

Hinweise zu Erkennung, Diagnostik und Therapie von Patienten mit COVID-19

Stand: 30.12.2020

Für den STAKOB erarbeitet von:

Torsten Feldt, Wolfgang Guggemos, Katrin Heim, Christoph Lübbert, Agata Mikolajewska,
Michaela Niebank, Frieder Pfäfflin, Katja Rothfuss, Stefan Schmiedel, Miriam S. Stegemann,
August Stich, Isabel Trebesch, Timo Wolf

Unter Mitwirkung von:

Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie e.V. (DGPI)

Deutsche Gesellschaft für Infektiologie e.V. (DGI)

Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP)

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)

Paul-Ehrlich Institut (PEI)

Kontakt:

STAKOB Geschäftsstelle am Robert Koch-Institut

E-Mail: stakob@rki.de

Website: www.stakob.rki.de

Zusammenfassung der letzten Änderungen

Änderung vom 30.12.2020
Anpassung der Informationen zu Antigennachweisen

Änderung vom 23.12.2020
Ergänzung von Informationen zu monoklonalen Antikörpern, Baricitinib, Ivermectin,
Einschränkung der Zulassung von Remdesivir

Änderung vom 26.11.2020
Hinweis auf WHO-Stellungnahme zu Remdesivir

Änderung vom 05.11.2020
Anpassung der Hinweise zum Einsatz von Remdesivir, Anpassung der Hinweise zur
Kortikosteroid-Therapie bei Kindern, Ergänzung von Informationen über Antigen-Tests

Änderung vom 09.10.2020
Anpassung der Kriterien zur klinischen Einteilung, Ergänzungen zur Antikoagulation, zur
Anwendung von Remdesivir und Dexamethason, Ergänzung der Hinweise zu Kindern

Änderung vom 06.08.2020
Anpassung der Informationen über Tocilizumab

Änderung vom 22.07.2020
Aktualisierung der Informationen über Dexamethason, redaktionelle Anpassungen

Änderung vom 16.07.2020
Ergänzung der Informationen über Remdesivir, Grafik zu Remdesivir und Dexamethason

Änderung vom 09.07.2020
Therapiehinweise für Remdesivir und Dexamethason

Änderung vom 04.07.2020
Ergänzung der Informationen über antivirale Therapien (Remdesivir)

Änderung vom 02.07.2020
Ergänzung der Informationen über antivirale Therapien (Lopinavir/r)

Änderung vom 24.06.2020
Anpassung der Informationen über Dexamethason

Änderung vom 18.06.2020
Ergänzung der Informationen über Dexamethason

Änderung vom 10.06.2020
Ergänzung der Informationen über antivirale Therapien (Rekonvaleszenten-Plasma)

Änderung vom 29.05.2020
Aufnahme der Warnhinweise zu Hydroxychloroquin

Änderung vom 19.05.2020
Anwendungshinweise zu Remdesivir

Änderung vom 07.05.2020

Aktualisierung der Symptomliste und redaktionelle Änderungen

Änderung vom 17.04.2020

Einzelne Aktualisierungen und redaktionelle Änderungen

Änderung vom 08.04.2020

Aufnahme von Hinweisen zu thromboembolischen Ereignissen, allgemeinen Hinweisen zu antiviraler Therapie und Erläuterungen zu individuellem Heilversuch, off-label-use, Härtefall-Programm

Vorbemerkung

Die Pandemie durch das neue Beta-Coronavirus SARS-CoV-2 stellt unser gesamtes Gesundheitssystem vor große Herausforderungen. Erst nach und nach wird evidenzbasiertes, medizinisches Wissen zu COVID-19, der Erkrankung, die durch das neuentdeckte Virus verursacht wird, verfügbar. Aufgrund der kontinuierlichen Veränderung der Evidenzgrundlage erfolgt eine regelmäßige Aktualisierung der Inhalte dieses Dokumentes und der ergänzenden Quellen. Dieses Dokument sollte daher auch nur in der aktuellsten Fassung Anwendung finden.

Ziel des Dokuments ist es, Hinweise zum Umgang mit COVID-19-Patienten zu geben und vorhandene weiterführende Dokumente zur besseren Übersicht zu bündeln.

Ansteckung

Infektionsquelle sind infizierte Personen mit oder ohne Symptomatik. Eine Ansteckung ist bereits 1-2 Tage vor Symptombeginn einer infizierten Person möglich. Nach aktueller Datenlage besteht bei leichter bis moderater Erkrankung bei immunkompetenten Menschen eine durchschnittliche Dauer der Infektiosität von ca. 10 Tagen. Bei schweren Verläufen und immunsupprimierten Patienten werden auch deutlich längere Ansteckungszeiträume beobachtet.

Der Hauptübertragungsweg für SARS-CoV-2 ist die respiratorische Aufnahme virushaltiger Flüssigkeitspartikel (Tröpfchen und/oder Aerosole), die beim Atmen, Husten, Sprechen und Niesen entstehen. Blut, Stuhl, Urin und andere Körperflüssigkeiten gelten bei COVID-19-Patienten als nicht infektiös. Eine Übertragung über Schmierinfektionen durch kontaminierte Oberflächen ist nicht sicher auszuschließen (www.rki.de/covid-19-steckbrief).

Im klinischen Alltag müssen alle potenziellen Übertragungswege berücksichtigt werden. Insbesondere Aerosol-produzierende Vorgänge, wie Intubation, Bronchoskopie oder zahnärztliche Prozeduren stellen Tätigkeiten mit erhöhtem Transmissionsrisiko dar. Der konsequenten Umsetzung der Basishygiene und den Personalschutzmaßnahmen kommt daher eine große Bedeutung zu (www.rki.de/covid-19-hygiene, Hinweise zum Umgang mit PSA www.rki.de/covid-19-psa).

Klinische Symptomatik, Krankheitsverlauf und Komplikationen

Klinische Symptomatik:

Die Inkubationszeit beträgt nach bisherigen Erkenntnissen bis zu 14 Tage, im Mittel 5-6 Tage. Die Symptomatik von COVID-19-Patienten ist unspezifisch und ähnelt der vieler anderer respiratorischer Erkrankungen. Milde Symptome wie Kopfschmerzen und eine „verstopfte“ Nase können solitär auftreten. Eine Phase mit leichteren Symptomen kann einer Phase mit „typischeren“ Symptomen, wie Fieber oder Husten, um ein oder zwei Tage vorausgehen. Die Erkrankung kann auch fieberfrei verlaufen (www.rki.de/covid-19-steckbrief).

Beginn der Erkrankung meist mit folgenden Symptomen, einzeln oder in Kombination:

- Häufige Symptome/Manifestationen
 - Husten, produktiv und unproduktiv
 - Fieber
 - Schnupfen
 - Störung des Geruchs- und/oder Geschmackssinns
 - Halsschmerzen

- Pneumonie
- Weitere mögliche Symptome
Atemnot, Kopf- und Gliederschmerzen, Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust, Übelkeit, Bauchschmerzen, Erbrechen, Durchfall, Konjunktivitis, Hautausschlag, Lymphknotenschwellung, Apathie, Somnolenz

Bei ungesicherter SARS-CoV-2-Infektion müssen bei entsprechender Symptomatik andere infektiöse und nicht-infektiöse Differentialdiagnosen berücksichtigt werden.

CAVE: Differentialdiagnosen berücksichtigen

Krankheitsverlauf:

Etwa 81% der Erkrankungen verlaufen mild bis moderat. Im Verlauf der Erkrankung tritt bei etwa 14% der Erkrankten typischerweise ca. 7-10 Tage nach Symptombeginn eine klinische Verschlechterung mit Dyspnoe, und/oder Hypoxämie auf. Dabei ist in vielen Fällen eine „stille Hypoxämie“ zu beobachten, bei der trotz deutlich eingeschränkter Oxygenierung subjektiv keine wesentliche Dyspnoe besteht. Bei ca. 8% der hospitalisierten Patienten besteht die Indikation zur intensivmedizinischen Therapie. Aktuell wird bei etwas mehr als der Hälfte der COVID-19-Patienten auf Intensivstationen in Deutschland (ca. 52%, Stand 23.12.2020, [DIVI-Intensivregister](#)) eine invasive Beatmungstherapie notwendig. Bei schweren Verläufen mit septischem Schock und/oder Multi-Organversagen sollte bei Verdacht auf eine bakterielle Ko-Infektion leitliniengerecht Diagnostik und Therapieeinleitung durchgeführt werden. In Deutschland beträgt der Fall-Verstorbenen-Anteil (case fatality rate, CFR) bei Erkrankten bis etwa 50 Jahren unter 0,1% und steigt mit dem Alter an. 88% der bisherigen Todesfälle waren 70 Jahre und älter, der Altersmedian lag bei 83 Jahren (Lagebericht des RKI vom 23.12.2020, www.rki.de/covid-19-steckbrief).

Klinische Klassifikation der COVID-19 Infektion nach Schweregrad (adaptiert nach WHO Therapeutics and COVID-19: living guideline):

Tabelle 1. Klinische Klassifikation der COVID-19 Infektion (adaptiert nach WHO Therapeutics and COVID-19: living guideline)

Klassifikation	Definition	Symptome
Leichte Erkrankung	Keine Pneumonie	
Moderate Erkrankung	Pneumonie	Keine Symptome einer schweren Pneumonie
Schwere Erkrankung	Schwere Pneumonie	definiert durch Fieber und beidseitige Lungeninfiltrate und entweder Atemfrequenz > 30/min, schwere Luftnot oder SpO ₂ <90-94 % bei Raumluft,
Kritische Erkrankung	ARDS	
Kritische Erkrankung	Hyperinflammation	klinisches Bild einer Sepsis, bzw. eines septischen Schocks mit Multiorganversagen

Das Risiko einer schweren Erkrankung steigt ab 50 bis 60 Jahren mit dem Alter an. Der Altersdurchschnitt der Verstorbenen liegt in Deutschland bei 82 Jahren. Über 85% der Todesfälle waren 70 Jahre und älter. Verschiedene Vorerkrankungen, z.B. Knochenmark- oder organtransplantierte Patienten, Patienten mit Sichelzellanämie oder Thalassämie, Trisomie 21, Adipositas mit BMI >35, kardiovaskuläre Erkrankungen, Diabetes mellitus, chronische Lungen- und Lebererkrankungen, chronische Nierenerkrankungen einschließlich Dialyse-Patienten, und andere Formen der Immunsuppression (z.B. Tumorkranke, HIV-Infizierte, iatrogene Immunsuppression) erhöhen das Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf unabhängig vom Alter.

