

Stand 24.03.2026

AWMF-Register-Nr. 113/001

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

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

Federführend:

Deutsche Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin (DGIIN)

Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI)

Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP)

Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (DGI)

Unter Mitwirkung von:

Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI)

Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM)

Gesellschaft für Thrombose und Hämostaseforschung (GTH)

Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ)

Deutscher Rat für Wiederbelebung (German Resuscitation Council; GRC)

Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)

Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN)

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK)

Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)

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

Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP)

Deutsche Gesellschaft für Angiologie (DGA)

Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh)

Patientenvertretung (individueller Betroffener)

Das dieser Veröffentlichung zugrundeliegende Projekt wurde mit Mitteln des Innovationsausschusses beim Gemeinsamen Bundesausschuss unter dem Förderkennzeichen 01VSF2300 gefördert.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Stefan Kluge

Klinik für Intensivmedizin

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Martinistraße 52

20246 Hamburg

skluge@uke.de

INHALTSVERZEICHNIS

INHALTSVERZEICHNIS	3
Schwerpunkte der Aktualisierung - was ist neu?.....	5
Zusammenfassung	5
1. Einleitung	5
2. Präambel.....	6
3. Medikamentöse Therapie	7
3.1. Antiinfektive Therapie und allgemeine Therapieprinzipien	7
3.2. Risikostratifizierung und Therapieentscheidung	7
3.3. Spezifische medikamentöse Therapie	9
3.3.1. Zusammenfassende Empfehlungen.....	9
3.3.2. Antivirale Therapieansätze	10
3.3.2.1. Nirmatrelvir/Ritonavir	11
3.3.2.2. Remdesivir	13
3.3.2.3. Kombinationstherapie bei persistierender SARS-CoV-2 Infektion	15
3.3.3. Immunmodulatorische Therapieansätze	19
3.3.3.1 Kortikosteroide.....	20
3.3.3.2 Tocilizumab (TCZ).....	22
3.3.4. Nicht empfohlene Medikamente	24
4. Antikoagulation.....	27
4.1. Einleitung	27
4.2. Ambulante, prästationäre Phase	29
4.3. Stationäre Phase.....	31
4.3.1 Thromboembolieprophylaxe	31
4.3.2 Intensivierte Antikoagulation	31
4.4 Ambulante, poststationäre Phase.....	36
5. Diagnostik	36
5.1. Virologische Diagnostik	36
5.2. Krankheitsbild.....	37
5.2.1. Indikation zur stationären Aufnahme	38
5.2.2. Indikation zur Aufnahme auf die Intensivstation.....	38
5.2.3. Nierenbeteiligung	39
5.2.4. Herzbeteiligung	40
5.2.5. Leberbeteiligung.....	41
5.2.6. Neurologische Beteiligung.....	42
5.3. Laborchemische Untersuchungen	43
5.4. Bildgebung	43
6. Hygienemaßnahmen	44

7.	Maßnahmen bei akuter hypoxämischer respiratorischer Insuffizienz	45
7.1	Sauerstoffgabe, Bauchlagerung, High-Flow-Sauerstofftherapie, nichtinvasive Beatmung	45
7.2.	Prozeduren an den Atemwegen	51
7.3.	Invasive Beatmung und adjuvante Maßnahmen	52
7.4.	Tracheotomie	53
8.	Persistierende Symptome, Rehabilitation	54
8.1.	Persistierende Symptome	54
8.2	Rehabilitation	55
9.	Besonderheiten bei pädiatrischen Patienten	56
10.	Ethische und palliativmedizinische Aspekte	56
11.	Verfügbarkeit von Intensivbetten	58
12.	Literatur	59
13.	Methodik (Aktualisierung März 2026)	76
13.1.1	Adressaten	76
13.1.2	Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren	77
13.1.3	Zusammensetzung der Leitliniengruppe	77
13.1.4	Methodische Unterstützung/Evidenzaufarbeitung	77
13.3.	Leitlinienprozess	78
13.3.1.	Vorbereitung der Empfehlungen	78
13.3.2.	Empfehlungsgraduierung/Hintergrundtexte	80
13.3.3.	Strukturierte Konsensfindung	80
13.3.4.	Verabschiedung durch die Vorstände der beteiligten Fachgesellschaften/Organisationen	81
13.4.	Finanzierung und Interessenkonfliktmanagement	81
13.4.1.	Interessenkonflikte (siehe Tabelle im Evidenzbericht)	82

Schwerpunkte der Aktualisierung - was ist neu?

Für diese Version der Leitlinie (März 2026) wurden mehrere RCTS zur medikamentösen Therapie (u. a. Nirmatrelvir/Ritonavir, Remdesivir, Tocilizumab, systemische Kortikosteroide) und zur Wach-Bauchlagerung ergänzt und neue Evidenzprofile erstellt. Änderungen bei den Empfehlungen ergaben sich dadurch nicht, Hintergrundtexte wurden ergänzt.

Das Kapitel Kreislaufstillstand und kardiopulmonale Reanimation wurde gestrichen, die Abschnitte zur Intubation und Extubation wurden gekürzt bzw. zusammengefasst und eine Empfehlung zur palliativen medikamentösen Symptombehandlung gestrichen.

Zusammenfassung

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

1. Einleitung

Im Dezember 2019 wurden erstmals in China Erkrankungen mit dem neuartigen Coronavirus SARS-CoV-2 beschrieben. Die Infektion breitete sich in der Folge als Pandemie weltweit aus. Das neuartige Coronavirus erhielt den offiziellen Namen "SARS-CoV-2"; klinisches Bild und Erkrankung werden als "COVID-19" (Coronavirus Disease 2019) bezeichnet. Eine Infektionsübertragung durch infizierte Personen erfolgt in der Regel über Tröpfcheninfektion

und Aerosole, wobei enge Kontakte eine Übertragung begünstigen (1). Daher ist eine konsequente Umsetzung der Basishygiene (einschließlich der Händehygiene) sowie der Personenschutzmaßnahmen essenziell.

Es ist zu beachten, dass es sich bei dem aktuellen COVID-19 Ausbruchsgeschehen um eine sehr dynamisch entwickelnde Situation handelt. Umfangreiche Informationen zum Erreger und zum Ausbruchsgeschehen finden sich auf der Internetseite des Robert Koch-Instituts (www.rki.de/covid-19). Grundsätzlich empfehlen wir die Bildung multidisziplinärer Teams im Krankenhaus, die sich kontinuierlich mit der Thematik befassen. Zu diesen Teams sollten, soweit am Standort verfügbar, Infektiologen, Intensivmediziner, Krankenhaushygieniker und Pflegekräfte gehören.

