

Aus dem Zentrum für Innere Medizin der Universität zu Köln
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. M. Hallek

**Auswirkungen der Antibiotikatherapie auf
klinische Endpunkte bei COVID-19 Patient:innen
auf der Grundlage einer Analyse der Daten der
Lean European Open Survey on SARS-CoV-2
Infected Patients (LEOSS) Kohorte**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Maximilian Jakob Schons
aus Trier

promoviert am 24. Mai 2023

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln
Druckjahr: 2023

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink

1. Gutachter: Universitätsprofessor Dr. med. J. J. Vehreschild

2. Gutachter: Universitätsprofessor Dr. med. J. A. M. Jantsch

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials wurden Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

- Unterstützung bei fortgeschrittenen statistischen Auswertungen:
 - Frau Dr. rer. nat. Amke Caliebe, Institut für Medizinische Informatik und Statistik, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Kiel, Deutschland; Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, Kiel, Deutschland
- Unterstützung bei der Entwicklung der Fragestellung und Methodik:
 - Frau Dr. Anette Friedrichs, Klinik für Innere Medizin I, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Kiel, Deutschland:
 - Herr Dr. med. Frank Hanes, Interdisziplinäre Notaufnahme, Universitätsklinikum Regensburg
 - Frau Dr. Annika Claßen, Klinik für Innere Medizin I, Universitätsklinikum Köln, Universität zu Köln, Deutschland
 - Herr Prof. Dr. Jörg Janne Vehreschild, Klinik für Innere Medizin I, Universitätsklinikum Köln, Universität zu Köln, Deutschland; Medizinische Klinik 2, Universitätsklinikum Frankfurt, Goethe Universität Frankfurt, Deutschland

Eine schriftliche Erklärung aller beteiligten Ko-Autor:innen, die meinen Beitrag detailliert beschreibt, wurde dem Promotionsbüro der medizinischen Fakultät Köln gesondert vorgelegt.

Vereinzelte Verbesserungen der Grammatik und Rechtschreibung wurden unentgeltlich durch meinen Freund Amadeus Firgau vorgenommen.

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Meine Beiträge umfassten:

1. **Mitarbeit am Aufbau der Kohorte:** Der Doktorand hat sich aktiv am Aufbau der Kohorte beteiligt. Wesentliche Arbeiten umfassten dabei die Mitarbeit bei der Erstellung des Studienfragebogens, die Erstellung weiterer Studiendokumente und die erfolgreiche Einreichung des Ethikantrags. Maximilian J. Schons hat für die ersten 6 Monate die Verantwortung für die Inhalte der Webpräsenz übernommen, sowie die Außenkommunikation über Newsletter und Social-Media-Kanäle. Er war aktiv in die Betreuung von neuem Dokumentationspersonal an den Kohortenstandorten und Außenkommunikationsprozessen mit Institutionen wie der WHO involviert.
2. **Mitarbeit der Koordination der Kohorte:** Im Verlauf führte Maximilian J. Schons für ein halbes Jahr selbstständig die Koordination der eingehenden Auswertungsanfragen sowie die Vorbereitung und Strukturierung des Board of Investigators und des Global Scientific Council durch.
3. **Initiierung und Leitung des Projektvorhabens:** Maximilian Schons hat nach fachlicher Rücksprache mit Frau Dr. Anette Friedrichs, Herr Dr. Frank Hanses, Frau Dr. Annika Classen und Herr Prof. Dr. Jörg Janne Vehreschild eine auf der aktuellen Literatur bestehende wissenschaftliche Fragestellung entwickelt und diese bei den entsprechenden Gremien der Kohorte vorgestellt und bestätigen lassen.
4. **Auswahl der zur Auswertung herangezogenen Variablen und explorative Analysen:** Der Doktorand hat die Erstauswahl der für die Auswertung relevanten Variablen aus dem umfangreichen Fragebogen getroffen. Hierbei hat er selbstständig deskriptiv evaluiert, welche Daten zu welchem Prozentsatz vollständig sind, welche Dokumentationsfehlerquellen vorhanden sind, welche Zusatzvariablen für Plausibilitätsprüfungen notwendig sind und in welcher Form sich die geplante Fragestellung anhand der vorhandenen Daten ausreichend gut beantworten lässt. Es folgten Anpassungen der Variablenauswahl in Absprache mit der Projektgruppe. Anhand der von ihm erstellten Variablenliste wurde durch das Analyse Team LEOSS ein anonymisierter Datensatz gemäß des Studienprotokolls angefertigt.
5. **Festlegung der Auswertungsmethodik:** Auf Grundlage der durch Maximilian J. Schons und Frau Dr. Amke Caliebe durchgeführten explorative statistische Analysen des Datensatzes wurde unter Leitung des Doktoranden in Rücksprache mit der Projektgruppe die Auswertungsmethodik definiert.

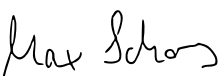
6. **Statistische Auswertung:** Deskriptive statistischen Auswertungen wurden durch Maximilian J. Schons und Frau Dr. Amke Caliebe durchgeführt, komplexere Regressionsanalysen durch Frau Dr. Amke Caliebe auf der Grundlage eines Testdatensatzes entwickelt und durch den Doktoranden für den Originaldatensatz angepasst und ausgeführt.

Entwurf, Überarbeitung und Finalisierung des Manuskriptes: Das Manuskript des publizierten Artikels inklusive der Grafiken und Tabellen wurde von Maximilian J. Schons entworfen und mit Unterstützung der Koautor:innen revidiert. Rückmeldungen im Peer-review Prozess wurden vom Doktoranden umgesetzt und strukturiert beantwortet.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis

Ich erkläre hiermit, dass ich die "Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten" (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe, und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 03. Juli 2023

Unterschrift:.....


Danksagung

Ich möchte mich für die medizinisch fachlichen Unterstützung an dieser Dissertation bei Frau Dr. Anette Friedrichs, Herr Dr. Frank Hanses, Frau Dr. Annika Classen und Herr Prof. Dr. Jörg Janne Vehreschild. Ein besonderer Dank geht ebenso an Frau Dr. Amke Caliebe, die mich bei den statistischen Auswertungen für diese Arbeit unterstützt hat.

Das LEOSS-Register wurde durch das Deutsche Zentrum für Infektionsforschung (DZIF) und die Willy-Robert-Pitzer-Stiftung unterstützt.

Ich spreche allen Studienteams, die die LEOSS-Studie unterstützt haben, meine Dankbarkeit aus. Nachfolgende Studienteams trugen mit mindestens 5 Promille zu den Analysen dieser Arbeit bei:

Klinikum Passau (Julia Lanznaster), Technische Universität München (Christoph D. Spinner), Universitätsklinikum Jena (Maria Madeleine Ruethrich), Universitätsklinikum Düsseldorf (Bjoern-Erik Jensen), Klinikum Dortmund gGmbH (Martin Hower), Universitätsklinikum Schleswig-Holstein - Lübeck (Jan Rupp), Universitätsklinikum Augsburg (Christoph Roemmele), Universitätsklinikum Frankfurt (Maria Vehreschild), Städtisches Klinikum Karlsruhe (Christian Degenhardt), Klinikum Ingolstadt (Stefan Borgmann), Universitätsklinikum Regensburg (Frank Hanses), Katholisches Klinikum Bochum (St. Josef-Hospital) Ruhr-Universität Bochum (Kerstin Hellwig), Kliniken Maria Hilf GmbH Mönchengladbach (Jürgen vom Dahl), Universitätsklinikum Essen (Sebastian Dolff), Klinikum Bremen-Mitte (Christiane Piepel), Klinikum Braunschweig (Jan Kielstein), Universitätsklinikum Tübingen (Silvio Nadalin), Evangelisches Stadt Krankenhaus Saarbrücken (Marc Neufang), Malteser Krankenhaus St. Franziskus Hospital Flensburg (Milena Milovanovic), Johannes Wesling Klinikum Minden, Ruhr-Universität Bochum (Kai Wille), Robert-Bosch-Krankenhaus Stuttgart (Katja Rothfuss), Klinikum Leverkusen (Lukas Eberwein), Kreuznacher Diakonie Hunsrück (Wolfgang Rimili), Marien Hospital Herne, Ruhr-Universität Bochum (Timm.Westhoff@elisabethgruppe.de), Oberlausitz Kliniken (Maximilian Worm), Medizinische Hochschule Hannover (Gernot Beutel), Universitätsklinikum Köln (Norma Jung), Elblandklinikum Riesa (Joerg Schubert), Klinikum Fulda (Philipp Markart), Sophien- und Hufeland Klinikum Weimar (Jessica Rueddel), Elisabeth-Krankenhaus Essen (Ingo Voigt), Universitätsklinikum des Saarlandes (Homburg) (Robert Bals), Tropenlinik Paul-Lechler Krankenhaus Tübingen (Claudia Raichle)

Weiterhin möchte ich der Infrastrukturgruppe der LEOSS-Studie meine tiefe Dankbarkeit für die großartige Zusammen- und Zuarbeit ausdrücken: Jörg Janne Vehreschild (Goethe-Universität Frankfurt), Carolin E. M. Jakob (Universitätsklinikum Köln), Lisa Pilgram (Goethe-Universität Frankfurt), Melanie Stecher (Universitätsklinikum Köln), Susana Nunes de Miranda (Universitätsklinikum Köln), Nick Schulze (Universitätsklinikum Köln), Sandra Fuhrmann (Universitätsklinikum Köln), Clara Brünn (Universitätsklinikum Köln), Annika Claßen (Universitätsklinikum Köln), Bernd Franke (Universitätsklinikum Köln), Fabian Praßer (Charité, Universitätsmedizin Berlin) und Martin Lablans (Universitätsklinikum Mannheim).

For Team-Humanity.

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	9
1. ZUSAMMENFASSUNG	11
2. EINLEITUNG	14
2.1 Antibiotikatherapien und (Multi-)Resistenzbildung	14
2.1.1. Antimicrobial Stewardship (AMS) und Antibiotic Stewardship (ABS)	16
2.1.2. Infektionen des Respirationstraktes	17
2.1.3. Procalcitonin	18
2.2 Severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2 (SARS-CoV-2) und Coronavirus disease 2019 (COVID-19)	19
2.3 COVID-19 und Antimicrobial Stewardship	21
2.4 Fragestellungen der vorliegenden Dissertation	22
3. PUBLIKATION	23
3.1 Schons, M.J., Caliebe, A., Spinner, C.D. et al. All-cause mortality and disease progression in SARS-CoV-2-infected patients with or without antibiotic therapy: an analysis of the LEOSS cohort. <i>Infection</i> 50, 423–436 (2022). https://doi.org/10.1007/s15010-021-01699-2	23
4. DISKUSSION	38
4.1 Patient:innenkollektive und Definitionen im Kontext der verfügbaren COVID-19 Antibiotikatherapie Literatur	38
4.2 Antibiotikatherapie unter Berücksichtigung von Procalcitonin bei COVID-19	42
4.3 Krankheitsprogression, Mortalität und Antibiotikatherapie bei COVID-19	43
4.4 Ausblick	46
5. LITERATURVERZEICHNIS	49

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Text
(q)SOFA	(quick) Sequential organ failure assessment
ABS	Antibiotic Stewardship
ABT	Antibiotikatherapie
ACE2	Angiotensin Converting Enzyme 2
AMR	Antimikrobielle Resistenz
AMS	Antimicrobial Stewardship
APACHE II	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II
BMI	Body-Mass-Index
CCI	Charlson Comorbidity Index
CDC	Centers for Disease Control and Prevention (USA)
CO-Phase	Komplizierte Phase
COVID-19	Coronavirus disease 2019
CR-Phase	Kritische Phase
CRP	C-reaktives Protein
DDD	Defined Daily Doses
ECDC	European Centre for Disease Prevention and Control
ESBL	<i>Extended-spectrum beta-lactamase</i>
EU	Europäische Union
FDA	Food & Drug Administration (USA)
GERMAP	Bericht über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin in Deutschland
ICD-10	10. Version International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
IQR	Interquartile range
LEOSS	Lean European Open Survey on SARS-CoV-2 Infected Patients
LRTI	Lower respiratory tract infections
LTCF	Longterm Care Facility
MDR	Multidrug-resistant
MERS	Middle East Respiratory Syndrome
MRSA	<i>Methicillin-resistant Staphylococcus aureus</i>
PCT	Procalcitonin
PDR	Pandrug-resistant
SARS	severe acute respiratory syndrome
SARS-CoV-2	severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2
SD	Standard Deviation

TNF	Tumor Necrosis Factor
UC-Phase	Unkomplizierte Phase
USA	United States of America
VAP	Ventilator assoziierte Pneumonie
VOC	Variant of Concern
VRE	<i>Vancomycin-resistant enterococci</i>
WHO	World Health Organization
XDR	Extensively drug-resistant

1. Zusammenfassung

Antibiotika finden breite Anwendung in der Prävention und Therapie von bakteriellen Infektionen bei Menschen und Tieren. Aufgrund der therapieinhärenten Selektionsprozesse wird ein zunehmender Anteil der Infektionen durch resistente Erreger bedingt. Der im Januar 2022 veröffentlichte „Global burden of bacterial antimicrobial resistance“ beziffert die Effekte durch Resistenzbildung auf jährlich 4.95 Mio Menschenleben für das Jahr 2019. Die World Health Organization (WHO) zählt antimikrobielle Resistenz (AMR) zu den 10 größten globalen Gesundheitsgefahren.

Die im Dezember 2019 erstmalig beschriebene *Coronavirus disease 2019* (COVID-19), hervorgerufen durch den Erreger *severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2* (SARS-CoV-2), entwickelte sich rasant zu einer Erkrankung pandemischen Ausmaßes in einer immunnaiven Weltbevölkerung. Die Relevanz einer Antibiotikabehandlung bei COVID-19 Patient:innen wurde seit Beginn der Pandemie intensiv diskutiert: ob der initial vermuteten therapeutischen Wirkung vereinzelter Antibiotika, möglichen bakteriellen Ko- oder Superinfektionen und der komplexen Differentialdiagnose zur bakteriellen Pneumonie, die mit einer unmittelbaren Indikation zur antibiotischen Therapie einhergeht. Vor dem Hintergrund der beobachteten außerordentlich hohen Antibiotikatherapie rate bei der viral bedingten COVID-19 wurden durch die WHO frühzeitig Empfehlungen ausgesprochen. Nur bei dringendem Verdacht auf eine bakterielle Ko- und/oder Superinfektion und mittelschweren bis schweren COVID-19 Krankheitsverläufen soll eine Antibiotikatherapie erwogen werden.

Die vorliegende Arbeit greift diese Empfehlung auf und untersucht den Effekt antibiotischer Behandlungen auf Mortalität und Fortschritt in eine schwerere Krankheitsphase unter Berücksichtigung bekannter Risikofaktoren wie Alter, Geschlecht und Komorbiditäten. Dabei werden die Patient:innen sowohl nach Schwere des Verlaufs (unkompliziert, kompliziert, kritisch), als auch nach Procalcitonin (PCT) mit einem Grenzwert von 0.5 ng/ml stratifiziert. PCT ist ein für die Diagnostik der ambulant erworbenen Pneumonie etablierter Marker zur Differenzierung von bakteriellen und viralen Infektionen, der bislang nicht hinreichend für COVID-19 validiert wurde. Als primärer Endpunkt wurde in der vorliegenden Dissertation für Patient:innen in der komplizierten Krankheitsphase mit $PCT \leq 0.5$ ng/ml die Korrelation zwischen einer Antibiotikabehandlung und der Gesamtmortalität bzw. dem Fortschreiten in die kritische Krankheitsphase berechnet. Sekundäre Endpunkte waren analoge Analysen bei unkomplizierten Patient:innen \leq und > 0.5 ng/ml PCT, sowie komplizierten Patient:innen > 0.5 ng/ml PCT.

Es wurden hierzu Daten des ersten Jahres der Anfang März 2020 etablierten LEOSS Kohorte genutzt (Lean European Open Survey on SARS-CoV-2 Infected Patients cohort, DRKS: S00021145). LEOSS ist eine multizentrische, multinationale, retrospektive Kohorte, die zum Zeitpunkt der Datenextraktion knapp 6,500 Patient:innen umfasste. 3,627 hospitalisierte

COVID-19 Fälle mit dokumentiertem Antibiotikaeinsatz konnten für die anschließenden Analysen verwendet werden. Methodisch wurde bei den univariaten Analysen und der Missingness-Analyse der Zusammenhang der einzelnen Variablen mit dem exakten Fisher-Test auf Signifikanz geprüft. Für die multivariaten Analysen wurde ein logistisches Regressionsmodell verwendet. Für die signifikanten Einflussvariablen in der multivariaten Analyse wurden die Odds Ratios mit dem 95%-Konfidenzintervall berechnet. Bei allen Analysen wurde ein zweiseitiges Signifikanzniveau von $p = 0,05$ verwendet.

Die analysierte Sub-Kohorte weist demografisch typische Merkmale von hospitalisierten COVID-19 Patient:innen auf. Bekannte Risikofaktoren wie männliches Geschlecht, Patient:innenalter > 55 Jahre und ein Charlson Comorbidity Index (CCI >3) zeigten alle unabhängig signifikant erhöhte Sterblichkeitsrisiken. Alle Subgruppen erhielten häufig Antibiotika, unabhängig von der jeweiligen Krankheitsschwere und PCT Werten. Die verabreichten Antibiotikaklassen entsprechen hauptsächlich den in der deutschen Leitlinie für ambulant erworbene oder nosokomiale Pneumonien empfohlenen empirischen Antibiotika. Weder für den primären noch für sekundäre Endpunkte konnte ein signifikanter Nutzen der Antibiotikatherapie bei COVID-19 bzgl. Mortalität und Krankheitsprogression in den multivariablen Analysen nachgewiesen werden. Vor dem Hintergrund der zunehmenden bakteriellen Resistenzentwicklung ist die Indikation einer Antibiotikatherapie bei mit COVID-19-Erkrankten daher sorgfältig zu prüfen und PCT als zusätzliches infektiologisches Diagnostikinstrument zu erwägen.

Diese Arbeit wird durch ähnliche internationale wissenschaftliche Publikationen zum Antibiotikaeinsatz bei COVID-19 kontextualisiert. Besondere Stärken der vorliegenden Arbeit ist die Betrachtung der ersten und zweiten COVID-19 Welle (März 2020 – Februar 2021), die breite und aufgrund des anonymen Registerdesign relativ unverzerrte Rekrutierung in über 100 Zentren, sowie der Fokus auf die Evaluierung des diagnostischen Markers PCT. Wesentliche Limitationen sind der Ausschluss von pädiatrischen und schwangeren COVID-19 Fällen, unzureichende Informationen zum klinischen Status des / der Patient:in (bspw. Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)-Score), fehlende Nachverfolgung, sowie Aggregationen der klinischen Daten über eine Krankheitsphase hinweg. Die Diversität zwischen Publikationen zum Antibiotikaeinsatz bei COVID-19 bzgl. Definitionen, Nachverfolgungszeiträumen und Studiendesigns zeigen einen klaren Bedarf für Standardisierung auf, um zukünftig bessere Vergleichbarkeit sicherzustellen und für ein nächstes pandemisches Ereignis vorbereitet zu sein.

Die vorliegende Arbeit liefert zusammenfassend Evidenz dafür, dass bei kompliziertem COVID-19 und normwertigem PCT antibiotische Behandlungen keinen protektiven Effekt bzgl. Mortalität und Krankheitsprogression für Patient:innen mit sich bringen. Gleiches gilt für unkomplizierte Verläufe. Es bedarf zukünftiger Untersuchungen, um Lücken im Verständnis

der optimalen Antibiotikatherapie bei SARS-CoV-2, wie bspw. für besonders vulnerablen Patient:innen-Subgruppen oder Erreger-Varianten, zu adressieren.

2. Einleitung

2.1 Antibiotikatherapien und (Multi-)Resistenzbildung

Antibiotika finden breite Anwendung in der medizinischen Behandlung des Menschen¹. Der absolute Verbrauch von Antibiotika in Deutschland im ambulanten Bereich lag laut aktuellstem Bericht über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin in Deutschland (GERMAP 2015), veröffentlicht vom Bundesministerium für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit im Jahre 2016, zwischen 500-600 Tonnen². Dies entspricht mit 448 Mio. definierten Tagesdosen (defined daily doses, DDD) ca. 85% im Menschen verschriebenen Antibiotikavolumen. Im Krankenhaus erzeugen hämatonkologische und Intensivstationen den höchsten Verbrauch mit zum Teil über 100 definierten Tagesdosen pro 100 Pflage tage². Damit verbrauchen sie fast doppelt so viele Antibiotika wie sonstige Normalstationen (im Median 64.4 DDD/100 Pflage tage³), machen aber gleichwohl nur ein Fünftel des Gesamtverbrauchs einer Klinik aus². Wichtige weitere Faktoren, die den Antibiotikaeinsatz im Menschen beeinflussen, beinhalten Diagnose, Alter, Schwere des Verlaufs, bis hin zu sozioökonomischen Faktoren von Patient:innen⁴. Mit ca. 1,250 Tonnen im Jahr wird der weitaus größte Teil der Antibiotika in Deutschland trotz sinkender Tendenzen in der Tiermast verwendet⁵. 80% davon entfallen auf die drei Klassen Tetracycline, Beta-Lactame und Sulfonamide⁵. 73% aller Antibiotika weltweit werden in der Landwirtschaft verbraucht⁶. Die drei häufigsten im Menschen verwendeten antibiotischen Substanzgruppen sind Penicilline mit β -Laktamasehemmern, Cephalosporine der dritten Generation und Fluorchinolone⁷.

Antibiotika sind potente Substanzen und bedingen damit häufig zahlreiche unerwünschte Nebenwirkungen. Typische Beispiele sind anaphylaktische Reaktionen, Medikamententoxizität, Knochenschädigungen bei Kindern, oder Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten⁸. Der breite Gebrauch von Antibiotika befördert weiterhin die Selektion von Bakterien mit antimikrobiellen Resistenzen (AMR). Veränderung der Bakterien bezüglich bestimmter Zielstrukturen, Bildung von inaktivierenden Substanzen oder Mechanismen zur Verringerung der intrazellulären Konzentration des Arzneimittels sind Beispiele dafür^{9,10}. Resistenzmechanismen können sich gegen einzelne antibiotische Substanzen, aber auch ganze Antibiotikaklassen richten. Typische Risikofaktoren für Infektionen mit resistenten bakteriellen Erregern sind unter anderem¹¹⁻¹⁴:

- Höheres Alter, sowie reduzierte kognitive Fähigkeiten,
- Anwesenheit von Komorbiditäten wie Diabetes, chronisches Nierenversagen, onkologische Entitäten oder Immunsuppression,

- Langzeithospitalisierung, regelmäßigem Kontakt mit dem Gesundheitswesen (Dialysekliniken, ambulante Tageskliniken) mit invasiven medizinischen Geräten, insbesondere zentralvenösen Kathetern oder Harnwegskathetern, oder vor kurzem erfolgte chirurgische Eingriffe, und
- vorangegangene antibiotischen Therapie.

Der Eingang von Antibiotika in die Umwelt und Übertragung von Mikroorganismen mit Resistenzen zwischen Menschen, Tieren und der Umwelt tragen zur Verbreitung multiresistenter Erreger und entsprechenden Infektionen bei⁵.

Ein 2011 im Rahmen einer Initiative des European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) und des amerikanischen Centers for Disease Control and Prevention (CDC) gebildetes Expert:innengremium hat den Grad der Resistenzbildung bei Bakterien mit den Begriffen Multidrug-resistant (MDR), extensively drug-resistant (XDR) und pandrug-resistant (PDR) definiert¹⁵ (Ausnahmen in der Systematik existieren für einzelne Erreger, bspw. *M. tuberculosis*):

- MDR: erworbene Nicht-Empfindlichkeit gegenüber mindestens einer antimikrobiellen Substanz aus drei oder mehr antimikrobiellen Kategorien (bspw. *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus* (MRSA), *Vancomycin-resistant enterococci* (VRE), *Extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing Enterobacteriaceae*, und *Clostridium difficile*¹⁶)
- XDR: Nicht-Empfindlichkeit gegenüber mindestens einer antimikrobiellen Substanz in allen außer zwei oder weniger Kategorien (bspw. *extensively drug-resistant Neisseria gonorrhoeae*¹⁷);
- PDR: Nicht-Empfindlichkeit gegenüber allen antimikrobiellen Substanzen aller Kategorien.