Prädiktoren für einen schweren Verlauf sind neben dem Alter (>50 Jahre), männlichem Geschlecht, Dyspnoe und Persistenz von Fieber auch eine ausgeprägte Lymphozytopenie und eine Erhöhung von Biomarkern wie CRP, D-Dimer, LDH und Troponin. Das Fieber ist durch Antipyretika häufig kaum zu beeinflussen.

Komplikationen:

Im Verlauf der Erkrankung kann es zu verschiedenen Organmanifestationen und Komplikationen kommen. Gehäuft zu beobachten sind neben der respiratorischen Insuffizienz bei pulmonaler Beteiligung Beeinträchtigungen der Nierenfunktion bis hin zur Dialysepflichtigkeit, Beeinträchtigung der Leberfunktion, Kardiomyopathien, neurologische Symptome und gehäufte thromboembolische Ereignisse. Einige Patienten mit schwerer SARS-CoV-2-Infektion entwickeln ca. 8-15 Tage nach Erkrankungsbeginn eine Verschlechterung im Sinne eines Hyperinflammationssyndroms, in dessen Folge es zu Multiorganversagen kommen kann, das mit einer hohen Mortalität assoziiert ist.

CAVE

Gehäuftes Auftreten thromboembolischer Ereignisse in unterschiedlichen Schweregraden, zu unterschiedlichen Zeitpunkten der Erkrankung und auch bei jungen Patienten ohne Risikofaktoren oder Vorerkrankungen.

Erhöhte D-Dimere bzw. signifikante Anstiege können auf thromboembolische Komplikationen hinweisen und sind mit einer deutlich erhöhten Mortalität assoziiert.

Fallerkennung

Ein Übersichtsschema zur Fallerkennung steht auf der Internetseite des RKI zur Verfügung www.rki.de/covid-19-flussschema.

Patientenversorgung

Die Testung auf eine SARS-CoV-2-Infektion während des normalen Betriebs in Rettungsstellen oder Arztpraxen sollte vermieden werden, sondern nach Möglichkeit räumlich oder zeitlich getrennt erfolgen (www.rki.de/covid-19-patientenversorgung-ambulant).

Eine Patientenversorgung kann, unter Einhaltung der notwendigen strikten Isolationsmaßnahmen und je nach klinischer Ausprägung der Erkrankung, sowohl ambulant als auch stationär erfolgen. Auf der Webseite des RKI sind Hinweise zum ambulanten (www.rki.de/covid-19-ambulant) und stationären (www.rki.de/covid-19-patientenversorgung) Management von Patienten mit COVID-19 zu finden sowie Hinweise zu notwendigen

Schutzmaßnahmen in Abhängigkeit der durchzuführenden Maßnahmen am Patienten (www.rki.de/covid-19-hygiene).

Ambulante Versorgung

Bei ambulanter Versorgung muss die Isolierung infizierter Personen von nicht infizierten Personen gewährleistet sein. Zusätzlich ist eine regelmäßige klinische Verlaufskontrolle unerlässlich, um klinische Prädiktoren für einen schweren Verlauf (z. B. Weiterbestehen oder Zunahme von Fieber oder Dyspnoe) mit notwendiger Hospitalisierung des Patienten zu erkennen. Vor allem Patienten mit Risikofaktoren für einen schweren Verlauf sollten engmaschig kontrolliert und ggf. frühzeitig in eine stationäre Versorgung eingewiesen werden (www.rki.de/covid-19-ambulant).

CAVE bei ambulanter Versorgung:

Kontrolle der klinischen Symptomatik insbesondere nach 7 – 10 Tagen zwingend erforderlich; bei Verschlechterung der klinischen Symptomatik oder ausbleibender Besserung, insbesondere bei Weiterbestehen oder Zunahme von Fieber oder Dyspnoe, weitere Diagnostik und ggf. stationäre Krankenhausaufnahme.

Bei fortbestehender Symptomatik erneute Prüfung infektiöser oder nicht-infektiöser Differentialdiagnosen.

Stationäre Versorgung

Im Rahmen einer stationären Versorgung der Patienten soll eine Kohortierung der Patienten erfolgen. Um nosokomiale Übertragungen zu vermeiden ist eine bereichsweise Kohortierung von SARS-CoV-2-positiven-Patienten getrennt von SARS-CoV-2 -negativen Patienten anzustreben. Ggf. können auch gesamte Krankenhäuser für die Versorgung von COVID-19 Patienten ausgewiesen werden. Krankenhäuser, die auch Nicht-COVID-19-Patienten versorgen, sollen Bereiche vorhalten, in denen Verdachtsfälle getrennt vom regulären Krankenhausbetrieb bis zum Vorliegen einer aussagekräftigen Diagnostik kohortiert und behandelt werden (weitere Informationen unter www.rki.de/covid-19-patientenversorgung).

Diagnostik

Die weitere hier aufgeführte Diagnostik bezieht sich vor allem auf Patienten im stationären Verlauf. Je nach Ausprägung des klinischen Bilds sollten neben der Diagnostik auf SARS-CoV-2-Infektionen ggf. weitere Differentialdiagnosen berücksichtigt werden (z. B. Influenza, andere respiratorische Viren, bakterielle Infektionen).

PCR-Diagnostik:

Der direkte Nachweis von SARS-CoV-2 kann aus einem tiefen Oro-/Nasopharyngeal-Abstrich, Sputum (ggf. induziert bei entsprechender Schulung und Einhaltung der Schutzmassnahmen) mittels PCR erfolgen. Bei Verdacht auf das Vorliegen einer SARS-CoV-2-Infektion sollten je nach klinischer Situation möglichst Proben parallel aus den oberen und den tiefen Atemwegen entnommen werden. Die korrekte Durchführung der Abstriche ist für die Qualität des Ergebnisses essentiell.

Bei negativem Testergebnis und dringendem klinischem Verdacht sollte eine zweite Probe untersucht werden. Bei Patienten im späteren Verlauf der Erkrankung (Pneumonie, ARDS) kann

der Abstrich aus den oberen Atemwegen in der spezifischen PCR-Untersuchung bereits wieder SARS-CoV-2 negativ sein, während in den unteren Atemwegen noch virale RNA nachweisbar ist. Um in diesen Fällen eine zusätzliche Gefährdung des Patienten durch eine Bronchoskopie zur Gewinnung von Tracheobronchialsekret nur zu diagnostischen Zwecken zu vermeiden, kann ggf. auch (durch Inhalation mit 3%-NaCl-Lösung) eine Sputum-Produktion induziert werden. Die Gewinnung von induziertem Sputum geht mit einer Aerosolbildung einher und sollte nur unter besonderen Vorsichtsmaßnahmen erfolgen. Sollte die Gewinnung von respiratorischen Materialien mehrfach nicht möglich sein, kann in einigen Fällen auch eine Stuhlprobe zur PCR-Untersuchung diagnostisch hilfreich sein. Negative Testergebnisse bedeuten bei starkem klinischem Verdacht keinen sicheren Ausschluss der Diagnose.

Antigennachweise:

Zunehmend werden SARS-CoV-2-Antigen-Schnelltests angeboten. Antigen (AG)-Tests basieren auf dem Nachweis von viralem Protein in respiratorischen Materialien. AG-Tests können bei Erfüllung definierter Anforderungen eine sinnvolle Ergänzung von PCR-Tests darstellen, wenn in der frühen Phase der Infektion schnell (vor Ort, POCT) eine erste (Vor-) Entscheidung über das mögliche Vorliegen einer übertragungsrelevanten Infektion gefällt werden soll. Um die Testkapazitäten zur Diagnostik auf SARS-CoV-2-Infektion effizient einsetzen zu können, ist die Verwendung der AG-Tests auch in der [Nationalen Teststrategie](#) vorgesehen.

Unabhängige Validierungen der Leistungsparameter von AG-Tests erfolgen derzeit an mehreren Zentren, deren Ergebnisse auch öffentlich zugänglich sind (siehe [Foundation for Innovative Diagnostics](#) (FINDDx). Weitere ausführliche Informationen finden sich unter www.rki.de/covid-19-diagnostik. Eine Auflistung der SARS-CoV-2-AG-Schnelltests, die die Mindestkriterien von AG-Tests erfüllen, ist auf der Internet-Seite des BfArM zu finden (<https://antigentest.bfarm.de/ords/antigen/r/antigentests-auf-sars-cov-2/liste-der-antigentests>).

Serologische Diagnostik:

Die serologischen Testmöglichkeiten spielen in der Diagnosestellung einer akuten Infektion keine Rolle, können aber im späteren Verlauf der Erkrankung als zusätzliche Information nützlich sein. Sie sollten weiter in Studien bzgl. ihrer Aussagekraft, z.B. auch für epidemiologische Fragestellungen, untersucht werden. Auch für die Frage nach einer bestehenden Immunität (ohne zuvor gesichert durchgemachter Erkrankung) sind diese Tests bisher nicht zuverlässig genug.