2. Präambel

Erstmals wurde im März 2020 eine S1-Leitlinie zur intensivmedizinischen Therapie von Patienten mit COVID-19 publiziert (2). Diese Leitlinie wurde nachfolgend mehrfach für die intensivmedizinische Therapie aktualisiert und im November 2020 als S2k-Leitlinie um den gesamtstationären Bereich erweitert (3). Im Februar 2021 erfolgte eine erste Aktualisierung als S3-Leitlinie, im Mai 2021 (4), im Oktober 2021 (5), im Februar 2022, im September 2022, im März 2023, im Januar und September 2024, sowie im Februar 2025 weitere Überarbeitungen. Die aktuelle Version entstand im März 2026.

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

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

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

3. Medikamentöse Therapie

3.1. Antiinfektive Therapie und allgemeine Therapieprinzipien

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

Es gibt Hinweise dafür, dass bei stationär behandelten Patienten bakterielle Superinfektionen im Verlauf der Pandemie häufiger geworden sind (8). Dennoch sollte eine antibiotische Therapie auch bei stationären Patienten restriktiv empirisch und nach zielgerichteter, leitliniengerechter Diagnostik bei Verdacht auf bakterielle Superinfektion eingesetzt werden (7, 9). Grundsätzlich sollte die Abnahme von mindestens zwei (sowohl aeroben als auch anaeroben) Blutkultur-Sets erfolgen (9-11). Neben den entsprechenden klinischen Zeichen kann ein erhöhter PCT-Wert auf eine bakterielle Superinfektion hinweisend sein (12). Das CRP hingegen eignet sich bei COVID-19, insbesondere in der Phase der Hyperinflammation, nicht gut zur Einschätzung einer bakteriellen Superinfektion, wohl aber zur Schwere des Verlaufs (13). Die Antibiotikatherapie soll wieder beendet werden, wenn sich der Verdacht auf eine bakterielle Superinfektion nicht bestätigt. Wenn der Verdacht auf eine bakterielle Infektion sich bestätigt, soll die Antibiotikatherapie spätestens nach 48-72h re-evaluiert, an vorliegende mikrobiologische Befunde angepasst und möglichst deeskaliert werden. Die leitliniengerechte Pneumonie-Therapiedauer von 5 - 7 Tagen soll eingehalten werden (9).

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

3.2. Risikostratifizierung und Therapieentscheidung

Das Risiko wegen einer SARS-CoV-2-Infektion eine stationäre oder ambulante Therapie zu benötigen, längerfristige Einschränkungen der Lebensqualität zu erfahren oder zu versterben hat sich seit Beginn der Covid-19 Pandemie stark verändert. Gründe dafür sind die gestiegene

Immunkompetenz nach Impfung und Immunität, darüber hinaus wird der Variante Omikron eine niedrigere Virulenz zugeschrieben. Die Fallsterblichkeit fiel in Deutschland von initial 4,5 % auf unter 0,5 % Ende 2022 (15).

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

Zu den typischen Risikofaktoren für einen schweren Verlauf gehören höheres Alter, Immunsuppression, chronische Erkrankungen, sowie eine unzureichende Immunität (d.h. ein Antigenkontakt, im Sinne einer Impfung/Infektion der länger als 12 Monate zurückliegt):

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

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

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

3.3. Spezifische medikamentöse Therapie

Für die medikamentöse Therapie von COVID-19 gibt es antivirale und immunmodulatorische Ansätze, die sich jeweils in den frühen- oder späteren Krankheitsphasen bewährt haben. Diese Leitlinie bezieht ambulante Therapien mit ein, welche durch die Verfügbarkeit von wirksamen antiviralen Therapeutika, insbesondere in der Frühphase der Erkrankung, an Bedeutung gewonnen haben. Die Frühphase bezieht sich auf die ersten Tage nach dem Auftreten von Symptomen und erstreckt sich je nach Evidenzgrundlage bis zu einem Zeitraum von 5 bis 7 Tagen nach Symptombeginn. Naturgemäß können Patienten aus unterschiedlichen Gründen bereits in der Frühphase mit oder wegen einer SARS-CoV-2-Infektion hospitalisiert sein, sodass eine strikte Unterteilung von ambulanten und stationären Patienten in Bezug auf die Frühphase bei der Evidenzbewertung im Sinne der klinischen Praktikabilität weitgehend vermieden wurde.

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

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

3.3.1. Zusammenfassende Empfehlungen

In der COVID-19 Frühphase (innerhalb 1 Woche nach Symptombeginn) sollten Patienten mit hohem Risiko für einen schweren COVID-19 Verlauf antiviral behandelt werden, um dieses Risiko – insbesondere bei ungenügender Immunität - zu reduzieren. Zur Verfügung stehen

aktuell Nirmatrelvir/Ritonavir (p.o., 5 Tage Therapiedauer) und Remdesivir (i.v., 3 Tage Therapiedauer). Im Falle einer antiviralen Therapie erfolgt diese als Einzelfallentscheidung unter Einbeziehung von Verfügbarkeit, Kontraindikationen, Hospitalisierungsstatus und individuellem Patientenrisiko. Alle Patienten mit mindestens Low-Flow-Sauerstoff-Bedarf durch eine COVID-19 Pneumonie oder schwererem Erkrankungsverlauf sollen Dexamethason erhalten (WHO Skala 5-9). Bei COVID-19-Pneumonie und Low-Flow-Sauerstoff-Therapie (WHO Skala 5) kann zusätzlich eine antivirale Therapie mit Remdesivir für 5-10 Tage erwogen werden. Ein klinischer Nutzen einer Therapie mit dem IL-6-Antagonisten Tocilizumab ist nur bei Patienten mit COVID-19-bedingtem Sauerstoffbedarf und rasch progredientem Krankheitsverlauf hin zum respiratorischen Versagen (WHO Skala 5-6) zu erwarten.