Innerhalb der EU treten jährlich bereits über 670.000 Infektionen mit resistenten Erregern auf¹⁸. Es wird geschätzt, dass die durch Resistenzbildung entstehenden multiresistenten Erreger durch Effekte wie mangelhafte Wirksamkeit, effektive Therapieverzögerung oder unvorteilhafte pharmakologische Eigenschaften von Alternativpräparaten jährlich 33.000 Menschenleben in Europa kosten¹⁹. Für die USA beschreibt das CDC 2.8 Millionen Infektionen und 35.000 Tote²⁰. Der im Januar 2022 veröffentlichte „Global burden of bacterial antimicrobial resistance“ schätzt, dass im Jahr 2019 weltweit für 4.95 Millionen Fälle der Tod mit AMR assoziiert und in 1.27 Millionen Fällen direkte Ursache war²¹. Die World Health Organization (WHO) zählt AMR zu den 10 größten globalen Gesundheitsgefahren für die Menschheit²² und führt globale Surveillance-Aktivitäten im Rahmen des Global Antimicrobial Resistance Surveillance and Use System (GLASS) durch¹.

Der prozentuale Anteil von gegen Antibiotika resistenten Erregern in Deutschland wird im Rahmen des Antibiotika Resistenz Surveillance Tool des Robert-Koch-Institut (RKI)²³ und über den ECDC's Annual Epidemiological Report¹⁸ veröffentlicht. Für Deutschland zeigen sich hier über die letzten Jahre positive wie negative Entwicklungen, abhängig vom jeweiligen Erreger²⁴. Der GERMAP 2015 konstatiert, „dass bei vielen bakteriellen Infektionserregern inzwischen eine Stabilisierung der Resistenzlage, gleichwohl auf einem deutlich höheren Niveau als vor [...] den 1990er-Jahren, erreicht worden ist“²². Es bedarf dringend neuer, insbesondere auf MDR ausgerichteter, Antibiotika, um zukünftig weiterhin antiinfektive Therapieoptionen gewährleisten zu können²⁵. Die WHO veröffentlicht einen jährlicher Report der aktuell beforschten antibakteriellen Wirkstoffe, um Forschungs- und Entwicklungsanstrengungen zu koordinieren²⁶. Darüber hinaus werden Kandidaten für alternative Behandlungsformen von Infektionen wie Antikörper, Probiotika und Impfstoffe²⁷, sowie aussagekräftige point-of-care Diagnostik für bakterielle Erreger²⁸ aktiv beforscht.

2.1.1. Antimicrobial Stewardship (AMS) und Antibiotic Stewardship (ABS)

Bereits Publikationen aus den 1960er Jahren beschrieben eine Übertherapie mit Antibiotika in nahezu der Hälfte der Fälle und sprachen sich für einen rationaleren Antibiotikagebrauch aus²⁹. Bemühungen in Krankenhäusern und Praxen zielgerichtet, zurückhaltend und korrekt mit Antibiotika und anderen antimikrobiellen Substanzen zu arbeiten werden seit Mitte der 1990er Jahren unter dem Begriff Antimicrobial Stewardship (AMS) und Antibiotic Stewardship (ABS) zusammengefasst³⁰. AMS beschreibt den rationalen Umgang mit antiinfektiven antibakterieller, antivirale, antiretrovirale³¹ und antifungale³² Arzneistoffe sowie entsprechende Präventivmaßnahmen. ABS hat laut RKI zum Ziel, „die Patient:innen bestmöglich zu behandeln und gleichzeitig zu verhindern, dass Selektionsprozesse und Resistenzen bei den Bakterien auftreten“³³. Kernelemente des ABS (und in adaptierter Form für alle Antiinfektiva im Kontext von AMS) sind^{16,34–37}

- die kritischen Überprüfungen der Indikation, der Optimierungen der Dauer, Dosierung, Substanzauswahl und -anpassungen unter pharmakokinetischem Monitoring von antibiotischen Therapien anhand von validierten klinischen Kriterien und Biomarkern.
- Aktivitäten, die primär Infektionen vorbeugen und vermeiden helfen wie Handhygiene, Überwachungs- und Monitorierungsmaßnahmen, die Dekolonialisierung von Patientinnen, spezifische Strategien für besondere Eingriffe sowie regelmäßige Säuberungsmaßnahmen der Patient:innenumgebung.

Um der antimikrobiellen Resistenzbildung entgegenzusteuern, wurden weltweit national angelegte Programme etabliert, die Surveillance, Reduktion von Antibiotikaresistenzen, nationale Zusammenarbeit, sowie Forschungsaktivitäten fördern (für Deutschland beispielsweise im Kontext der „Deutschen Antibiotika-Resistenzstrategie“^{38,39}). Leitlinien und gesetzliche Vorgaben zur Umsetzung, Betreuung und Evaluierung der entsprechenden ABS / AMS Aktivitäten existieren ebenfalls (für Deutschland bspw. im Infektionsschutzgesetz §4, §23⁴⁰ und über europäisches Recht⁴¹). In Deutschland wird dabei 1 ärztliches Vollzeitäquivalent pro 500 Betten für Kliniken vorgeschrieben⁴⁰. Die aktuelle Leitlinie der Infectious Diseases Society of America beinhaltet ausführliche Empfehlungen zu zum Monitorieren von ABS Interventionen⁴², bspw. Dauer der Therapie, Überzählige Therapietage, Dauer des Krankenhausaufenthalts, Anteil der Patienten, die auf eine orale Therapie umgestellt werden, 30-Tage-Sterblichkeit, ungeplante Krankenhauswiederaufnahme innerhalb von 30 Tagen und weitere.

Antibiotic Stewardship Strategien, wie bspw. Monitoring / Authorisierungsmechanismen durch lokalen Expert:innen oder lokale Leitlinienentwicklung, wurden in vielen Krankenhäusern mit positiven Effekten implementiert⁴³. In der wissenschaftlichen Evaluation der Bemühungen des ABS konnte gezeigt werden, dass mögliche Folgekomplikationen eines Antibiotikaeinsatzes effektiv minimiert werden oder sogar verhindert werden können^{44,45} ohne dabei die Mortalität zu erhöhen^{46,47}. Auch für den ambulanten Sektor sind positive Effekte zu beobachten⁴⁸. Die Deutsche Gesellschaft für Infektiologie bietet interessierten Ärztinnen und Ärzten die Möglichkeit sich in einem mehrstufigen Kursmodell zu ABS-Expert:innen und damit in der Regel zur ABS beauftragten Person der jeweiligen Klinik ausbilden zu lassen⁴⁹. Gleichzeitig besteht weiterhin ein großer Handlungsbedarf. Im Rahmen der „Global Point Prevalence Survey“ wurden 2015 an über 300 Krankenhäuser aus über 50 Ländern Daten zum antibiotischen Verschreibungsverhalten und Resistenzlagen erhoben⁷. So wurden nur in 38% der Fälle Stop- bzw. Überprüfungszeitpunkte für Antibiotikatherapien festgelegt, nur in 77% der Fälle lokalen Leitlinien gefolgt und in fast ein Viertel der Fälle keine Therapiebegründung für ein verschriebenes Antibiotikum dokumentiert.

2.1.2. Infektionen des Respirationstraktes

Akute respiratorische Infektionen des (unteren) Respirationstraktes (Lower respiratory tract infections, LRTIs) gehören nicht nur zu den typischsten infektiologischen Krankheitsbildern, sondern bedingen auch einen Großteil der in den vorangegangenen Abschnitten benannten unnötigen oder unangemessen langen Antibiotikaverschreibungen im Menschen^{50–53}. LRTIs werden definiert als

- eine akute Erkrankung,
- mit Husten als Hauptsymptom,
- mindestens einem zusätzlichen Symptom des unteren Respirationstraktes (Sputum, Dyspnoe, Brustschmerzen), und
- keinen Alternativerklärungen (wie bspw. Asthma oder Sinusitis)⁵⁴.

Nur in einem Fünftel der LRTIs in denen ein Erreger identifiziert werden konnte handelt es sich in der hausärztlichen Krankenversorgung um bakterielle (insb. *S. pneumoniae*, *H. influenzae*), in ca. 60% um virale (insb. humane Rhinoviren, Influenza Viren und Coronaviren) und den verbleibenden Fällen um gemischten Infektionen⁵⁵. Aufgrund von ähnlicher Klinik, nur verzögert verfügbarer und zum Teil kostspieliger mikrobiologischer bzw. serologischer Diagnostik ist zum initialen Zeitpunkt der Konsultation eine Unterscheidung von viraler und bakterieller Genese häufig nicht eruierbar; darüber hinaus besteht häufig ein Therapiewunsch der Patient:innen^{50,56}. Bei tatsächlichen bakteriellen Erkrankungen ist ein zurückhaltender Einsatz von Antibiotika mit schlechteren Verläufen assoziiert⁵⁷. Primär virale Erkrankungen wie die Influenza können im Verlauf in bis zu 65% der Fälle mit bakteriellen Ko- und Superinfektionen einhergehen⁵⁸. Ko- und Superinfektionen führen zu einer höheren Morbidität und Mortalität und erfordern nach der rechtzeitige Diagnose die unmittelbare Einleitung einer Antibiotikatherapie⁵⁹.

Das amerikanische CDC definiert bakterielle Superinfektionen als „eine Infektion, die auf eine frühere Infektion folgt, insbesondere wenn sie durch Mikroorganismen verursacht wird, die gegen die zuvor eingesetzten Antibiotika resistent sind oder resistent geworden sind“⁶⁰. Koinfektionen hingegen treten gleichzeitig mit der initialen Infektion auf, womit der Unterschied zwischen beiden Begriffen im Wesentlichen im zeitlichen Auftreten liegt. Sofern resistente Erreger eine Person besiedeln, aber noch keine Krankheits- oder Infektionssymptome auslösen, wird von Kolonialisierung gesprochen⁶¹.

In der Literatur werden weiterhin nosokomial von ambulant erworbenen Infektionen unterschieden. Nosokomialen Infektionen sind definiert als nach >48h nach Aufnahme im Krankenhaus auftretende Infektionen⁶². In der deutschen Leitlinie zur Therapie der ambulant erworbenen Pneumonie von Erwachsenen wird zusätzlich auch noch auf die Relevanz der ventilator assoziierten Pneumonie (VAP) als Sonderfall hingewiesen⁵⁷.

2.1.3. Procalcitonin

Ein für die Differenzierung von bakteriellen und nicht-bakteriellen Atemwegsinfektionen validierter, in der Klinik im Gegensatz zur mikrobiologischen Diagnostik sehr schnell verfügbarer, serologischer Marker ist das Procalcitonin (PCT). Durch Procalcitonin gestützte Antibiotikabehandlungen führen laut Metaanalysen zu einem geringeren Sterberisiko, einem

niedrigeren Antibiotikaverbrauch und einem geringeren Risiko für antibiotikabedingte Nebenwirkungen und sind deshalb fester Bestandteil von ABS Aktivitäten⁶³⁻⁶⁵.

Procalcitonin ist normalerweise in nicht nachweisbaren Konzentrationen im Blut enthalten, wird aber bei systemischen Inflammationsreaktionen aus nahezu allen Geweben produziert. Auslöser der Synthese von PCT sind insbesondere bakterielle Toxine, aber auch Zytokine wie Tumor Necrosis Factor (TNF) alpha, Interleukin-1-beta, and Interleukin-6⁶⁶. Die Synthese ist dabei abhängig vom jeweiligen bakteriellen Erreger und kann auch im Kontext von Pilzinfektionen oder parasitären Erkrankungen wie Malaria auftreten^{67,68}. Virale Erreger hingegen lösen wahrscheinlich aufgrund einer unterdrückten TNF alpha Produktion keine erhöhten Spiegel aus⁶⁷. Auch wird die PCT-Synthese in der Regel nicht bei lokalisierten Infektionen stimuliert^{69,70}. Neben bakteriellen Infektionen sind nicht infektiöse systemische Inflammationsreaktionen (bspw. Schock, Verbrennungen, chronische Nierenerkrankungen) oder onkologische Erkrankungen (bspw. medullären Schilddrüsenkarzinomen oder kleinzelligen Bronchialkarzinomen) Ursachen für eine erhöhte Procalcitoninsynthese^{66,71}. In der Regel kann ein PCT Anstieg innerhalb weniger Stunden, ein Maximalwert binnen 24-48h, und ein zügiger Abfall nach erfolgreicher Therapie des Auslösers beobachtet werden⁷².

Niedrige PCT-Werte eignen sich ob der vergleichsweise hohen Spezifität gut, um bakterielle Infektionen ausschließen zu können⁷³. Ein besonderer Mehrwert des PCT liegt deshalb in der kontinuierlichen Messung und dem entsprechend frühzeitigen Absetzen antibiotischer Therapien⁷⁴. Optimale Schwellenwerte von Procalcitonin schwanken typischerweise zwischen 0.1 ng/mL, 0.25 ng/ml und 0.5 ng/ml (mit höheren Werten insbesondere bei schwer betroffenen Patientinnen im intensivmedizinischen Kontext) oder beziehen sich auf den relativen Abfall vom Höchstwert⁷⁵. In Patient:innen mit einer ambulant erworbenen Pneumonie beträgt die Sensitivität und Spezifität 55% und 73% bei einem Grenzwert von 0.5ng/ml⁷⁶. Unter typischen Infektionsmarkern wie Leukozyten, Blutsenkungsgeschwindigkeit oder dem C-reaktiven Protein (CRP) besitzt es damit die höchste Spezifität für bakterielle Infektionen^{72,75}, obgleich Verläufe von bspw. CRP mit 93,8% Spezifität und 50% Sensitivität hohe Prädiktivität für bakterielle Infektionen aufweisen können⁷⁷. Die amerikanische Food & Drug Administration (FDA) hat erstmalig im Februar 2017 einen PCT-Test zur Verbesserung der antibiotischen Therapie zugelassen⁷⁸.

2.2 Severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2 (SARS-CoV-2) und Coronavirus disease 2019 (COVID-19)

Ende 2019 in Wuhan, China, wurde ein neuartiger viraler Krankheitserreger der Klasse der Beta-Coronaviren erstmals beschrieben^{79,80}. Das Virus gehört demselben Subgenus an wie

das *severe acute respiratory syndrome* (SARS) Virus und trägt den Namen *severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2* (SARS-CoV-2)⁸¹.

SARS-CoV-2 ist ein knapp über 30 Kilobasen großer umhüllter einzelsträngiger RNA-Virus der Coronavirusfamilie⁸², der wahrscheinlich zoonotisch im Oktober oder November 2019 von Fledermäusen auf Menschen in China übertragen wurde⁸³ und sich zwischen Menschen primär durch infektiöse Aerosole (Tröpfchen < 5µm) verbreitet⁸⁴. Das Virus bindet den Angiotensin Converting Enzyme 2 (ACE2) Rezeptor der Zellmembran menschlicher Zellen und gelangt durch Spaltung der viralen Oberflächen-Spike-Proteine in die Wirtszelle, woraufhin virale Gene in der menschlichen Zelle exprimiert und daraufhin Viruspartikel von einer Größe von 60-140nm ausgeschieden werden^{82,85}. ACE2 ist ein insbesondere an epithelialen Zellen exprimierter Zellmembranrezeptor, der bspw. aus Mund- und Nasenschleimhaut, Nasopharynx, Magen, Dünndarm, Dickdarm, Haut, Lymphknoten, Thymus, Knochenmark, Milz, Leber, und Niere isoliert werden kann⁸⁶. SARS-CoV-2 konnte daher in pathologischen Untersuchungen an Verstorbenen in diversen Geweben außerhalb des Respirationstraktes nachgewiesen werden⁸⁷.

Subvarianten des SARS-CoV-2 Virus wurden inzwischen beschrieben und solche, die besonders virulent, übertragbar oder auf andere Weise besondere Herausforderungen für das öffentliche Gesundheitswesen darstellen, als Variants of Concern (VOC) geführt⁸⁸. Nachdem die zweite Jahreshälfte 2021 durch die SARS-CoV-2 Delta Variante global dominiert wurde, ist im Mai 2022, zum Zeitpunkt der Finalisierung dieses Manuskriptes, die Omicron Variante dominant (welche wiederum in BA.1, BA.2, BA.3, BA.4, BA.5 aufgeteilt wird) - in Deutschland und weltweit⁸⁹. Sofern nicht anders angegeben beziehen sich alle zitierten Referenzen auf Daten aus dem Zeitraum bis Mitte 2021 und damit auf den SARS-CoV-2 Wildtyp, bzw. die Alpha Subvariante.

Die *Coronavirus disease 2019* (COVID-19) als Folge der Infektion mit SARS-CoV-2 hat sich seit der Erstbeschreibung zu einer globalen Pandemie in einer immunnaiven Weltbevölkerung entwickelt, die am 1. April 2022 laut WHO mit 485 Millionen positiven Fällen und über 6.1 Millionen Toten weltweit zu den relevantesten Krankheitsausbrüchen der Menschheitsgeschichte gehört⁹⁰. In Deutschland wurden seit der Beschreibung des ersten Falles Ende Januar 2020⁹¹ bis zum 1. April 2022 über 21.4 Millionen positive Fälle und über 130,000 Tote durch das RKI aufgezeichnet⁹². COVID-19 ist eine neuartige virale, primär respiratorische Erkrankung⁹³, deren klinisches Bild sich von asymptomatischen Verläufen bis zu schweren systemischen Krankheitsbildern erstreckt^{94,95}. Symptome wie Husten, Fieber oder Gliederschmerz beginnen in der Regel innerhalb von drei bis fünf Tagen nach Kontakt mit infizierten Personen; die Chancen für eine Weiterübertragung ist nach zwei bis drei Tagen gegeben ist, d.h. bereits Tage vor dem Symptombeginn, was eine der Grundlagen für das rasante Infektionsgeschehen ist⁹³. Publikationen der ersten 12 Monate beschreiben, dass

ungefähr 80% der mit COVID-19 infizierten Personen milde Verläufe haben (keine Hospitalisierung / Pneumonie), 15% moderate Verläufe (Hospitalisierung, Sauerstoffbedarf), und 5% eine intensivmedizinische Behandlung benötigen^{96,97}. Krankheitsverläufe sind abhängig von Alter⁹⁸ und weiteren Risikofaktoren wie Komorbiditäten (kardiovaskuläre Erkrankungen, Diabetes, Krebs, chronische Nierenerkrankungen, Übergewicht, Transplantationen), Geschlecht, sozioökonomische Faktoren, Laborparameter (bspw. Lymphopenie, Thrombozytopenie, erhöhte Entzündungsmarker, Akutes Nierenversagen), Vorinfektionen und genetische Faktoren^{96,97,99–104}. Es werden Letalitäten zwischen 0.1% und >5% beschrieben¹⁰⁵, wobei die Anzahl der gemeldeten Fälle die genannte Anzahl der tatsächlich infizierten Personen aufgrund von asymptomatischen Verläufen und limitierten Testmöglichkeiten deutlich unterschätzt^{106,107}. Unter Berücksichtigung dessen scheint die tatsächliche Letalität bei ca. 0.15% zu liegen¹⁰⁸.

2.3 COVID-19 und Antimicrobial Stewardship

Bakterielle Superinfektionen gelten als eine der wesentlichen Todesursachen der Spanischen Grippe von 1918^{109,110} und unterschiedliche Arbeiten konnten bestätigen, dass Ko- und Superinfektionen - sofern sie vorliegen - auch bei COVID-19 mit einer erhöhten Mortalität assoziiert sind^{111,112}. Bei COVID-19-Patient:innen wurden bakterielle Ko- und Superinfektionsraten von 8-20 % beschrieben, während der Prozentsatz der verordneten Antibiotikatherapien zwischen 40-100% liegt^{111,113–116}. Die Rate an Ko- und Superinfektionen ist damit vergleichbar zur Influenza⁵⁸; bakterielle oder fungale Koinfektionen wurden bei SARS-1, Middle East Respiratory Syndrome (MERS) und für andere Coronaviren in 11% der Patient:innen beobachtet¹¹⁷.

Viele Autor:innen haben gleichzeitig schon früh in der Pandemie auf Übertherapie und den dadurch entstehenden Beitrag zur Resistenzenentwicklung hingewiesen^{118–120}. Die WHO rät seit Beginn der Pandemie in ihrer Living Guideline bei unkomplizierten Verläufen einer SARS-CoV-2-Infektion von der Einleitung einer Antibiotikatherapie (teilweise im folgenden ABT abgekürzt) ab, empfiehlt aber eine Therapie bei mittelschweren bis schweren Krankheitsverläufen und klinischem Verdacht auf eine bakterielle Ko- bzw. Superinfektion¹²¹. Durch die Überforderung des Gesundheitswesens wurden ABS¹¹⁸ und AMS¹²² Aktivitäten deutlich behindert¹²³.

Erhöhtes Procalcitonin ist positiv assoziiert mit der Schwere des Verlaufs von COVID-19^{124–126}. Obgleich erwachsene Patient:innen auch ohne bakterielle Infektionen erhöhte PCT Werte haben können¹²⁷, stellt PCT mit 91% Sensitivität und 81% Spezifität eine sehr gute Testmöglichkeit für sekundäre Infektionen bei COVID-19 dar¹²⁸. Procalcitonin wurde in ersten

Studien als ABS Werkzeug für COVID-19 Patient:innen evaluiert.^{129,130} und als vielversprechender Marker für rationaleren Antibiotikagebrauch in COVID-19 erachtet.

2.4 Fragestellungen der vorliegenden Dissertation

In den vorangegangenen Abschnitten wurde die große Bedeutung von antibiotikaresistenten Erregern für Morbidität und Mortalität Gesundheitswesen dargestellt. Koordinierte ABS und AMS Mechanismen zielen darauf ab die negativen Konsequenzen antimikrobieller Substanzen in der Humanmedizin auf den Resistenzdruck von Bakterien und Therapieergebnissen zu minimieren. COVID-19 als neuartige, sich rasant ausbreitende virale Atemweginfektionen stellt eine relevante neuartige Ursache für hohen fehlerhaften Antibiotikaeinsatz dar: sowohl als Differentialdiagnose zur bakteriellen Pneumonie, wie auch ob möglicher bakteriellen Ko- oder Superinfektion. Den zurückhaltenden WHO Empfehlung im klinischen Alltag insbesondere bei komplizierten COVID-19 Verläufen nachzukommen und einen zurückhaltenden Antibiotikaeinsatz zu praktizieren ist herausfordernd, da solche schwer betroffenen Patient:innen eine deutlich erhöhte Letalität bei bakteriellen Ko- und / oder Superinfektionen vorweisen. Es bedarf deshalb dringend validierter, breit verfügbarer und entscheidungsrelevanter Diagnostik. Erste Anhaltspunkte für den Mehrwert von PCT geführten Therapien bei COVID-19 existieren.

Wissenschaftliche Arbeiten, die auf Grundlage von strukturiert erhobenen Daten Entscheidungshilfen zur Antibiotikatherapie bei COVID-19 für ärztliches Personal ableiten können, haben das Potential den antibiotischen Therapieprozess positiv im Sinne von ABS zu beeinflussen und unnötigen Antibiotikagebrauch zu vermeiden. Die vorliegende Arbeit zielt vor diesem Hintergrund darauf ab den Effekt antibiotischer Behandlungen bei COVID-19 stratifiziert nach Schweregrad und PCT Werten auf Mortalität und Fortschritt in eine höhere Krankheitsphase anhand einer breit angelegten multizentrischen SARS-CoV-2 Kohortenstudie zu analysieren. Die Hypothese ist, dass unkomplizierte und komplizierte COVID-19 Betroffene mit niedrigen PCT Werten bzgl. Mortalität und Progression in höhere Krankheitsphasen nicht von einer Antibiotikatherapie profitieren. Ergänzend werden deskriptive Auswertungen des Antibiotikagebrauch, der Antibiotikaklassen und des Erregerspektrums der Kohorte in Abhängigkeit von PCT Werten und Krankheitsstatus durchgeführt.