Häufige Labor-Befunde:

Häufig treten eine Leukozytopenie mit Lymphozytopenie, Thrombozytopenie, sowie CRP-, Transaminasen- und LDH-Wert-Erhöhungen auf. Seltener und dann meistens gering ausgeprägt ist eine Procalcitonin-Erhöhung zu beobachten, die ggf. hinweisgebend für eine bakterielle Infektion sein kann. Troponin-Erhöhungen sind wahrscheinlich häufig Ausdruck einer COVID-19-assoziierten Kardiomyopathie, seltener eines Myokardinfarktes und mit einer schlechteren Prognose assoziiert. Anhaltende oder zunehmende Erhöhungen der D-Dimere können ein Hinweis auf relevante thromboembolische Ereignisse sein.

Probenmaterial:

1. Zur Diagnostik auf SARS-CoV-2 (www.rki.de/covid-19-diagnostik):
 - Nachweis des Erregers mittels PCR, ggf. mittels AG-Test, aus tiefem Oro-/Nasopharyngeal-Abstrich, (ggf. induziertes) Sputum und/oder Tracheobronchialsekret, ggf. bei negativem Ergebnis und persistierendem Verdacht wiederholen (s.o.), ggf.

- zusätzlich noch Stuhldiagnostik
CAVE: Aerosolgenerierung
- Video zur korrekten Abstrichentnahme siehe auch unter :“[How to Obtain a Nasopharyngeal Swab Specimen](#)“ (N Engl J Med 2020; 382:e76, DOI: 10.1056/NEJMvcm2010260)
 - Serologische Testverfahren sind frühestens nach 7-10 d sinnvoll
2. Zur differentialdiagnostischen bakteriologischen Untersuchung:
- Abnahme von mehreren Blutkulturen (jeweils aerob + anaerob) auf E+R
 - Sputum, BAL, Tracheobronchialsekret auf E+R
 - Urin-Diagnostik auf Pneumokokken, Legionellen
3. Weitere Diagnostik:
- Regelmäßige Blutabnahme mit Differential-Blutbild, klinischer Chemie je nach Verlaufsform der Erkrankung mit Kontrolle von CRP, LDH, Nieren- und Leberfunktionsparametern, Elektrolyten, und, je nach Verlaufsform der Erkrankung, Procalcitonin, Troponin, D-Dimer, IL-6

Bildgebung:

Im konventionellen Röntgenbild des Thorax werden bei 50-60% der Untersuchten Veränderungen sichtbar. In der CT- Untersuchung der Lunge werden in ca. 85% der Fälle Veränderungen gefunden im Sinne von milchglasartigen Infiltraten, bilateralen oder seltener unilateralen und häufig peripher lokalisierten Verdichtungen und/oder interstitieller Zeichnungsvermehrung.

Therapie

Die Therapie richtet sich nach der Schwere der Erkrankung, wobei supportiven Maßnahmen bei jedem Verlauf eine hohe Bedeutung zukommt. Bei Zunahme der Dyspnoe, vermehrter Hypoxämie und Persistenz von Fieber sollte die mögliche Entwicklung eines schweren Verlaufs in Betracht gezogen werden. Patienten mit schwerem und kritischem Verlauf sollten frühzeitig einer intensivmedizinischen Überwachung und Versorgung zugeführt werden.

Zusätzlich beachtet werden sollten klinische Hinweise auf mögliche thromboembolische Ereignisse (z. B. TVT, LAE) um ggf. eine frühzeitige Diagnostik und Therapie einzuleiten.

Allgemeine Maßnahmen bei stationärer Behandlung:

- Restriktive Flüssigkeitstherapie (da diese die Oxygenierung verschlechtern kann), Ernährungsoptimierung
 - Engmaschige Überwachung der Vital-Parameter um schwere Verläufe frühzeitig zu erkennen
 - Konsequente Einleitung einer Thromboseprophylaxe, ggf. therapeutische Antikoagulation unter Berücksichtigung des möglichen Blutungsrisikos
 - Berücksichtigung von Komorbiditäten
 - Sauerstoffgabe nach Bedarf (nasal, über Maske, ggf. nasale „High-Flow“-Sauerstofftherapie), Ziel SpO₂ ≥ 90% bei nicht-schwangeren Erwachsenen, ≥ 92 – 95 % bei Schwangeren
- (<https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-covid-19>)
CAVE: Mögliche Aerosolbildung bei hohem Sauerstofffluss
- Regelmäßige Kontrolle der Entzündungsparameter (CRP, IL-6), Nierenfunktion, Leberwerte, Gerinnung (inkl. D-Dimer)

- Bildgebung je nach klinischem Verlauf
- Koinfektionen/ Sekundärinfektionen berücksichtigen
- Ggf. Abnahme von mehreren Blutkultur-Sets
- Respiratorische Materialien je nach klinischem Verlauf (E+R, SARS-CoV-2-PCR, respiratorische Viren, HSV)

Bei der Behandlung von Patienten mit schweren und kritischen Verlaufsformen müssen folgende Punkte regelmäßig reevaluiert werden:

- Frühzeitige Gabe von Sauerstoff, sofern möglich bereits Bauchlagerung bei wachen Patienten („awake proning“), ggf. nasale „High-Flow“-Sauerstofftherapie, nicht-invasive oder invasive Beatmung
- Bei Bedarf ECMO, frühzeitige Kontaktaufnahme mit regionalem ECMO-Zentrum zur Beratung bei schwierigen Beatmungssituationen
- Mögliche Komplikationen frühzeitig erkennen und behandeln, insbesondere auch Hinweise für Thromboembolien
- Prävention von Sekundärinfektionen
- Sepsis-Therapie nach aktueller deutscher [Sepsis-Leitlinie](#)

Ergänzende Leitlinien und Therapieempfehlungen:

- [S2k-Leitlinie – „Empfehlungen zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19“](#), Deutsche Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin (DGIIN), Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI), Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP), AWMF-Register-Nr. 113/001
- Hinweise zur praktischen Umsetzung der apparativen Differenzialtherapie der akuten respiratorischen Insuffizienz bei COVID-19, aktuelles Positionspapier der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin ([DGP](#))
- Eine Zusammenstellung der Leitlinien weiterer Fachgesellschaften ist auf den Seiten der AWMF zu finden: <https://www.awmf.org/die-awmf/awmf-aktuell/aktuelle-leitlinien-und-informationen-zu-covid-19/covid-19-leitlinien.html>
- Hinweise zum klinischen Management von Patienten mit COVID-19, WHO: <https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-covid-19>
- Stellungnahme der DGPI, GPP, API, GKJR, DGPK und STAKOB zur klinischen Präsentation und zur medikamentösen Behandlung von Kindern mit COVID-19 – Update November 2020 (<https://dgpi.de/stellungnahme-medikamentoesen-behandlung-kindern-covid-19/>)

Medikamentöse Therapien bei stationärer Behandlung:

Antikoagulation:

Zur Prävention wie auch Therapie von thromboembolischen Ereignissen ist die Datenlage zum Management der Hyperkoagulabilität aktuell noch nicht einheitlich. In einer retrospektiven Analyse konnte eine verminderte Mortalität sowohl für prophylaktische als auch für therapeutische Antikoagulation gezeigt werden (Anticoagulation, Mortality, Bleeding and Pathology Among Patients Hospitalized with COVID-19: A Single Health System Study, DOI <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.08.041>).

Aus Sicht der Autoren ist daher die Einleitung mindestens einer prophylaktischen Antikoagulation bei stationärer Aufnahme indiziert. Bei kritisch kranken Patienten scheint eine intensiviertere Antikoagulation sinnvoll. Diese könnte (sofern keine Thromboembolie oder ECMO-Therapie vorliegt und somit ohnehin eine therapeutische Antikoagulation indiziert ist) in Abhängigkeit vom

Schweregrad der Erkrankung und ggf. der Erhöhung der D-Dimere aus einer halbtherapeutischen NMH-Dosis oder einer therapeutischen Antikoagulation bestehen.

Antivirale Therapie mit Remdesivir:

Am 03. Juli 2020 erteilte die Europäische Kommission die bedingte Zulassung für Remdesivir (Veklury®). Diese Zulassung in der EU beruht im Wesentlichen auf einer Studie mit etwa 1000 Patienten, in der für hospitalisierte Patienten mit zusätzlichem Sauerstoffbedarf für Remdesivir eine Verkürzung der Zeit bis zur Besserung der Symptome gezeigt wurde.

Weitere Informationen finden sich auf der Seite der EMA:

www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/veklury

Eine bedingte Zulassung ist möglich für Arzneimittel, die:

- zur Behandlung, Vorbeugung oder ärztlichen Diagnose von zu schwerer Invalidität führenden oder lebensbedrohenden Krankheiten bestimmt sind
- in Krisensituationen gegen eine Bedrohung der öffentlichen Gesundheit eingesetzt werden sollen
- zur Behandlung von seltenen Leiden eingesetzt werden

Die bedingte Zulassung ist an Auflagen geknüpft. Der Zulassungsinhaber muss beispielsweise bestimmte Studien einleiten oder abschließen, um nachzuweisen, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis positiv ist, und um offene Fragen zu Qualität, Unbedenklichkeit und Wirksamkeit des Arzneimittels zu beantworten (weitere Informationen finden sich auf der Seite des BfArM über [„bedingte Zulassung“](#)).

Die WHO hat sich am 20.11.2020 mit einer schwachen, bzw. bedingten Empfehlung in ihrer Leitlinie ([Therapeutics and COVID-19: living guideline](#)) gegen die Anwendung von Remdesivir ausgesprochen, unabhängig vom klinischen Stadium der COVID-19 Erkrankung. Diese Empfehlung beruht maßgeblich auf den Ergebnissen der SOLIDARITY-Studie und einer Meta-Analyse der Daten aus allen kontrollierten Studien. Die Ergebnisse konnten keinen positiven Effekt von Remdesivir auf die Sterblichkeit zeigen. Ergebnisse aus Untergruppen werden hierbei nicht berücksichtigt bzw. sind aus kontrollierten Studien nicht ausreichend vorhanden. Nach Bewertung der finalen Mortalitätsdaten der NIAID-ACTT1-Studie durch die EMA erfolgte am 10.12.2020 eine Einschränkung der Indikation für Remdesivir (www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/veklury-0).

