eine antiinflammatorische Therapie mit Steroiden (Prednison/Prednisolon/Methyprednisolon 2 mg/kg/d), Hochdosis-Immunglobulinen (2 g/kg) und teilweise mit Acetylsalicylsäure (50 mg/kg) durchgeführt [87]. Bei Therapieresistenz sollte als Rescue-Therapie der Einsatz von Biologika (TNF-alpha-Blocker Infliximab 5 mg/kg

über 2h 1x/Woche i.v. oder Anakinra 2 bis 6 mg/kgKG/d subkutan) diskutiert werden.

Die Schocksymptomatik wurde mit Volumenbolus-Gaben sowie Katecholamintherapie behandelt. Diese hyperinflammatorischen Syndrome waren zumeist innerhalb weniger Tage beherrschbar, es wurden nur Einzelfälle von ECMO-Behandlungen berichtet. Obwohl der Nachweis der direkten Kausalität nicht geführt werden kann, wird ergänzend zu der bisherigen COVID-19 Survey seit Ende Mai die Erfassung dieses Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome (PIMS) in Deutschland durch die Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie durchgeführt (<https://dgpi.de/pims-survey-anleitung/>).

10. Ethik

Die Durchführung der intensivmedizinischen Behandlung von Patienten mit COVID-19 folgt den wesentlichen ethischen Prinzipien wie Autonomie, Fürsorge, Nicht-Schaden, Gerechtigkeit und Menschenwürde. Eine zulässige Behandlungsmaßnahme muss zwei Voraussetzungen erfüllen: 1. Für den Beginn oder die Fortführung besteht nach Einschätzung der behandelnden Ärzte eine medizinische Indikation und 2. die Durchführung entspricht dem Patientenwillen. Erfüllt die jeweils geprüfte Behandlungsmaßnahme beide Voraussetzungen, muss die Behandlung eingeleitet oder fortgeführt werden. Liegt eine der beiden Voraussetzungen nicht vor, ist insoweit eine Therapiezieländerung und Begrenzung der Therapie nicht nur erlaubt, sondern sogar geboten [88].

Die Handlungsempfehlungen zur Therapie von Patienten mit COVID-19 sollten auch die palliativmedizinische Perspektive einbeziehen und diese bei einer Entscheidung gegen eine Intensivtherapie oder nach einer Therapiezieländerung beachten [89].

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 intensivmedizi-

nischer Ressourcen im Kontext der COVID-19 Pandemie erarbeitet [90].

11. 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, differenziert in low-care, high-care und ECMO Versorgung. 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 www.intensivregister.de.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. S. Kluge

Klinik für Intensivmedizin, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Martinistraße 52, 20246 Hamburg, Deutschland
skluge@uke.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. S. Kluge erhielt Forschungsunterstützung der Firmen Ambu, ETView Ltd, Fisher & Paykel, Pfizer und Xenios. Er erhielt Vortragshonorare der Firmen ArjoHuntleigh, Astellas, Astra, Basilea, C.R. Bard, Baxter, Biotest, CSL Behring, Cytosorbents, Fresenius, Gilead, MSD, Orion, Pfizer, Philips, Sedana, Sorin, Xenios, ZOLL. Er erhielt Beraterhonorare von AMOMED, Astellas, Baxter, Bayer, Fresenius, Gilead, MSD, Pfizer und Xenios. T. Welte erhielt Beraterhonorare von MSD, GSK, Boehringer, Immunogenic, Novartis, AstraZeneca und Roche. Er erhielt Vortragshonorare und Reiskostenunterstützung der Firma Gilead und Forschungsunterstützung durch Roche, MSD, Gilead, Immunogenic, Novartis, GSK und CSL Behring (DSMB). S. Weber-Carstens arbeitet in einem wissenschaftlichen Kooperationsprojekt mit der Firma Dräger zusammen. B. Salzberger erhielt Beraterhonorare von den Firmen Falk Foundation, GSK, Roche, Sanofi und Forschungsunterstützung von der Bosch-Stiftung, GSK und Biochryst. F. Langer erhielt Vortragshonorare, Beraterhonorare und Forschungsunterstützung durch die Firmen Aspen, Bayer, Boehringer-Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Chugai, CSL Behring, Daiichi Sankyo, LEO Pharma, Pfizer, Roche, Sanofi, SOBI und Takeda. M. Westhoff erhielt Vortragshonorare der Firmen Actelion, Boehringer, Novartis, Löwenstein und Forschungsunterstützung der Firma Bayer. M. Pfeifer erhielt Vortragshonorare der Firmen Astra-Zeneca, Boehringer, Chiesi, Glaxo-Smith-Kline, Novartis