3. Publikation

- 3.1 Schons, M.J., Caliebe, A., Spinner, C.D. et al. All-cause mortality and disease progression in SARS-CoV-2-infected patients with or without antibiotic therapy: an analysis of the LEOSS cohort. Infection 50, 423–436 (2022). <https://doi.org/10.1007/s15010-021-01699-2>**



All-cause mortality and disease progression in SARS-CoV-2-infected patients with or without antibiotic therapy: an analysis of the LEOSS cohort

Maximilian J. Schons¹ · Amke Caliebe^{2,3} · Christoph D. Spinner⁴ · Annika Y. Classen^{1,5} · Lisa Pilgram⁶ · Maria M. Ruethrich⁷ · Jan Rupp⁸ · Susana M. Nunes de Miranda¹ · Christoph Römmele⁹ · Janne Vehreschild^{1,5,6} · Bjoern-Erik Jensen¹⁰ · Maria Vehreschild⁶ · Christian Degenhardt¹¹ · Stefan Borgmann¹² · Martin Hower¹³ · Frank Hanses¹⁴ · Martina Haselberger¹⁵ · Anette K. Friedrichs¹⁶ on behalf of the LEOSS-study group

Received: 7 July 2021 / Accepted: 14 September 2021 / Published online: 8 October 2021
© The Author(s) 2021, corrected publication 2021

Abstract

Purpose Reported antibiotic use in coronavirus disease 2019 (COVID-19) is far higher than the actual rate of reported bacterial co- and superinfection. A better understanding of antibiotic therapy in COVID-19 is necessary.

Methods 6457 SARS-CoV-2-infected cases, documented from March 18, 2020, until February 16, 2021, in the LEOSS cohort were analyzed. As primary endpoint, the correlation between any antibiotic treatment and all-cause mortality/progression to the next more advanced phase of disease was calculated for adult patients in the complicated phase of disease and procalcitonin (PCT) ≤ 0.5 ng/ml. The analysis took the confounders gender, age, and comorbidities into account.

Results Three thousand, six hundred twenty-seven cases matched all inclusion criteria for analyses. For the primary endpoint, antibiotic treatment was not correlated with lower all-cause mortality or progression to the next more advanced (critical) phase ($n = 996$) (both $p > 0.05$). For the secondary endpoints, patients in the uncomplicated phase ($n = 1195$), regardless of PCT level, had no lower all-cause mortality and did not progress less to the next more advanced (complicated) phase when treated with antibiotics ($p > 0.05$). Patients in the complicated phase with PCT > 0.5 ng/ml and antibiotic treatment ($n = 286$) had a significantly increased all-cause mortality ($p = 0.029$) but no significantly different probability of progression to the critical phase ($p > 0.05$).

Conclusion In this cohort, antibiotics in SARS-CoV-2-infected patients were not associated with positive effects on all-cause mortality or disease progression. Additional studies are needed. Advice of local antibiotic stewardship- (ABS-) teams and local educational campaigns should be sought to improve rational antibiotic use in COVID-19 patients.

Keywords COVID-19 · Antibiotics · Antibiotic stewardship · Procalcitonin · LEOSS

Introduction

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) resulting from infection with severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2 (SARS-CoV-2), first described in Wuhan, China, in late 2019, has become a global pandemic. The role of bacterial

superinfections, their influence on the clinical course, and the appropriate use of antibiotics in a primarily viral respiratory disease are becoming increasingly important in this context [1]. In respiratory viral infections such as influenza, bacterial superinfections can lead to higher morbidity and mortality and require timely diagnosis and initiation of antibiotic therapy (ABT) [2]. Publications report bacterial co- and superinfection rates of less than 10% in COVID-19 patients [2, 3], while the percentage of systemic ABT prescribed was over 60% [2]. This discrepancy is also well documented for other viral diseases such as influenza [4, 5], and international and national campaigns on antibiotic stewardship (ABS) intensively address the consequences for hospitals for more than a decade. ABS aims to sustainably

Amke Caliebe is shared first author.

Martina Haselberger is shared last author.

✉ Anette K. Friedrichs
Anette.Friedrichs@uksh.de

Extended author information available on the last page of the article

reduce the development of antibiotic resistance by creating awareness for rational antibiotic use and optimized antibiotic therapy strategies [6]. The core elements of ABS are reviewing the indication of ABT and optimizing its duration, dosage, and substance selection based on validated clinical criteria and biomarkers [7].

Possible consequences of untreated bacterial co- and superinfections and diagnostic uncertainties confront medical staff with complex decisions regarding ABT initiation, especially in severely affected patients. In a meta-analysis published in 2021, Langfort et al. summarize that there is currently insufficient evidence to support the widespread use of empiric ABT in hospitalized COVID-19 patients [2, 8]. The World Health Organization (WHO) does not recommend initiating ABT for uncomplicated courses of SARS-CoV-2 infection but recommends therapy for moderate to severe courses of illness and clinical suspicion of bacterial co- or superinfection [9, 10]. Especially for patients in the complicated phase of the disease, it is of crucial importance to name contraindications for and effects of ABT on treatment outcomes to provide physicians with decision-making strategies while global COVID-19 case rates stay high [11]. Procalcitonin (PCT) is a validated serological marker for differentiating between bacterial and non-bacterial acute respiratory tract infections. Bacterial infections enhance its production and release from extrathyroidal sources into the circulation and low PCT indicates a lower likelihood for bacterial infection [12–14]. First studies investigated PCT's relevance for SARS-CoV-2-infected patients [15]. A better understanding of antibiotic therapy guided by (low) PCT in COVID-19, especially for complicated patients, would be beneficial. This study focuses on the association of ABT and the outcomes all-cause mortality and clinical worsening in patients in a complicated phase of COVID-19 and low PCT values.

Method

Study design

This study uses data from the multicenter Lean European Open Survey on SARS-CoV-2-Infected Patients (LEOSS) cohort established in March 2020 (DRKS, No. S00021145, https://www.drks.de/drks_web/navigate.do?navigationId=trial.HTML&TRIAL_ID=DRKS00021145). Cases between March 18, 2020, and February 16, 2021, were included, if they were ≥ 18 years, information on ABT was available, and a minimum observation period of 3 days (≥ 72 h) was reached. In addition to censored cases, those without a documented treatment outcome were excluded (see Fig. 1). PCT was dichotomized by a threshold commonly used for lower respiratory diseases [16, 17] of 0.5 ng/ml (≤ 0.5 ng/

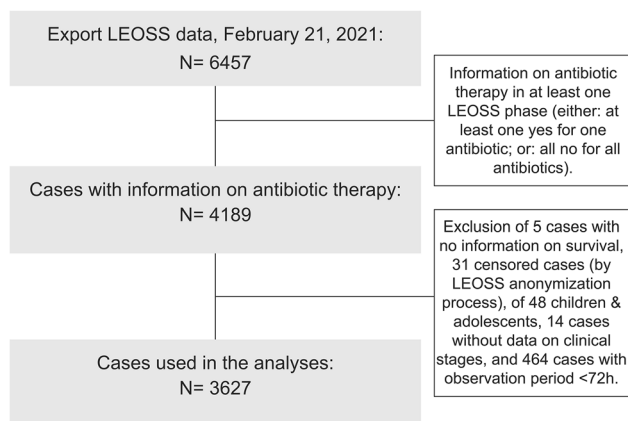


Fig. 1 Flowchart showing the inclusion criteria for the analysis. LEOSS: Lean European Open Survey on SARS-CoV-2-Infected Patients

ml [PCT↓] and >0.5 ng/ml [PCT↑]). The clinical outcomes considered in this study were all-cause mortality (yes/no) and progression to the next advanced phase of the disease (yes/no) in the LEOSS schema (see next section and Fig. 2), each until the end of the acute phase of SARS-CoV-2 infection (e.g., recovery, or death).

The primary endpoint of this study was the effect of ABT, defined as any antibiotic agent received irrespective of dose or duration, on all-cause mortality and progression to the critical phase in patients in the complicated phase with low PCT values (PCT↓). Secondary endpoints were the effects of ABT on all-cause mortality and progression to the next advanced phase in patients in the complicated phase with PCT↑ and patients in the uncomplicated phase with PCT↓ and PCT↑.

Possible confounders were chosen after literature review and availability in the data set, resulting in the inclusion of gender, age, and comorbidity state as Charlson comorbidity Index (CCI) [18–24]. We calculated the CCI instead of individual comorbidities to sustain high case numbers for conclusive statistical analysis, [25]. The dataset included binary information on all relevant diseases to calculate the CCI (see also Table 1) [28]. CCI strata of 0–2, 3–4, and >4 were chosen, reflecting a low, increased, or high comorbidity state, respectively. Where possible, body-mass-index (BMI) and quick Sepsis Related Organ Failure Assessment (qSOFA) were considered. Due to the insufficient data on bacterial superinfections, those were not included in the analysis.

LEOSS cohort

The LEOSS cohort was initiated to identify independent predictors of outcome in patients diagnosed with SARS-CoV-2 and performs no follow-ups. LEOSS collects data from health care records of any outpatients or inpatients

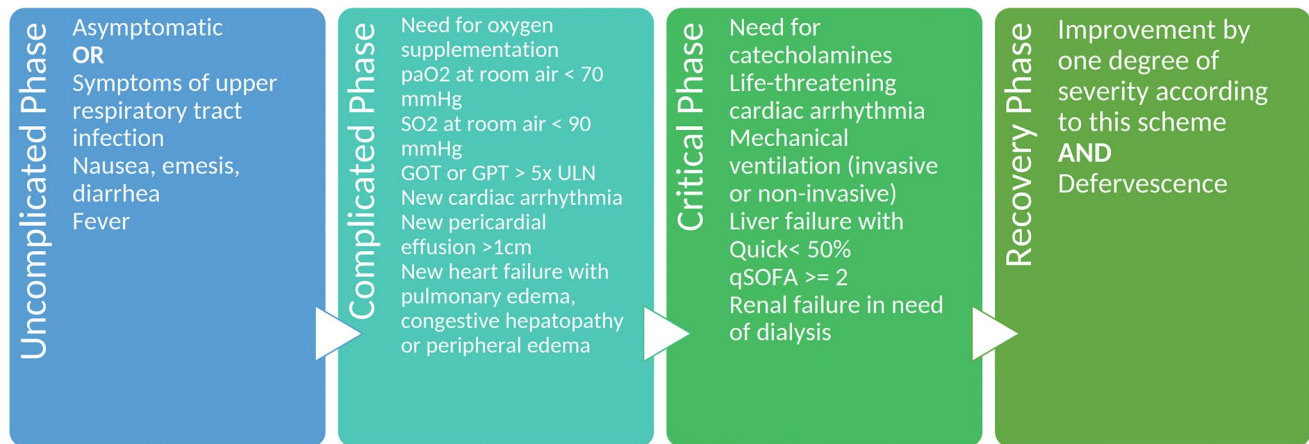


Fig. 2 Clinical symptoms and characteristics defining the different phases (uncomplicated [UC], complicated [CO], critical [CR] and recovery) in the LEOSS cohort. The alternative endpoint “death” is not displayed in this figure

with confirmed SARS-CoV-2 infection (either via positive reverse transcriptase-polymerase chain reaction [rtPCR] or rapid antigen test) and completed acute treatment at participating university hospitals, non-university hospitals, and practices [26]. As of March 18, 2021, 133 active study sites with valid ethical votes from 12 European countries are documenting. Study centers outside Germany documented approximately 5% of the cases, the non-university sector approximately 45%. The study protocol excludes pregnant women.

The LEOSS cohort defines three clinical phases of COVID-19 (uncomplicated, complicated, critical) and two outcome phases (recovery and death; see Fig. 2 for details):

- Clinical phases
 - Uncomplicated (UC) phase: oligo-/asymptomatic
 - Complicated (CO) phase: oxygenation or equivalent clinical deterioration
 - Critical (CR) phase: life-sustaining measures
- Outcome phases
 - Recovery: clinical improvement/discharge
 - Death: from COVID-19; from other cause

Depending on the course of the disease, patients moved through multiple phases or skipped up to two clinical phases. Patients can appear in several subgroups, e.g., in both the UC- and the CO-phase. A patient cannot move back to a previous clinical phase.

LEOSS collects an extensive anonymous dataset and provides individual anonymized LEOSS Scientific Use Files (SUFs) for analyses [27]. Anonymization is mainly achieved by summarizing the values of variables into categories.

Information on therapy, diagnostics, and interventions is aggregated over each phase. Usually, only one value that deviates the most from the normal range is documented. The electronic case report form (eCRF) enforces binary documentation of therapies and interventions [26]. Due to anonymity and retrospective documentation, inclusion was performed without explicit written consent.

Statistical analysis

First, all available cases in LEOSS that met the inclusion criteria were characterized by descriptive statistics and analyzed for the influence of the risk factors (age, gender, CCI, BMI, and qSOFA) at baseline on clinical outcomes using univariate and multivariate models in an exploratory way. For the primary endpoint, the effect of ABT on clinical outcomes in the CO-phase with $PCT \downarrow$ was tested in univariate and multivariate models, in the latter case adjusted for age, gender, and CCI in. qSOFA / SOFA and BMI had to be omitted due to too many missing values. A missingness analysis was performed for patients in the CO phase (see Table 5 in the Appendix). It included a comparison of the group of patients with complete information on PCT and ABT against the group of patients with incomplete information on PCT and ABT (i.e., at least one missing value in PCT or ABT) concerning the two clinical outcomes and the risk factors age, gender, CCI, BMI and qSOFA at the time of admission. For the secondary endpoints, patients in the CO-phase with $PCT \uparrow$ and patients in the UC-phase with $PCT \downarrow$ or $PCT \uparrow$ were studied using the same clinical outcomes, influence factors and statistical analyses as for the primary endpoint.

The univariate analyses and the missingness analysis tested the association of individual variables for

Table 1 Baseline characteristics of patients included in the analyses by clinical phase (a) and Influence of risk factors on all-cause mortality and entry into critical (CR)-phase in all COVID-19 patients included in the analysis (b)

a. Baseline characteristics of patients included in the analyses by clinical phase. As patients move through clinical phases, the sum of the phases is higher than the total. Differences of cases to the respective total population in each column account for missing or unknown values

	Total	Uncomplicated phase	Complicated phase	Critical phase
Included cases	3627	82.6% (2995/3627)	51.0% (1850/3627)	20.2% (731/3627)
Age				
18–25 years	3.0% (111/3627)	3.5% (104/2995)	0.7% (13/1850)	0.5% (9/731)
26–35 years	6.8% (248/3627)	7.9% (237/2995)	2.8% (52/1850)	0.9% (17/731)
36–45 years	8.9% (324/3627)	9.7% (290/2995)	5.9% (109/1850)	2.1% (39/731)
46–55 years	15.8% (574/3627)	16.6% (498/2995)	15.2% (281/1850)	6.1% (113/731)
56–65 years	18.8% (681/3627)	18.4% (552/2995)	18.8% (348/1850)	9.5% (176/731)
66–75 years	17.1% (621/3627)	16.4% (491/2995)	19.2% (355/1850)	9.3% (172/731)
76–85 years	21.1% (766/3627)	19.7% (590/2995)	27.0% (499/1850)	8.8% (163/731)
> 85 years	8.3% (302/3627)	7.8% (233/2995)	10.4% (193/1850)	2.3% (42/731)
Gender				
Male	58.0% (2107/3627)	57.4% (1719/2995)	60.8% (1124/1850)	73.5% (537/731)
Female	42.0% (1520/3627)	42.6% (1276/2995)	39.2% (726/1850)	26.5% (194/731)
Body mass index (kg/m²)				
< 18.5	2.2% (52/2293)	2.2% (42/1920)	2.0% (23/1178)	1.4% (7/513)
18.5–24.9	30.4% (697/2293)	32.3% (620/1920)	27.8% (328/1178)	21.4% (110/513)
25–29.9	36.0% (825/2293)	36.3% (696/1920)	34.9% (411/1178)	38.6% (198/513)
30–34.9	19.8% (455/2293)	19.2% (368/1920)	23.0% (271/1178)	21.1% (108/513)
≥ 35	11.5% (264/2293)	10.1% (194/1920)	12.3% (145/1178)	17.5% (90/513)
Comorbidities (as included in the Charlson Comorbidity Index)				
Acute myocardial infarction	5.8% (201/3495)	5.5% (160/2910)	6.6% (117/1767)	6.4% (44/687)
Congestive heart failure	8.8% (307/3493)	8.1% (235/2911)	10.6% (187/1768)	11.7% (80/686)
Peripheral vascular disease	4.4% (154/3491)	4.1% (120/2907)	5.8% (102/1765)	5.4% (37/684)
Cerebral vascular disease	9.1% (320/3509)	8.3% (242/2922)	11.8% (210/1780)	8.6% (59/685)
Dementia	8.9% (313/3501)	8.0% (234/2917)	12.1% (215/1773)	6.6% (45/683)
Pulmonary disease	3.8% (132/3503)	3.4% (98/2916)	4.6% (82/1777)	6.6% (45/681)
Connective tissue disease	0.5% (16/3502)	0.5% (16/2917)	0.3% (5/1776)	0.6% (4/682)
Peptic ulcer disease	1.5% (53/3497)	1.3% (38/2910)	1.6% (28/1772)	2.8% (19/681)
Liver disease	2.0% (69/3503)	1.9% (56/2918)	2.4% (42/1779)	2.7% (19/684)
Diabetes	15.4% (542/3528)	13.8% (403/2927)	18.1% (326/1797)	21.6% (151/698)
Diabetes with complications	7.9% (277/3509)	6.8% (198/2919)	10.1% (181/1784)	11.2% (77/684)
Hemiplegia or paraplegia	1.9% (68/3504)	1.6% (48/2917)	2.4% (42/1775)	2.6% (18/684)
Renal disease	14.9% (524/3519)	13.7% (401/2925)	17.7% (316/1786)	18.9% (130/689)
Cancer (solid tumor)	2.4% (84/3499)	2.3% (66/2914)	2.7% (48/1775)	1.9% (13/681)
Cancer (leukemia)	7.9% (278/3499)	7.9% (229/2916)	9.6% (171/1775)	8.3% (57/685)
Cancer (lymphoma)	1.6% (55/3498)	1.6% (47/2913)	2.0% (36/1776)	2.0% (14/683)
Metastatic cancer	1.0% (36/3500)	1.0% (29/2914)	1.5% (27/1778)	1.3% (9/684)
Severe liver disease	0.9% (31/3501)	1.0% (25/2916)	0.6% (11/1777)	0.9% (6/683)
HIV disease	Censored*	Censored*	Censored*	Censored*

Table 1 (continued)

b. Influence of risk factors on all-cause mortality and entry into critical (CR)-phase in all COVID-19 patients included in the analysis (see Methods section for inclusion criteria)

<i>n</i> = 3627	All-cause mortality (death from any cause incl. COVID-19) <i>n</i> = 508			Entry into CR-phase <i>n</i> = 731		
	<i>n</i> (%)	Univariate	Multivariate OR [CI]	<i>n</i> (%)	Univariate	Multivariate OR [CI]
Gender						
M (<i>n</i> = 2107, 58%)	336 (16%)		Ref	537 (25%)		Ref
F (<i>n</i> = 1520, 42%)	172 (11%)		0.6 [0.5–0.7]	194 (13%)		0.43 [0.36–0.52]
NA (<i>n</i> = 0)						
<i>p</i> value		< 0.001	< 0.001		< 0.001	< 0.001
Age						
18–55 (<i>n</i> = 1257, 35%)	38 (3%)		Ref	178 (14%)		Ref
56–75 (<i>n</i> = 1302, 36%)	177 (14%)		4.2 [2.9–6.1]	348 (27%)		2.2 [1.8–2.7]
> 75 (<i>n</i> = 1068, 29%)	293 (27%)		9.0 [6.3–13.0]	205 (19%)		1.6 [1.2–1.9]
NA (<i>n</i> = 0)						
<i>p</i> value		< 0.001	< 0.001		< 0.001	< 0.001
Charlson-Comorbidity-Index						
0–2 (<i>n</i> = 2826, 78%)	267 (9%)		Ref	547 (19%)		Ref
3–4 (<i>n</i> = 471, 13%)	137 (29%)		2.3 [1.8–3.0]	108 (23%)		
> 4 (<i>n</i> = 330, 9%)	104 (32%)		2.5 [1.9–3.3]	76 (23%)		
NA (<i>n</i> = 0)						
<i>p</i> value		< 0.001	< 0.001		0.077	<i>n.s.</i>
Baseline-qSOFA						
0–1 (<i>n</i> = 1590, 92%)	206 (13%)		Too many missing values	292 (18% CI 16.5–20.4)		Too many missing values
2–3 (<i>n</i> = 132, 8%)	27 (20%)			36 (27% CI 19.9–35.7)		
NA (<i>n</i> = 1905)						
<i>p</i> value		0.023			0.015	
Body-Mass-Index						
< 30 (<i>n</i> = 1574, 69%)	203 (13%)		Too many missing values	315 (20%)		Too many missing values
≥ 30 (<i>n</i> = 719, 31%)	96 (13%)			198 (28%)		
NA (<i>n</i> = 1334)						
<i>p</i> value		0.79			< 0.001	

m male, *f* female, age in years, *NA* missing values, *p* value *p* value for the univariate or multivariate analysis; for the multivariate logistic regression analysis the influence variables gender, age, CCI were included (after backward selection for $p > 0.05$), *n.s.* not significant in multivariate analysis, *CI* 95% confidence interval, *OR* odds ratio, *Ref* reference category, *qSOFA* quick Sequential Organ Failure Assessment

*Censored by LEOSS anonymization pipeline. Read more in the article “Design and evaluation of a data anonymization pipeline to promote Open Science on COVID-19” by Jakob et. al.

significance using the Fisher exact test. The multivariate analyses used a logistic regression model. Our model selection used backward selection with a cut-off value of 0.05 for the *p* value. For this purpose, we compared the model with and without the influencing variable under consideration with the *anova* command. We calculated the odds ratios with the 95% confidence interval for the significant influence variables in the multivariate analysis. All analyses used a two-sided significance level of

$p = 0.05$. The statistics program R, version 4.0.3. [29], was used for all analyses.