Anwendung von Remdesivir:

Remdesivir ist für die Behandlung von COVID-19 bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab einem Alter von 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert (Low- oder High Flow Sauerstofftherapie oder nicht-invasive Beatmung), zugelassen.

Trotz der erfolgten Zulassung von Remdesivir besteht weiterhin nur eine eingeschränkte Verfügbarkeit. Im Rahmen einer Initiative des BMG und der Europäischen Kommission ist Remdesivir in ausgewählten Apotheken in Deutschland verfügbar. Eine Auflistung der bevorratenden Apotheken sowie eine Prozessbeschreibung zum Abruf des Arzneimittels finden sich auf der Internetseite des RKI (www.rki.de/covid-19-arzneimittelbevorrattung).

Tabelle 2: Übersicht zu möglicher Indikationsstellung und Einschränkungen der Therapie mit Remdesivir

	Indikationsstellung (alle Kriterien erfüllt)	Nicht empfohlen ⁵	Kontraindikationen ⁵
Erwachsene und Jugendliche (> 12 Jahre) mit einem Körpergewicht von mind. 40 kg ¹	<ul style="list-style-type: none"> - COVID-19-Pneumonie - Sauerstoffpflichtigkeit - Symptombdauer <7 Tage² - Positive SARS-CoV-2 PCR innerhalb der letzten 48 h, ggf. mit Verwendung des Ct-Wertes³ 	<ul style="list-style-type: none"> - Patienten ohne Sauerstoffbedarf, CAVE: AF > 30/min⁴ - Invasiv beatmete Patienten - Leberfunktionsstörung (GPT \geq 5x ULN oder GPT Anstieg + Zeichen einer Hepatitis oder gleichzeitigem Anstieg von Bilirubin, AP oder INR) 	<ul style="list-style-type: none"> - Niereninsuffizienz (GFR < 30ml/min) - Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der Hilfsstoffe

¹ Siehe Fachinformation, deutschsprachige Information auf der Seite der EMA:

www.ema.europa.eu/documents/product-information/veklury-epar-product-information_de.pdf

² Empfohlen wird ein Beginn innerhalb der ersten 7 Tage nach Symptombeginn, in Ausnahmefällen bis zu 10 Tagen, nach infektiologischer Beratung, z. B. über das Infektiologie-Beratungsnetzwerk des STAKOB gemeinsam mit der DGI (www.rki.de/stakob-ibn).

³ Ergänzend kann in Abhängigkeit von den spezifischen Testbedingungen ein Ct-Wert < 30 als Kriterium herangezogen werden. Ct-Werte > 30 gehen nach bisherigen Erfahrungen mit einem Verlust der Anzuchtbarkeit einher. **Achtung:** Ct-Werte variieren in Abhängigkeit von Abstrichqualität und Testdetails, siehe unter www.rki.de/covid-19-diagnostik.

⁴ Pat. mit einer AF >30/min können trotz noch ausreichender SpO₂ bereits sauerstoffpflichtig sein

⁵ Bei Erwägung einer Therapie unbedingt vorab infektiologische Beratung über das Infektiologie-Beratungsnetzwerk des STAKOB gemeinsam mit der DGI (www.rki.de/stakob-ibn)

Die Indikationsstellung zur Therapie sollte sehr sorgfältig erfolgen, sowohl hinsichtlich einer eingeschränkten Evidenz als auch einer nur begrenzten Verfügbarkeit von Remdesivir bei steigenden Patientenzahlen. Bei Vorliegen einer COVID-19-Pneumonie mit Sauerstoffpflichtigkeit sollte die **Therapie möglichst frühzeitig eingeleitet werden**. Zu empfehlen ist ein Beginn **innerhalb der ersten 7 Tage nach Symptombeginn**. Wenn eine spätere Therapie-Einleitung erwogen wird, in Ausnahmefällen bis zu 10 Tagen nach Symptombeginn, sollte auf jeden Fall vorher eine infektiologische Beratung, z. B. über das Infektiologie-Beratungsnetzwerk des STAKOB gemeinsam mit der DGI (www.rki.de/stakob-ibn) erfolgen. Bei Patienten unter nicht-invasiver oder invasiver Beatmungstherapie einschließlich ECMO wurde kein Nutzen gezeigt (siehe Grafik 1 unten).

Tabelle 3: Übersicht der Dosierungsempfehlungen für Remdesivir

Patientenkategorie	Therapie mit Remdesivir
Erwachsene und Jugendliche (> 12 Jahre) mit einem Körpergewicht von mind. 40 kg ^{1,2,3,4,6}	<u>Tag 1:</u> Aufsättigungsdosis 200 mg Remdesivir intravenös als Einzeldosis <u>Ab Tag 2:</u> 100 mg Remdesivir intravenös als tägliche Einzeldosis Therapiedauer im Regelfall 5 Tage Therapiedauer bis zu 10 Tage möglich, infektiologische Beratung vorab dringend empfohlen ¹ .
Kinder (bis 12 Jahre) ^{3,4}	Zur Sicherheit und Wirksamkeit einer Therapie mit Remdesivir bei Kindern unter 12 Jahren und einem Körpergewicht von <40 kg sind keine Daten vorhanden. Es besteht keine Zulassung für diese Personengruppe. In einer Stellungnahme der DGPI (www.dgpi.de/stellungnahme-medikamentose-behandlung-von-kindern-mit-covid-19/ aktuell in Überarbeitung) wie auch der amerikanischen Fachgesellschaft PIDS werden Dosierungsempfehlungen für Kinder unter 12 Jahren gegeben. Diese beruhen auf Erfahrungen aus dem Einsatz von Remdesivir zur Behandlung von Ebola.
Schwangere, Stillende ^{3,4,5}	Schwangerschaft: In Ermangelung aussagekräftiger Daten in Mensch oder Tier: Anwendung bei Schwangeren nur, wenn unbedingt erforderlich. Stillen: Im Tiermodell wurde Übertritt von Remdesivir in die Muttermilch gezeigt. Stillen sollte während einer Remdesivirtherapie unterbrochen werden.

¹infektiologische Beratung, z. B. über das Infektiologie-Beratungsnetzwerk des STAKOB gemeinsam mit der DGI (www.rki.de/stakob-ibn) jederzeit möglich

²Für Patienten älter als 65 Jahre ist keine Dosisanpassung erforderlich.

³Die Pharmakokinetik von Remdesivir bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist nicht bekannt. Patienten mit einer GFR < 30ml/min sollten nicht mit Remdesivir behandelt werden.

⁴Die Pharmakokinetik von Remdesivir bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist nicht bekannt. Es ist nicht bekannt, ob eine Dosisanpassung für diese Patienten erforderlich ist. Die Anwendung sollte nur nach strenger Indikationsprüfung erfolgen.

⁵Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Remdesivir bei Schwangeren vor. Es liegen keine ausreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität vor. Veklury darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung mit Remdesivir aufgrund des klinischen Zustandes der Frau erforderlich ist.

⁶Frauen im gebärfähigen Alter müssen eine effektive Empfängnisverhütung praktizieren.

Die hier zusammenfassend aufgeführten Hinweise ersetzen nicht die genaue Beachtung der Fachinformation.

Eine deutschsprachige Information zu Remdesivir (Veklury®) findet sich ebenfalls auf der Seite der EMA:

www.ema.europa.eu/documents/product-information/veklury-epar-product-information_de.pdf

Kontraindikationen für den Einsatz von Remdesivir:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der Hilfsstoffe (z.B. Betadex Sulfobutylether Natrium)

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen bei der Anwendung von Remdesivir:

- Tägliche Kontrolle der Leberfunktionsparameter und **Verzicht auf bzw. Unterbrechung der Behandlung mit Remdesivir bei folgenden Laborkonstellationen:**
 - o Ausgangswert oder Anstieg der ALT \geq dem 5-Fachen der normalen Obergrenze (ggf. Wiederaufnahme der Remdesivirtherapie möglich, wenn ALT wieder $<$ dem 5-Fachen der normalen Obergrenze)
- ODER
 - o ALT Anstieg in Kombination mit Zeichen einer Hepatitis oder gleichzeitigem Anstieg von Bilirubin, AP oder INR
- Tägliche Kontrolle der Nierenfunktionsparameter und **keine Behandlung mit Remdesivir bei einer GFR $<$ 30ml/min**; dies auch aufgrund des renal ausgeschiedenen und potenziell nephrotoxischen Hilfsstoffs Betadex Sulfobutylether Natrium.
- Hypersensitivitätsreaktionen (einschließlich infusionsbedingter Reaktionen) und anaphylaktische Reaktionen; Reduktion der Infusionsgeschwindigkeit bis zu einer maximalen Infusionsdauer von 120min; Unterbrechung der Behandlung mit Remdesivir bei klinisch relevanter Überempfindlichkeitsreaktion.
- **Keine gleichzeitige Anwendung mit Chloroquin oder Hydroxychloroquin** wegen potenziell antagonistischer Effekte dieser Substanzen auf die antivirale Wirksamkeit von Remdesivir
- Die Verwendung von starken Induktoren von P-gp (z. B. Rifampicin), welche die Plasmakonzentrationen von Remdesivir senken könnten, wird nicht empfohlen.