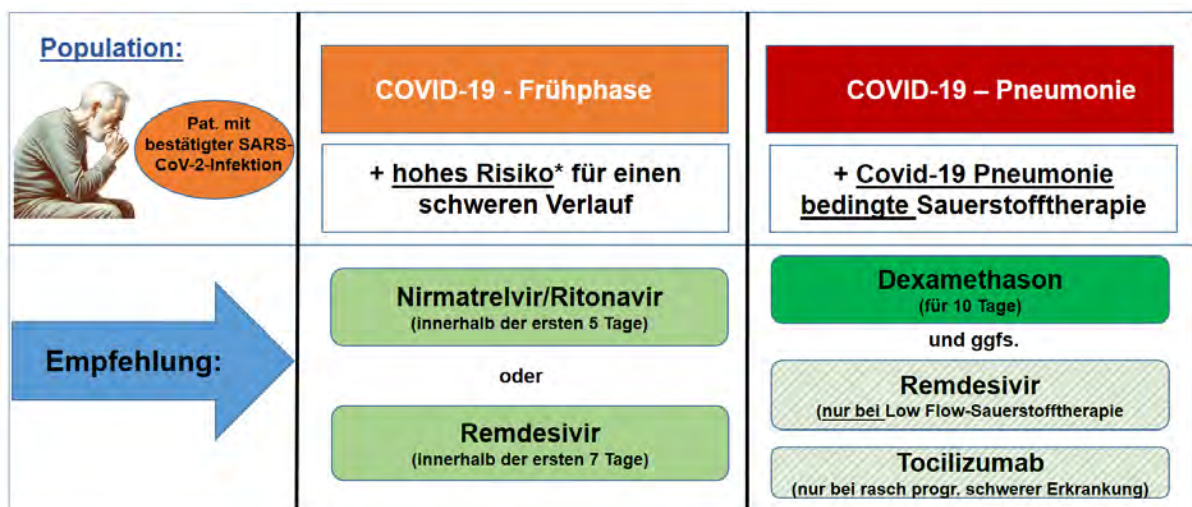


Abbildung 1: Übersicht der Empfehlungen der medikamentösen Therapie bei COVID-19

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

3.3.2. Antivirale Therapieansätze

Antivirale Therapieansätze zielen auf die direkte oder indirekte Hemmung der Virusvermehrung durch Interaktion mit Schlüsselproteinen des viralen Replikationszyklus oder anderer für die Virusvermehrung notwendiger Strukturen ab. Nukleosid- und Nukleotidanaloga werden während der viralen Replikation als Fremdstoff in die virale RNA eingebaut und bewirken dadurch über unterschiedliche Mechanismen (Kettenabbruch, Anhäufung von Mutationen) eine Hemmung der Virusvermehrung. Andere Substanzen hemmen spezifische, für die Virusreplikation notwendige Proteasen. Virusneutralisierende monoklonale Antikörper (MAK) besitzen die Fähigkeit durch Interaktion mit dem SARS-CoV-2 Spikeprotein den Viruseintritt in die Zelle zu verhindern. Aufgrund der pathophysiologischen Dynamik von akuten Atemwegsinfektionen, bei denen der Virusvermehrung die größte Bedeutung in den

ersten Tagen nach der Infektion beigemessen wird, ist das therapeutische Zeitfenster für antivirale Ansätze im Vergleich zu immunmodulatorischen Therapien kurz und vor allem auf die Frühphase der Infektion, in der sich zumeist noch keine suffiziente eigene Immunantwort etabliert hat, gerichtet (18). Die Entwicklung einer humoralen Immunantwort mit Immunglobulin G (IgG)-Antikörpern gegen SARS-CoV-2 kann bei naiven oder nicht mehr ausreichend immunen Personen diesbezüglich als Surrogat dienen (19). Derzeit sind die meisten Personen entweder geimpft und/oder haben Infektionen durchgemacht, wobei insbesondere eine rezente Infektion in den letzten 12 Monaten mit Immunität assoziiert ist. Die Bewertung der Evidenz für nachfolgende Therapien ist naturgemäß auf die in Studien untersuchten Populationen und Erkrankungsphasen beschränkt. Die vorliegende Evidenz für die Wirksamkeit von antiviralen Substanzen aus randomisierten kontrollierten Studien (RCT) beschränkt sich derzeit überwiegend auf ungeimpfte Kollektive vor der Verbreitung von Omikron-Varianten. Als Grundlage für die Anwendbarkeit dieser Evidenz auf Infektionen, die mit heutigen Virusvarianten auftreten, dienen primär Untersuchungen *in vitro*, die die antivirale Aktivität der Substanzen überprüfen (20, 21). Inzwischen gibt es auch eine zunehmende Anzahl (retrospektiver) Kohortenstudien, in denen die Effekte antiviraler Substanzen auf die Sterblichkeit, die Wahrscheinlichkeit einer Krankenhausaufnahme oder eine schwere COVID-19 Erkrankung bei immunisierten oder teilimmunisierten Risikopatienten bei dominierenden Omikron-Varianten untersucht wurden.

3.3.2.1. Nirmatrelvir/Ritonavir

EMPFEHLUNG 1	Evidenzbasierte Empfehlung, bestätigt 03/2026
Empfehlungsgrad: B ↑	<p>Nirmatrelvir/Ritonavir sollte bei Personen mit einem hohen Risiko für einen schweren Verlauf* in der Frühtherapie (innerhalb der ersten 5 Tage) eingesetzt werden.</p> <p>Hinweis: Aufgrund des potentiellen Wechselwirkungspotentials sollen relevante Interaktionen mit bestehender Medikation vor Therapiebeginn überprüft und bewertet werden.</p> <p>*hohes Risiko für einen schweren Verlauf = siehe 3.2</p>
<u>Qualität der Evidenz:</u> Frühphase 28-Tage-Sterblichkeit: niedrig ⊕⊕⊖⊖ Hospitalisierung/Tod bis Tag 28: niedrig ⊕⊕⊖⊖ Unerwünschte Ereignisse: moderat ⊕⊕⊕⊖	<u>Literatur:</u> Hammond et al. N Engl J Med. 2024 Apr 4;390(13):1186-1195. doi: 10.1056/NEJMoa2309003. Reis S et al. Cochrane Database of Systematic Reviews 2023, Issue 11. Art. No.: CD015395. DOI: 10.1002/14651858.CD015395.pub3 Hammond J et al. N Engl J Med. 2022 Feb 16. doi: 10.1056/NEJMoa2118542
	Starker Konsens

Die Dosierung von Nirmatrelvir/Ritonavir beträgt (300 mg+100 mg) 2x/d p.o. über 5 Tage.

Bei Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung (eGFR \geq 30 bis $<$ 60 ml/min) wird eine Dosisanpassung empfohlen, Nirmatrelvir/Ritonavir sollte nicht bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR $<$ 30 ml/min) angewendet werden.