Results

Overview

Of all patients documented in the LEOSS registry at the time of our analysis $n = 6457$ data on antibiotic use in at least one

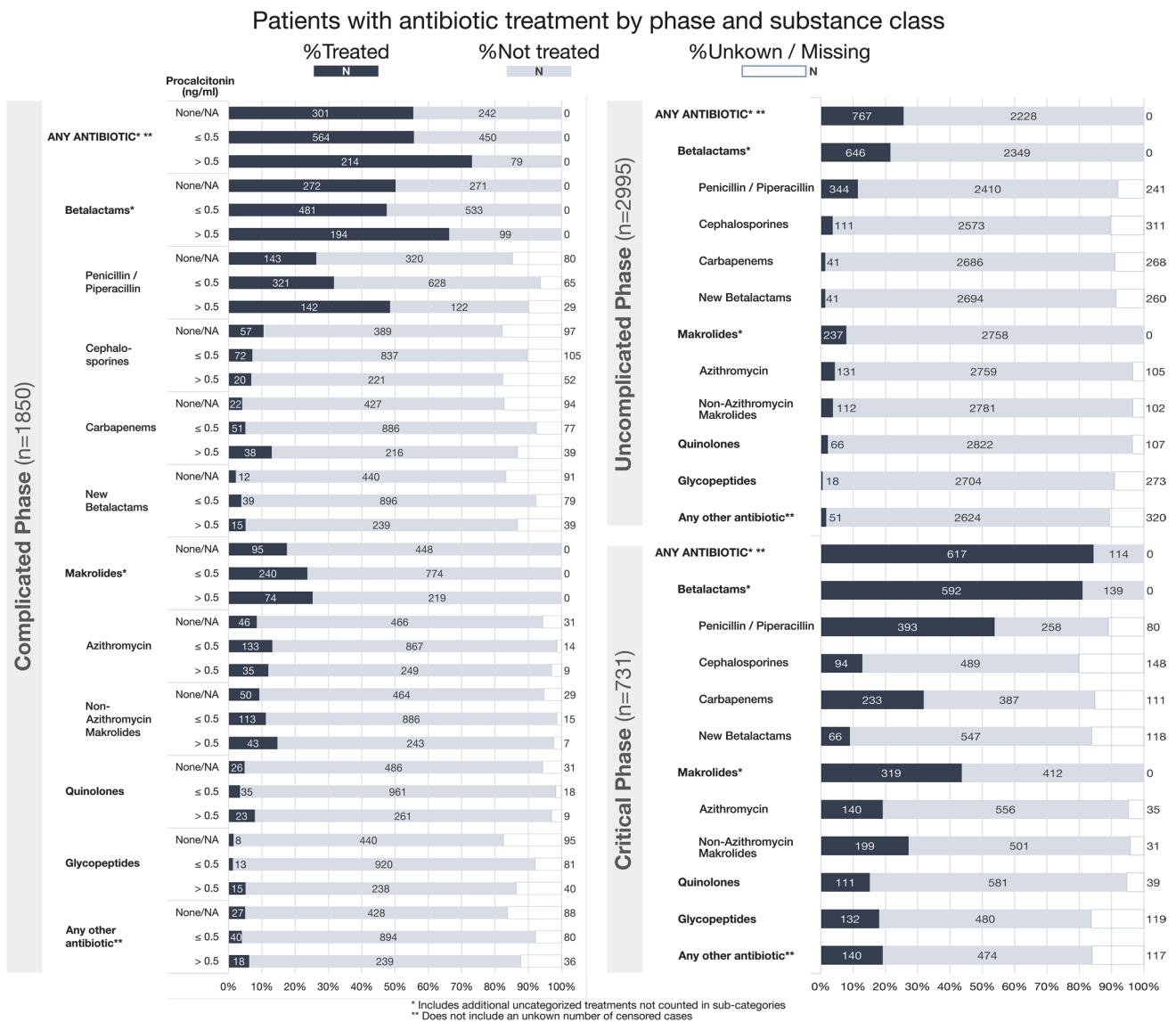


Fig. 3 Illustration of antibiotic treatment by clinical phase and antibiotic class. Complicated phase patients are additionally stratified by procalcitonin. Relative percentages are indicated visually by the length of the boxes. Absolute numbers are printed into or next to the respective box. Some antibiotic groups include additional cases not counted in the subgroups due to the documentation process (e.g., “Betalactams”, includes “Penicillin/ Piperacillin”, “Cephalosporins”,

“Carbapenems”, “New betalactams” and Betalactams where the exact type is not specified). A patient can both show up in multiple phases (disease progression) and in multiple antibiotic classes (e.g., multiple antibiotic classes used for treatment), but will be counted once only for a given antibiotic class in a phase (e.g., multiple Betalactam treatments of the same subgroup will be counted as one)

clinical phase were available in 4189 cases. Five cases had to be removed due to lack of information on survival and another 31 cases due to censored variables, 48 cases due to age < 18 years, 14 cases due to missing data on clinical stages, and 464 cases due to an observation period < 72 h. The results below refer to the remaining 3627 cases (see Fig. 1). Of those 3627 patients, 1024 had missing information on PCT across all phases. Table 1 summarizes the patient characteristics of the cohort. In Fig. 3, relative and absolute ABT is illustrated for both clinical stage and antibiotic class—for CO-phase patients

additionally broken down by PCT levels. In the UC-phase 25.6% (767/2995) received any ABT, 58.3% (1079/1850) and 84.4% (617/731) in the CO-phase and CR-phase, respectively.

Of the 3627 patients included, 508 (14.0%) died. Seven hundred thirty-one (20.2%) reached the CR-phase. In the multivariate analysis of the total study population, male gender (female: OR 0.6 [0.5–0.7], $p < 0.001$; reference male), advanced age (age 56–75: OR 4.2 [2.9–6.1]; age > 75: OR 9.0 [6.3–13.0], $p < 0.001$; reference age 18–55) and a high CCI (CCI 3–4: OR 2.3 [1.8–3.0];

CCI > 4: OR 2.5 [1.9–3.3], $p < 0.001$; reference CCI 0–2) were significantly associated with a higher all-cause mortality (see Table 1 b). In particular, age > 75 compared to the reference group (18–55 years) showed significantly increased death rates. For entering the CR-phase, cases with male gender (female: OR 0.43 [0.36–0.52], $p < 0.001$; reference male) and higher age (age 56–75: OR 2.2 [1.8–2.7]; age > 75: OR 1.6 [1.2–1.9], $p < 0.001$; reference age 18–55) showed a significantly increased probability. The CCI did not correlate with a higher chance of entering the CR-phase. In the univariate analysis, a baseline qSOFA of > 1 also showed a significantly higher risk of death ($p = 0.023$) but no significant association for entering the CR-phase. A BMI of > 30, on the other hand, was a significant risk factor only for entry into the CR-phase ($p < 0.001$) and not for higher all-cause mortality. With too many missing values, we did not include BMI and qSOFA in the multivariate analyses.

Antibiotic treatment in the clinical phases stratified by PCT levels

Primary endpoint: antibiotic therapy in CO-phase patients with PCT levels ≤ 0.5 ng/ml

60.4% (602/996) of CO-phase PCT↓ patients received ABT, 39.6% (394/996) did not. In the multivariate analysis, ABT had no significant association with all-cause mortality or entry into the next more advanced stage (CR-phase) ($p > 0.05$) when adjusting for the possible confounders gender, age, and CCI (see Table 2). Female gender was significantly associated with lower all-cause mortality (OR 0.7 [0.4–1.0], $p = 0.039$; reference male) and less frequent entry into the CR-phase (OR 0.5 [0.4–0.7], $p < 0.001$, reference male). Higher age showed a significant association with a strong increase in all-cause mortality (age 56–75: OR 4.6 [1.8–12.1]; age > 75: OR 13.0 [5.1–33.4], $p < 0.001$; reference age 18–55); the same applies to an increased CCI (CCI 3–4: OR 2.5 [1.6–3.9]; CCI > 4: OR 2.7 [1.5–4.6], $p < 0.001$;

Table 2 Influence of risk factors on all-cause mortality and progression into the next more advanced stage (critical [CR]-phase) in COVID-19 patients in the complicated (CO)-phase with procalcitonin levels ≤ 0.5 ng/ml (PCT↓)

<i>n</i> = 996	All-cause mortality (death from any cause incl. COVID-19) <i>n</i> = 138			Progression into next more advanced stage (CR-phase) <i>n</i> = 185		
	<i>n</i> (%)	Univariate	Multivariate OR [CI]	<i>n</i> (%)	Univariate	Multivariate OR [CI]
Antibiotic treatment						
Yes (<i>n</i> = 602, 60%)	99 (16%)		Ref	121 (20%)		Ref
No (<i>n</i> = 394, 40%)	39 (10%)			64 (16%)		
NA (<i>n</i> = 0)						
<i>p</i> value		0.0036	n.s.		0.13	n.s.
Gender						
M (<i>n</i> = 588, 59%)	85 (14%)		Ref	131 (22%)		Ref
F (<i>n</i> = 408, 41%)	53 (13%)		0.7 [0.4–1.0]	54 (13%)		0.5 [0.4–0.7]
NA (<i>n</i> = 0)						
<i>p</i> value		0.58	0.039		< 0.001	< 0.001
Age						
18–55 (<i>n</i> = 259, 26%)	5 (2%)		Ref	45 (17%)		Ref
56–75 (<i>n</i> = 373, 37%)	37 (10%)		4.6 [1.8–12.1]	78 (21%)		
> 75 (<i>n</i> = 364, 37%)	96 (26%)		13.0 [5.1–33.4]	62 (17%)		
NA (<i>n</i> = 0)						
<i>p</i> value		< 0.001	0.001		0.35	n.s.
Charlson Comorbidity Index						
0–2 (<i>n</i> = 768, 77%)	69 (9%)		Ref	133 (17%)		Ref
3–4 (<i>n</i> = 144, 14%)	42 (29%)		2.5 [1.6–3.9]	34 (24%)		
> 4 (<i>n</i> = 84, 8%)	27 (32%)		2.7 [1.5–4.6]	18 (21%)		
NA (<i>n</i> = 0)						
<i>P</i> value		< 0.001	< 0.001		0.15	n.s.

m male, *f* female, age in years, NA missing values, *p* value *p* value for the univariate or multivariate analysis; for the multivariate logistic regression analysis the influence variables gender, age, CCI were included (after backward selection for $p > 0.05$), *n.s.* not significant in the multivariate analysis, *CI* 95% confidence interval, *OR* odds ratio, *Ref* reference category

reference CCI 0–2). Age and CCI were not associated with an increased probability of entering the CR-phase ($p > 0.05$).

65% of administered antibiotics in this patient population were Betalactam antibiotics; approximately a quarter of the cases received Macrolides; Quinolones were used in 4% of the cases (data not shown). The missingness analysis of patients in the CO-phase showed significant differences between patients with and without missing data of ABT and PCT with respect to progression into the CR-phase ($p < 0.001$) but not for age, gender, ABT, CCI strata, BMI, and baseline qSOFA ($p > 0.05$, see Table 6 in the Appendix).

Secondary analyses: Antibiotic therapy in other clinical constellations

In the UC-phase PCT↓ subgroup, 38.1% (399/1045) of patients received ABT, and 61.9% (646/1045) did not. Here, age and CCI (all $p < 0.001$), but not ABT and gender (both $p > 0.05$), were significantly associated with increased all-cause mortality in the multivariate analysis (see Table 3 in the Appendix). The entry of this subgroup into the CO-phase was significantly associated with ABT and age (both $p < 0.001$), but not with an increased CCI ($p > 0.05$).

In the UC-phase PCT↑, 69.3% (104/150) of patients received systemic antibiotic therapy, and 30.7% (46/150) did not (see Table 4 in the Appendix). All-cause mortality and entry into the CO-phase were increased for age ($p < 0.001$, $p = 0.020$, respectively). Analyses for gender, ABT, and CCI strata yielded no significant associations for either all-cause mortality or entry in the CO-phase ($p > 0.05$).

In the CO-phase PCT↑ subgroup, antibiotics were prescribed in 85.3% (244/286) of patients and not prescribed in 14.7% (42/286) (see Table 5 in the Appendix). Patients with ABT or age > 55 years had a significantly increased risk of death from any cause ($p = 0.029$, $p < 0.001$, respectively). Male gender was the only parameter that showed a statistically significant difference in this subgroup for entry into the CR-phase ($p = 0.0034$).

Discussion

In this cohort of SARS-CoV-2-infected patients with documented information on ABT, established risk factors such as male gender, patient age > 55 years, and CCI ≥ 3 were significantly associated with all-cause mortality. Similar results have been reported before [18–24]. For the primary endpoint, CO-phase patients with PCT↓, no significant correlation between antibiotic treatment and all-cause mortality or progression to the critical phase was seen.

This study's additional subgroup analyses found similar results, in line with WHO's recommendations [10]. For neither the primary nor the secondary endpoints a significant benefit of ABT could be demonstrated. CO-phase PCT↑ patients with ABT had increased

all-cause mortality, UC-phase PCT↓ patients with ABT had a higher likelihood to enter the complicated phase. For both, we highly suspect a worsening clinical course to trigger ABT, with the former being the driving factor for increased mortality/progression and the latter being an intervention of uncertain benefit or harm. The clinical state of the patient probably is a classical confounder. Unfortunately, in our cohort we do not have a clinical severity score (e.g., SOFA) available.

Surprisingly, the CCI was no significant risk factor for progression into a more advanced phase in any of the analyses, but was associated with all-cause mortality in both UC- and CO-phase patients with PCT↓. Palliative care concepts for multimorbid patients could be a possible explanatory hypothesis here. Difficulties with this outcome are also reflected by a significant difference between patients in the missingness analysis for the complicated phase.

SARS-CoV-2 infections are frequently co-treated with antibiotics in the LEOSS cohort, regardless of the respective phase. International publications report similarly high rates of antibiotic prescriptions [30, 31]. The antibiotics administered mainly matched the empirical antibiotics recommended in guidelines for community-acquired or nosocomial pneumonia [32, 33]. The proportion of antibiotics with *Pseudomonas*- or *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus* (MRSA) activity was comparatively low compared to a study from South Korea [34].

Strength of this study

To the best of our knowledge, our analysis is the largest evaluation of antibiotic therapy effects on mortality and disease progression in a German SARS-CoV-2-infected population. Data collection took place at > 100 recruiting sites with an intersectoral recruitment approach across university hospitals, non-university hospitals, and primary care practices. Anonymous recruitment allowed for broad inclusion of patients reducing selection bias [35]. The study population's characteristics seem to be representative of German [18, 36] and international cohorts of hospitalized COVID-19 patients [19–24, 30]. The study population includes cases from the first and second waves of the COVID-19 pandemic in Germany. Our analysis includes established risk factors and is stratified by typical PCT thresholds for lower respiratory infections [16, 17]. We stratified patients according to their clinical phase to obtain more robust results.

Limitations

As a retrospective, non-randomized analysis, some limitations need to be considered when assessing our results. The analyzed patient population did not include pregnant women and individuals < 18 years. We excluded pediatric cases due to low case numbers and the broad heterogeneity of this patient collective ranging from neonate to young adult. Our data did not provide reasons for the initiation of ABT, and high-quality superinfection data was not available. Our analyses thus assume

the administration of antibiotics in the context of COVID-19 (co-)therapy and suspected bacterial superinfection. However, reasons for antibiotic therapy could often be independent of a SARS-CoV-2 infection, e.g., typical infections such as urinary tract infections or catheter-associated infections [37, 38]. The LEOSS cohort potentially contains numerous patients who were not primarily hospitalized because of COVID-19 but instead had a SARS-CoV-2 infection as a secondary diagnosis (e.g., asymptomatic coinfection or nosocomial infection).

LEOSS' study design introduces further limitations. First, LEOSS has no dedicated review process of the data beyond automated plausibility checks and queries for implausible cases. Second, there is no follow-up after the acute course. Hence, we could not include higher re-hospitalization rates or post-discharge effects in our analyses and endpoints are limited to the end of the acute infection (e.g., until discharge or recovery). Third, the analysis could not include essential information about repetition, course, period, and dosage of antibiotic therapies or microbiological or radiological diagnostics and the relationship between events within a phase due to anonymous data acquisition. For example, early discontinuation of an antibiotic prescription that low PCT levels might trigger cannot be observed in our dataset and thus is not accounted for in the analyses.

Finally, although our analysis considers many covariates, additional risk factors are described in the literature, e.g., socioeconomic or genetic factors [39, 40], that were not taken into account. These variables were either not present or insufficiently documented as

for the BMI or SOFA scores. Given that the clinical presentation is probably the essential factor for physicians' initial assessment for or against ABT, the lack of a marker for clinical presentation, such as the SOFA, is probably the most substantial limitation of our analysis.

Conclusion

In summary, the data and analyses of ABT in SARS-CoV-2-infected patients presented here do not demonstrate a correlation of ABT with lower all-cause mortality or protection from progression to the next more advanced phase of disease for uncomplicated or complicated patients irrespective of PCT levels. The limitations of our available cohort data demand further comprehensive studies, such as the German National Pandemic Cohort Network (NAPKON). Antibiotic-resistant bacteria are another severe and global pandemic and many authors already called for conscious ABS activities in times of COVID-19 [1, 4, 34, 41, 42]. The involvement of local ABS-teams or ABS-commissioned physicians in the decision process for or against antibiotic therapy in COVID-19 patients, in addition to educational campaigns focused on rational use of antibiotics, remains of crucial importance [41].

Appendix

Table 3 Influence of risk factors on all-cause mortality and progression into the next more advanced stage (complicated [CO]-phase) in COVID-19 patients in the uncomplicated (UC)-phase with procalcitonin levels ≤ 0.5 ng/ml (PCT \downarrow)

<i>n</i> = 1045	All-cause mortality (death from any cause incl. COVID-19) <i>n</i> = 50	Progression into next more advanced stage (CO-phase) <i>n</i> = 287
Antibiotic treatment		
Yes (<i>n</i> = 399, 38%)	25 (6% CI 4.1–9.1)	136 (34% CI 29.4–39.0)
No (<i>n</i> = 646, 62%)	25 (4% CI 2.5–5.7)	151 (23% CI 20.2–26.8)
<i>p</i> (<i>p</i> -mult)	0.10 (<i>n.s.</i>)	<0.001 (<0.001)
Gender		
M (<i>n</i> = 565, 54%)	28 (5% CI 3.3–7.1)	158 (28% CI 24.3–31.9)
F (<i>n</i> = 480, 46%)	22 (5% CI 2.9–6.9)	129 (27% CI 23.0–31.1)
<i>p</i> (<i>p</i> -mult)	0.88 (<i>n.s.</i>)	0.73 (<i>n.s.</i>)
Age		
18–55 (<i>n</i> = 412, 39%)	1 (0.2% CI 0.006–1.3)	70 (17% CI 13.5–21.0)
56–75 (<i>n</i> = 361, 35%)	15 (4% CI 2.3–6.8)	104 (29% CI 24.2–33.8)
> 75 (<i>n</i> = 272, 26%)	34 (13% CI 8.8–17.0)	113 (42% CI 35.6–47.7)
<i>p</i> (<i>p</i> -mult)	<0.001 (<0.001)	<0.001 (<0.001)
Charlson Comorbidity Index		
0–2 (<i>n</i> = 851, 81%)	20 (2% CI 1.4–3.6)	213 (25% CI 22.2–28.1)
3–4 (<i>n</i> = 107, 10%)	17 (16% CI 9.5–24.2)	47 (44% CI 34.3–53.9)
> 4 (<i>n</i> = 87, 8%)	13 (15% CI 8.2–24.2)	27 (31% CI 21.5–41.9)
<i>p</i> (<i>p</i> -mult)	<0.001 (<0.001)	<0.001 (<i>n.s.</i>)

m male, *f* female, age in years, *p* *p* value of the univariate analysis, *p*-mult *p* value for the multivariate logistic regression analysis with the multiple influence variables antibiotics, gender, age, CCI (after backward selection for *p* > 0.05), *n.s.* not significant in the multivariate analysis, *CI* 95% confidence interval

Table 4 Influence of risk factors on all-cause mortality and progression into the next more advanced stage (complicated [CO]-phase) in COVID-19 patients in the uncomplicated (UC)-phase with procalcitonin levels > 0.5 ng/ml (PCT↑)

<i>n</i> = 150	All-cause mortality (death from any cause incl. COVID-19) <i>n</i> = 25	Progression into next more advanced stage (CO-phase) <i>n</i> = 55
Antibiotic treatment		
Yes (<i>n</i> = 104, 69%)	20 (19% CI 12.2–28.1)	42 (40% CI 30.9–50.5)
No (<i>n</i> = 46, 31%)	5 (11% CI 3.6–23.6)	13 (28% CI 16.0–43.5)
<i>p</i> (<i>p</i> -mult)	0.24 (n.s.)	0.20 (n.s.)
Gender		
M (<i>n</i> = 95, 63%)	18 (19% CI 11.6–28.3)	37 (39% CI 29.1–49.5)
F (<i>n</i> = 55, 37%)	7 (13% CI 5.3–24.5)	18 (33% CI 20.7–46.7)
<i>p</i> (<i>p</i> -mult)	0.37 (n.s.)	0.49 (n.s.)
Age		
18–55 (<i>n</i> = 52, 35%)	3 (6% CI 1.2–15.9)	12 (23% CI 12.5–36.8)
56–75 (<i>n</i> = 61, 41%)	7 (11% CI 4.7–22.2)	24 (39% CI 27.1–52.7)
> 75 (<i>n</i> = 37, 25%)	15 (41% CI 24.8–57.9)	19 (51% CI 34.4–68.1)
<i>p</i> (<i>p</i> -mult)	< 0.001 (< 0.001)	0.020 (0.020)
Charlson Comorbidity Index		
0–2 (<i>n</i> = 94, 63%)	12 (13% CI 6.8–21.2)	34 (36% CI 26.5–46.7)
3–4 (<i>n</i> = 30, 20%)	6 (20% CI 7.7–28.6)	12 (40% CI 22.7–59.4)
> 4 (<i>n</i> = 26, 17%)	7 (27% CI 11.6–47.8)	9 (35% CI 17.2–55.7)
<i>p</i> (<i>p</i> -mult)	0.19 (n.s.)	0.91 (n.s.)

m male, *f* female, age in years, *p* *p* value of the univariate analysis, *p*-mult *p* value for the multivariate logistic regression analysis with the multiple influence variables antibiotics, gender, age, CCI (after backward selection for *p* > 0.05), *n.s.* not significant in the multivariate analysis, *CI* 95% confidence interval

Table 5 Influence of risk factors on all-cause mortality and progression into the next more advanced stage (critical [CR]-phase) in COVID-19 patients in the complicated (CO)-phase with procalcitonin levels > 0.5 ng/ml (PCT↑)

<i>n</i> = 286	All-cause mortality (death from any cause incl. COVID-19) <i>n</i> = 109	Progression into next more advanced stage (CR-phase) <i>n</i> = 83
Antibiotic treatment		
Yes (<i>n</i> = 244, 85%)	98 (40% CI 34.0–46.7)	70 (29% CI 23.1–34.8)
No (<i>n</i> = 42, 15%)	11 (26% CI 13.9–42.0)	13 (31% CI 17.6–47.1)
<i>p</i> (<i>p</i> -mult)	0.089 (0.029)	0.85 (n.s.)
Gender		
M (<i>n</i> = 195, 68%)	75 (38% CI 31.6–46.1)	67 (34% CI 27.7–41.5)
F (<i>n</i> = 91, 32%)	34 (37% CI 27.4–48.1)	16 (18% CI 10.4–27.0)
<i>p</i> (<i>p</i> -mult)	0.90 (n.s.)	0.0034 (0.0034)
Age		
18–55 (<i>n</i> = 50, 17%)	7 (14% CI 5.8–26.7)	17 (34% CI 21.2–48.8)
56–75 (<i>n</i> = 104, 36%)	26 (25% CI 17.0–34.4)	35 (34% CI 24.7–43.6)
> 75 (<i>n</i> = 132, 46%)	76 (58% CI 48.7–66.1)	31 (23% CI 16.5–31.6)
<i>p</i> (<i>p</i> -mult)	< 0.001 (< 0.001)	0.16 (n.s.)
Charlson Comorbidity Score		
0–2 (<i>n</i> = 166, 58%)	49 (30% CI 22.7–37.1)	55 (33% CI 26.0–40.8)
3–4 (<i>n</i> = 65, 23%)	31 (48% CI 35.1–60.5)	14 (22% CI 12.3–33.5)
> 4 (<i>n</i> = 55, 19%)	29 (53% CI 38.8–66.3)	14 (25% CI 14.7–39.0)
<i>p</i> (<i>p</i> -mult)	0.0017 (n.s.)	0.19 (n.s.)

m male, *f* female, age given in years, *p* *p* value of the univariate analysis, *p*-mult *p* value for the multivariate logistic regression analysis with the multiple influence variables antibiotics, gender, age, CCI (after backward selection for *p* > 0.05), *n.s.* not significant in the multivariate analysis, *CI* 95% confidence interval

Table 6 Missing analysis for patients in the complicated (CO)-phase comparing complete and incomplete information on antibiotic treatment (ABT) and procalcitonin (PCT)

	ABT and PCT in CO available <i>n</i> = 1282	ABT or PCT in CO not available <i>n</i> = 703	<i>p</i> value comparison complete vs. missing data
Death from any cause yes / no (% death)	247/1035 (19% CI 17.1–21.5)	138/565 (20% CI 16.8–22.8)	0.86
Entry into CR-phase yes / no (% entry)	268/1014 (21% CI 18.7–23.2)	200/503 (28% CI 25.1–31.9)	< 0.001
Gender: m/f (% male)	783/499 (61% CI 58.3–63.8)	426/277 (61% CI 56.9–64.2)	0.85
Age groups (%)	18–55: 309 (24% CI 21.8–26.5) 56–75: 477 (37% CI 34.6–39.9) > 75: 496 (39% CI 36.0–41.4)	18–55: 176 (25% CI 21.9–28.4) 56–75: 287 (41% CI 37.2–44.6) > 75: 240 (34% CI 30.6–37.8)	0.12
CCI groups (%)	0–2: 934 (73% CI 70.3–75.3) 3–4: 209 (16% CI 14.3–18.4) > 4: 139 (11% CI 9.2–12.7)	0–2: 515 (73% CI 69.8–76.5) 3–4: 116 (17% CI 13.8–19.5) > 4: 72 (10% CI 8.1–12.7)	0.92
qSOFA Baseline (%)	0–1: 606 (91% CI 88.3–92.8) 2–3: 62 (9% CI 7.2–11.7) NA: 614	0–1: 308 (91% CI 87.3–93.7) 2–3: 31 (9% CI 6.3–12.7) NA: 364	0.25
BMI Baseline (%)	< 30: 523 (64% CI 61.0–67.7) > = 30: 289 (36% CI 32.3–39.0) NA: 470	< 30: 280 (66% CI 61.2–70.4) > = 30: 145 (34% CI 29.6–38.8) NA: 278	0.40

m male, *f* female, age in years, *NA* missing values, *CI* 95% -confidence interval

Acknowledgements The LEOSS registry was supported by the German Centre for Infection Research (DZIF) and the Willy Robert Pitzer Foundation.