Nebenwirkungen bei der Anwendung von Remdesivir:

Eine Übersicht über bekannte Nebenwirkungen bei der Anwendung von Remdesivir findet sich in der folgenden Tabelle:

Tabelle 4: Übersicht der Nebenwirkungen von Remdesivir*

Nebenwirkung	Frequenz
Transaminasenerhöhung	Sehr häufig ($\geq 1/10$)
Kopfschmerz	Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)
Übelkeit	Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)
Exanthem	Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)
Hypersensitivität	Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)
Infusionsbedingte Reaktion	Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)

*www.ema.europa.eu/documents/product-information/veklury-epar-product-information_de.pdf

Immunmodulatorische Therapie mit Kortikosteroiden:

Es wird keine routinemäßige Kortikosteroid-Gabe ohne eindeutige Indikation empfohlen. In einer Datenauswertung des Therapie-Armes mit Dexamethason im Vergleich zu „Usual care“ der RECOVERY-Studie (Veröffentlichung im New England Journal of Medicine vom 17.07.2020, Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 — Preliminary Report, www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2021436) konnte unter Dexamethason-Therapie insgesamt eine Reduzierung der 28-Tage Mortalität gezeigt werden. Dieser Effekt war am stärksten ausgeprägt in der Gruppe der Patienten mit invasiver Beatmung und einer bei Einschluss

vorliegenden Krankheitsdauer von mehr als 7 Tagen. In der Gruppe der Patienten mit Sauerstoff-Therapie oder nicht-invasiver Beatmung war der Effekt weniger ausgeprägt, jedoch konnte auch hier eine signifikante Reduktion der Mortalität gezeigt werden. In der Gruppe der Patienten ohne Sauerstoff-Therapie zeigte sich kein Benefit. Die Auswertungen deuten sogar auf einen nachteiligen Effekt mit Erhöhung der Mortalität hin.

Kinder und Jugendliche waren in den bisherigen Studien stark unterrepräsentiert, so dass keine evidenzbasierte Empfehlung möglich ist.

Tabelle 5: Indikation für den Einsatz von Dexamethason

Klassifikation	Definition	Einsatz von Kortikosteroiden
Leichte Erkrankung	Keine Pneumonie	Keine Indikation
Moderate Erkrankung Pneumonie	Keine Symptome einer schweren Pneumonie	Keine Indikation
Schwere Erkrankung Schwere Pneumonie	Atemfrequenz > 30/min, Klinische Zeichen schwerer Luftnot oder SpO ₂ <90-94 % bei Raumluft PLUS Notwendigkeit einer Atmungsunterstützung oder Sauerstoff-Gabe PLUS Krankheitsdauer von mind. 7 Tagen ¹	Indikation gegeben nach Abwägung der gesamten klinischen Zeichen der Erkrankung und Vorerkrankungen
Kritische Erkrankung ARDS	Notwendigkeit einer Atmungsunterstützung	Indikation gegeben
Kritische Erkrankung Hyperinflammation	klinisches Bild einer Sepsis, bzw. eines septischen Schocks mit Multiorganversagen	Indikation gegeben
¹ Einsatz von Kortikosteroiden insbesondere bei kritisch kranken Patienten möglich, selbst wenn sich keine genaue Krankheitsdauer von mehr als 7 Tagen eruieren lässt WHO Living Guidance on Corticosteroids and COVID-19 Bewertungsverfahren der EMA: https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-endorses-use-dexamethasone-covid-19-patients-oxygen-mechanical-ventilation		

Aufgrund dieser Daten und der zwischenzeitlich weiteren veröffentlichten Studien, halten die Autoren eine Therapie mit Kortikosteroiden bei Patienten mit schwerer oder kritischer SARS-CoV-2-Infektion (Beatmung oder Sauerstoff-Therapie) für indiziert. Ob der Beginn von Kortikosteroiden auch weniger als 7 Tage nach Krankheitsbeginn sinnvoll sein kann, wird intensiv diskutiert. In Übereinstimmung mit den Empfehlungen der WHO befürworten die Autoren den Einsatz von Kortikosteroiden insbesondere bei kritisch kranken Patienten, selbst wenn sich keine genaue Krankheitsdauer eruieren lässt. Bei Patienten ohne Atmungsunterstützung sehen die Autoren nach den vorliegenden Daten keine Indikation einer Therapie mit Kortikosteroiden.

Tabelle 6: Übersicht der Dosierungsempfehlungen von Kortikosteroiden

Patientenkategorie	Therapie mit Kortikosteroiden
Erwachsene ^{1,7}	Dexamethason 6 mg/ Tag per os oder intravenös für max. 10 Tage ³ Hydrocortison 50 mg intravenös alle 8 Stunden für 7 bis max.10 Tage ⁴
Kinder und Jugendliche bis zum 18. Lebensjahr ^{1,2}	Dexamethason ⁶ 0,2-0,4 mg/kg Körpergewicht (max. Tagesdosis: 6 mg) intravenös oder per os einmal täglich (für 7 bis max. 10 Tage ⁴) oder Methylprednisolon ⁶ intravenös 1-2 mg/kg Körpergewicht (max. Tagesdosis: 80 mg) intravenös für 3 Tage, dann Reduktion oder Ggf. Hydrocortison ⁵
Schwangere, Stillende ¹	Prednisolon 40 mg/Tag per os oder Hydrocortison 80 mg BID intravenös für max. 10 Tage ³

¹ Keine spezifische Zulassungsindikation für COVID-19, aber Zulassung von Dexamethason und Prednisolon für „schwere Infektionskrankheiten mit toxischen Zuständen“

² Studieneinschluss von Kindern und Jugendlichen < 18 Jahre ab 09.Mai 2020 möglich

³ Verwendete Dosierung aus RECOVERY-Studie

www.recoverytrial.net/results/study-protocol-archive

⁴ WHO-Empfehlung spezifiziert den Gebrauch Dexamethason oder Hydrocortison, [WHO Living Guidance on Corticosteroids and COVID-19](#) .

⁵ Die Wirkung dieser Empfehlung für schwer kranke Kinder und Jugendliche ist nicht erwiesen, da sie in den vorhandenen Studien unterrepräsentiert, bzw. nicht vertreten waren, eine Dosis-Empfehlung ist daher nicht möglich

⁶ Dosierung gilt für das pädiatrische Hyperinflammationssyndrom (PIMS/MIS-C, siehe unten)

⁷ Eine einmal tägliche Steroidgabe (Dexamethason oder Methylprednisolon) kann die Adhärenz erhöhen. Die Dosis von 6 mg Dexamethason entspricht (in Bezug auf die glukokortikoide Wirkung) 150 mg Hydrocortison (z. B. 50 mg alle 8 Stunden) oder 40 mg Prednison oder 32 mg Methylprednisolon (z. B. 8 mg alle 6 Stunden oder 16) mg alle 12 Stunden). Es wird empfohlen, den Blutzuckerspiegel bei Patienten mit schwerem und kritischem COVID-19 zu überwachen.

In einer aktuellen Meta-Analyse aus mehreren, u.a. zeitgleich in JAMA publizierten Studien zur Anwendung von Kortikosteroiden wurden die Effekte bei Patienten mit schwerem und kritischem COVID-19 bestätigt. (jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2770279)

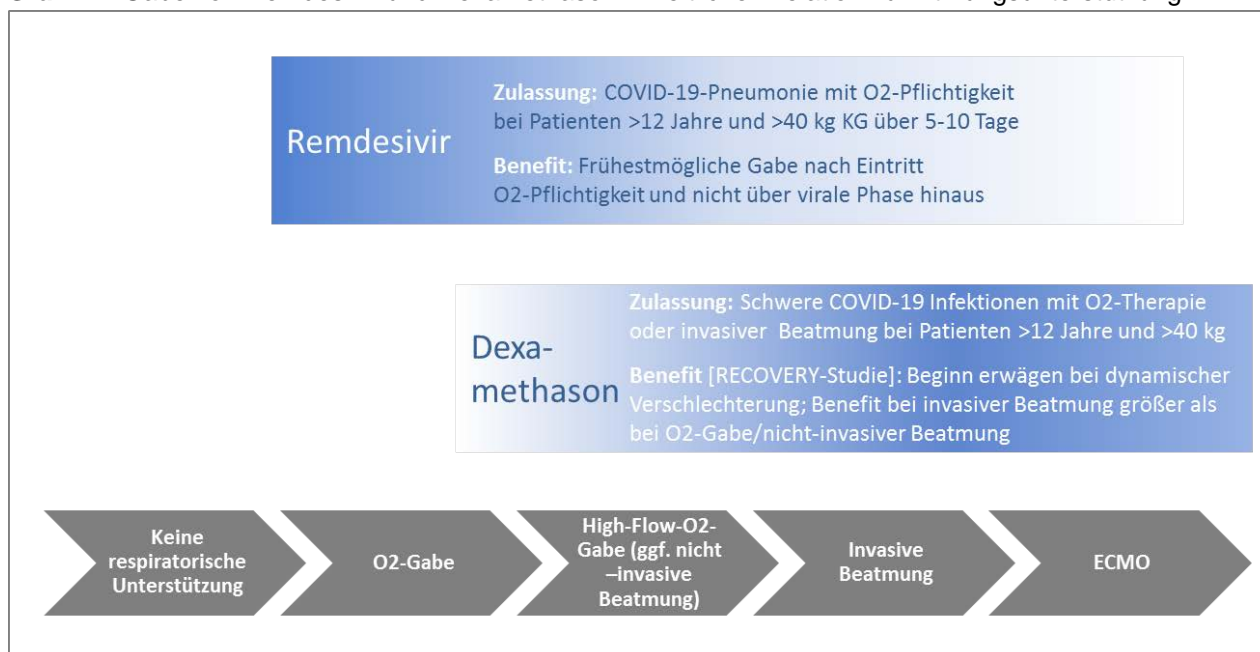
Gleichzeitige Anwendung mit Remdesivir

Dexamethason gilt als moderater Induktor von CYP3A und P-gp. Die Induktion erfolgt dosisabhängig und nach mehreren Gaben. Gemäß Fachinformation von Veklury® (Remdesivir) ist es unwahrscheinlich, dass Dexamethason einen klinisch signifikanten Effekt auf Remdesivir hat aufgrund der kurzen Behandlungsdauer mit Remdesivir bei COVID-19 und seines moderaten bis hohen hepatischen Extraktionsverhältnisses. Ob die gleichzeitige Anwendung beider Substanzen die virale Clearance beeinflusst, ist nicht bekannt.