Darlegung der Evidenzgrundlage

Die Evidenzgrundlage für den Einsatz in der Frühtherapie umfasst zwei RCT mit 3512 ambulanten Patienten und mehrere Kohortenstudien (22-27). Auf Grundlage von 2224 ungeimpften Patienten (modified ITT Population, WHO Skala 2-3) mit mindestens einem Risikofaktor für einen schweren Verlauf zeigt sich in einer randomisierten, kontrollierten Studie eine Verminderung der Sterblichkeit bis zum Tag 28 (ARR 1,1%; 95% KI 1,1%-0,4%; Qualität der Evidenz niedrig) (22). Fasst man diese und eine weitere Studie, welche diesen Endpunkt bei Patienten mit niedrigerem Risiko erfasst, in einer Meta-Analyse zusammen, so ergibt sich ein günstiger Effekt auf den kombinierten Endpunkt (COVID-19 assoziierte) Hospitalisierung oder Tod bis zum Tag 28 (3,4% ARR; 95% KI 0,7 – 4,2; Qualität der Evidenz niedrig). In einer retrospektiven Kohortenstudie wurden 3902 ambulant mit Nirmatrelvir/Ritonavir behandelte (überwiegend immunisierte) Patienten mit Risikofaktoren mit einer Vergleichsgruppe mit adjustierten Risikofaktoren verglichen (25). Hierbei war die Therapie mit Nirmatrelvir/Ritonavir mit einem geringeren Sterblichkeitsrisiko bei Risikopatienten \geq 65 Jahre assoziiert (HR 0.21; 95% CI 0.05 - 0.82, 2/2484 in Nirmatrelvir/Ritonavir, 158/40.337 Unbehandelte). Für Personen zwischen 40 und 64 Jahren mit Risikofaktoren wurde hingegen kein Vorteil beobachtet. Weitere Kohortenstudien zeigen bei geimpften Hoch-Risikopatienten ebenfalls einen günstigen Effekt von Nirmatrelvir/Ritonavir auf den Krankheitsverlauf, wobei neben dem Alter (hier $>$ 60/65 Jahre) insbesondere eine bestehende Immunsuppression sowie kardiovaskuläre oder neurologische Grunderkrankungen mit einem Vorteil für das behandelte Patientenkollektiv assoziiert waren (23, 24, 26). Die Sicherheit und Verträglichkeit war in den RCT gut. Es zeigten sich keine vermehrten unerwünschten Ereignisse jeglicher Schweregrade bis Tag 34 (Qualität der Evidenz moderat) und im Vergleich zu Placebo weniger schwere unerwünschte Ereignisse (Qualität der Evidenz niedrig). Unerwünschte Ereignisse, welche mit der Therapie assoziiert wurden betrafen vor allem Geschmacksstörungen und Diarrhöen (Grad 1-2). Bei einem Teil der Patienten kommt es nach Behandlung mit Nirmatrelvir/Ritonavir zu einem COVID-19-Rebound, welcher allerdings auch ohne orale antivirale Behandlung auftreten kann. Ein Rebound der Viruslast schien nicht mit schwerwiegenden klinischen Folgen assoziiert zu sein.

Für den Einsatz bei Patienten in späterem Krankheitsstadium (WHO Skala 4-9) ergeben sich auf Grundlage von zwei RCT mit 401 Patienten keine Hinweise für einen Einfluss auf Mortalität,

sowie auf den kombinierten Endpunkt Notwendigkeit einer invasiven Beatmung oder Mortalität (Qualität der Evidenz sehr niedrig bis niedrig). Über längerfristige Endpunkte (Lebensqualität, Funktionseinschränkungen, postvirale Fatigue) liegen keine ausreichenden Daten vor.

Begründung des Empfehlungsgrades

In Anbetracht des günstigen Effekts auf das Risiko für Hospitalisierung oder Tod, welche im Rahmen der randomisierten, kontrollierten EPIC-High Risk (HR)-Studie (22), aber auch in mehreren retrospektiven Kohortenstudien bei Infektionen mit Omikron-Varianten untersucht wurden (23-26) spricht die Leitliniengruppe eine Empfehlung dafür aus, dass Nirmatrelvir/Ritonavir in der Frühtherapie bei Patienten mit einem hohen Risiko für einen schweren Verlauf innerhalb von 5 Tagen nach Symptombeginn eingesetzt werden sollte. Die Ergebnisse der EPIC-Standard Risk (SR)-Studie unterstreichen, dass immunkompetente Personen mit niedrigem bis moderatem Risiko wahrscheinlich nicht von einer Therapie profitieren (27). Zudem wurden die Therapiekosten bei ambulanter und stationärer Verordnung berücksichtigt. Die aktuelle Empfehlung der Leitliniengruppe bezieht sich daher exklusiv auf Personen mit einem hohen Risiko. Der Apothekenverkaufspreis für eine 5-Tagestherapie liegt aktuell bei 1149,19€ (Lauer-Taxe Stand 15.01.2026). Im stationären Bereich kann der Einsatz mittels NUB im Status 1 erfolgen, um die zusätzlichen Kosten außerhalb des DRG-Systems abzudecken (Antragsvorlagen bspw. unter www.dgi-net.de/aktuelles/downloads/nub-antraege/).

Aufgrund der Ko-Administration von Ritonavir, welches durch CYP3A4 Inhibition als pharmakologischer Booster wirkt, bestehen diverse Wechselwirkungen mit anderen, häufig als Dauermedikation eingesetzten Medikamenten wie z.B. Statinen und oralen Antikoagulantien. Bei bestehender Medikation mit Ciclosporin, Tacrolimus oder Everolimus sollte Nirmatrelvir/Ritonavir nur mit äußerster Vorsicht und klinischer Erfahrung eingesetzt werden, da mit einem ausgeprägten Anstieg der Konzentrationen dieser Substanzen zu rechnen ist. Auf potentielle Wechselwirkungen muss daher vor Verabreichung zwingend geprüft werden. Die Universität Liverpool stellt hierfür ein Online-Tool zur Verfügung (www.covid19-druginteractions.org).

3.3.2.2. Remdesivir

EMPFEHLUNG 2	Evidenzbasierte Empfehlung, bestätigt 03/2026
Empfehlungsgrad: B ↑	a) Remdesivir sollte bei Personen mit einem hohen Risiko für einen schweren Verlauf* als Frühtherapie (innerhalb von 7 Tagen) eingesetzt werden <small>*hohes Risiko für einen schweren Verlauf = siehe 3.2</small>
	Ergänzende Empfehlung (EK), bestätigt 03/2026

Expertenkonsens (EK)	b) Remdesivir kann bei Patienten mit COVID-19 Pneumonie und Low-Flow-Sauerstofftherapie eingesetzt werden
<u>Qualität der Evidenz:</u> Frühphase Hospitalisierung/Tod bis Tag 28: moderat ⊕⊕⊕⊖ Fortgeschrittene Erkrankung (COVID-19-Pneumonie) Expertenkonsens	<u>Literatur:</u> Grundeis F et al. Cochrane Database Syst Rev. 2023 Jan 25;1(1):CD014962. doi: 10.1002/14651858.CD014962.pub2. Amstutz A et al. Lancet Respir Med. 2023 May;11(5):453-464. doi: 10.1016/S2213-2600(22)00528-8. Lee TC et al. Clin Microbiol Infect. 2022 Sep;28(9):1203-1210. doi: 10.1016/j.cmi.2022.04.018.
	Starker Konsens