und Roche. Er erhielt Beraterhonorare der Firmen Boehringer, Chiesi, Novartis und Roche, sowie Reiseunterstützung von Boehringer. B.W. Böttiger erhielt Vortragshonorare der Firmen Forum für medizinische Fortbildung (FomF), ZOLL und C.R. Bard. G. Marx erhielt Beraterhonorare und Forschungsunterstützung durch die Firmen Biotest, B.Braun und Adrenomed, er erhielt Vortragshonorare von B.Braun und Philips. C. Karagiannidis erhielt Beraterhonorare der Firmen Bayer und Xenios. U. Janssens, G. Schälte, P. Gastmeier, M. Wepler und F. Hoffmann geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Literatur

- Kluge S, Janssens U, Welte T, Weber-Carstens S, Marx G, Karagiannidis C (2020) German recommendations for critically ill patients with COVID-19. *Med Klin Intensivmed Notfmed* :1–4. <https://doi.org/10.1007/s00063-020-00689-w>
- Kluge S, Janssens U, Welte T, Weber-Carstens S, Marx G, Karagiannidis C (2020) Recommendations for critically ill patients with COVID-19. *Med Klin Intensivmed Notfmed* 115(3):175–177
- Robert Koch Institut. Hinweise zur Testung von Patienten auf Infektion mit dem neuartigen Coronavirus SARS-CoV-2. https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Vorl_Testung_nCoV.html#doc13490982bodyText4. Zugegriffen: 21. Juli 2020
- Robert Koch Institut. SARS-CoV-2 Steckbrief zur Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19). https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Steckbrief.html#doc13776792bodyText15. Zugegriffen: 21. Juli 2020
- Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A et al (2020) Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA* 323(16):1574–1581
- Guan WJ, Liang WH, Zhao Y, Liang HR, Chen ZS, Li YM et al (2020) Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *Eur Respir J* 55:5
- Cummings MJ, Baldwin MR, Abrams D, Jacobson SD, Meyer BJ, Balough EM et al (2020) Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *Lancet*. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)31189-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)31189-2)
- Docherty AB, Harrison EM, Green CA, Hardwick HE, Pius R, Norman L et al (2020) Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ* 369:m1985
- Wu Z, McGoogan JM (2020) 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*. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>
- Chung M, Bernheim A, Mei X, Zhang N, Huang M, Zeng X et al (2020) CT imaging features of 2019 novel coronavirus (2019-ncov). *Radiology*. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200230>

- Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW et al (2020) Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6775>
- Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H et al (2020) Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(20\)30079-5](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(20)30079-5)
- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX et al (2020) Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. <https://doi.org/10.1101/2020.02.06.20020974>
- Antoch G, Urbach H, Mentzel HJ, Reimer P, Weber W, Wujciak D (2020) SARS-CoV-2/COVID-19: Empfehlungen für die Radiologische Versorgung – Eine Stellungnahme der Deutschen Röntgengesellschaft (DRG), der Deutschen Gesellschaft für Neuroradiologie (DGNR), der Gesellschaft für Pädiatrische Radiologie (GPR), der Deutschen Gesellschaft für Interventionelle Radiologie (DeGIR), des Berufsverbands der Neuroradiologen (BDNR) und des Berufsverbands der Radiologen (BDR). *Rof* 192(5):418–421
- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y et al (2020) Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30183-5)
- Liao X, Wang B, Kang Y (2020) Novel coronavirus infection during the 2019–2020 epidemic: preparing intensive care units—the experience in Sichuan Province, China. *Intensive Care Med* 46(2):357–360
- Robert Koch Institut. Empfehlungen des Robert Koch-Institutes zu Hygienemaßnahmen im Rahmen der Behandlung von Patienten mit einer Infektion durch SARS-CoV-2. https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Hygiene.html. Zugegriffen: 21. Juli 2020
- Pfeifer M, Ewig S, Voshaar T, Randerath W, Bauer T, Geiseler J, et al. Positionspapier zur praktischen Umsetzung der apparativen Differenzialtherapie der akuten respiratorischen Insuffizienz bei COVID-19. Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (2020) DGP. *Pneumologie*. <https://doi.org/10.1055/a-1157-9976>
- Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E et al (2020) Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med* 46(5):854–887
- WHO (2020) Clinical management of COVID-19. <https://www.who.int/publications/i/item/clinical-management-of-covid-19>. Version vom 27. Mai 2020. Zugegriffen: 21. Juli 2020
- Rochwerf B, Granton D, Wang DX, Helviz Y, Einav S, Frat JP et al (2019) High flow nasal cannula compared with conventional oxygen therapy for acute hypoxemic respiratory failure: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 45(5):563–572
- Westhoff M, Schonhofer B, Neumann P, Bickenbach J, Barchfeld T, Becker H et al (2015) Nicht-invasive Beatmung als Therapie der akuten respiratorischen Insuffizienz. S3-Leitlinie herausgegeben von der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. *Pneumologie* 69(12):719–756
- Rochwerf B, Brochard L, Elliott MW, Hess D, Hill NS, Nava S et al (2017) Official ERS/ATS clinical practice guidelines: noninvasive ventilation for