Einen möglichen Einsatz von Remdesivir und Dexamethason im zeitlichen Kontext des Erkrankungsverlaufs bezogen auf eine Atmungsunterstützung kann auch der folgenden Grafik

entnommen werden. Bezüglich genauer Indikation, Warnhinweisen und Einschränkungen der Evidenzgrundlage bitte unbedingt die Informationen im Text, bzw. auch die jeweilige Fachinformation beachten.

Grafik 1: Gabe von Remdesivir und Dexamethason in zeitlicher Relation zur Atmungsunterstützung



In Untersuchung befindliche antivirale Arzneimittel:

Unter den antiviralen Arzneimitteln hat bislang nur Remdesivir eine Zulassung für die Anwendung bei COVID-19 (siehe oben) erhalten. Für alle anderen antiviralen Arzneimittel vertreten die Autoren dieser Therapiehinweise die einstimmige Meinung, dass COVID-19-Patienten vorzugsweise im Rahmen klinischer Studien behandelt werden sollten. Sofern dies nicht möglich ist, kann bei schweren Verläufen ein individueller Heilversuch bzw. Off-Label-Use im Einzelfall nach sehr sorgfältiger individueller Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses durch die behandelnden Ärzte erwogen werden.

Im Zweifelsfall sollte bei schwer erkrankten Patienten oder Patienten mit erhöhtem Risiko für einen schweren Verlauf mit dem nächstgelegenen Universitätsklinikum, infektiologischen Zentrum oder STAKOB-Zentrum zur individuellen Falldiskussion und Beratung über mögliche weitere Behandlungsoptionen Kontakt aufgenommen werden. Das Infektiologie-Beratungsnetzwerk des STAKOB steht gemeinsam mit DGI-Zentren für Beratungen und Falldiskussionen zur Verfügung. Die Kontaktdaten sind unter www.rki.de/stakob-ibn zu finden.

Informationen zu klinischen Studien

Informationen zu den vom BfArM und PEI genehmigten klinischen Prüfungen finden Sie im Europäischen „[Clinical Trials Register](https://clinicaltrialsregister.eu)“ sowie auf der Internet-Seite des Deutschen Zentrums für Infektionsforschung <https://dzif.clinicalsite.org/de/cat/2084>. Eine internationale Übersicht bietet das Forschungsnetzwerk Cochrane unter <https://covid-nma.com/dataviz/>.

Individueller Heilversuch

Der Paragraph 34 StGB („rechtfertigender Notstand“) und die Therapiefreiheit des Arztes können den individuellen Heilversuch begründen. Es handelt sich hierbei um eine Anwendung eines zulassungspflichtigen, aber noch nicht (oder nur außerhalb Deutschlands) zugelassenen

Arzneimittels im Einzelfall und mit Zustimmung des betreffenden Patienten, wenn alle übrigen Therapieoptionen ausgeschöpft sind und der behandelnde Arzt basierend auf wissenschaftlichen Erkenntnissen einen Nutzen für den Patienten vermutet. Im Vordergrund steht die Heilung des einzelnen Patienten, nicht der systematische Erkenntnisgewinn im Sinne einer Forschungsstudie. Die Verantwortung für die Anwendung liegt beim behandelnden Arzt und erfordert einen deutlich höheren Sorgfaltsmaßstab im Vorgehen des Arztes.

Off-Label-Use

Neben individuellen Heilversuchen mit noch nicht zugelassenen Substanzen, die in der Regel nur in geringen Mengen verfügbar sind, werden auch für andere Erkrankungen zugelassene Arzneimittel in Therapieversuchen bei COVID-19 Patienten angewendet. Dieser Ansatz findet in einem sogenannten „Off-Label-Use“ statt, d.h. die verwendeten Arzneimittel sind grundsätzlich in Deutschland zugelassen und damit arzneimittelrechtlich verkehrsfähig, werden aber nicht in der zugelassenen Indikation, Population und/oder Dosierung verwendet. In solchen Fällen wird zu einer erweiterten dokumentierten Aufklärung geraten, die auch über das Wesen einer solchen Behandlung informieren sollte, insbesondere darüber, dass das Arzneimittel nicht zur Behandlung von COVID-19 zugelassen ist und keine gesicherten Daten über Wirksamkeit und Sicherheit bei diesem Off-Label-Use vorliegen.

Empfehlungen für den behandelnden Arzt

Für den behandelnden Arzt empfiehlt sich im Rahmen eines individuellen Heilversuchs oder Off-Label-Use:

- eine regelmäßige Prüfung gleichwertiger Alternativen, falls zugelassene Arzneimittel oder andere therapeutische Methoden verfügbar sind oder werden, die zur Behandlung geeignet bzw. noch nicht ausgeschöpft sind.
- eine besonders sorgfältige Aufklärung über bekannte oder vermutete Nebenwirkungen des Patienten oder dessen gesetzlichen Vertreters mit Hinweis auf noch unbekannt Risiken und Möglichkeiten unerwünschter Wirkungen mit schriftlicher Dokumentation (analog der schriftlichen Einwilligungserklärung von Studienpatienten nach § 40 ff AMG).
- Einholung des Einverständnisses des Patienten oder dessen gesetzlichen Vertreters (informed consent)
- eine regelmäßige und aktive systematische Suche in kurzen Abständen nach Informationen über Risiken und unerwünschte Wirkungen des verwendeten Arzneimittels, am besten ebenfalls mit schriftlicher Dokumentation, im positiven Fall mit umgehender Information des Patienten.
- eine sorgfältige und kontinuierliche Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses für den Patienten, insbesondere bei Auftreten neuer Beschwerden.
- eine ausführliche Dokumentation in der Patientenakte einschließlich des angewendeten Arzneimittels und seines Wirkstoffs, des Therapieplans, der Dosierung, des Auftretens unerwünschter Wirkungen und des klinischen Behandlungsverlaufs.

Entnommen aus:

1. [Behandlung mit Medikamenten, die noch nicht zugelassen sind](#) (letzter Zugriff 27.11.2020)
2. [Behandlung mit noch nicht zugelassenen Medikamenten: Zwischen Hoffen und Haften](#) (letzter Zugriff 26.11.2020)

Arzneimittelhärtefallprogramme

Unter bestimmten Voraussetzungen können noch nicht zugelassene Arzneimittel im Rahmen so genannter Arzneimittelhärtefallprogramme an schwer erkrankte Patienten abgegeben werden. Härtefallprogramme werden von den Bundesoberbehörden veröffentlicht (z.B. <http://www.bfarm.de/haertefallprogramme>).

Auftreten von Neben- und Wechselwirkungen

Obwohl für einen Teil dieser in Untersuchung befindlichen Arzneimittel langjährige Erfahrungen zum Sicherheitsprofil aus den Indikationen, für die sie zugelassen sind, existieren, können bei der Behandlung von COVID-19, bislang unbekannte unerwünschte Wirkungen neu auftreten. Diese sollten unbedingt an den pharmazeutischen Unternehmer, die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft und der zuständigen Bundesoberbehörde: dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte oder dem Paul-Ehrlich-Institut gemeldet werden (<https://humanweb.pei.de/>).

Unter dem folgendem Link sind Arzneimittelinteraktionen der verschiedenen antiviralen Arzneimittel einsehbar: <https://www.covid19-druginteractions.org/>.

Dokumentation der klinischen Daten

Aufgrund der bisher sehr begrenzten Datenlage ist bei Einsatz nicht zugelassener Arzneimittel bei COVID-19 eine Dokumentation der klinischen Daten der Patienten empfohlen. Es stehen verschiedene Datenbanken und Studien zur Verfügung (z.B. [LEOSS.net](https://leoss.net), www.CAPNETZ.de, <https://studycenter.charite.de/corona/>, [WHO/ISARIC](https://www.who.int/isaric)).

Weitere Therapieansätze:

Monoklonale Antikörper (Bamlanivimab, Casirivimab plus Imdevimab)

Monoklonale Antikörper sind direkt antiviral wirksam und sollten daher frühzeitig nach Infektion angewendet werden. Zur Zeit befinden sich verschiedene monoklonale Antikörper in Untersuchung durch klinische Studien. Sowohl für die Therapie mit Bamlanivimab (Interimsanalyse der Phase II-Studie BLAZE-1, Chen et al, DOI: 10.1056/NEJMoa2029849) als auch für die Kombination aus Casirivimab plus Imdevimab (phase 1/2 trial COV-2067) konnte in randomisierten Placebo-kontrollierten Phase 2-Studien bei Patient*innen mit hohem Risiko für einen schweren Verlauf im sekundären Endpunkt eine Reduktion von Krankenhausaufnahmen und Vorstellungen in Notaufnahmen gezeigt werden. Patienten, die SARS-CoV-2 seronegativ sind und/oder eine hohe Viruslast aufweisen, haben am meisten von der Behandlung profitiert (in Bezug auf Reduktion der Viruslast). Bei Patienten, die aufgrund von COVID-19 ins Krankenhaus eingeliefert wurden, wurde kein Nutzen einer Behandlung mit Casirivimab und Imdevimab beobachtet. Monoklonale Antikörper wie Casirivimab und Imdevimab können mit schlechteren klinischen Verlauf assoziiert sein, wenn sie hospitalisierten Patienten verabreicht werden, die High-Flow-Sauerstoff oder eine mechanische Beatmung mit COVID-19 benötigen. Durch die FDA wurden erste Notfallzulassungen (Emergency Use Authorization) für die monoklonalen Antikörper Bamlanivimab (09.11.2020, www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-monoclonal-antibody-treatment-covid-19) und die Kombination aus Casirivimab und Imdevimab (21.11.2020, www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-monoclonal-antibodies-treatment-covid-19) erteilt.