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

Darlegung der Evidenzgrundlage

Als Evidenzgrundlage zur Frühtherapie dient eine RCT mit insgesamt 562 ambulanten Patienten (28). Für ambulante Patienten (WHO Skala 2-3) mit Risikofaktoren für einen schweren Verlauf, die nicht geimpft waren und innerhalb von 7 Tagen nach Symptombeginn eine Therapie mit Remdesivir erhielten, zeigt sich eine signifikante Reduktion des kombinierten Endpunkts Krankenhausaufnahme oder Tod bis zum Tag 28 (ARR 4,6%; 95%KI 5,7% bis 1,6%; Qualität der Evidenz moderat). Für den Einsatz bei späteren Krankheitsstadien existieren teils heterogene Daten aus RCT und mehrere Meta-Analysen. Die Bewertung der Evidenz für Subgruppen nach Krankheitsschwere bzw. dem notwendigen respiratorischen Support wird durch uneinheitliche Differenzierung in RCT und Evidenzsynthesen, sowie teils überlappenden Studienpopulationen in Veröffentlichungen der WHO Solidarity Plattformstudie erschwert, welche nur durch Einbeziehung von Rohdaten teilweise überwunden werden können. In einer Cochrane Meta-Analyse von 2023 konnte unter Einbeziehung von neun RCTs mit 11,218 Patienten kein Mortalitätsvorteil festgestellt werden (29). Unter Verwendung von individuellen Patientendaten zeigte eine Meta-Analyse auf Grundlage von 8 Studien mit 10.751 hospitalisierten Patienten einen Mortalitätsvorteil für Patienten mit jeglicher Form der Sauerstofftherapie, welche keine invasive Beatmung benötigten und mit Remdesivir behandelt wurden gegenüber Placebo (RR 0.89 95%KI 0,79 bis 0,99) (30). Ein klinischer Nutzen für Patienten ohne Sauerstoffbedarf oder mit erforderlicher invasiver Beatmung konnte in dieser

Arbeit nicht gezeigt werden. In einer weiteren Meta-Analyse wurden Patienten ohne Sauerstoffbedarf oder mit Low-Flow-Sauerstofftherapie gepoolt. Bei Patienten, welche mit Remdesivir behandelt wurden, ergab sich hierbei ebenfalls ein reduziertes Mortalitätsrisiko innerhalb von 28 Tagen im Vergleich zu Placebo (ARR 2%; 95% KI 0,7% bis 3,1%) (31). Ein Nutzen für Patienten mit High-Flow-Sauerstofftherapie bis hin zur invasiven Beatmung konnte nicht gezeigt werden. Aktuelle in vitro Daten lassen darauf schließen, dass Remdesivir auch bei Omikron Varianten effektiv ist (20, 32). Die Verträglichkeit von Remdesivir war in allen Studien gut, wobei sich weniger SAE unter Remdesivir im Vergleich zu Placebo zeigten (Qualität der Evidenz niedrig) (29).

Begründung des Empfehlungsgrades

In Anbetracht der positiven Effekte auf das Risiko für Hospitalisierung oder Tod, welche im Rahmen der PINETREE Studie (28) verzeichnet wurden, spricht die Leitliniengruppe eine Empfehlung für den Einsatz in der Frühtherapie innerhalb von 7 Tagen nach Symptombeginn bei Personen mit einem hohem Risiko für einen schweren Verlauf aus.

Aus der Meta-Analyse und den Ergebnissen der Einzelstudien kann keine Wirksamkeit für Patienten mit invasiver Beatmungsunterstützung abgeleitet werden. Die Aussagekraft von Subgruppenanalysen zur Krankheitschwere ist aufgrund von methodischen Einschränkungen durch heterogene Studiendesigns limitiert. In der Zusammenschau insbesondere auch von Evidenzsynthesen, welche individuelle Patientendaten zur Verfügung hatten, lässt sich aber ein (geringer) Mortalitätsvorteil für Patienten mit Low-Flow-Sauerstofftherapie ableiten. Daher wird eine offene Empfehlung für dieses Erkrankungsstadium abgegeben. Die Leitliniengruppe schließt sich damit auch der Bewertung des GBA an (33). Ein klinischer Nutzen von Remdesivir für Patienten mit High-Flow-Sauerstofftherapie oder nicht-invasiver Beatmung (und damit regelhaft späterer Infektionsphase) ist nach Auffassung der Leitliniengruppe weiterhin unsicher.

3.3.2.3. Kombinationstherapie bei persistierender SARS-CoV-2 Infektion

Bei immundefizienten Patienten, insbesondere bei B-Zell-Depletion z.B. im Rahmen von anti-CD20 gerichteten Therapien oder residueller Hypogammaglobulinämie, kann es zu prolongierten, teilweise über Monate persistierenden SARS-CoV-2-Infektionen kommen, welche durch eine anhaltende Virusreplikation in den unteren Atemwegen gekennzeichnet ist (34-43). Das Krankheitsbild bei persistierender Infektion unterscheidet sich maßgeblich von der klassischen akut verlaufenden Atemwegsinfektion bei COVID-19. Betroffene leiden zum Zeitpunkt der ärztlichen Vorstellung meist seit Wochen bis Monaten unter allgemeinen Symptomen wie Abgeschlagenheit und Schwäche, erhöhte Körpertemperatur oder rezidivierendes Fieber sowie ggf. Dyspnoe. Da Beschwerden einer oberen Atemwegsinfektion

in der Regel nicht vordergründig vorliegen, wird eine SARS-CoV-2 Infektion bei differentialdiagnostischen Überlegungen häufig vernachlässigt. Zudem weisen PCR-Tests der oberen Atemwege häufig niedrige oder abwesende Viruslasten auf (44, 45). Ein negativer Nasen-/Rachenabstrich schließt eine Infektion der unteren Atemwege bei bestehender Immundefizienz daher nicht mit Sicherheit aus. Bei immundefizienten Patienten mit unklarem Fieber, anhaltendem Husten und persistierendem (manchmal auch intermittierendem) Virusnachweis sollte an die Möglichkeit einer persistierenden SARS-CoV-2 Infektion gedacht werden. Ein deutlicher Hinweis auf das Vorliegen einer persistierenden Infektion besteht insbesondere bei persistierenden (atypischen) Milchglasinfiltraten und dem Nachweis hoher SARS-CoV-2 Viruslasten in den tiefen Atemwegen (Nachweis beispielsweise mittels BAL, da die Abstriche aus den oberen Atemwegen häufig negativ sind). An einigen Zentren wird zudem eine SARS-CoV-2 PCR-Diagnostik im Plasma durchgeführt, da bei immundefizienten Personen mit persistierender Infektion eine Virämie (bzw. RNAämie) bestehen kann. Es ist aktuell unklar, ob diese i.d.R. niedrig-konzentrierten RNA-Fragmente im Blut (CT-Werte meist um 30) von intaktem bzw. vitalem Virus stammen oder durch Translokation avitaler Virusfragmente aus den tiefen Atemwegen in die systemische Zirkulation bedingt sind (46-50), weshalb die PCR Diagnostik im Plasma bislang keinen Stellenwert in der Regelversorgung hat. Die quantitative Bestimmung von SARS-CoV-2 Nukleokapsidantigen im Blut könnte potentiell ebenfalls hilfreiche virologische Verlaufsparemeter darstellen (51). Der Stellenwert des SARS-CoV-2 RNA-Nachweis im Stuhl in Zusammenhang mit einer persistierenden, symptomatischen Infektion ist nicht geklärt (43).