We express our gratitude to all study teams that supported the LEOSS study. The following study teams contributed at least five per thousand to the analyses of this study:

Klinikum Passau (Martina Haselberger), Technische Universität München (Christoph D. Spinner), Universitätsklinikum Jena (Maria Madeleine Ruethrich), Universitätsklinikum Düsseldorf (Bjoern-Erik Jensen), Klinikum Dortmund gGmbH (Martin Hower), Universitätsklinikum Schleswig-Holstein—Lübeck (Jan Rupp), Universitätsklinikum Augsburg (Christoph Roemmele), Universitätsklinikum Frankfurt (Maria Vehreschild), Städtisches Klinikum Karlsruhe (Christian Degenhardt), Klinikum Ingolstadt (Stefan Borgmann), Universitätsklinikum Regensburg (Frank Hanses), Katholisches Klinikum Bochum (St. Josef-Hospital) Ruhr-Universität Bochum (Kerstin Hellwig), Kliniken Maria Hilf GmbH Mönchengladbach (Jürgen vom Dahl), Universitätsklinikum Essen (Sebastian Dolff), Klinikum Bremen-Mitte (Christiane Piepel), Klinikum Braunschweig (Jan Kielstein), Universitätsklinikum Tübingen (Siri Göpel), Evangelisches Stadtkrankenhaus Saarbrücken (Marc Neufang), Malteser Krankenhaus St. Franziskus Hospital Flensburg (Milena Milovanovic), Johannes Wessling Klinikum Minden, Ruhr-Universität Bochum (Kai Wille), Robert-Bosch-Krankenhaus Stuttgart (Katja Rothfuss), Klinikum Leverkusen (Lukas Eberwein), Kreuznacher Diakonie Hunsrück (Wolfgang Rimili), Marien Hospital Herne, Ruhr-Universität Bochum (Timm Westhoff), Oberlausitz Kliniken (Maximilian Worm), Medizinische Hochschule Hannover (Gernot Beutel), Universitätsklinikum Köln (Norma Jung), Elblandklinikum Riesa (Joerg Schubert), Klinikum Fulda (Philipp Markart), Sophien- und Hufeland Klinikum Weimar (Jessica Ruedel), Elisabeth-Krankenhaus Essen (Ingo Voigt), Universitätsklinikum des Saarlandes (Homburg) (Robert Bals), Tropenlinik Paul-Lechler Krankenhaus Tübingen (Claudia Raichle)

The infrastructure group of the LEOSS study: Jörg Janne Vehreschild (Goethe-Universität Frankfurt), Carolin E. M. Jakob

(Universitätsklinikum Köln), Lisa Pilgram (Goethe-Universität Frankfurt), Melanie Stecher (Universitätsklinikum Köln), Maximilian Schons (Universitätsklinikum Köln), Susana Nunes de Miranda (Universitätsklinikum Köln), Nick Schulze (Universitätsklinikum Köln), Sandra Fuhrmann (Universitätsklinikum Köln), Clara Brünn (Universitätsklinikum Köln), Annika Claßen (Universitätsklinikum Köln), Bernd Franke (Universitätsklinikum Köln), Fabian Praßer (Charité, Universitätsmedizin Berlin) und Martin Lablans (Universitätsklinikum Mannheim).

Funding Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL. This analysis received no financial support. LEOSS was financially supported by the Willy Robert Pitzer Foundation and the German Centre for Infection Research (DZIF).

Availability of data and material A scientific use file (SUF) can be requested from the LEOSS analysis team via www.leoss.net.

Code availability Upon reasonable request from corresponding author.

Declarations

Conflict of interest The authors do not disclose any conflicts of interest.

Ethical approval LEOSS has received ethics approval at all participating study sites.

Consent to participate Patient consent was waived as the study was based on a Scientific Use File (SUF) generated from the Lean European Open Survey on SARS-CoV-2-Infected Patients (LEOSS) registry.

Consent for publication Not applicable.

Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

References

- Ginsburg AS, Klugman KP. COVID-19 pneumonia and the appropriate use of antibiotics. *Lancet Glob Health*. 2020;8:e1453–4.
- Langford BJ, So M, Raybardhan S, Leung V, Westwood D, MacFadden DR, et al. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2020;26:1622–9.
- Lansbury L, Lim B, Baskaran V, Lim WS. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2020;81:266–75.
- Huttner BD, Catho G, Pano-Pardo JR, Pulcini C, Schouten J. COVID-19: don't neglect antimicrobial stewardship principles! *Clin Microbiol Infect*. 2020;26:808–10.
- Klein EY, Monteforte B, Gupta A, Jiang W, May L, Hsieh Y, et al. The frequency of influenza and bacterial coinfection: a systematic review and meta-analysis. *Influenza Other Respir Viruses*. 2016;10:394–403.
- Davey P, Marwick CA, Scott CL, Charani E, McNeil K, Brown E, et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Effective Practice and Organisation of Care Group*, editor. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2017 [cited 2021 Apr 11]; Available from: <http://doi.wiley.com/https://doi.org/10.1002/14651858.CD003543.pub4>
- Friedrichs A, Kramme E, Weis S, Pletz M. Antibiotic Stewardship: Struktur und praktische Umsetzung. *Med Klin - Intensivmed Notfallmedizin*. 2021;116:81–92.
- Langford BJ, So M, Raybardhan S, Leung V, Soucy JPR, Westwood D, et al. Antibiotic prescribing in patients with COVID-19: rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27:520–31.
- Getahun H, Smith I, Trivedi K, Paulin S, Balkhy HH. Tackling antimicrobial resistance in the COVID-19 pandemic. *Bull World Health Organ*. 2020;98:442–442A.
- World Health Organization. WHO COVID-19 Clinical management: living guidance. 2021.
- Johns Hopkins University. COVID-19 Map - Johns Hopkins Coronavirus Resource Center [Internet]. COVID-19 Map - Johns Hopkins Coronavirus Resour. Cent. 2021 [cited 2021 May 31]. Available from: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
- Schuetz P, Albrich W, Mueller B. Procalcitonin for diagnosis of infection and guide to antibiotic decisions: past, present and future. *BMC Med*. 2011;9:107.
- Schuetz P, Wirz Y, Sager R, Christ-Crain M, Stolz D, Tamm M, et al. Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections. *Cochrane Acute Respiratory Infections Group*, editor. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2017 [cited 2021 Apr 9]; Available from: <http://doi.wiley.com/https://doi.org/10.1002/14651858.CD007498.pub3>
- Pepper DJ, Sun J, Rhee C, Welsh J, Powers JH, Danner RL, et al. Procalcitonin-Guided Antibiotic Discontinuation and Mortality in Critically Ill Adults. *Chest*. 2019;155:1109–18.
- Lippi G, Plebani M. Procalcitonin in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *Clin Chim Acta*. 2020;505:190–1.
- Kamat IS, Ramachandran V, Eswaran H, Guffey D, Musher DM. Procalcitonin to Distinguish Viral From Bacterial Pneumonia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2020;70:538–42.
- Cleland DA, Eranki AP. Procalcitonin. *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [cited 2021 May 18]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539794/>
- Schilling J, Lehfeld A-S, Schumacher D, Diercke M, Buda S, Haas W, et al. Disease severity of the first COVID-19 wave in Germany using reporting data from the national notification system. Robert Koch-Institut; 2021 [cited 2021 Aug 4]; Available from: <https://edoc.rki.de/handle/176904/7783>
- Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;323:1239.
- Harrison SL, Fazio-Eynullayeva E, Lane DA, Underhill P, Lip GYH. Comorbidities associated with mortality in 31,461 adults with COVID-19 in the United States: A federated electronic medical record analysis. *PLoS Med*. 2020;17:e1003321.
- Kompaniyets L, Goodman AB, Belay B, Freedman DS, Sucusky MS, Lange SJ, et al. Body Mass Index and Risk for COVID-19-Related Hospitalization, Intensive Care Unit Admission, Invasive Mechanical Ventilation, and Death - United States, March-December 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021;70:355–61.
- Peckham H, de Gruijter NM, Raine C, Radziszewska A, Ciurtin C, Wedderburn LR, et al. Male sex identified by global COVID-19 meta-analysis as a risk factor for death and ICU admission. *Nat Commun*. 2020;11:6317.
- Levin AT, Hanage WP, Owusu-Boaitey N, Cochran KB, Walsh SP, Meyerowitz-Katz G. Assessing the age specificity of infection fatality rates for COVID-19: systematic review, meta-analysis, and public policy implications. *Eur J Epidemiol*. 2020;35:1123–38.
- Tuty Kuswardhani RA, Henrina J, Pranata R, Anthonius Lim M, Lawrensia S, Suastika K. Charlson comorbidity index and a composite of poor outcomes in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14:2103–9.
- Austin SR, Wong Y-N, Uzzo RG, Beck JR, Egleston BL. Why Summary Comorbidity Measures Such As the Charlson Comorbidity Index and Elixhauser Score Work. *Med Care*. 2015;53:e65–72.
- Jakob CEM, Borgmann S, Duygu F, Behrends U, Hower M, Merle U, et al. First results of the “Lean European Open Survey on SARS-CoV-2-Infected Patients (LEOSS).” *Infection*. 2021;49:63–73.
- Jakob CEM, Kohlmayer F, Meurers T, Vehreschild JJ, Prasser F. Design and evaluation of a data anonymization pipeline to promote Open Science on COVID-19. *Sci Data*. 2020;7:435.
- Sundararajan V, Henderson T, Perry C, Muggivan A, Quan H, Ghali WA. New ICD-10 version of the Charlson comorbidity index predicted in-hospital mortality. *J Clin Epidemiol*. 2004;57:1288–94.
- R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. [Internet]. Vienna: R Foundation for Statistical Computing; 2020. Available from: <https://www.R-project.org/>
- Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19

- in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*. 2020;395:1054–62.
31. Rawson TM, Moore LSP, Castro-Sanchez E, Charani E, Davies F, Satta G, et al. COVID-19 and the potential long-term impact on antimicrobial resistance. *J Antimicrob Chemother*. 2020;75:1681–4.
 32. Kolditz M, Ewig S. Community-Acquired Pneumonia in Adults. *Dtsch Arzteblatt Online* [Internet]. 2017 [cited 2021 Apr 11]; Available from: <https://www.aerzteblatt.de/https://doi.org/10.3238/arztebl.2017.0838>
 33. Kramme E, Dalhoff K. Nosokomiale Pneumonie – neue Leitlinien. *DMW - Dtsch Med Wochenschr*. 2019;144:724–8.
 34. Shin DH, Kang M, Song K-H, Jung J, Kim ES, Kim HB. A call for antimicrobial stewardship in patients with COVID-19: a nationwide cohort study in Korea. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27:653–5.
 35. Ärzteblatt DÄG Redaktion Deutsches. Vermeidung verzerrter Ergebnisse in Beobachtungsstudien [Internet]. *Dtsch. Arztebl*. 2009 [cited 2021 Aug 7]. Available from: <https://www.aerzteblatt.de/archiv/66222/Vermeidung-verzerrter-Ergebnisse-in-Beobachtungsstudien>
 36. Nachtigall I, Lenga P, Józwiak K, Thürmann P, Meier-Hellmann A, Kuhlen R, et al. Clinical course and factors associated with outcomes among 1904 patients hospitalized with COVID-19 in Germany: an observational study. *Clin Microbiol Infect*. 2020;26:1663–9.
 37. Gahlot R, Nigam C, Kumar V, Yadav G, Anupurba S. Catheter-related bloodstream infections. *Int J Crit Illn Inj Sci*. 2014;4:162–7.
 38. Kranz* J, Schmidt* S, Wagenlehner F, Schneidewind L. Catheter-Associated Urinary Tract Infections in Adult Patients. *Dtsch Arztebl Int*. 2020;117:83–8.
 39. Mena GE, Martinez PP, Mahmud AS, Marquet PA, Buckee CO, Santillana M. Socioeconomic status determines COVID-19 incidence and related mortality in Santiago, Chile. *Science* [Internet]. American Association for the Advancement of Science; 2021 [cited 2021 Aug 4];372. Available from: <https://science.sciencemag.org/content/372/6545/eabg5298>
 40. Severe Covid-19 GWAS Group, Ellinghaus D, Degenhardt F, Bujanda L, Buti M, Albillos A, et al. Genomewide Association Study of Severe Covid-19 with Respiratory Failure. *N Engl J Med*. 2020;383:1522–34.
 41. Monnet DL, Harbarth S. Will coronavirus disease (COVID-19) have an impact on antimicrobial resistance? *Eurosurveillance* [Internet]. 2020 [cited 2021 Apr 11];25. Available from: <https://www.eurosurveillance.org/content/https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.45.2001886>
 42. Sieswerda E, de Boer MGJ, Bonten MMJ, Boersma WG, Jonkers RE, Aleva RM, et al. Recommendations for antibacterial therapy in adults with COVID-19—an evidence based guideline. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27:61–6.

Authors and Affiliations

Maximilian J. Schons¹ · Amke Caliebe^{2,3} · Christoph D. Spinner⁴ · Annika Y. Classen^{1,5} · Lisa Pilgram⁶ · Maria M. Ruethrich⁷ · Jan Rupp⁸ · Susana M. Nunes de Miranda¹ · Christoph Römmele⁹ · Janne Vehreschild^{1,5,6} · Bjoern-Erik Jensen¹⁰ · Maria Vehreschild⁶ · Christian Degenhardt¹¹ · Stefan Borgmann¹² · Martin Hower¹³ · Frank Hanses¹⁴ · Martina Haselberger¹⁵ · Anette K. Friedrichs¹⁶ on behalf of the LEOSS-study group

Maximilian J. Schons
Maximilian.schons@uk-koeln.de

Amke Caliebe
caliebe@medinfo.uni-kiel.de

Christoph D. Spinner
christoph.spinner@mri.tum.de

Annika Y. Classen
annika.classen@uk-koeln.de

Lisa Pilgram
lisa.pilgram@kgu.de

Maria M. Ruethrich
Maria.Ruethrich@med.uni-jena.de

Jan Rupp
Jan.Rupp@uksh.de

Susana M. Nunes de Miranda
susana.nunes-de-miranda@uk-koeln.de

Christoph Römmele
christoph.roemmele@uk-augsburg.de

Janne Vehreschild
joerg.vehreschild@uk-koeln.de

Bjoern-Erik Jensen
Bjoern-Erikole.Jensen@med.uni-duesseldorf.de

Maria Vehreschild
Maria.Vehreschild@kgu.de

Christian Degenhardt
christian.degenhardt@klinikum-karlsruhe.de

Stefan Borgmann
stefan.borgmann@klinikum-ingolstadt.de

Martin Hower
Martin.Hower@klinikumdo.de

Frank Hanses
Frank.Hanses@klinik.uni-regensburg.de

Martina Haselberger
martina.haselberger@klinikum-passau.de

- ¹ Department I of Internal Medicine, University Hospital of Cologne, Cologne, Germany
- ² Institute for Medical Informatics and Statistics, University Hospital Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Kiel, Germany
- ³ Kiel University, Kiel, Germany
- ⁴ School of Medicine, Department of Internal Medicine II, Technical University of Munich, University Hospital Rechts Der Isar, Munich, Germany
- ⁵ German Centre for Infection Research (DZIF), Partner Site Bonn-Cologne, Cologne, Germany
- ⁶ Department II of Internal Medicine, Hematology/Oncology, Goethe University, Frankfurt, Frankfurt am Main, Germany
- ⁷ Institute for Infection Medicine and Hospital Hygiene, University Hospital Jena, Jena, Germany

- ⁸ University Hospital Schleswig-Holstein, Lübeck, Germany
- ⁹ Internal Medicine III – Gastroenterology and Infectious Diseases, University Hospital of Augsburg, Augsburg, Germany
- ¹⁰ Clinic for Gastroenterology, Hepatology and Infectiology, University Hospital Düsseldorf, Heinrich-Heine-University Düsseldorf, Düsseldorf, Germany
- ¹¹ Municipal Hospital Karlsruhe, Karlsruhe, Germany
- ¹² Department of Infectious Diseases and Infection Control, Ingolstadt Hospital, Ingolstadt, Germany
- ¹³ Department of Pneumology, Infectious Diseases and Intensive Care, Klinikum Dortmund gGmbH, Dortmund, Germany
- ¹⁴ Interdisciplinary Emergency Department, University Hospital Regensburg, Regensburg, Germany
- ¹⁵ Department of Internal Medicine I, Passau Hospital, Passau, Germany
- ¹⁶ Clinic for Internal Medicine I, University Hospital Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Kiel, Germany

4. Diskussion

Ein großer Teil der vorhandenen Literatur zur Antibiotikatherapie bei COVID-19 beschränkt sich bisher auf Fallserien und kleinere retrospektive Studien mit wenigen Zentren¹¹¹. Nur einzelne große internationale Register mit mehr als 100 Zentren wurden bislang veröffentlicht.^{131,132} Die vorliegende Arbeit stellt die aktuell größte Auswertung der Auswirkungen einer Antibiotikatherapie auf die Sterblichkeit und den Krankheitsverlauf in einer deutschen SARS-CoV-2-infizierten Population dar.

4.1 Patient:innenkollektive und Definitionen im Kontext der verfügbaren COVID-19 Antibiotikatherapie Literatur

Die Merkmale der vorliegenden Studienpopulation sind bezüglich demographischen Strukturen und Risikofaktoren repräsentativ für deutsche^{96,133} und internationale Kohorten von hospitalisierten COVID-19-Patient:innen^{97,98,100–102,134,135}; die multivariablen Analyse zeigte unter Berücksichtigung von etablierten Risikofaktoren der COVID-19 Erkrankung ein signifikant erhöhtes Risiko für schwerere Krankheitsverläufe und eine erhöhte Gesamtsterblichkeit im männliche Geschlecht und bei Patient:innenalter > 55 Jahre. Ein CCI ≥ 3 war mit einer erhöhten Gesamtsterblichkeit assoziiert. Quick Sequential Organ Failure Assessment (qSOFA) und Body mass index (BMI) bei Aufnahme hatten keinen signifikanten Effekt auf einen der beiden Endpunkte. Die Studienpopulation repräsentiert Fälle ≥ 18 Jahre vom Beginn der ersten bis zum Höhepunkt der zweiten Welle der COVID-19-Pandemie (März 2020 - Februar 2021) in Deutschland und vereinzelt weiteren europäischen Ländern. Einzelne Publikationen konnten zusätzlich Daten zu schwangeren und pädiatrischen Patient:innen auswerten^{131,132}, die für die LEOSS Auswertung entweder nicht erhoben wurden (Schwangere) oder ob sehr geringer Fallzahlen ausgeschlossen wurden (pädiatrische Fälle). Putot et al. beschränkten sich auf geriatrische Patient:innen >75 Jahre und haben anhand von 914 geriatrischen mit SARS-CoV-2 infizierten Patient:innen der 1. und 2. Welle untersucht, ob eine frühzeitige Antibiotikagabe innerhalb von 48h mit einer besseren 30-Tage Mortalität assoziiert ist¹³⁶. Patient:innen wurden auf fünf geriatrischen Normalstationen in Frankreich und der Schweiz rekrutiert. Das mediane Alter der antibiotisch behandelten Population lag mit 85.7 Jahren deutlich über dem Durchschnitt der LEOSS Kohorte (keine genaue Angabe ob der Anonymisierung möglich, jedoch sind 70.6% der Fälle in den Gruppen ≤ 75 Jahre). 53.5% waren männlich, 13.3% hatten die kritische Krankheitsphase erreicht. Mit einem CCI von durchschnittlich 3 hatte Putot et al.'s Kohorte deutlich stärkere Vorerkrankungsprofile; in der hier vorliegenden Arbeit hatten 78% der Patient:innen einen CCI ≤ 2 . Die von Mancilla-Galindo et al. veröffentlichte Analyse aus dem Februar 2021 untersucht die Einflüsse antiviraler und antibiotischer Substanzen eines über 130,000 SARS-CoV-2 positiven Patient:innen

umfassenden Datensatzes, inklusive Schwangere und pädiatrische Fälle, aus 688 mexikanischen Gesundheitseinrichtungen der ersten Welle¹³¹, einschloss. 10,280 Fälle wurden ambulant, 3,463 Fälle stationär mit Antibiotika therapiert und mit einer Kontrollgruppe ohne Antibiotikatherapie verglichen. Damit werden circa 50% mehr stationäre Patient:innen wie in der vorliegenden Arbeit (2,463 Antibiotikatherapiefälle über alle Phasen hinweg) eingeschlossen. Die Antibiotikatherapiequote in der Auswertung von Mancilla-Galindo et al. lag bei für die Literatur sehr niedrigen 10%. Für die in der Antibiotikaauswertung betrachtete Population von insgesamt 27,486 Patient:innen lag das mediane Alter bei 48.2 (SD 16.7) und 56,6% waren männlich. Bei 19.2% lag Diabetes vor, bei 2.4% kardiovaskuläre Vorerkrankungen, bei 21.9% Adipositas und bei 1.9% chronische Nierenerkrankungen. Lediglich 9.6% erreichten einen kritischen Krankheitsstatus, im Vergleich zu 20.2% in der vorliegenden Arbeit. Im Gegensatz zu LEOSS handelt es sich damit um eine insgesamt etwas jüngere, gesündere und weniger stark antibiotisch therapierte Kohorte, vermutlich insbesondere durch den hohen Anteil ambulanter Patient:innen (Verhältnis ambulant:stationär 3:1). In der LEOSS Auswertung wurden ausschließlich Patient:innen mit stationärem Aufenthalt ≥ 72 h ausgewertet. Dieser Zeitraum wurde gewählt um Effekte einer Antibiotikatherapie ausreichend lange beobachten zu können. Baghdadi et al. analysierten eine Datenbank elektronischer Patient:innen-Akten eines US-amerikanischen Gesundheitsdienstleisters mit knapp 65,000 erwachsenen, hospitalisierten und SARS-CoV-2 positiven Patient:innen, die zwischen April und Juni 2020 in 605 Krankenhäusern therapiert wurden. 23.9% hatten einen Elixhauser comorbidity index score von ≥ 5 , was auf deutlich mehr Komorbiditäten in der Kohorte im Vergleich zur vorliegenden Arbeit hindeutet. Yin et al stützen ihre Analyse auf nicht komplizierten COVID-19 Patient:innen, die zwischen 31. Dezember 2019 und 31. März 2020 in vier Krankenhäusern in Hubei, China, stationär antibiotisch behandelt wurden. Das mediane Alter der 1,373 Fälle umfassenden Kohorte lag je nach Subgruppe zwischen 49.0 und 55.1 Jahren und der mediane Krankenhausaufenthalt zwischen 14.6 und 17.8 Tagen. Im Gegensatz zur vorliegenden und den anderen diskutierten Studien liegt der Anteil männlicher Patient:innen im Median nur zwischen 39.4% und 46.6% je nach Subgruppe. Die Vorerkrankungen sind vergleichbar mit der Belastung von Patient:innen in der LEOSS Kohorte (z.B. 10.0-15.8% Diabetes, 4.0-5.8% onkologische Erkrankungen)¹³⁷. Alle Publikationen untersuchten demnach die ersten vier bis zwölf Monate der COVID-19-Pandemie des jeweiligen Landes. Die anonyme Rekrutierung in LEOSS ermöglichte den Einschluss aller erwachsenen Patient:innen unabhängig vom Bewusstseinsstatus, wodurch Selektionsverzerrungen reduziert wurden¹³⁸. Mancilla-Galindo et al. sowie Baghdadi et al. konnten durch die Nutzung von Datenbanken elektronischer Krankenakten Selektionseffekte geringer halten, während es für die anderen angeführten Kohorten unklar bleibt, ob und wie diesem Bias begegnet wurde.