Indikation laut FDA:

Erwachsene und Kinder ab 12 Jahren mit Gewicht ≥ 40 kg, mit direktem Nachweis von SARS-CoV-2 und Risikofaktoren für einen schweren Verlauf oder eine Hospitalisierung. Ausdrücklich von der Notfallzulassung ausgenommen sind Patient*innen, die bereits aufgrund von COVID-19 hospitalisiert sind oder aufgrund von COVID-19 (vermehrt) Sauerstoff benötigen.

Anwendung in Deutschland:

Aus Sicht der Autoren ist die Datenlage für eine breite Anwendung der monoklonalen Antikörper

bisher nicht ausreichend, weitere klinische Studien sind zwingend notwendig. Möglicherweise sinnvoll ist eine frühe Therapie für SARS-COV-2-infizierte Patienten, die noch asymptomatisch sind oder milde bis moderate Symptome aufweisen und Risikofaktoren für einen schweren Verlauf haben. Eine weitere Anwendungsmöglichkeit könnte im Rahmen von nosokomialen Infektionen bei Patienten mit Risikofaktoren für einen schweren Verlauf bestehen. Zusätzlich sinnvoll könnte eine Anwendung im Rahmen einer Post-Expositionsprophylaxe, z.B. bei Ausbruchgeschehen, sein. Studienergebnisse hierzu stehen noch aus, daher ist eine Empfehlung ist aktuell noch nicht möglich.

Eine Anwendung in Deutschland sollte auf bestimmte spezifische Hochrisikogruppen (siehe auch STIKO-Empfehlung zur COVID-19-Impfung, Risiko- und Indikationsgruppen für die Impfpflicht, [Epidemiologisches Bulletin 2/2021](#)) begrenzt werden und möglichst frühzeitig im Krankheitsverlauf erfolgen.

Aufgrund der Datenlage und der bisher fehlenden breiten Verfügbarkeit empfehlen wir vor Einleitung einer Therapie die Falldiskussion mit erfahrenen Experten des Infektiologie-Beratungsnetzwerks des STAKOB in Kooperation mit den DGI-Zentren oder der nächstgelegenen Universitätsklinik. Die Kontaktdaten des Infektiologie-Beratungsnetzwerks sind unter www.rki.de/stakob-ibn zu finden.

CAVE

Monoklonale Antikörper sollen nur unter Bedingungen angewendet werden, unter denen die Behandlung einer allergischen Reaktion (inkl. eines anaphylaktischen Schocks) möglich ist.

Eine Dokumentation zur Erfassung der Nebenwirkungen, des Ausgangs der Behandlung (z. B. hospitalisiert, genesen, überlebt) sowie der Baseline Daten des Patienten (z. B. Alter, Geschlecht, Risikofaktoren) ist empfehlenswert.

Verfügbarkeit:

Zur Zeit besteht keine Verfügbarkeit der monoklonalen Antikörper in Deutschland.

Baricitinib (Olumiant®)

Baricitinib gehört zu den Januskinase-Inhibitoren und ist in Europa für die Therapie der rheumatoiden Arthritis zugelassen. Baricitinib wirkt antiinflammatorisch und immunmodulierend. Die Anwendung bei COVID-19 wurde und wird in verschiedenen klinischen Studien untersucht. Am 19.11.2020 erteilte die FDA der Kombination Baricitinib mit dem Virustatikum Remdesivir eine Notfallzulassung („[emergency use authorization](#)“ EUA,). Grundlage der Entscheidung sind erste Ergebnisse der ACTT-2-Studie (NCT04401579), in der Patienten mit einem schweren Verlauf auf eine Behandlung mit Remdesivir plus Baricitinib oder auf Remdesivir plus Placebo randomisiert wurden. Nach Angaben des Herstellers Lilly (<https://investor.lilly.com/news-releases/news-release-details/baricitinib-combination-remdesivir-reduces-time-recovery>) verkürzte die Kombination mit Baricitinib die mediane Zeit bis zur Genesung von 8 auf 7 Tage, beschleunigte die klinische Erholung, verringerte den Anteil der Patienten, die am 29. Tag noch beatmet wurden (23%) gegenüber der Gruppe der Patienten, die nur Remdesivir erhielten (28%). Auch die Sterberate bis zum 29. Tag war in der Baricitinib plus Remdesivir-Gruppe gegenüber der Remdesivirgruppe etwas niedriger („Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized

Adults with Covid-19“, [DOI: 10.1056/NEJMoa2031994](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2031994)).

Indikation laut FDA:

Anwendung im Rahmen einer Kombinationstherapie mit Remdesivir bei Erwachsenen und Kindern ab 2 Jahren mit vermuteter oder bestätigter SARS-CoV-2-Infektion, die Sauerstoff benötigen oder bei denen eine mechanische Beatmung oder eine extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) durchgeführt wird, Dosierung nach <http://pi.lilly.com/eua/baricitinib-eua-factsheet-hcp.pdf>

Anwendung in Deutschland:

Eine Zulassung zur Anwendung in Deutschland im Kontext SARS-CoV-2 besteht bisher nicht. Nach Meinung der Autoren ist die Datenlage für eine breite Anwendung von Baricitinib alleine oder in Kombination mit Remdesivir bisher nicht ausreichend, weitere Studien sind zwingend erforderlich. Die Anwendung sollte bevorzugt im Rahmen weiterer klinischer Studien erfolgen. Laut clinicaltrials.gov läuft die COV-BARRIER-Studie, bei der Baricitinib vs. Placebo als RCT bei hospitalisierten O₂-pflichtigen Patienten untersucht wird, u.a. an vier deutschen Zentren (Chemnitz, Erlangen, TU München Rechts der Isar, Kiel). Sollte eine Anwendung im Rahmen eines off-label-use erwogen werden, empfehlen wir dringend die vorherige Diskussion mit den Kollegen des Infektiologie-Beratungsnetzwerks des STAKOB und der DGI.

Rekonvaleszenten-Plasma

Ein weiterer möglicher Therapie-Ansatz stellt die Verwendung von Rekonvaleszenten-Plasma dar. Der Einsatz bei verschiedenen anderen viralen Infektionen (durch SARS-CoV, MERS-CoV, Ebolavirus) führte zu unterschiedlichen Ergebnissen. Die Wirksamkeit von Rekonvaleszenten-Plasma wird in der Literatur daher kritisch und divergent diskutiert. Mehrere Therapiestudien sind initiiert. Die Evidenz ist bisher nicht ausreichend für eine Empfehlung. Ein Einsatz im individuellen Heilversuch kann bei kritisch kranken Patienten erwogen werden. Weitere Informationen finden sich auch auf der Seite der Fachgruppe CoVRIIN am RKI (www.rki.de/covid-19-covriin)

Blockade des Interleukin-6 (IL-6)-Rezeptors

Bei einem Teil der Patienten entwickelt sich im Verlauf der Erkrankung eine Situation, die einer sekundären, virusgetriggerten hämophagozytischen Lymphohistiozytose ähnelt (sHLH, „Zytokinsturm“). Diese Patienten zeigen eine massive Inflammation, hohes Fieber, meist deutlich erhöhte IL-6 und Ferritin-Spiegel. Als möglicher Therapie-Ansatz wird in dieser Situation eine Blockade des Interleukin-6 (IL-6)-Rezeptors diskutiert. Auch bei Verläufen mit Pneumonie und eingeschränkter PaO₂ wird die Wirksamkeit einer Blockade des IL-6 Signalweges, z. B. mit Tocilizumab, Sarilumab oder Siltuximab untersucht. Tocilizumab ist zur Behandlung der Rheumatoiden Arthritis (RA) und bei Morbus Still sowie bei schwerem oder lebensbedrohlichem Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS) nach CAR-T-Zell-Therapie zugelassen.

Nach einer Pressemeldung der Fa. Roche vom 29.07.2020 wurde in einer placebokontrollierten Phase III-Studie bei COVID-19 Patienten mit schweren Pneumonien kein positiver Effekt in Bezug auf klinische Verbesserung (primärer Endpunkt) oder Sterblichkeit (sekundärer Endpunkt) gezeigt. Neue Sicherheitssignale bzgl. der Verwendung von Tocilizumab wurden nicht identifiziert. (COVACTA trial of Actemra/RoActemra (Tocilizumab) in hospitalised patients with severe COVID-19 associated pneumonia, www.roche.com/investors/updates/inv-update-2020-07-29.htm). Ergebnisse weiterer Studien zu Tocilizumab stehen noch aus.

Eine erste Veröffentlichung zu einem weiteren Interleukin-6-Rezeptor-Blocker (Sarilizumab) zeigte ähnliche Ergebnisse (<https://www.sanofi.com/en/media-room/press-releases/2020/2020-09-01-07-00-00>).

Aufgrund dieser ersten Ergebnisse, bei denen ein eindeutiger klinischer Vorteil bisher fehlt, ist aus Sicht der Autoren der Einsatz von Interleukin-6 Rezeptor-Blockern als Off-Label-Use kritisch zu sehen und sollte möglichst nur im Rahmen von Studien erfolgen.

Ivermectin (Scabiora®)

Das Anti-Parasitikum Ivermectin wurde und wird in verschiedenen klinischen Studien bei COVID-19 Erkrankung untersucht. Die bisher vorliegenden Daten sind allerdings aus Sicht der Autoren für den Beleg der Wirksamkeit nicht ausreichend. Die Anwendung von Ivermectin sollte daher nur im Rahmen von klinischen Studien erfolgen.

Weitere in Untersuchung befindliche Substanzen:

Aktuell befinden sich mehrere hundert Substanzen in verschiedenen Stadien der Forschung. Eine kleine Auswahl von Substanzen wird auf der Seite der Fachgruppe COVRIIN am RKI kommentiert (www.rki.de/covid-19-covriin). Dieses Dokument wird regelmäßig überarbeitet.