Hinsichtlich der antiviralen Therapie erfordert die Patientengruppe mit prolongierter, teilweise über Monate persistierender SARS-CoV-2 Infektion eine besondere Betrachtung: Zum einen, da die allgemeingültige Regel, dass eine antivirale Therapie nur in der Frühphase der Infektion wirksam sein kann, nicht zum Tragen kommt. Schließlich ist die anhaltende Virusreplikation in der fehlenden oder unzureichenden antikörpervermittelten Immunantwort der Patienten begründet, welche bei Immunkompetenten im Verlauf der Infektion rasch eine virologische Kontrolle vermittelt. Der Einsatz antiviraler Medikamente ist in dieser Situation, in Analogie zu anderen Situationen mit persistierender Virusreplikation (z.B. bei CMV-Reaktivierung), unabhängig von der Krankheitsdauer eine mögliche Option. Zum anderen könnten längere Behandlungsdauern und/oder antivirale Kombinationstherapien erforderlich sein, um eine Infektionskontrolle und virale Clearance zu erzielen. Einige Studien zeigen eine hohe Rate an persistierenden oder rekurrenten Symptomen und/oder anhaltender Virausscheidung i. S. einer persistierenden Infektion bei immundefizienten Patienten trotz erfolgter antiviraler Therapien (35, 36, 38, 39, 52-56). Zudem haben immundefiziente COVID-19 Patienten wahrscheinlich ein höheres Risiko für einen viralen Rebound nach Beendigung einer antiviralen Standardtherapie (57). Zuletzt besteht bei anhaltender Virusreplikation und

fehlender immunologischer Kontrolle sowie ggf. bestehendem Selektionsdruck durch Exposition zu einem antiviralen Wirkstoff ein erhöhtes Risiko für Resistenz-vermittelnde Mutationen. Dies wurde insbesondere für Monotherapien mit neutralisierenden monoklonalen Antikörpern gezeigt (37, 58, 59). In Zentren werden daher in Einzelfällen *off-label* antivirale Kombinationstherapien und längere Therapiedauern als bei Immunkompetenten eingesetzt. Es besteht aktuell jedoch kein eindeutiger Konsens hinsichtlich Wahl der antiviralen Wirkstoffe und Behandlungsdauern. Vor diesem Hintergrund hat die Leitliniengruppe eine systematische Literatur-Recherche durchgeführt und eine Therapieempfehlung in die Leitlinie aufgenommen.

EMPFEHLUNG 3	Evidenzbasierte Empfehlung, bestätigt 03/2026
Empfehlungsgrad: B ↑	Bei Patienten mit persistierender (symptomatischer) SARS-CoV-2 Infektion und starker Immunsuppression (insbesondere anti-CD20, etc.) sollte eine antivirale Kombinationstherapie erfolgen.
<p><u>Qualität der Evidenz:</u></p> <p>Frühphase</p> <p>Viral Clearance: sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖</p> <p>Sterblichkeit: sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖</p> <p>Unerwünschte Ereignisse: sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖</p>	<p><u>Literatur:</u></p> <p>Hirsch C et al. <i>J Antimicrob Chemother.</i> 2025. doi:10.1093/jac/dkae482</p> <p>Aiello TF et al. <i>Influenza and Other Respiratory Viruses.</i> 2024;18(3):e13264. DOI: https://doi.org/10.1111/irv.13264.</p> <p>Brosh-Nissimov T et al. <i>J Microbiol Immunol Infect.</i> 2024;57(1):189-194. DOI: 10.1016/j.jmii.2023.09.004.</p> <p>Gentile I et al. <i>Virology Journal.</i> 2023;20(1):301. DOI: 10.1186/s12985-023-02269-8.</p> <p>Huang L et al. <i>International Journal of Infectious Diseases.</i> 2024;141:106973. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ijid.2024.02.016.</p> <p>Huygens S et al. <i>Journal of Antimicrobial Chemotherapy.</i> 2023;78(7):1644-1648. DOI: 10.1093/jac/dkad144 %J <i>Journal of Antimicrobial Chemotherapy.</i></p> <p>Longo BM et al. <i>Antibiotics (Basel).</i> 2023;12(9):1460.</p> <p>Meijer SE et al. <i>Journal of Infection and Chemotherapy.</i> 2024;30(3):271-275. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jiac.2023.10.022.</p> <p>Mikulska M et al. <i>Clinical Infectious Diseases.</i> 2023;77(2):280-286. DOI: 10.1093/cid/ciad181 %J <i>Clinical Infectious Diseases.</i></p> <p>Pasquini Z et al. <i>Hematological Oncology.</i> 2023;41(5):904-911. DOI: https://doi.org/10.1002/hon.3206.</p> <p>Sanchez E et al. <i>Transplant Infectious Disease.</i> 2024;26(1):e14223. DOI: https://doi.org/10.1111/tid.14223.</p> <p>Upasani V et al. <i>Clin Infect Dis.</i> 2023;77(7):950-960. DOI: 10.1093/cid/ciad368.</p>
	Starker Konsens

Darlegung der Evidenzgrundlage

Zum aktuellen Zeitpunkt existieren keine RCT, welche antivirale Therapien bei persistierender SARS-CoV-2 Infektion untersuchten. Im Rahmen einer systematischen Literaturrecherche

wurden 11 veröffentlichte Fallserien zu insgesamt 118 Patientenfällen identifiziert, welche eine persistierende Infektion und/oder Virusausscheidung über Zeiträume von i.d.R. 1 bis 6 Monaten aufwiesen. (35, 36, 38, 39, 52-56). Diese Daten unterstützen generell die klinische Relevanz des beschriebenen Krankheitsbildes (s. Abschnitt 3.2.1. zur persistierenden SARS-CoV-2 Infektion). Die meisten veröffentlichten Fälle erhielten Kombinationstherapien mit Nirmatrelvir/Ritonavir oder Remdesivir mit einem neutralisierenden monoklonalen Antikörper (nMAK), welcher zur jeweiligen Beobachtungszeit als wirksam gegenüber zirkulierenden Varianten angenommen wurde, oder einem polyklonalen Plasma- oder Immunglobulin-Präparat (60). Von 98 Patienten mit persistierender Infektion, bei welchen eine entsprechende Information vorlag, hatten 54 (55%) bereits mindestens eine antivirale Vortherapie erhalten. Der Großteil der Patienten (93 von 118) erreichten eine anhaltende Viruselimination ohne Notwendigkeit einer erneuten antiviralen Therapie. Aus der Recherche ergeben sich keine Hinweise für vermehrte unerwünschte Wirkungen oder Ereignisse durch eine entsprechende Kombinationstherapie. Das Vertrauen in die Evidenz ist wegen fehlender qualitativer, prospektiver Studien sehr niedrig.