LEOSS, wie auch andere Kohorten¹³⁷, definierte initial aufgrund fehlender Konsensus Definitionen eigene Schweregrad-Einteilungen. Putot et al. nutzten die später veröffentlichten Definitionen der WHO für COVID-19 Schweregrade^{121,136}. Mancilla-Galindo et al. machten eine dichotome Unterscheidung von kritischen und nicht-kritischen Patient:innen anhand der stationären Intensivbehandlung und / oder der invasiven mechanischen Beatmung¹³¹. Baghdadi et al. verwendeten vorhandene mechanische Beatmung, um Intensivaufenthalte in ihr statistische Modell mit einfließen zu lassen¹³². Gemeinsame Kriterien der hier verglichenen Schweregrad-Einteilungen für COVID-19 Patient:innen stellen Oxygenierungsprobleme (bspw. Sauerstoffbedarf) für schwere und die mechanische Beatmung im Intensivkontext für kritische Fälle dar.

Anhand der Literatur zeigt sich ebenfalls ein breites Spektrum von Definitionen für das Vorliegen einer bakteriellen Infektion: ICD-10 Codes¹³², mikrobiologisch gesicherte Diagnosen¹³⁶, manuelle Begutachtung durch Ärzt:innen¹³⁷, einen Katalog von unterschiedlichen klinischen Kriterien¹³⁹, die Unterscheidung von möglichen / wahrscheinlichen / gesicherten Infektionen anhand von mehreren Kriterien^{112,140}, oder keine Definition. Die unterschiedlichen Definitionen sind mit unterschiedlich viel Mehraufwand (bspw. manuelle Re-evaluation der Krankenakte vs. ICD-10 Codes) und entsprechender Über- bzw. Unterschätzungen verbunden. Beispielsweise werden ICD-10- Diagnosen häufig nicht richtig nachgehalten und erzeugen dadurch Verzerrungen.¹³² Mikrobiologische Ergebnisse von Blutkulturen tendieren dazu, die tatsächliche Infektionsrate zu unterschätzen, und werden deshalb von Leitlinien insbesondere bei Verdacht auf Resistenz empfohlen¹⁴¹. Bei COVID-19 weisen in einer Untersuchung bis zu 8,4% Kontaminationen auf¹⁴² was im oberen Bereich 0.6-12.5% in anderen Studien, und weit über dem typischerweise angestrebten Kontaminationsraten <3% liegt¹⁴³.

Feldman und Anderson haben den Verlauf der frühen Publikationen zu COVID-19 Ko- und Sekundär-Infektionen in einem im April 2021 veröffentlichten Artikel zusammengefasst und schlussfolgern, dass Ko- und Superinfektionen sowohl mit dem Schweregrad des COVID-19-Verlaufs, als auch mit dem Mortalitätsrisiko assoziiert sind¹⁴⁴. Ähnliche Superinfektionsraten zu der aktuellen COVID-19-Rate wurden für die 2009 Influenza-Welle beschrieben¹⁴⁵. In einer Meta-Analyse von 118 Studien (insbesondere Fallserien und retrospektiven Register) zu Ko- und Superinfektionen mit SARS-CoV-2 von hauptsächlich hospitalisierten Patient:innenkollektiven hatten 19% der Patient:innen Koinfektionen und 24% Superinfektionen¹¹¹. Sowohl in dieser als auch in anderen Analysen bestätigen sich höhere Infektionsraten auf Intensivstationen^{111,146}. Das in einer davon unabhängigen Meta-Analyse aus dem Mai 2021 erarbeitete Erregerspektrum beinhaltet *Klebsiella pneumoniae* (9.9%), *Streptococcus pneumoniae* (8.2%), and *Staphylococcus aureus* (7.7%) und für

Superinfektionen *Acinetobacter spp.* (22.0%), *Pseudomonas* (10.8%) und *Escherichia coli* (6.9%)¹¹¹. Koinfektionen mit *Clostridium difficile* wurden bei COVID-19 Patient:innen beschrieben, allerdings insgesamt mit einer niedrigen Rate^{136,147,148}. Auf eine Auswertung der mikrobiologischen Daten der LEOSS Kohorte musste bedauernswerterweise verzichtet werden, da diese häufig unvollständig und unpräzise vorlagen. Ebenso wurden Ko- und Superinfektionen in der vorliegenden Arbeit aufgrund des auf aggregierten Datensatzes nicht unterschieden. Putot et. al. und Yin et. al. haben eine 48h-Zeitgrenze genutzt, um die Auswirkungen von Ko- und Superinfektionen zu differenzieren^{136,137}.

Für die vorliegende Arbeit wurde eine Antibiotikatherapie definiert als Gabe von einem als Antibiotikum klassifizierten Medikament während des Aufenthalts im Krankenhaus. Es wurde nicht differenziert, wie lang oder mit welcher Indikation (Prophylaxe, Therapie von SARS-CoV-2, Therapie von Superinfektionen) das Antibiotikum verabreicht wurde. Es lagen im verwendeten Datensatz keine Informationen zu typischen nicht respiratorischen Koinfektionen wie bspw. zu Harnwegsinfektionen oder Katheter-assoziierten Blutstrominfektionen vor^{149,150}, die wahrscheinlich einen relevanten Teil der systemisch verordneten Antibiotika erklären können. In Vergleichspublikationen wurden ebenfalls keine derartige Unterscheidung der Antibiotikatherapien vorgenommen^{132,136,137}. Dies ist eine relevante Limitation, da Analysen für 20% der Ko- und Superinfektionen eine fehlende Assoziation mit COVID-19 beschreiben¹³². Zu Beginn der COVID-19 Pandemie wurden Antibiotika weiterhin ob ihrer bereits beschriebenen antiviralen Wirkmechanismen als mögliche Behandlungsstrategien für COVID-19 evaluiert^{151,152}. Das am intensivsten untersuchte Antibiotikum zur direkten Behandlung von COVID-19 ist Azithromycin¹⁵³, welches laut aktuellem Cochrane Review mit hoher Konfidenz kein Überlebensvorteil für hospitalisierte COVID-19 Patientinnen innerhalb von 28 Tagen bietet¹⁵³. Azithromycin wurde in der LEOSS Kohorte nicht überproportional verschrieben. Knapp über 50% und damit die meisten der kritischen Patient:innen erhielten Penicillin / Piperacillin, etwas mehr als 30% erhielten Carbapeneme und knapp 25% mit Nicht-Azithromycin Markoliden. Bei unkomplizierten Fällen waren Penicillin und Piperacillin mit 344 / 2995 Fällen (11.5%) die an den häufigsten verschriebenen antibiotischen Substanzen. Die verabreichten Antibiotikaklassen in der vorliegenden Arbeit entsprachen weitestgehend den in der deutschen Leitlinie empfohlenen empirischen Antibiotika bei ambulant oder nosokomial erworbener Pneumonie^{154,155}. Für den Intensivkontext konnte in einem Literatur-Review von Abu-Rub et. al. dargestellt werden, dass überwiegend Dritt-Generation-Cephalosporine und Azithromycin verabreicht wurden¹⁵⁶. In einem anderen Review hauptsächlich chinesischer schwer betroffener Patient:innen aus der ersten Welle wurden 56.8% mit Fluorchinolonen, 39.5% mit Ceftriaxon und 29.1% mit Azithromycin therapiert¹¹⁶. 76.3% der knapp 65,000 Patient:innen der Analyse von Baghdadi et al. erhielt mindestens eine Antibiotika-Gabe während der Hospitalisierung¹³².

Über 80% der kritischen und 58% der komplizierten Patient:innen in der LEOSS-Kohorte erhielten ein Antibiotikum. Unkomplizierte Fälle hingegen hatten mit 25% Gesamtantibiotikaverschreibungen einen deutlich geringeren Antibiotikaverbrauch. Somit werden SARS-CoV-2 Infektionen in der LEOSS-Kohorte unabhängig vom Krankheitsstadium häufig mit Antibiotika (ko-)therapiert. Internationale Veröffentlichungen berichten über ähnlich hohe Raten an Antibiotikaverordnungen, die ein analoges Erregerspektrum adressieren^{134,157}.

4.2 Antibiotikatherapie unter Berücksichtigung von Procalcitonin bei COVID-19

Eine Stratifikation nach Schweregrad und PCT bei der Darstellung der Antibiotikaverordnungen ist ein Alleinstellungsmerkmal dieser Arbeit. Bei 83 % der Patient:innen in der kritischen Phase (CR-Phase), bei 60 % der Patient:innen in der komplizierten Phase (CO-Phase) und bei 38 % der Patient:innen in der unkomplizierten Phase (UC-Phase) wurde bei PCT-Werten ≤ 0.5 ng/ml ein Antibiotikum verabreicht; bei höheren PCT-Werten lagen die Verhältnisse noch höher. Die Bestimmung von PCT-Werten erfolgt in der Regel bei klinisch begründetem Verdacht auf eine bakterielle Infektion und ist kein Routineparameter¹⁵⁸. Für die Analyse der Auswirkungen von Antibiotikatherapien bei unkomplizierten und komplizierten COVID-19-Erkrankten wurde in der vorliegenden Arbeit der PCT-Grenzwert von 0.5 ng/ml gewählt, was einem gängigen klinischen Standard entspricht^{76,158}. PCT-Grenzwerte schwanken jedoch häufig in Abhängigkeit vom betrachteten Kollektiv. PCT wurde zur Differenzierung einer VAP in einer 73 COVID-19-Patient:innen umfassenden Kohorte evaluiert und ein Grenzwert von 0,975ng/L identifiziert¹⁵⁹. Gleichzeitig sind insbesondere für nicht-intensivpflichtige Patient:innen häufig auch niedrigere PCT-Werte üblich. Ein Beispiel dafür ist die Studie von Williams et al., die 0.25 ng/mL als Grenzwert bei COVID-19 Infektionen verwendete¹⁶⁰. Die Autor:innen haben eine lokale Leitlinie mit diesem Grenzwert daraufhin evaluiert, ob weniger Antibiotika verschrieben wurden, ohne dabei relevante Endpunkte zu verschlechtern. Die Analyse fokussiert sich auf die DDDs in den ersten 28 Tagen nach der COVID-19-Diagnose, die zwischen 5. März und 15. April 2020 629 Patient:innen an zwei Krankenhäusern in Großbritannien erhalten haben. Die Leitlinie wies Ärzt:innen an, bei PCT ≤ 0.25 ng/mL keine Antibiotika zu verschreiben. Es zeigte sich, dass keine signifikanten Unterschiede von infektiologischen Komplikationen zwischen den beiden Gruppen \leq und > 0.25 ng/mL PCT bestand, was analog zu den Beobachtungen in der LEOSS Kohorte für den höheren Grenzwert 0.5 ng/mL ist. Nach Berücksichtigung der Faktoren Nebenerkrankungen, Alter, Geschlecht und Ethnie lag die DDD für Patient:innen mit einem PCT > 0.25 ng/ml fast 3-fach über derjenigen der Vergleichspatient:innen mit PCT ≤ 0.25 ng/ml. Insgesamt scheint die Wahl eines PCT-Grenzwertes von 0.5ng/ml in der vorliegenden

Arbeit ein guter Kompromiss zu sein, da es sich um eine mehrheitlich schwer Betroffene Population handelt. Die Arbeit von Williams et al. zeigt jedoch auf, dass noch engere Grenzwerte gezielt untersucht werden sollten.

Rapid PCT Tests konnten in einer kleinen, 73 Patient:innen umfassenden Studie an zwei US-amerikanischen Krankenhäusern die Zahl der Antibiotikaverschreibungen um ca. 20% senken¹⁶¹. In einer italienischen Kohorte von 1074 Patient:innen wurden mit ansteigendem PCT zunehmende Verschlechterungen in Lungenbildung, respiratorischem Austausch und weiteren Laborparametern beobachtet¹⁶².

Der Mehrwert des mehrheitlich als vielversprechendes COVID-19 ABS Instrument angesehenen PCT wird in einer Arbeit von Fabre et al. hinterfragt. Sie untersuchten den Zusammenhang zwischen PCT bei Erstvorstellung und ambulant erworbener bakterieller Lungenentzündung bei 611 wegen COVID-19 stationär aufgenommenen Patient:innen aus dem Johns Hopkins Health System in einer multizentrischen retrospektiven Studie¹²⁷. Sie konnten keinen signifikanten Vorteil des PCT zur Erkennung einer bakteriellen Infektion feststellen, wenn die folgenden klinischen Kriterien alle zutrafen: Fieber ($> 38^{\circ}\text{C}$) oder Hypothermie ($< 36^{\circ}\text{C}$), Anzahl der weißen Blutkörperchen $\geq 12.000/\text{mm}^3$, eitriger Auswurf, Bedarf an zusätzlichem Sauerstoff und Bildgebung, die auf eine bakterielle Pneumonie hinweist. In der Untersuchung wurden mediane PCT Werte von gesicherten/wahrscheinlichen (0.58 ng/mL; IQR, 0.24–1.14), möglichen (0.23 ng/mL; IQR, 0.1–0.63) und ausgeschlossenen (0.15 ng/mL; IQR, 0.09–0.35) bakterielle Pneumonien betrachtet und ein sehr zeitaufwändiges Verfahren genutzt, um bakterielle Infektionen in diese drei Gruppen einzuteilen. Die Autor:innen schlussfolgern, dass COVID-19-Patient:innen auch unabhängig von einer bakteriellen Infektion deutlich erhöhte PCT-Werte aufweisen können, was unnötige Antibiotikaverschreibungen erzeugen kann, wenn primär nach PCT-Wert therapiert wird. Damit eröffnen Fabre et al. eine bedeutsame Perspektive – der Vergleich mit bzw. Berücksichtigung von einer Kombination anderer noch besser verfügbaren infektiologischen Parametern, der in der vorliegenden Arbeit nicht eingeflossen ist.

4.3 Krankheitsprogression, Mortalität und Antibiotikatherapie bei COVID-19

Der primäre Endpunkt der vorliegenden Arbeit ist die Mortalität und Progression in ein kritisches Krankheitsstadium bei mit Antibiotika therapiertem kompliziertem COVID-19 und PCT-Werten ≤ 0.5 ng/ml. Da keine pathologisch bzw. durch Autopsie gesicherten Daten zur Bestimmung des Todes durch COVID-19 vorlagen, wurde die Gesamtmortalität an Stelle der COVID-19 spezifischen Mortalität als Endpunkt gewählt. Es zeigte sich, dass der Einsatz von Antibiotika in der CO-Phase mit PCT-Werten ≤ 0.5 ng/ml keinen signifikanten Einfluss auf die

Gesamtmortalität oder den Übergang in die CR-Phase hatte. Hier ist zu beachten, dass die Missingness-Analyse der CO Patient:innen mit vollständigen Angaben zur Antibiotikatherapie und PCT im Vergleich zur Gruppe mit unvollständigen Informationen signifikante Unterschiede für das Fortschreiten in die CR-Phase ergab. Eine Wiederholung der Auswertung mit einem größeren Patient:innenkollektiv scheint vor diesem Hintergrund besonders wichtig. In der Arbeit von Mancilla-Galindo et al. waren Antibiotika in der Allgemeinbevölkerung und bei pädiatrischen Patient:innen mit einem höheren, bei hospitalisierten, invasiv beatmeten und kritischen Fällen mit einem reduzierten Mortalitätsrisiko assoziiert. Das Mortalitätsrisiko von Schwangeren war durch Antibiotikatherapie und / oder Antivirale Therapie unbeeinflusst¹³¹. Das erhöhte Risiko für Allgemeinbevölkerung und pädiatrische Patient:innen hob sich durch Berücksichtigung von klinischen Parametern in den statistischen Modellen auf. In keiner der von Mancilla-Galindo et al. durchgeführten Analysen wurde nach PCT Werten stratifiziert, was den Vergleich der Ergebnisse erschwert. Komplizierte Patient:innen mit PCT > 0.5 ng/ml und Antibiotikatherapie gingen zwar nicht häufiger in die CR-Phase über, aber ihre Gesamtmortalität war im Vergleich zu Patient:innen ohne Antibiotikatherapie signifikant erhöht. Hier besteht der dringende Verdacht, dass eine Verschlechterung des klinischen Verlaufs der Auslöser für die Antibiotikatherapie ist, wobei erstere der treibende Faktor für die erhöhte Sterblichkeit ist und letztere eine Intervention mit ungewissem Nutzen oder Schaden für den Patient:innen darstellt. Mit Hilfe der adäquaten Berücksichtigung des klinischen Status ließe sich diese Hypothese untersuchen. Die fehlende Berücksichtigung des klinischen Status stellt deshalb eine der relevantesten Einschränkungen der Analyse dar. Der qSOFA ist als einer der robustesten klinischen Scores als unabhängiger Faktor für schweres COVID-19 beschrieben worden¹⁶³. Alternative Scores wie der APACHE II sind in kleineren Kohortenstudien assoziiert mit Co-Infektionen¹⁴⁶ und Tod¹⁶⁴. Eine Berechnung des (q)SOFA Scores wäre möglich gewesen, allerdings würden damit jeweils die schlechtesten Werte aus einer zahlreichen Tage andauernden Phase zusammengerechnet und so der klinische Zustand des / der Patient:in verzerrt (Beispiel: ein/e Patient:in hält sich über sieben Tage in der komplizierten Phase auf und an jedem der Tage ist ein (q)SOFA Parameter besonders ungünstig, die anderen aber normwertig; es werden nun die schlechtesten Parameter von mehreren Zeitpunkten aggregiert und bilden damit ein falsch ungünstiges Bild ab, da zu keinem Zeitpunkt alle Parameter gleichzeitig kritisch waren). Obgleich durch die anonyme eine schnelle Datenerhebung ohne Einverständnis der Patient:innen möglich gewesen ist, sind derartige Aggregationseffekte von großem Nachteil in anschließenden Auswertungen. In den Arbeiten von Putot et al.¹³⁶, Mancilla Galindo et al.¹³¹ und Yin et al.¹³⁷ wurden anstelle von klinischen Scores Propensity Score Modelle verwendet. Propensity Score Modelle werden weiterhin von einigen Autor:innen gegenüber zu herkömmlichen Regressionsanalysen aufgrund von erkenntnistheoretischen Erwägungen bevorzugt¹⁶⁵. Zwar berücksichtigen alle zuvor genannten Analysen zwar

etablierte Risikofaktoren^{133,134} für ein erhöhtes Mortalitätsrisiko bei COVID-19, gleichzeitig sind in der Literatur eine Vielzahl weiterer Risikofaktoren beschrieben, die nur in vereinzelt Arbeiten einbezogen wurden bzw. werden konnten. Beispielsweise steigt das Risiko für sekundäre Infektionen beim Gebrauch von immunsupprimierenden Substanzen in COVID-19 (Steroide, Tocilizumab) deutlich an¹³². Einzelne Arbeiten deuten darauf hin, dass bis zu 20% aller Krankenhausaufnahmen bereits vor der stationären Aufnahme aufgrund von COVID-19 Antibiotika erhalten haben¹⁶⁶. Patient:innen aus Altenheimen (Longterm Care Facilities, LTCFs) haben hierbei ein besonders erhöhtes Risiko für Koinfektionen¹¹². Für die LEOSS Auswertung ist der Hintergrund für die fehlende Berücksichtigung dieser Einflussvariablen, dass zum Teil Variablen (bspw. BMI) unzureichend dokumentiert waren und bestimmte Datenpunkte wie sozioökonomische Faktoren, Patient:innenwunsch oder Voroperationen innerhalb der Kohorte nicht genau erhoben wurden¹¹⁻¹⁴.

In der Auswertung von Baghdadi et al. gehen bakterielle Ko- und Superinfektionen (identifiziert über ICD-10 Diagnoseschlüssel) unabhängig voneinander mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko bei COVID-19 einher¹³². Das adjustierte relative Risiko für Koinfektionen lag bei 1.93, 95% Konfidenzintervall 1.11-1.20; für Superinfektionen lag es bei 1.93, 95% Konfidenzintervall 1.82 – 2.04. Bei Putot et al war eine frühzeitige Antibiotikabehandlung von geriatrischen, z.T. schwer betroffenen Patient:innen, nicht mit einer besseren Prognose assoziiert, obgleich häufig eine frühe Antibiotikabehandlung erfolgte¹³⁶. Yin et al. konnten keinen signifikanten Vorteil auf die 30-Tage Mortalität bei unkompliziertem hospitalisierten COVID-19 durch Antibiotikatherapie feststellen, unabhängig vom genutzten Antibiotikum¹³⁷. Die Untergruppenanalyse der vorliegenden Arbeit konnte ebenfalls keinen Überlebensvorteil für Antibiotikatherapie bei unkomplizierter COVID-19-Erkrankung, unabhängig von den PCT-Werten, nachweisen.

Interessanterweise war der CCI in keiner der LEOSS-Analysen ein signifikanter Risikofaktor für das Fortschreiten in ein höheres Krankheitsstadium, korrelierte aber sowohl bei Patient:innen in der UC- als auch in der CO-Phase mit PCT-Werten $\leq 0,5$ ng/ml signifikant mit der Sterblichkeit. Palliativmedizinische Konzepte für multimorbide Patient:innen könnten hier eine mögliche Erklärungshypothese sein. Vergleichskohorten enthielten leider keine derartigen Informationen über den Einfluss von Komorbiditätsscores auf die Progression über unterschiedliche Phasen hinweg, um hier einen Vergleich ziehen zu können.

Wie in den meisten anderen retrospektiven Kohorten findet in LEOSS keine Nachverfolgung nach abgeschlossener Behandlung statt. Es zeigt sich, dass eine relevante Mortalität und Rehospitalisierungsrate für Patient:innen in der ersten Welle in Deutschland bestand¹⁶⁷: Die von Günster et. al. untersuchte Kohorte von 8,679 Patient:innen (53,5% männlich, medianes Alter 65,6) ist strukturell sehr ähnlich zur LEOSS-Kohorte. 26.8% der Patient:innen wurden nach einer medianen Hospitalisierung von 16.5 Tagen im Zeitraum von 180 Tagen erneut in

ein Krankenhaus aufgenommen. 6.2% der entlassenen Patient:innen verstarben innerhalb der folgenden 180 Tage und nur die Hälfte davon wurde erneut hospitalisiert. Eine Analyse eines Krankenhauses in New York zeigte, dass im Zeitraum eines 30-Tage-Follow-up von 1344 Patient:innen 16,5% sich erneut in der Notaufnahme vorstellten, 9.8% wieder hospitalisiert wurden und 2.4% verstorben sind¹⁶⁸. Es liegt daher nahe, dass mögliche Auswirkungen von Antibiotikatherapien aufgrund von fehlenden Follow-up-Daten in der vorliegenden Auswertung unberücksichtigt geblieben sind. Eine initial geplante Überlebenszeitanalyse wurde vor der Einreichung des Manuskriptes entfernt, da eine Annahme über das Nicht-versterben der Patient:innen nach Enthospitalisierung nicht haltbar schien. Yin et al. haben einen wenige Wochen über die Hospitalisierungsdauer hinausgehenden Follow-up Zeitraum¹³⁷ in ihrer Arbeit mit ausgewertet. Mancilla-Galindo et al. betrachteten sogar bis zu 6 Monate¹³¹ und zeigten, dass 99.6% der Tode im Zeitraum vom ersten positiven Test bis 56 Tage nach dem ersten positiven Test auftreten. Ein Beobachtungszeitraum von mindestens 60 Tagen scheint für zukünftige Auswertungen notwendig. Zusammenfassend stärken diese Ergebnisse die Evidenz für die Empfehlungen der WHO, leichte COVID-19 nicht mit Antibiotika zu behandeln¹²¹.