Antibiotikatherapie:

Bei Patienten mit Verdacht auf eine bakterielle Superinfektion und/oder septischem Verlauf sollte unmittelbar, leitliniengerecht eine kalkulierte antibiotische Therapie initiiert werden, bei Septischem Schock innerhalb einer Stunde. Bei fehlendem Erregernachweis und normwertigem Procalcitonin soll die antibiotische Therapie innerhalb von 48h wieder beendet werden. Eine prophylaktische Antibiotika-Gabe ohne Hinweis auf bakterielle Infektion wird nicht empfohlen.

Prä- und Postexpositionsprophylaxe

Daten zur Wirksamkeit einer medikamentösen Prä- oder Postexpositionsprophylaxe liegen bisher nicht vor. Eine Einnahme wird aktuell weder für Kontaktpersonen noch für medizinisches Personal empfohlen. Verschiedene klinische Studien werden aktuell dazu durchgeführt, Ergebnisse sind ausstehend.

Entsorgung und Entlassmanagement

Hinweise zu Entsorgung und Entlassmanagement finden sich auf der RKI-Webseite unter www.rki.de/covid-19-entlassungskriterien.

Nachsorge und Nachkontrolle

Routinemäßige klinische Nachuntersuchungen nach Entlassung aus der stationären Versorgung werden nicht regelhaft empfohlen, sondern sollten je nach klinischem Verlauf erfolgen. Bei erneuter Zunahme der Beschwerden sollte auf jeden Fall eine erneute ärztliche Vorstellung erfolgen.

Patientenhinweise nach Entlassung:

Vorübergehend kann ein erhöhtes Risiko für weitere Infektionen bestehen, daher ist für 14 Tage ein klinisches Selbst-Monitoring empfohlen. Zusätzlich sollten die allgemeinen Hygiene-Maßnahmen weiter beachtet werden.

Hinweise zu Schwangeren und Kindern

Schwangere scheinen nach bisherigen Erkenntnissen kein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf gegenüber nicht schwangeren Frauen mit gleichem Gesundheitsstatus zu haben (Chen

et al. Lancet 2020). In den allermeisten Fällen tritt keine intrauterine oder perinatale Übertragung auf (Yang and Liu, Am J Perinatol, 2020). Infektiologische Empfehlungen zum Umgang mit COVID-19 in der Schwangerschaft, um den Geburtszeitpunkt und im Wochenbett wurden von den beteiligten Fachgesellschaften zusammengestellt (https://dgpi.de/wp-content/uploads/2020/06/Schwangerschaft-Geburt-Wochenbett_SARS-CoV-2_COVID-19-Empfehlungen_DGPM-DGGG-DGPGM-DGPI-GNPI_30Jun2020.pdf).

Die Infektion durch SARS-CoV-2 bei pädiatrischen Patienten verläuft überwiegend als unkomplizierte Erkrankung der oberen und unteren Atemwege. Selten kann es jedoch bei Kindern zu schweren Komplikationen oder Todesfällen kommen (Hoang et al, CoVID in 7780 pediatric patients, a systematic Review, Eclinical Medicine 2020, 1000433)

Seit Ende April 2020 häufen sich Berichte von Kindern mit schweren multisystemischen hyperinflammatorischen Zuständen in Zusammenhang mit der aktuellen Pandemie (Pediatric inflammatory multisystem syndrome temporarily associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS) oder synonym Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). Nach der CDC Klassifikation, spricht man von einem MIS-C, wenn folgende Kriterien erfüllt sind:

- Eine Person im Alter von <21 Jahren mit Fieber, Entzündungserscheinungen im Labor
UND
- Anzeichen einer klinisch schweren Erkrankung, die einen Krankenhausaufenthalt erfordert, mit multisystem (>2) Organbeteiligung (kardial, renal, respiratorisch, hämatologisch, gastrointestinal, dermatologisch oder neurologisch)
UND
- keine alternativen plausiblen Diagnosen vorliegen
UND
- positiv für eine aktuelle oder kürzlich erfolgte SARS-CoV-2-Infektion ist (Nachweis durch RT-PCR, Serologie oder Antigentest oder eine COVID-19-Exposition innerhalb der 4 Wochen vor dem Auftreten der Symptome).

Diese schwere akute Erkrankung kann selten letal verlaufen, wenn sie nicht frühzeitig erkannt und anti-inflammatorisch und intensivmedizinisch behandelt wird (Kaushik et al., PIDJ, 2020, Dufort et al., NEJM, 2020, Feldstein et al., NEJM, 2020). In einem kürzlich erschienenen systematischem Review zu bislang über 650 publizierten MIS-C Fällen waren 71% der Patienten intensivpflichtig. Ein überwiegender Anteil hatte gastrointestinale Symptome und eine kardiale Beteiligung. Die Therapie erfolgte überwiegend mit intravenösen Immunglobulinen und systemischen Steroiden (Ahmed et al, Eclinical Medicine 00(2020)100527).

Bezüglich weiterer Therapieempfehlungen bei Kindern mit COVID-19 verweisen wir auf die aktuelle Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für pädiatrische Infektiologie (<https://dgpi.de/stellungnahme-medikamentoesen-behandlung-kindern-covid-19/>).

Quellenverzeichnis und weitere Literatur

1. WHO: **Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)**. 2020.
2. Cai Jiehao^{1†} XJ, Lin Daojiong^{3†}, Yang zhi⁴, Xu Lei⁵, Qu Zhenghai⁵, Zhang Yuehua⁶, Zhang Hua⁷, Jia Ran², Liu pengcheng², Wang Xiangshi¹, Ge Yanling¹, Xia Aimei¹, Tian He¹, Chang Hailing¹, Wang Chuning¹, Li Jingjing¹, Wang Jianshe¹, Zeng Mei¹: **A Case Series of children with 2019 novel coronavirus infection: clinical and epidemiological features**. 2020.
3. Chaolin Huang* YW, Xingwang Li*, Lili Ren*, Jianping Zhao*, Yi Hu*, Li Zhang, Guohui Fan, Jiuyang Xu, Xiaoying Gu,, Zhenshun Cheng TY, Jiaan Xia, Yuan Wei, Wenjuan Wu, Xuelei Xie, Wen Yin, Hui Li, Min Liu, Yan Xiao, Hong Gao, Li Guo, Jungang Xie,, Guangfa Wang RJ, Zhancheng Gao, Qi Jin, Jianwei Wang†, Bin Cao†: **Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China**. 2020.
4. Qifang Bi 1, Yongsheng Wu 2,#, Shujiang Mei 2,#, Chenfei Ye 3,4,#, Xuan Zou 2, Zhen Zhang 2,, Xiaojian Liu 2 LW, Shaun A. Truelove 1, Tong Zhang 4, Wei Gao 2, Cong Cheng 2, Xiujuan, Tang 2 XW, Yu Wu 2, Binbin Sun 3,4, Suli Huang 2, Yu Sun 4, Juncen Zhang 4, Ting Ma, 3, *, Justin Lessler 1, *, Tiejian Feng 2, *: **Epidemiology and Transmission of COVID-19 in Shenzhen China: Analysis of 391 cases and 1,286 of their close contacts**. 2020.
5. RKI: **SARS-CoV-2 Steckbrief zur Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19)**.
6. Wei-jie Guan 1* PD, Zheng-yi Ni 2*, M.D., Yu Hu 3*, M.D., Wen-hua Liang 1,4*, Ph. D., Chun-quan Ou 5*, MSc., Jian-xing He 1,6*, M.D., Lei Liu 7,8*, M.D., Hong Shan 9*, M.D., Chun-liang Lei 10*, M.D., David S.C. Hui 11*, M.D., Bin Du 12*, M.D., Lan-juan Li 13*, M.D., Guang Zeng 14*, MSc., Kwok-Yung Yuen 15*, Ph.D., on behalf of China Medical Treatment Expert Group for 2019-nCoV: **Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China** 2020.
7. Fei Zhou*, Ting Yu*, Ronghui Du*, Guohui Fan*, Ying Liu*, Zhibo Liu*, Jie Xiang*, Yeming Wang, Bin Song, Xiaoying Gu, Lulu Guan, Yuan Wei, Hui Li, Xudong Wu, Jiuyang Xu, Shengjin Tu, Yi Zhang, Hua Chen, Bin Cao: **Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study** 2020
8. Waleed Alhazzani, Morten Hylander Møller, [...]Andrew Rhodes: **Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)** Intensive Care Medicine (2020)
9. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, Huang H, Zhang L, Zhou X, Du C, et al: **Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China**. JAMA Intern Med 2020)
10. Beigel John H. et al: **Remdesivir for the Treatment of Covid-19— Preliminary Report**. doi: 10.1056/NEJMoa2007764.
11. Li H, Chen C, Hu F, Wang J, Zhao Q, Gale RP, Liang Y: **Impact of corticosteroid therapy on outcomes of persons with SARS-CoV-2, SARS-CoV, or MERS-CoV infection: a systematic review and meta-analysis**. *Leukemia* 2020
12. Peter Horby, Martin J Landray et al, RECOVERY Collaborative Group: **Dexamethasone in Hospitalized Patients with COVID-19: Preliminary Report**, NEJM 17.07.2020 DOI: 10.1056/NEJMoa2021436
13. WHO - Corticosteroids for COVID-19 Living Guidance, <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Corticosteroids-2020.1>
14. WHO - Therapeutics and COVID-19: living guideline, <https://www.who.int/publications/i/item/therapeutics-and-covid-19-living-guideline>

Hinweis

Der STAKOB veröffentlicht als unabhängiges Gremium eigenverantwortlich Stellungnahmen zu klinischen Fragestellungen bei Erkrankungen durch hochpathogene und lebensbedrohliche Erreger. Die Stellungnahmen beruhen auf dem aktuellen wissenschaftlichen Kenntnisstand, Informationen renommierter Gesundheitsinstitutionen und den Erfahrungswerten des STAKOB. Ihre Anwendbarkeit ist individuell zu prüfen.