Begründung des Empfehlungsgrades

Für Patienten mit persistierender SARS-CoV-2 Infektion (symptomatische Infektion mit anhaltend positivem SARS-CoV-2 PCR-Nachweis \geq 28 Tage nach dem ersten positiven Test aus dem oberen oder unteren Respirationstrakt) mit oder ohne antivirale Vortherapie und starker Immunsuppression spricht die Leitliniengruppe eine Empfehlung für den Einsatz einer antiviralen Kombinationstherapie aus. Die Leitliniengruppe stützt diese Empfehlung insbesondere auf die Observationen von persistierenden SARS-CoV-2 Infektionen, welche vor allem bei B-Zell-Defekten auftreten und durch eine antivirale Monotherapie möglicherweise unzureichend therapiert sind. Allgemein sollte die Therapieentscheidung durch Fachärzte mit ausreichend Erfahrung in der Behandlung immundefizienter Personen mit COVID-19 erfolgen. Bei Bedarf sollte ein spezialisiertes (infektiologisches) Zentrum kontaktiert werden.

Medikamentenkombinationen

Bei der Auswahl der Therapeutika sollten individuelle Vorerkrankungen, sekundäre Infektionen, spezifische Immundefekte und Immunsuppressiva, Krankheitsschwere und -Dauer, mögliche Medikamenteninteraktionen und Medikamententoxizitäten berücksichtigt werden. Bei Therapieversagen bzw. Rebound müssen mögliche antivirale Vortherapien berücksichtigt werden. Die meiste Evidenz aus Beobachtungsstudien liegt für Kombinationen aus direkt antiviral wirkenden Substanzen wie Nukleosidanaloga (Remdesivir) oder Proteaseinhibitoren (Nirmatrelvir/Ritonavir) mit einer Form der passiven Immunisierung vor. Bei Letzterem bieten sich insbesondere nMAK an, sofern wirksame Substanzen gegen zu der

Zeit zirkulierenden Virusvarianten verfügbar sind. Zum Zeitpunkt des Leitlinienupdates sind keine wirksamen nMAK in Deutschland verfügbar. Inzwischen enthalten kommerziell verfügbare polyklonale Immunglobulin-Präparate (IVIG) ebenfalls relevante Konzentrationen an SARS-CoV-2 neutralisierenden Antikörpern, so dass diese eine Alternative zu nMAK darstellen können (52). Eine aktuelle Konsensarbeit aus Israel empfiehlt bei persistierendem COVID-19 die Verwendung von zwei direkt wirksamen antiviralen Substanzen, zusätzlich zu einer Form der passiven Immunisierung (61). Dieser Ansatz kann nach Ansicht der Leitliniengruppe in individuellen Fällen, insbesondere bei Therapieversagen in Erwägung gezogen werden.

Therapiedauer

Eine einheitliche Empfehlung zur Therapiedauer kann aufgrund der schwachen und heterogenen Datengrundlage nicht gegeben werden. Die Leitliniengruppe empfiehlt im Falle einer passiven Immunisierung bei humoraler Immundefizienz eine einmalige Verabreichung von nMAK oder IVIG entsprechend Fachinformation und Ausmaß des Immunglobulinmangels sowie eine Behandlungsdauer von mindestens 5-10 Tagen mit Remdesivir oder 5 Tage Nirmatrelvir/Ritonavir. Das Therapieansprechen sollte durch geeignete Parameter und klinisch individuell bewertet werden. Je nach Ausgangslage können hierbei Inflammationsparameter sowie sequentielle PCR aus oberen/unteren Atemwegsproben oder Bestimmung einer möglichen Virämie hilfreich sein. Längere Therapiedauern (Remdesivir > 10 Tage, Nirmatrelvir/Ritonavir > 5 Tage) werden in einigen Zentren eingesetzt. Es liegen aktuell keine Hinweise für eine vermehrte Toxizität durch einen längeren Einsatz beider Substanzen vor (35, 38, 62).

3.3.3. Immunmodulatorische Therapieansätze

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

Bei Kombinationstherapien mit IL-1 Antagonisten, IL-6 Antagonisten und JAK-Inhibitoren besteht nach Experteneinschätzung ein Potential für unerwünschte Wirkungen durch pharmakodynamische Wechselwirkungen. In klinischen Studien zeigte sich bislang jedoch

kein Hinweis auf vermehrte unerwünschte Wirkungen bei Kombinationstherapien mit Dexamethason, IL-6-Antagonisten und JAK-Inhibitoren (63, 64)

3.3.3.1 Kortikosteroide

EMPFEHLUNG 4	Evidenzbasierte Empfehlung, bestätigt 03/2026
<p>Empfehlungsgrad: A ↑↑</p>	<p>Bei Patienten mit durch COVID-19 Pneumonie-bedingter Sauerstofftherapie oder nicht-invasiver/invasiver Beatmung soll eine Therapie mit systemischen Kortikosteroiden erfolgen. Die Therapie sollte mit 6 mg Dexamethason p.o. oder i.v. über zehn Tage erfolgen.</p>
<p><u>Qualität der Evidenz:</u> 30-Tage Sterblichkeit: moderat ⊕⊕⊕⊖ Unerwünschte Ereignisse: Sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖</p>	<p><u>Literatur:</u> Horby P. et al. N Engl J Med. 2021 Feb 25;384(8):693-704. doi: 10.1056/NEJMoa2021436 Tomazini BM et al. JAMA. 2020 Oct 6;324(13):1307-1316. doi: 10.1001/jama.2020.17021 Edalatifard M et al. Eur Respir J. 2020 Dec 24;56(6):2002808. doi: 10.1183/13993003.02808-2020 Dequin PF et al. JAMA. 2020 Oct 6;324(13):1298-1306. doi: 10.1001/jama.2020.16761 Jeronimo CMP et al. Clin Infect Dis. 2021 May 4;72(9):e373-e381. doi: 10.1093/cid/ciaa1177 Angus DC et al. JAMA. 2020 Oct 6;324(13):1317-1329. doi: 10.1001/jama.2020.17022 Wagner C, et al. Database Syst Rev 2022, Issue 11. Art. No.: CD014963. DOI: 10.1002/14651858.CD014963.pub2. Bouadma L. et al. JAMA Internal Medicine, 182(9), 906-916. doi: 10.1001/jamainternmed.2022.2168 Granholm A et al. Intensive care medicine, 48(5), 580-589. doi:10.1007/s00134-022-06677-2 Maskin LP, et al. J Intensive Care Med. 2022 Apr;37(4):491-499. doi: 10.1177/08850666211066799. Munch MW, et al.. JAMA 326(18): 1807-1817. doi: 10.1001/jama.2021.18295. Recovery Collaborative Group (2023). Lancet (london, england), 401(10387), 1499-1507. doi:10.1016/S0140-6736(23)00510-X Taboada M et al. Eur Respir J. 2022 Aug 4;60(2):2102518. doi: 10.1183/13993003.02518-2021. Toroghi N et al. Pharmacol Rep 2022 74(1): 229-240. doi: 10.1007/s43440-021-00341-0. Wu H et al. PloS one, 17(10), e0275217. doi:10.1371/journal.pone.0275217 Horby et al. 2025 Feb 12:81:103080. doi: 10.1016/j.eclinm.2025.103080. eCollection 2025 Mar.</p>
	<p>Starker Konsens</p>