4.4 Ausblick

Circa zweieinhalb Jahre nach dem erstmaligen Beschreiben von SARS-CoV-2 stehen im Mai 2022 neben einer ausführlichen Beschreibung der Erkrankung in unterschiedlichen Populationen elf Impfstoffe mit WHO Notfallzulassung zur Pandemiebewältigung zur Verfügung¹⁶⁹. Breit angelegte klinische Studien wie die britische Recovery Study¹⁷⁰ konnten unterschiedliche Interventionen auf den Verlauf von (schweren) COVID-19-Verläufen evaluieren. Virusstatische Medikationen sowie monoklonale Antikörper sind etablierte und effektive Therapieoptionen, die günstigere Krankheitsverläufe ermöglichen^{171,172}. Gleichzeitig verdeutlichen mutierte SARS-CoV-2 VOCs mit Immunescape-Mechanismen gegen neutralisierenden Antikörpern selbst bei mehrfach geimpften die potentiell fragile Lage und eine mögliche erneute Hochbelastungen von Gesundheitssystemen durch COVID-19¹⁷³.

Unter Berücksichtigung der verfügbaren Literatur bleiben zum Zeitpunkt dieser Arbeit neben den bereits diskutierten Limitationen zahlreiche relevante Lücken im Verständnis der Antibiotikatherapie bei SARS-CoV-2 und zukünftigen viralen Epi- und Pandemien. Aus vielen Teilen der Welt, bspw. Afrika, Russland oder Indien, liegen bislang keine Analysen vor, obgleich gerade dort der Bedarf an guten deskriptiven Erhebungen im Kontext von frei verfügbaren Antibiotika besonders wichtig wäre^{174,175}. Entwicklungsländer haben aufgrund von fehlenden mikrobiologischen Versorgungsstrukturen und geringeren Infektionspräventionsmaßnahmen ein höheres Potential, die Resistenzlage zu verschärfen.

Weiterhin fordern einige Autor:innen zurückhaltende Antibiotikaempfehlungen in und kontinuierliche Aktualisierungen von medizinischen Leitlinien in Entwicklungsländern^{114,176}. Auch sind zu wenige Daten über bestimmte Patient:innen-Subgruppen in den aktuellen Kohorten vorhanden, wie bspw. pädiatrische oder immunsupprimierte Patient:innen aus der Onkologie oder Transplantationsmedizin. Gleiches gilt für die Ko- und Superinfektionsraten und Erreger- bzw. Resistenzspektren bei SARS-CoV-2 VOCs. ABS-Konsultationen scheinen in den ersten 6 Monaten der COVID-19 Pandemie deutlich seltener stattgefunden zu haben¹⁷⁷ und müssen neue Strategien für den pandemischen Kontext entwickeln. Ein Ruf nach mehr Antibiotic Stewardship bei COVID-19 wurde von vielen Autor:innen geäußert^{118,119,178–180}. Godman et al. diskutieren eine ausführliche Liste potentieller ABS-Interventionen¹⁸¹ und Adebisi et al. haben Empfehlungen für effektive ABS-Interventionen im Kontext von COVID-19 erarbeitet¹⁸², die es nun zu evaluieren und realisieren gilt.

Die vielen unterschiedlichen Definitionen zu Antibiotikatherapien, Vorliegen von Infektionen und Schweregraden von Infektionen erschweren den Vergleich zwischen unterschiedlichen Arbeiten und verdeutlichen den Bedarf an Standardisierung. So könnten ABS- Interventionen zukünftig verlässlicher getestet werden. Es bietet sich weiterhin an typische Nebenwirkungen von Antibiotikatherapien, die eine erhebliche gesundheitsökonomische Belastung darstellen¹⁸³, direkt mit zu erfassen. In allen zum Vergleich zu dieser Arbeit herangezogenen Analysen wurden direkte und indirekte Nebenwirkungen von Antibiotikatherapien nicht erhoben oder dargestellt^{131,132,136,137}. Ebenfalls bis jetzt nicht exploriert sind Kosteneffektivitätsanalysen zu PCT-geführte Therapie bei COVID-19. Derartige Analysen bei Sepsis-Patient:innen konnten in Vergangenheit zeigen, dass die Kosten um 50% der Standard-Versorgung reduzieren konnten, bei LRTIs um 23% und damit bis zu 25,000\$ pro Patient:in einsparten¹⁸⁴. Geringere Kostenreduktionen wurden in einer Analyse des niederländischen SAPS Trial mit durchschnittlicher Reduktion um 2704€ gefunden¹⁸⁵. Im Kontext der enormen gesundheitsökonomischen Belastungen durch die Pandemie können so potenziell bei gleichem oder sogar besserem Behandlungsergebnis erhebliche Kosten eingespart werden.

Die Auswirkungen der COVID-19 Pandemie auf die bakterielle Resistenzlage wird sich erst mit einem gewissen zeitlich Abstand verlässlich abzeichnen und wird dann über die entsprechenden Institutionen wie der ECDC evaluiert werden¹⁸⁶. Die Antibiotikaresistenz begünstigt eine weitere globale und ernstzunehmende Pandemie mit aktuell Millionen von antibiotikaresistenten Infektionen und mehr als 700.000 Todesfällen pro Jahr¹¹⁸. 20 pharmazeutische Unternehmen haben im Juli 2020 bekannt gegeben, dass sie einen Antimicrobial Resistance Fund mit einem Volumen von knapp einer Milliarde Dollar etablieren werden und bis 2030 zwei bis vier neue Antibiotika für die Patient:innenversorgung entwickeln

wollen¹⁸⁷. Die nicht adäquate Therapie von Erkrankten mit Antibiotika ist u.a. neben mangelhafte Regulierung oder der Landwirtschaft einer der wesentlichen Faktoren, der die besorgniserregenden Zahlen von multiresistenten Erregern steigen lässt^{188,189}. Im Gegensatz zu COVID-19 verbreitet sich die Pandemie der Antibiotikaresistenz subtiler und mit weniger klinischer Aufmerksamkeit. Antibiotika retten Leben¹¹⁸, und es ist wichtig, die breite Wirksamkeit dieser essenziellen Medikamentengruppe weit über die COVID-19-Pandemie hinaus zu erhalten¹⁷⁹.

Im November 2020 wies die WHO wies zum internationalen Antibiotika-Tag 2020 bereits darauf hin, dass der Gebrauch von Antibiotika für COVID-19 die tatsächliche Super-Infektionsrate massiv übersteigt¹⁹⁰. Medizinische Fachgesellschaften wie die European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases und Organisationen der öffentlichen Gesundheit wie das amerikanische CDC pflichten dieser Feststellung in Veröffentlichungen bei^{180,191,192}. Die deutsche S3-Leitlinie zur stationären Therapie von Patient:innen mit COVID-19 empfiehlt Diagnostik und empirische Antibiotikatherapie bei „Verdacht auf eine bakteriell bedingte ambulant erworbene Pneumonie, nosokomiale Pneumonie oder bakterielle Ko-Infektion mit extrapulmonalem Fokus“ und benennt dabei den in dieser Arbeit zur Stratifikation von Patientinnen verwendeten Marker PCT als ein wesentliches Zeichen neben klinischen Zeichen auf bakterielle Infektionen¹⁹³.

Es gilt nun, ABS Hilfsmittel (weiter) zu entwickeln, um auch komplexe infektiologische Situationen zukünftig selbst in Kontext regionaler oder globaler Ausbruchsgeschehen sicher meistern zu können. Die vorliegende Arbeit ist ein relevantes Indiz für die Verwendung eines etablierten klinischen Parameters zur gezielten Reduktion des Antibiotikaverbrauchs, ohne dabei Mortalität oder Progression in ein intensivpflichtiges Krankheitsstadium zu riskieren.

5. Literaturverzeichnis

- 1 World Health Organization. Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System (GLASS) Report: 2021. 2021; published online Sept 6. <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240027336> (accessed Aug 2, 2021).
- 2 Deutschland, Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie, Zentrum Infektiologie und Reisemedizin, editors. Germap 2015: Antibiotika-Resistenz und -Verbrauch; Bericht über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin in Deutschland. Rheinbach: Antiinfectives Intelligence, 2016.
- 3 Kern WV, Fellhauer M, Hug M, *et al.* Antibiotika-Anwendung 2012/13 in 109 deutschen Akutkrankenhäusern. *Dtsch Med Wochenschr* 2015; **140**: e237–46.
- 4 Schmiede D, Evers M, Kistemann T, Falkenberg T. What drives antibiotic use in the community? A systematic review of determinants in the human outpatient sector. *International Journal of Hygiene and Environmental Health* 2020; **226**: 113497.
- 5 Küster A, Lehmann S, Hein A, Schönfeld J. Antibiotika in der Umwelt – Wirkung mit Nebenwirkung. 2013; : 11.
- 6 Boeckel TPV, Pires J, Silvester R, *et al.* Global trends in antimicrobial resistance in animals in low- and middle-income countries. *Science* 2019; **365**. DOI:10.1126/science.aaw1944.
- 7 Versporten A, Zarb P, Caniaux I, *et al.* Antimicrobial consumption and resistance in adult hospital inpatients in 53 countries: results of an internet-based global point prevalence survey. *The Lancet Global Health* 2018; **6**: e619–29.
- 8 Innere Medizin 2021 - Gerd Herold - Google Books. https://books.google.de/books/about/Innere_Medizin_2021.html?id=E-wUEAAAQBAJ&redir_esc=y (accessed Jan 26, 2022).
- 9 Ventola CL. The Antibiotic Resistance Crisis. *P T* 2015; **40**: 277–83.
- 10 Blair JMA, Webber MA, Baylay AJ, Ogbolu DO, Piddock LJV. Molecular mechanisms of antibiotic resistance. *Nat Rev Microbiol* 2015; **13**: 42–51.
- 11 Ang H, Sun X. Risk factors for multidrug-resistant Gram-negative bacteria infection in intensive care units: A meta-analysis. *International Journal of Nursing Practice* 2018; **24**: e12644.
- 12 Tenney J, Hudson N, Alnifaidy H, Li JTC, Fung KH. Risk factors for acquiring multidrug-resistant organisms in urinary tract infections: A systematic literature review. *Saudi Pharmaceutical Journal* 2018; **26**: 678–84.
- 13 Pradipta IS, Forsman LD, Bruchfeld J, Hak E, Alffenaar J-W. Risk factors of multidrug-resistant tuberculosis: A global systematic review and meta-analysis. *Journal of Infection* 2018; **77**: 469–78.
- 14 Chen G, Xu K, Sun F, Sun Y, Kong Z, Fang B. Risk Factors of Multidrug-Resistant Bacteria in Lower Respiratory Tract Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology* 2020; **2020**: e7268519.

- 15 Magiorakos A-P, Srinivasan A, Carey RB, *et al.* Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect* 2012; **18**: 268–81.
- 16 Factsheet for experts - Antimicrobial resistance. European Centre for Disease Prevention and Control. <https://www.ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-resistance/facts/factsheets/experts> (accessed Aug 2, 2021).
- 17 European Centre for Disease Prevention and Control. Response plan to control and manage the threat of multi- and extensively drug-resistant gonorrhoea in Europe: indicator monitoring 2019. LU: Publications Office, 2021 <https://data.europa.eu/doi/10.2900/398522> (accessed May 30, 2022).
- 18 European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance in the EU/EEA (EARS-Net) Annual Epidemiological Report for 2019. European Centre for Disease Prevention and Control, 2020 <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/surveillance-antimicrobial-resistance-Europe-2019.pdf> (accessed Aug 2, 2021).
- 19 Cassini A, Högberg LD, Plachouras D, *et al.* Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. *Lancet Infect Dis* 2019; **19**: 56–66.
- 20 Centers for Disease Control and Prevention (U.S.). Antibiotic resistance threats in the United States, 2019. Centers for Disease Control and Prevention (U.S.), 2019 DOI:10.15620/cdc:82532.
- 21 Murray CJ, Ikuta KS, Sharara F, *et al.* Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *The Lancet* 2022; **399**: 629–55.
- 22 World Health Organization. Antimicrobial resistance - Key Facts. 2020; published online Oct 13. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance> (accessed Aug 2, 2021).
- 23 Robert Koch-Institut. ARS - Antibiotika Resistenz Surveillance. <https://ars.rki.de/Content/Database/ResistanceOverview.aspx> (accessed Aug 3, 2021).
- 24 Ärzteblatt DÄG Redaktion Deutsches. Antibiotikaresistenzen: Ein heterogenes Bild. Deutsches Ärzteblatt. 2020; published online Jan 6. <https://www.aerzteblatt.de/archiv/211751/Antibiotikaresistenzen-Ein-heterogenes-Bild> (accessed Aug 3, 2021).
- 25 World Health Organization. Lack of new antibiotics threatens global efforts to contain drug-resistant infections. <https://www.who.int/news/item/17-01-2020-lack-of-new-antibiotics-threatens-global-efforts-to-contain-drug-resistant-infections> (accessed Aug 3, 2021).
- 26 2020 antibacterial agents in clinical and preclinical development: an overview and analysis. <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240021303> (accessed Jan 27, 2022).
- 27 Czaplewski L, Bax R, Clokie M, *et al.* Alternatives to antibiotics—a pipeline portfolio review. *The Lancet Infectious Diseases* 2016; **16**: 239–51.
- 28 Carlton HC, Savović J, Dawson S, Mitchelmore PJ, Elwenspoek MMC. Novel point-of-care biomarker combination tests to differentiate acute bacterial from viral respiratory tract infections to

- guide antibiotic prescribing: a systematic review. *Clinical Microbiology and Infection* 2021; **27**: 1096–108.
- 29 Reimann HA, D’Ambola J. Cost of antimicrobial drugs in a hospital. *JAMA* 1968; **205**: 537.
- 30 McGowan JE, Gerding DN. Does antibiotic restriction prevent resistance? *New Horiz* 1996; **4**: 370–6.
- 31 Koren DE, Scarsi KK, Farmer EK, *et al.* A Call to Action: The Role of Antiretroviral Stewardship in Inpatient Practice, a Joint Policy Paper of the Infectious Diseases Society of America, HIV Medicine Association, and American Academy of HIV Medicine. *Clin Infect Dis* 2020; **70**: 2241–6.
- 32 Johnson MD, Lewis RE, Dodds Ashley ES, *et al.* Core Recommendations for Antifungal Stewardship: A Statement of the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *J Infect Dis* 2020; **222**: S175–98.
- 33 RKI - Antibiotikaresistenz - Antibiotic Stewardship. https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Antibiotikaresistenz/Antibiotic_Stewardship.html (accessed Aug 3, 2021).
- 34 de With K, Wechsler-Fördös A. Aus der Leitlinienpraxis: AWMF-S3-Leitlinie zu „Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus“. *Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen* 2015; **109**: 515–20.
- 35 de With K, Wilke K, Kern W. S3- Leitlinie Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus. 2018. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/092-0011_S3_Strategien-zur-Sicherung-rationaler-Antibiotika-Anwendung-im-Krankenhaus_2020-02.pdf.
- 36 Goff DA, Kullar R, Bauer KA, File TM. Eight Habits of Highly Effective Antimicrobial Stewardship Programs to Meet the Joint Commission Standards for Hospitals. *Clin Infect Dis* 2017; **64**: 1134–9.
- 37 Tamma PD, Miller MA, Cosgrove SE. Rethinking How Antibiotics Are Prescribed: Incorporating the 4 Moments of Antibiotic Decision Making Into Clinical Practice. *JAMA* 2019; **321**: 139.
- 38 DART 2020 - Deutsche Antibiotika-Resistenzstrategie. Bundesgesundheitsministerium. <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/praevention/antibiotika-resistenzen/antibiotika-resistenzstrategie.html> (accessed Aug 3, 2021).
- 39 Bundesministerium für Gesundheit. DART Deutsche AntibiotikaResistenzstrategie. 2011 https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/5_Publikationen/Gesundheit/Berichte/Bericht_DART_Deutsche_Antibiotika-Resistenzstrategie.pdf (accessed Aug 3, 2021).
- 40 Abele-Horn M, de With K, Seifert J, *et al.* Strukturelle und personelle Voraussetzungen für die Sicherung einer rationalen Antiinfektivaverordnung in Krankenhäusern. *Bundesgesundheitsbl* 2020; **63**: 749–60.
- 41 European Commission. Commission notice — EU Guidelines for the prudent use of antimicrobials in human health. EUR-Lex - 52017XC0701(01) - EN - EUR-Lex. 2017; published online Jan 7. <https://eur-lex.europa.eu/legal->

content/EN/TXT/?toc=OJ%3AC%3A2017%3A212%3ATOC&uri=uriserv%3AOJ.C_.2017.212.01.00
01.01.ENG (accessed Aug 2, 2021).

42 Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, *et al.* Implementing an Antibiotic Stewardship Program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clin Infect Dis* 2016; **62**: e51–77.

43 Schuts EC, Hulscher MEJL, Mouton JW, *et al.* Current evidence on hospital antimicrobial stewardship objectives: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious Diseases* 2016; **16**: 847–56.

44 <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/092-001.html>. .

45 David Baur, Beryl Primrose Gladstone, Francesco Burkert, Elena Carrara, Federico Foschi, Stefanie Döbele, Evelina Tacconelli. Effect of antibiotic stewardship on the incidence of infection and colonisation with antibiotic-resistant bacteria and *Clostridium difficile* infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2017; **17**: 990–1001.

46 Davey P, Marwick CA, Scott CL, *et al.* Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017; published online Feb 9. DOI:10.1002/14651858.CD003543.pub4.

47 Lindsay PJ, Rohailla S, Taggart LR, *et al.* Antimicrobial Stewardship and Intensive Care Unit Mortality: A Systematic Review. *Clinical Infectious Diseases* 2019; **68**: 748–56.

48 Drekonja DM, Filice GA, Greer N, *et al.* Antimicrobial stewardship in outpatient settings: a systematic review. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2015; **36**: 142–52.

49 Antibiotic Stewardship (ABS). Deutsche Gesellschaft für Infektiologie. <https://www.dgi-net.de/fort-und-weiterbildung/antibiotic-stewardship-abs/> (accessed June 26, 2022).

50 Germeni E, Frost J, Garside R, Rogers M, Valderas JM, Britten N. Antibiotic prescribing for acute respiratory tract infections in primary care: an updated and expanded meta-ethnography. *Br J Gen Pract* 2018; **68**: e633–45.

51 Kraus EM, Pelzl S, Szecsenyi J, Laux G. Antibiotic prescribing for acute lower respiratory tract infections (LRTI) - guideline adherence in the German primary care setting: An analysis of routine data. *PLoS One* 2017; **12**: e0174584.

52 McCullough AR, Pollack AJ, Plejdrup Hansen M, *et al.* Antibiotics for acute respiratory infections in general practice: comparison of prescribing rates with guideline recommendations. *Med J Aust* 2017; **207**: 65–9.

53 Ebell MH, Radke T. Antibiotic use for viral acute respiratory tract infections remains common. *Am J Manag Care* 2015; **21**: e567-575.

54 Woodhead M, Blasi F, Ewig S, *et al.* Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections - Summary. *Clinical Microbiology and Infection* 2011; **17**: 1–24.

55 Ieven M, Coenen S, Loens K, *et al.* Aetiology of lower respiratory tract infection in adults in primary care: a prospective study in 11 European countries. *Clin Microbiol Infect* 2018; **24**: 1158–63.

- 56 Teixeira Rodrigues A, Roque F, Falcão A, Figueiras A, Herdeiro MT. Understanding physician antibiotic prescribing behaviour: a systematic review of qualitative studies. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2013; **41**: 203–12.
- 57 Ewig S. Leitlinie Behandlung von erwachsenen Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie. 2021; published online April 30. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-0201_S3_Behandlung-von-erwachsenen-Patienten-mit-ambulant-erworbener-Pneumonie__2021-05.pdf (accessed Aug 4, 2021).
- 58 Klein EY, Monteforte B, Gupta A, *et al.* The frequency of influenza and bacterial coinfection: a systematic review and meta-analysis. *Influenza Other Respi Viruses* 2016; **10**: 394–403.
- 59 Langford BJ, So M, Raybardhan S, *et al.* Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. *Clinical Microbiology and Infection* 2020; **26**: 1622–9.
- 60 Center for Disease Control. ANTIBIOTIC RESISTANCE THREATS in the United States, 2013. 2013. <https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/ar-threats-2013-508.pdf>.
- 61 Hernando-Amado S, Coque TM, Baquero F, Martínez JL. Defining and combating antibiotic resistance from One Health and Global Health perspectives. *Nat Microbiol* 2019; **4**: 1432–42.
- 62 Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am J Infect Control* 1988; **16**: 128–40.
- 63 Schuetz P, Wirz Y, Sager R, *et al.* Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017; published online Oct 12. DOI:10.1002/14651858.CD007498.pub3.
- 64 Pepper DJ, Sun J, Rhee C, *et al.* Procalcitonin-Guided Antibiotic Discontinuation and Mortality in Critically Ill Adults. *Chest* 2019; **155**: 1109–18.
- 65 Tonkin-Crine SK, Tan PS, Hecke O van, *et al.* Clinician-targeted interventions to influence antibiotic prescribing behaviour for acute respiratory infections in primary care: an overview of systematic reviews. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017. DOI:10.1002/14651858.CD012252.pub2.
- 66 P M, K N, R G. Physiology and genetics of procalcitonin. *Physiological research* 2000; **49 Suppl 1**. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10984072/> (accessed Aug 5, 2021).
- 67 Gilbert DN. Use of Plasma Procalcitonin Levels as an Adjunct to Clinical Microbiology. *J Clin Microbiol* 2010; **48**: 2325–9.
- 68 Leli C, Ferranti M, Moretti A, Al Dhahab ZS, Cenci E, Mencacci A. Procalcitonin levels in gram-positive, gram-negative, and fungal bloodstream infections. *Dis Markers* 2015; **2015**: 701480.
- 69 Saeed K, Ahmad N, Dryden M. The value of procalcitonin measurement in localized skin and skin structure infection, diabetic foot infections, septic arthritis and osteomyelitis. *Expert Rev Mol Diagn* 2014; **14**: 47–54.

- 70 Christensen AMG, Thomsen MK, Ovesen T, Klug TE. Are procalcitonin or other infection markers useful in the detection of group A streptococcal acute tonsillitis? *Scand J Infect Dis* 2014; **46**: 376–83.
- 71 Gilbert DN. Role of Procalcitonin in the Management of Infected Patients in the Intensive Care Unit. *Infect Dis Clin North Am* 2017; **31**: 435–53.
- 72 Meisner M. Update on Procalcitonin Measurements. *Ann Lab Med* 2014; **34**: 263–73.
- 73 Hoeboer SH, Geest PJ van der, Nieboer D, Groeneveld ABJ. The diagnostic accuracy of procalcitonin for bacteraemia: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Microbiology and Infection* 2015; **21**: 474–81.
- 74 Hamade B, Huang DT. Procalcitonin: Where Are We Now? *Crit Care Clin* 2020; **36**: 23–40.
- 75 Bodmann K-F. Diagnostische Marker und Effektivitätsbewertung in der antibakteriellen Therapie. *Med Klin Intensivmed Notfmed* 2014; **109**: 187–90.
- 76 Kamat IS, Ramachandran V, Eswaran H, Guffey D, Musher DM. Procalcitonin to Distinguish Viral From Bacterial Pneumonia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases* 2020; **70**: 538–42.
- 77 Coster D, Wasserman A, Fisher E, *et al.* Using the kinetics of C-reactive protein response to improve the differential diagnosis between acute bacterial and viral infections. *Infection* 2020; **48**: 241–8.
- 78 Commissioner O of the. FDA clears test to help manage antibiotic treatment for lower respiratory tract infections and sepsis. FDA. 2020; published online March 24. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-clears-test-help-manage-antibiotic-treatment-lower-respiratory-tract-infections-and-sepsis> (accessed Nov 10, 2021).
- 79 Huang C, Wang Y, Li X, *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet* 2020; **395**: 497–506.
- 80 Bchetnia M, Girard C, Duchaine C, Laprise C. The outbreak of the novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): A review of the current global status. *Journal of Infection and Public Health* 2020; **13**: 1601–10.
- 81 Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol* 2020; **5**: 536–44.
- 82 V'kovski P, Kratzel A, Steiner S, Stalder H, Thiel V. Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. *Nat Rev Microbiol* 2021; **19**: 155–70.
- 83 Holmes EC, Goldstein SA, Rasmussen AL, *et al.* The origins of SARS-CoV-2: A critical review. *Cell* 2021; **184**: 4848–56.
- 84 Wang CC, Prather KA, Sznitman J, *et al.* Airborne transmission of respiratory viruses. *Science* 2021; published online Aug 27. <https://www.science.org/doi/abs/10.1126/science.abd9149> (accessed Aug 28, 2021).