- acute respiratory failure. *Eur Respir J* 50(2). <https://doi.org/10.1183/13993003.02426-2016>
24. Bellani G, Laffey JG, Pham T, Madotto F, Fan E, Brochard L et al (2017) Noninvasive Ventilation of Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. Insights from the LUNG SAFE Study. *Am J Respir Crit Care Med* 195(1):67–77
 25. Carteaux G, Millán-Guilarte T, De Prost N, Razazi K, Abid S, Thille AW et al (2016) Failure of Noninvasive Ventilation for De Novo Acute Hypoxemic Respiratory Failure: Role of Tidal Volume. *Crit Care Med* 44(2):282–290
 26. Cabrini L, Landoni G, Zangrillo A (2020) Minimise nosocomial spread of 2019-nCoV when treating acute respiratory failure. *Lancet* 395(10225):685
 27. Fowler RA, Guest CB, Lapinsky SE, Sibbald WJ, Louie M, Tang P et al (2004) Transmission of severe acute respiratory syndrome during intubation and mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 169(11):1198–1202
 28. Schwarz K, Biller H, Windt H, Koch W, Hohlfeld JM (2015) Characterization of exhaled particles from the human lungs in airway obstruction. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 28(1):52–58
 29. Simonds AK, Hanak A, Chatwin M, Morrell M, Hall A, Parker KH et al (2010) Evaluation of droplet dispersion during non-invasive ventilation, oxygen therapy, nebuliser treatment and chest physiotherapy in clinical practice: implications for management of pandemic influenza and other airborne infections. *Health Technol Assess* 14(46):131–172
 30. Hui DS, Chow BK, Lo T, Tsang OTY, Ko FW, Ng SS et al (2019) Exhaled air dispersion during high-flow nasal cannula therapy versus CPAP via different masks. *Eur Respir J* 53(4). <https://doi.org/10.1183/13993003.02339-2018>
 31. Hui DS, Chow BK, Ng SS, Chu LCY, Hall SD, Gin T et al (2009) Exhaled air dispersion distances during noninvasive ventilation via different Respironics face masks. *Chest* 136(4):998–1005
 32. Hui DS, Hall SD, Chan MT, Chow BK, Tsou JY, Joynt GM et al (2006) Noninvasive positive-pressure ventilation: An experimental model to assess air and particle dispersion. *Chest* 130(3):730–740
 33. Wachs C, Gensemann J, Kluge S (2020) High-Flow-Sauerstofftherapie – Schritt für Schritt. *Dtsch Med Wochenschr* 145(10):693–697
 34. Leonard S, Atwood CW, Jr., Walsh BK, DeBellis RJ, Dungan GC, Strasser W, et al (2020) Preliminary Findings on Control of Dispersion of Aerosols and Droplets During High-Velocity Nasal Insufflation Therapy Using a Simple Surgical Mask: Implications for the High-Flow Nasal Cannula. *Chest*. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.03.043>
 35. Darwiche K, Ross B, Gesierich W, Petermann C, Huebner RH, Grah C et al (2020) Empfehlungen zur Durchführung einer Bronchoskopie in Zeiten der COVID-19-Pandemie. *Pneumologie* 74(5):260–262
 36. Greenland JR, Michelow MD, Wang L, London MJ (2020) COVID-19 Infection: Implications for Perioperative and Critical Care Physicians. *Anesthesiology* 132(6):1346–1361
 37. Cook TM, El-Boghdady K, McGuire B, McNarry AF, Patel A, Higgs A (2020) 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* 75(6):785–799
 38. Schälte GKF, Didion N, Pirlich N, Bickenbach J, Rehm M et al (2020) 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. *Anasth Intensivmed* 61:132–136
 39. Caputo KM, Byrick R, Chapman MG, Orser BJ, Orser BA (2006) Intubation of SARS patients: infection and perspectives of healthcare workers. *Can J Anaesth* 53(2):122–129
 40. Dalli J, Khan MF, Marsh B, Nolan K, Cahill RA (2020) Evaluating intubation boxes for airway management. *Br J Anaesth*. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2020.05.006>
 41. Begley JL, Lavery KE, Nickson CP, Brewster DJ (2020) The aerosol box for intubation in COVID-19. Patients: In-situ Simul Crossover Study *Anaesthesia*. <https://doi.org/10.1111/anae.15115>
 42. Peng PWH, Ho PL, Hota SS (2020) Outbreak of a new coronavirus: what anaesthetists should know. *Br J Anaesth* 124(5):497–501
 43. Orser BA (2020) Recommendations for Endotracheal Intubation of COVID-19 Patients. *Anesth Analg* 130(5):1109–1110
 44. Piepho TCE, Noppens R, Byhahn C, Dörjes V, Zwissler B, Leitlinie TAS (2015) Atemwegsmanagement. <https://www.awmf.org>. Zugriffen: 21. Juli 2020
 45. AWMF (2017) S3-Leitlinie Invasive Beatmung und Einsatz extrakorporaler Verfahren bei akuter respiratorischer Insuffizienz. <https://www.awmf.org>. Zugriffen: 4. Dez. 2017
 46. Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, Busana M, Romitti F, Brazzi L et al (2020) COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? *Intensive Care Med*. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06033-2>
 47. Gattinoni L, Coppola S, Cressoni M, Busana M, Rossi S, Chiumello D (2020) COVID-19 Does Not Lead to a “Typical” Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 201(10):1299–1300