- 85 Zhu N, Zhang D, Wang W, *et al.* A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020; **382**: 727–33.
- 86 Hamming I, Timens W, Bulthuis M, Lely A, Navis G, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *The Journal of Pathology* 2004; **203**: 631–7.
- 87 Puelles VG, Lütgehetmann M, Lindenmeyer MT, *et al.* Multiorgan and Renal Tropism of SARS-CoV-2. *N Engl J Med* 2020; **383**: 590–2.
- 88 World Health Organization. Tracking SARS-CoV-2 variants. 2022; published online May 29. <https://www.who.int/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants> (accessed May 30, 2022).
- 89 Our World in Data. SARS-CoV-2 variants in analyzed sequences. Our World in Data. 2022; published online May 29. <https://ourworldindata.org/grapher/covid-variants-area> (accessed May 30, 2022).
- 90 WHO. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard April 01 2022. 2022; published online April 1. <https://web.archive.org/web/20220401050337/https://covid19.who.int/> (accessed April 21, 2022).
- 91 Rothe C, Schunk M, Sothmann P, *et al.* Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany. *New England Journal of Medicine* 2020; **382**: 970–1.
- 92 Robert Koch-Institut. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Daily Situation Report by the Robert Koch Institute 01/04/2022- CURRENT STATUS FOR GERMANY. 2022; published online April 1.
- 93 Meyerowitz EA, Richterman A, Gandhi RT, Sax PE. Transmission of SARS-CoV-2: A Review of Viral, Host, and Environmental Factors. *Ann Intern Med* 2021; **174**: 69–79.
- 94 Berlin DA, Gulick RM, Martinez FJ. Severe Covid-19. *New England Journal of Medicine* 2020; **383**: 2451–60.
- 95 Gandhi RT, Lynch JB, del Rio C. Mild or Moderate Covid-19. *New England Journal of Medicine* 2020; **383**: 1757–66.
- 96 Schilling J, Lehfeld A-S, Schumacher D, *et al.* Disease severity of the first COVID-19 wave in Germany using reporting data from the national notification system. 2021; published online Nov 12. DOI:10.25646/71170.
- 97 Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020; **323**: 1239.
- 98 Levin AT, Hanage WP, Owusu-Boaitey N, Cochran KB, Walsh SP, Meyerowitz-Katz G. Assessing the age specificity of infection fatality rates for COVID-19: systematic review, meta-analysis, and public policy implications. *Eur J Epidemiol* 2020; **35**: 1123–38.
- 99 Severe Covid-19 GWAS Group, Ellinghaus D, Degenhardt F, *et al.* Genomewide Association Study of Severe Covid-19 with Respiratory Failure. *N Engl J Med* 2020; **383**: 1522–34.

- 100 Peckham H, de Gruijter NM, Raine C, *et al.* Male sex identified by global COVID-19 meta-analysis as a risk factor for death and ICU admission. *Nat Commun* 2020; **11**: 6317.
- 101 Harrison SL, Fazio-Eynullayeva E, Lane DA, Underhill P, Lip GYH. Comorbidities associated with mortality in 31,461 adults with COVID-19 in the United States: A federated electronic medical record analysis. *PLoS Med* 2020; **17**: e1003321.
- 102 Kompaniyets L, Goodman AB, Belay B, *et al.* Body Mass Index and Risk for COVID-19-Related Hospitalization, Intensive Care Unit Admission, Invasive Mechanical Ventilation, and Death - United States, March-December 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021; **70**: 355–61.
- 103 Mena GE, Martinez PP, Mahmud AS, Marquet PA, Buckee CO, Santillana M. Socioeconomic status determines COVID-19 incidence and related mortality in Santiago, Chile. *Science* 2021; **372**. DOI:10.1126/science.abg5298.
- 104 Huang I, Pranata R, Lim MA, Oehadian A, Alisjahbana B. C-reactive protein, procalcitonin, D-dimer, and ferritin in severe coronavirus disease-2019: a meta-analysis. *Ther Adv Respir Dis* 2020; **14**: 1753466620937175.
- 105 Mortality Analyses. Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. <https://coronavirus.jhu.edu/data/mortality> (accessed Aug 4, 2021).
- 106 Bobrovitz N, Arora RK, Cao C, *et al.* Global seroprevalence of SARS-CoV-2 antibodies: A systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE* 2021; **16**: e0252617.
- 107 Angelopoulos A, Pathak R, Varma R, Jordan MI. Identifying and Correcting Bias from Time- and Severity- Dependent Reporting Rates in the Estimation of the COVID-19 Case Fatality Rate. *SSRN Journal* 2020. DOI:10.2139/ssrn.3556644.
- 108 Ioannidis JPA. Reconciling estimates of global spread and infection fatality rates of COVID-19: An overview of systematic evaluations. *Eur J Clin Invest* 2021; **51**: e13554.
- 109 Morens DM, Taubenberger JK, Fauci AS. Predominant Role of Bacterial Pneumonia as a Cause of Death in Pandemic Influenza: Implications for Pandemic Influenza Preparedness. *J Infect Dis* 2008; **198**: 962–70.
- 110 Morens DM, Fauci AS. The 1918 Influenza Pandemic: Insights for the 21st Century. *The Journal of Infectious Diseases* 2007; **195**: 1018–28.
- 111 Musuuza JS, Watson L, Parmasad V, Putman-Buehler N, Christensen L, Safdar N. Prevalence and outcomes of co-infection and superinfection with SARS-CoV-2 and other pathogens: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2021; **16**: e0251170.
- 112 Petty LA, Flanders SA, Vaughn VM, *et al.* Risk factors and outcomes associated with community-onset and hospital-acquired coinfection in patients hospitalized for coronavirus disease 2019 (COVID-19): A multihospital cohort study. *Infect Control Hosp Epidemiol*; : 1–10.
- 113 Langford BJ, So M, Raybardhan S, *et al.* Antibiotic prescribing in patients with COVID-19: rapid review and meta-analysis. *Clinical Microbiology and Infection* 2021; **27**: 520–31.

- 114 Cherry W, Brown M, Garner C. A rapid review of the overuse of antibiotics during the COVID-19 pandemic: lessons learned and recommendations for the future. *AMRC Open Res* 2021; **3**: 17.
- 115 Chong WH, Saha BK, Ananthkrishnan Ramani, Chopra A. State-of-the-art review of secondary pulmonary infections in patients with COVID-19 pneumonia. *Infection* 2021; **49**: 591–605.
- 116 Chedid M, Waked R, Haddad E, Chetata N, Saliba G, Choucair J. Antibiotics in treatment of COVID-19 complications: a review of frequency, indications, and efficacy. *J Infect Public Health* 2021; **14**: 570–6.
- 117 Rawson TM, Moore LSP, Zhu N, *et al.* Bacterial and Fungal Coinfection in Individuals With Coronavirus: A Rapid Review To Support COVID-19 Antimicrobial Prescribing. *Clinical Infectious Diseases* 2020; **71**: 2459–68.
- 118 Ginsburg AS, Klugman KP. COVID-19 pneumonia and the appropriate use of antibiotics. *The Lancet Global Health* 2020; **8**: e1453–4.
- 119 Huttner BD, Catho G, Pano-Pardo JR, Pulcini C, Schouten J. COVID-19: don't neglect antimicrobial stewardship principles! *Clinical Microbiology and Infection* 2020; **26**: 808–10.
- 120 Getahun H, Smith I, Trivedi K, Paulin S, Balkhy HH. Tackling antimicrobial resistance in the COVID-19 pandemic. *Bull World Health Organ* 2020; **98**: 442-442A.
- 121 World Health Organization. WHO COVID-19 Clinical management: living guidance. 2021; published online Jan 25.
- 122 Jorgenson MR, Descourouez JL, Wong C, *et al.* Cytomegalovirus antiviral stewardship in the COVID-19 Era: Increasing complexity of prophylaxis and treatment and potential mitigation strategies. *Transpl Infect Dis* 2021; : e13586.
- 123 Martin E, Philbin M, Hughes G, Bergin C, Talento AF. Antimicrobial stewardship challenges and innovative initiatives in the acute hospital setting during the COVID-19 pandemic. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2021; **76**: 272–5.
- 124 Shen Y, Cheng C, Zheng X, *et al.* Elevated Procalcitonin Is Positively Associated with the Severity of COVID-19: A Meta-Analysis Based on 10 Cohort Studies. *Medicina (Kaunas)* 2021; **57**: 594.
- 125 Heidari-Beni F, Vahedian-Azimi A, Shojaei S, *et al.* The Level of Procalcitonin in Severe COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Adv Exp Med Biol* 2021; **1321**: 277–86.
- 126 Ahmed S, Jafri L, Hoodbhoy Z, Siddiqui I. Prognostic Value of Serum Procalcitonin in COVID-19 Patients: A Systematic Review. *Indian J Crit Care Med* 2021; **25**: 77–84.
- 127 Fabre V, Karaba S, Amoah J, *et al.* The role of procalcitonin results in antibiotic decision-making in coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Infect Control Hosp Epidemiol*; : 1–6.
- 128 Pink I, Raupach D, Fuge J, *et al.* C-reactive protein and procalcitonin for antimicrobial stewardship in COVID-19. *Infection* 2021; **49**: 935–43.
- 129 Heesom L, Rehnberg L, Nasim-Mohi M, *et al.* Procalcitonin as an antibiotic stewardship tool in COVID-19 patients in the intensive care unit. *J Glob Antimicrob Resist* 2020; **22**: 782–4.

- 130 Peters C, Williams K, Un EA, *et al.* Use of procalcitonin for antibiotic stewardship in patients with COVID-19: A quality improvement project in a district general hospital. *Clin Med (Lond)* 2021; **21**: e71–6.
- 131 Mancilla-Galindo J, García-Méndez JÓ, Márquez-Sánchez J, *et al.* All-cause mortality among patients treated with repurposed antivirals and antibiotics for COVID-19 in Mexico City: A real-world observational study. *EXCLI J* 2021; **20**: 199–222.
- 132 Baghdadi JD, Coffey KC, Adediran T, *et al.* Antibiotic Use and Bacterial Infection among Inpatients in the First Wave of COVID-19: a Retrospective Cohort Study of 64,691 Patients. *Antimicrob Agents Chemother*; **65**: e01341-21.
- 133 Nachtigall I, Lenga P, Józwiak K, *et al.* Clinical course and factors associated with outcomes among 1904 patients hospitalized with COVID-19 in Germany: an observational study. *Clinical Microbiology and Infection* 2020; **26**: 1663–9.
- 134 Zhou F, Yu T, Du R, *et al.* Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet* 2020; **395**: 1054–62.
- 135 Tuty Kuswardhani RA, Henrina J, Pranata R, Anthonius Lim M, Lawrensia S, Suastika K. Charlson comorbidity index and a composite of poor outcomes in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr* 2020; **14**: 2103–9.
- 136 Putot A, Bouiller K, Laborde C, *et al.* Association between Early Antibiotic Therapy and In-Hospital Mortality among Older Patients with SARS-CoV-2 Pneumonia. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2021; : glab209.
- 137 Yin X, Xu X, Li H, *et al.* Evaluation of early antibiotic use in patients with non-severe COVID-19 without bacterial infection. *Int J Antimicrob Agents* 2021; : 106462.
- 138 Ärzteblatt DÄG Redaktion Deutsches. Vermeidung verzerrter Ergebnisse in Beobachtungsstudien. Deutsches Ärzteblatt. 2009; published online Oct 9. <https://www.aerzteblatt.de/archiv/66222/Vermeidung-verzerrter-Ergebnisse-in-Beobachtungsstudien> (accessed Aug 7, 2021).
- 139 Liu C, Wen Y, Wan W, Lei J, Jiang X. Clinical characteristics and antibiotics treatment in suspected bacterial infection patients with COVID-19. *Int Immunopharmacol* 2021; **90**: 107157.
- 140 Karaba SM, Jones G, Helsel T, *et al.* Prevalence of Co-infection at the Time of Hospital Admission in COVID-19 Patients, A Multicenter Study. *Open Forum Infect Dis* 2020; **8**: ofaa578.
- 141 Metlay JP, Waterer GW. Treatment of Community-Acquired Pneumonia During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic. *Ann Intern Med* 2020; : M20-2189.
- 142 Yu D, Ininbergs K, Hedman K, Giske CG, Strålin K, Özenci V. Low prevalence of bloodstream infection and high blood culture contamination rates in patients with COVID-19. *PLoS One* 2020; **15**: e0242533.
- 143 Doern GV, Carroll KC, Diekema DJ, *et al.* Practical Guidance for Clinical Microbiology Laboratories: A Comprehensive Update on the Problem of Blood Culture Contamination and a

- Discussion of Methods for Addressing the Problem. *Clinical Microbiology Reviews* 2019; **33**: e00009-19.
- 144 Feldman C, Anderson R. The role of co-infections and secondary infections in patients with COVID-19. *Pneumonia (Nathan)* 2021; **13**: 5.
- 145 MacIntyre CR, Chughtai AA, Barnes M, *et al.* The role of pneumonia and secondary bacterial infection in fatal and serious outcomes of pandemic influenza a(H1N1)pdm09. *BMC Infect Dis* 2018; **18**: 637.
- 146 Bardi T, Pintado V, Gomez-Rojo M, *et al.* Nosocomial infections associated to COVID-19 in the intensive care unit: clinical characteristics and outcome. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2021; **40**: 495–502.
- 147 Sandhu A, Tillotson G, Polistico J, *et al.* Clostridioides difficile in COVID-19 Patients, Detroit, Michigan, USA, March-April 2020. *Emerg Infect Dis* 2020; **26**. DOI:10.3201/eid2609.202126.
- 148 Páramo-Zunzunegui J, Ortega-Fernández I, Calvo-Espino P, *et al.* Severe Clostridium difficile colitis as potential late complication associated with COVID-19. *Ann R Coll Surg Engl* 2020; **102**: e176–9.
- 149 Gahlot R, Nigam C, Kumar V, Yadav G, Anupurba S. Catheter-related bloodstream infections. *Int J Crit Illn Inj Sci* 2014; **4**: 162–7.
- 150 Kranz* J, Schmidt* S, Wagenlehner F, Schneidewind L. Catheter-Associated Urinary Tract Infections in Adult Patients. *Dtsch Arztebl Int* 2020; **117**: 83–8.
- 151 Karampela I, Dalamaga M. Could Respiratory Fluoroquinolones, Levofloxacin and Moxifloxacin, Prove to be Beneficial as an Adjunct Treatment in COVID-19? *Archives of Medical Research* 2020; **51**: 741–2.
- 152 Khadka S, Yuchi A, Shrestha DB, *et al.* Repurposing Drugs for COVID-19: An Approach for Treatment in the Pandemic. *Altern Ther Health Med* 2020; **26**: 100–7.
- 153 Popp M, Stegemann M, Riemer M, *et al.* Antibiotics for the treatment of COVID-19. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2021. DOI:10.1002/14651858.CD015025.
- 154 Kolditz M, Ewig S. Community-Acquired Pneumonia in Adults. *Deutsches Aerzteblatt Online* 2017; published online Dec 8. DOI:10.3238/arztebl.2017.0838.
- 155 Kramme E, Dalhoff K. Nosokomiale Pneumonie – neue Leitlinien. *Dtsch med Wochenschr* 2019; **144**: 724–8.
- 156 Abu-Rub LI, Abdelrahman HA, Johar A-RA, Alhussain HA, Hadi HA, Eltai NO. Antibiotics Prescribing in Intensive Care Settings during the COVID-19 Era: A Systematic Review. *Antibiotics* 2021; **10**: 935.
- 157 Rawson TM, Moore LSP, Castro-Sanchez E, *et al.* COVID-19 and the potential long-term impact on antimicrobial resistance. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2020; **75**: 1681–4.
- 158 Cleland DA, Eranki AP. Procalcitonin. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2021. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539794/> (accessed May 18, 2021).

- 159 Côrtes MF, de Almeida BL, Espinoza EPS, *et al.* Procalcitonin as a biomarker for ventilator associated pneumonia in COVID-19 patients: Is it an useful stewardship tool? *Diagn Microbiol Infect Dis* 2021; **101**: 115344.
- 160 Williams EJ, Mair L, de Silva TI, *et al.* Evaluation of procalcitonin as a contribution to antimicrobial stewardship in SARS-CoV-2 infection: a retrospective cohort study. *J Hosp Infect* 2021; **110**: 103–7.
- 161 Pulia MS, Wolf I, Schwei RJ, *et al.* Antibiotic prescribing patterns for coronavirus disease 2019 (COVID-19) in two emergency departments with rapid procalcitonin. *Infect Control Hosp Epidemiol*; : 1–3.
- 162 Ticinesi A, Nouvenne A, Prati B, *et al.* The Clinical Significance of Procalcitonin Elevation in Patients over 75 Years Old Admitted for COVID-19 Pneumonia. *Mediators Inflamm* 2021; **2021**: 5593806.
- 163 San I, Gemcioglu E, Baser S, *et al.* Brescia-COVID Respiratory Severity Scale (BRCSS) and Quick SOFA (qSOFA) score are most useful in showing severity in COVID-19 patients. *Sci Rep* 2021; **11**: 21807.
- 164 Kim EJ, Lee YH, Park JS, *et al.* Clinical features and prognostic factors of critically ill patients with COVID-19 in Daegu, South Korea: A multi-center retrospective study. *Medicine (Baltimore)* 2021; **100**: e24437.
- 165 Ärzteblatt DÄG Redaktion Deutsches. Propensity Score – eine alternative Methode zur Analyse von Therapieeffekten. Deutsches Ärzteblatt. 2016; published online Sept 5. <https://www.aerzteblatt.de/archiv/181706/Propensity-Score-eine-alternative-Methode-zur-Analyse-von-Therapieeffekten> (accessed Nov 29, 2021).
- 166 Mateen BA, Samanta S, Tullie S, *et al.* Diarrhoea and preadmission antibiotic exposure in COVID-19: a retrospective cohort study of 1153 hospitalised patients. *BMJ Open Gastroenterol* 2021; **8**: e000593.
- 167 Günster C, Busse R, Spoden M, *et al.* 6-month mortality and readmissions of hospitalized COVID-19 patients: A nationwide cohort study of 8,679 patients in Germany. *PLOS ONE* 2021; **16**: e0255427.
- 168 Kingery JR, BF Martin P, Baer BR, *et al.* Thirty-Day Post-Discharge Outcomes Following COVID-19 Infection. *J GEN INTERN MED* 2021; **36**: 2378–85.
- 169 WHO – COVID19 Vaccine Tracker. <https://covid19.trackvaccines.org/agency/who/> (accessed June 19, 2022).
- 170 ISRCTN - ISRCTN50189673: A randomised trial of treatments to prevent death in patients hospitalised with COVID-19 (coronavirus). DOI:10.1186/ISRCTN50189673.
- 171 Pfizer antiviral slashes COVID-19 hospitalizations. <https://www.science.org/content/article/pfizer-antiviral-slashes-covid-19-hospitalizations> (accessed Nov 30, 2021).

- 172 Abraham J. Monoclonal Antibodies with Extended Half-Life to Prevent Covid-19. *New England Journal of Medicine* 2022; **386**: 2236–8.
- 173 Reynolds CJ, Pade C, Gibbons JM, *et al.* Immune boosting by B.1.1.529 (Omicron) depends on previous SARS-CoV-2 exposure. *Science* 2022; **0**: eabq1841.
- 174 Lucien MAB, Canarie MF, Kilgore PE, *et al.* Antibiotics and antimicrobial resistance in the COVID-19 era: Perspective from resource-limited settings. *Int J Infect Dis* 2021; **104**: 250–4.
- 175 Arshad AR, Ijaz F, Siddiqui MS, Khalid S, Fatima A, Aftab RK. COVID-19 pandemic and antimicrobial resistance in developing countries. *Discoveries (Craiova)* 2021; **9**: e127.
- 176 Adebisi YA, Jimoh ND, Ogunkola IO, *et al.* The use of antibiotics in COVID-19 management: a rapid review of national treatment guidelines in 10 African countries. *Tropical Medicine and Health* 2021; **49**: 51.
- 177 Rezel-Potts E, L'Esperance V, Gulliford MC. Antimicrobial stewardship in the UK during the COVID-19 pandemic: a population-based cohort study and interrupted time-series analysis. *Br J Gen Pract* 2021; **71**: e331–8.
- 178 Shin DH, Kang M, Song K-H, Jung J, Kim ES, Kim HB. A call for antimicrobial stewardship in patients with COVID-19: a nationwide cohort study in Korea. *Clinical Microbiology and Infection* 2021; **27**: 653–5.
- 179 Monnet DL, Harbarth S. Will coronavirus disease (COVID-19) have an impact on antimicrobial resistance? *Eurosurveillance* 2020; **25**. DOI:10.2807/1560-7917.ES.2020.25.45.2001886.
- 180 Sieswerda E, de Boer MGJ, Bonten MMJ, *et al.* Recommendations for antibacterial therapy in adults with COVID-19 – an evidence based guideline. *Clinical Microbiology and Infection* 2021; **27**: 61–6.
- 181 Godman B, Egwuenu A, Haque M, *et al.* Strategies to Improve Antimicrobial Utilization with a Special Focus on Developing Countries. *Life (Basel)* 2021; **11**: 528.
- 182 Adebisi YA, Alaran AJ, Okereke M, *et al.* COVID-19 and Antimicrobial Resistance: A Review. *Infect Dis (Auckl)* 2021; **14**: 11786337211033870.
- 183 Shrestha P, Cooper BS, Coast J, *et al.* Enumerating the economic cost of antimicrobial resistance per antibiotic consumed to inform the evaluation of interventions affecting their use. *Antimicrob Resist Infect Control* 2018; **7**: 98.
- 184 Voermans AM, Mewes JC, Broyles MR, Steuten LMG. Cost-Effectiveness Analysis of a Procalcitonin-Guided Decision Algorithm for Antibiotic Stewardship Using Real-World U.S. Hospital Data. *OMICS* 2019; **23**: 508–15.
- 185 Kip MMA, van Oers JA, Shajiei A, *et al.* Cost-effectiveness of procalcitonin testing to guide antibiotic treatment duration in critically ill patients: results from a randomised controlled multicentre trial in the Netherlands. *Crit Care* 2018; **22**: 293.
- 186 Antimicrobial resistance. European Centre for Disease Prevention and Control. <https://www.ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-resistance> (accessed Jan 27, 2022).

- 187 New AMR Action Fund steps in to save collapsing antibiotic pipeline with pharmaceutical industry investment of US\$1 billion. IFPMA. <https://www.ifpma.org/resource-centre/new-amr-action-fund-steps-in-to-save-collapsing-antibiotic-pipeline/> (accessed Nov 9, 2021).
- 188 Ukuhor HO. The interrelationships between antimicrobial resistance, COVID-19, past, and future pandemics. *J Infect Public Health* 2021; **14**: 53–60.
- 189 Arshad AR, Ijaz F, Siddiqui MS, Khalid S, Fatima A, Aftab RK. COVID-19 pandemic and antimicrobial resistance in developing countries. *Discoveries (Craiova)* 2021; **9**: e127.
- 190 Preventing the COVID-19 pandemic from causing an antibiotic resistance catastrophe. <https://www.euro.who.int/en/health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid-19/news/news/2020/11/preventing-the-covid-19-pandemic-from-causing-an-antibiotic-resistance-catastrophe> (accessed Nov 17, 2021).
- 191 COVID-19 & Antibiotic Resistance | CDC. 2021; published online Oct 6. <https://www.cdc.gov/drugresistance/covid19.html> (accessed Nov 17, 2021).
- 192 Dr. Peter Walger. Unwissenheit, fehlende Fakten und Aktionismus: auch in Zeiten der Covid-19-Pandemie auf Prinzipien von Antibiotic Stewardship vertrauen. 2020; published online Jan 5.
- 193 Kluge S, Janssens U, Welte T, *et al.* S3-Leitlinie - Empfehlungen zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19. 2021; : 89.