 48. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F et al (2020) Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med*. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2015432>
 49. (2019) S2k-Leitlinie Prolongiertes Weaning. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/020-015.html>. Zugriffen: 21. Juli 2020
 50. McGrath BA, Brenner MJ, Warrillow SJ, Pandian V, Arora A, Cameron TS et al (2020) Tracheostomy in the COVID-19 era: global and multidisciplinary guidance. *Lancet Respir Med*. [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(20\)30230-7](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(20)30230-7)
 51. Hosokawa K, Nishimura M, Egi M, Vincent JL (2015) Timing of tracheotomy in ICU patients: a systematic review of randomized controlled trials. *Crit Care* 19:424
 52. Griffiths RD, Hall JB (2010) Intensive care unit-acquired weakness. *Crit Care Med* 38(3):779–787
 53. Girard TD, Kress JP, Fuchs BD, Thomason JW, Schweickert WD, Pun BT et al (2008) Efficacy and safety of a paired sedation and ventilator weaning protocol for mechanically ventilated patients in intensive care (Awakening and Breathing Controlled trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 371(9607):126–134
 54. Wang R, Pan C, Wang X, Xu F, Jiang S, Li M (2019) The impact of tracheotomy timing in critically ill patients undergoing mechanical ventilation: A meta-analysis of randomized controlled clinical trials with trial sequential analysis. *Heart Lung* 48(1):46–54
 55. Elkbuli A, Narvel RI, Spano PJ 2nd, Polcz V, Casin A, Hai S et al (2019) Early versus Late Tracheostomy: Is There an Outcome Difference? *Am Surg* 85(4):370–375
 56. Shao F, Xu S, Ma X, Xu Z, Lyu J, Ng M et al (2020) In-hospital cardiac arrest outcomes among patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China. *Resuscitation* 151:18–23
 57. Empfehlungen des International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR), des Europäischen Rates für Wiederbelebung (ERC) und des Deutschen Rates für Wiederbelebung/German Resuscitation Council (ERC) zur CPR bei Patienten mit COVID-19. <https://www.grc.org/de/ueber-uns/aktuelles>. Zugriffen: 21. Juli 2020
 58. Böttiger BW, Wetsch WA (2019) Pulmonary Embolism Cardiac Arrest: Thrombolysis During Cardiopulmonary Resuscitation and Improved Survival. *Chest* 156(6):1035–1036
 59. Wichmann D, Sperhake JP, Lutgehetmann M, Steurer S, Edler C, Heinemann A et al (2020) Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19. *Ann Intern Med*. <https://doi.org/10.7326/m20-2003>
 60. Langer F, Kluge S, Klamroth R, Oldenburg J (2020) Coagulopathy in COVID-19 and its implication for safe and efficacious thromboprophylaxis. *Hamostaseologie*. <https://doi.org/10.1055/a-1178-3551>
 61. Paranjpe I, Fuster V, Lala A, Russak A, Glicksberg BS, Levin MA et al (2020) Association of Treatment Dose Anticoagulation with In-Hospital Survival Among Hospitalized Patients with COVID-19. *J Am Coll Cardiol*. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.05.001>
 62. Connors JM, Levy JH (2020) COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood*. <https://doi.org/10.1182/blood.2020006000>
 63. Fogarty H, Townsend L, Ni Cheallaigh C, Bergin C, Martin-Loeches I, Browne P et al (2020) COVID19 coagulopathy in Caucasian patients. *Br J Haematol*. <https://doi.org/10.1111/bjh.16749>
 64. Brunkhorst FM, Weigand MA, Pletz M, Gastmeier P, Lemmen SW, Meier-Hellmann A, et al. S3-Leitlinie Sepsis – Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge – Langfassung. *Med Klin Intensivmed Notfmed*. 2020;115(Suppl 2):37–109.
 65. Borba MGS, Val FFA, Sampaio VS, Alexandre MAA, Melo GC, Brito M et al (2020) Effect of High vs Low Doses of Chloroquine Diphosphate as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection: A Randomized Clinical Trial. *Jama Netw Open* 3(4):e208857
 66. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M et al (2020) Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res* 30(3):269–271
 67. Geleris J, Sun Y, Platt J, Zucker J, Baldwin M, Hripscak G et al (2020) Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2012410>
 68. Chen ZHJ, Zhang Z et al (2020) Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a Randomized Clin Trial *Medrxiv*. <https://doi.org/10.1101/2020.03.22.20040758>
 69. Hung IF, Lung KC, Tso EY, Liu R, Chung TW, Chu MY et al (2020) Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir-ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet*. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)31042-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)31042-4)
 70. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G et al (2020) A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults

- Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med* 382(19):1787–1799
71. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC et al (2020) Remdesivir for the treatment of Covid-19—preliminary report. *N Engl J Med*. <https://doi.org/10.1056/nejmc2022236>
 72. Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y et al (2020) Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 395(10236):1569–1578
 73. Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L et al (2020) Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19—Preliminary Report. *N Engl J Med*. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021436>
 74. Colaneri M, Bogliolo L, Valsecchi P, Sacchi P, Zuccaro V, Brandolino F et al (2020) Tocilizumab for Treatment of Severe COVID-19 Patients: Preliminary Results from SMAteo COvid19 REgistry (SMACORE). *Microorganisms* 8(5). <https://doi.org/10.3390/microorganisms8050695>
 75. Luo P, Liu Y, Qiu L, Liu X, Liu D, Li J (2020) Tocilizumab treatment in COVID-19: A single center experience. *J Med Virol*. <https://doi.org/10.1002/jmv.25801>
 76. Cavalli GDLG, Campochiaro C et al (2020) Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID-19, acute respiratory distress syndrome, and hyperinflammation: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol*. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30127-2](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30127-2)
 77. Valk SJ, Piechotta V, Chai KL, Doree C, Monsef I, Wood EM et al (2020) Convalescent plasma or hyperimmune immunoglobulin for people with COVID-19: a rapid review. *Cochrane Database Syst Rev* 5: Cd13600
 78. Li L, Zhang W, Hu Y, Tong X, Zheng S, Yang J et al (2020) Effect of Convalescent Plasma Therapy on Time to Clinical Improvement in Patients With Severe and Life-threatening COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *Jama*. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.10044>
 79. University of Liverpool. <http://www.covid19-druginteractions.org>. Zugegriffen: 21. Juli 2020
 80. Gudbjartsson DF, Helgason A, Jonsson H, Magnusson OT, Melsted P, Norddahl GL et al (2020) Spread of SARS-CoV-2 in the Icelandic Population. *N Engl J Med* 382(24):2302–2315
 81. Patel NA (2020) Pediatric COVID-19: Systematic review of the literature. *Am J Otolaryngol* 41(5):102573
 82. Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z et al (2020) Epidemiology of COVID-19 Among Children in China. *Pediatrics* 145(6). <https://doi.org/10.1542/peds.2020-0702>
 83. Tagarro A, Epalza C, Santos M, Sanz-Santaefemia FJ, Otheo E, Moraleda C et al (2020) Screening and Severity of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Children in Madrid, Spain. *JAMA Pediatr*. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.1346>
 84. Whittaker E, Bamford A, Kenny J, Kafrou M, Jones CE, Shah P et al (2020) Clinical Characteristics of 58 Children With a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2. *JAMA*. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.10369>
 85. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P (2020) Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet* 395(10237):1607–1608
 86. Ramcharan T, Nolan O, Lai CY, Prabhu N, Krishnamurthy R, Richter AG et al (2020) Paediatric Inflammatory Multisystem Syndrome: Temporally Associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS): Cardiac Features, Management and Short-Term Outcomes at a UK Tertiary Paediatric Hospital. *Pediatr Cardiol*. <https://doi.org/10.1007/s00246-020-02391-2>
 87. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, Martelli L, Ruggeri M, Ciuffreda M et al (2020) An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet* 395(10239):1771–1778
 88. Janssens U, Burchardi N, Duttge G, Erchinger R, Gretenkort P, Mohr M et al (2012) Therapiezieländerung und Therapiebegrenzung in der Intensivmedizin. *DIVI* 3:103–107
 89. Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin (2020) Palliativmedizin 2020. <https://www.dgpalliativmedizin.de/category/178-stellungnahmen-2020.html>. Zugegriffen: 21. Juli 2020
 90. Dutzmann J, Hartog C, Janssens U, Jöbges S, Knochel K, Marckmann M, et al. Entscheidungen über die Zuteilung intensivmedizinischer Ressourcen im Kontext der COVID-19-Pandemie. <https://www.divi.de/register/aktuelle-informationen>. Zugegriffen: 21. Juli 2020