Darlegung der Evidenzgrundlage

Die Evidenzgrundlage bezüglich des Endpunktes Mortalität umfasst 11 RCT mit insgesamt 8102 Patienten (65-74). Die Meta-Analyse zeigt bei hospitalisierten Patienten, die mit Kortikosteroiden behandelt wurden, über alle Krankheitsstadien eine Verminderung der Sterblichkeit bis zum Tag 30 (ARR 2,2%; 95% KI: 4,2% - 0,5%; Qualität der Evidenz moderat). Die Subgruppenanalyse belegt eine Zunahme der Effektstärke bei höherer Krankheitsschwere. Bei Patientengruppen, welche eine Sauerstofftherapie oder respiratorische Unterstützung benötigen (WHO Skala 5-9), zeigt sich eine ARR von 4,4% (95% KI: 7,6% - 0,9%). Die eindeutigste Evidenz liegt für den Wirkstoff Dexamethason mit 6 mg Tagesdosis vor. In der größten publizierten RCT zu Dexamethason wurde bei invasiv beatmeten Patienten (WHO Skala 7-9)(75) eine absolute Sterblichkeitsreduktion von 12 %, für Patienten mit Sauerstoffbedarf (WHO Skala 5-6) von 3% erzielt (65). Bei Patienten ohne notwendige Sauerstofftherapie (WHO Skala 4) zeigte sich in der Meta-Analyse hingegen eine numerisch höhere 28-Tage-Sterblichkeit (RR 1,27, 95 % KI 1.00-1.60) und ein statistisch signifikanter Subgruppenunterschied. Die Sicherheit und Verträglichkeit von Kortikosteroiden bei hospitalisierten Patienten mit COVID-19 wird auf Grundlage vorhandener Evidenz als sehr gut eingestuft (Qualität der Evidenz sehr niedrig). Es gibt Hinweise auf nachteilige Effekte auf die Sterblichkeit bei Patienten mit moderater COVID-19 Erkrankung, die keine Sauerstofftherapie benötigen.

Eine höhere Dosis (12-24 mg Dexamethason/Tag in unterschiedlichen Regimen) wurde in 7 RCT mit insgesamt 3244 Patienten analysiert (74, 76-83). Zusammenfassend zeigt sich keine Evidenz für eine Überlegenheit von höheren Dosen hinsichtlich der Sterblichkeit bis Tag 30/120 oder bis zum längsten Follow-Up (Qualität der Evidenz sehr niedrig bis moderat). In einer RCT zeigte sich eine höhere Sterblichkeit bei hypoxämischen Patienten mit Low-Flow-Sauerstoff oder keiner Sauerstofftherapie (spO₂ < 92%), welche mit einer höheren Dosis Dexamethason (20 mg Tag 1-5, 10 mg bis maximal Tag 10) behandelt wurden im Vergleich zur etablierten Standarddosis (RR 1,59; 95% KI: 1,20 - 2.10) (82).

Es gibt zudem zurzeit keine Studien, die eine Therapie mit Dexamethason > 10 Tage rechtfertigen (84, 85).

Begründung des Empfehlungsgrades

In Anbetracht der positiven Effekte auf die Sterblichkeit bei Patienten mit Sauerstoffbedarf oder invasiver Beatmung (WHO Skala 5-9), sowie der guten Verträglichkeit und breiten Verfügbarkeit bei niedrigen Kosten von Dexamethason spricht die Leitliniengruppe eine starke Empfehlung für die Verwendung in diesen Patientengruppen aus. Die empfohlene Dosis beträgt 6 mg Dexamethason p. o./i. v. täglich für 10 Tage. Eine höhere Dosis führt nach

aktuellem Kenntnisstand nicht zu einem stärkeren klinischen Effekt und wird daher nicht empfohlen. In begründeten Fällen kann alternativ auch ein anderes systemisches Glukokortikoid (z. B. Hydrocortison 50 mg i. v. alle 8h) verwendet werden. Bei Patienten mit COVID-19 **ohne** Notwendigkeit einer Sauerstoffgabe soll keine Therapie mit systemischen Kortikosteroiden erfolgen.

3.3.3.2 Tocilizumab (TCZ)

EMPFEHLUNG 5	Evidenzbasierte Empfehlung, bestätigt 03/2026
Empfehlungsgrad: 0 ↔	Tocilizumab kann bei COVID-19 Patienten mit progredient schwerer oder kritischer Erkrankung zur COVID-19-Behandlung in Kombination mit Steroiden (Dexamethason) verabreicht werden.
<p><u>Qualität der Evidenz:</u> 30 Tage Sterblichkeit: niedrig ⊕⊕⊖⊖ Vermeidung der Zunahme der Krankheitsschwere (Progress zu notwendiger Invasiver Beatmung): niedrig ⊕⊕⊖⊖ Schwere unerwünschte Ereignisse: sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ Unerwünschte Ereignisse: niedrig ⊕⊕⊖⊖</p>	<p><u>Literatur:</u> RECOVERY Collaborative Group. Lancet. 2021 May 1;397(10285):1637-1645. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00676-0 Gordon AC et al. N Engl J Med. 2021 Apr 22;384(16):1491-1502. doi: 10.1056/NEJMoa2100433 Rosas IO et al. N Engl J Med. 2021 Apr 22;384(16):1503-1516. doi: 10.1056/NEJMoa2028700 Salama C et al. The New England journal of medicine. 2021;384(1):20-30. doi:10.1056/NEJMoa2030340 Salvarani C et al. JAMA internal medicine. 2020. doi:10.1001/jamainternmed.2020.6615 Stone JH et al. The New England journal of medicine. 2020. doi:10.1056/NEJMoa2028836 Veiga VC et al. BMJ (Clinical research ed.). 2021;372:n84. doi:10.1136/bmj.n84 Soin AS et al. Lancet Respir Med. 2021;9(5):511-21. doi:10.1016/s2213-2600(21)00081-3 Hermine O et al. JAMA Intern Med. 2021;181(1):32-40. doi:10.1001/jamainternmed.2020.6820 Broman N et al. Clin Microbiol Infect. 2022;28(6):844-51. doi:10.1016/j.cmi.2022.02.027 Hermine O et al. EClinicalMedicine. 2022;46:101362. doi:10.1016/j.eclinm.2022.101362 Hermine O et al. Eur Respir J. 2022;60(2). doi:10.1183/13993003.02523-2021 Rosas IO et al. EClinicalMedicine. 2022;47:101409. doi:10.1016/j.eclinm.2022.101409 Wang D et al. Front Med. 2021;15(3):486-94. doi:10.1007/s11684-020-0824-3 Rutgers A et al. PLoS One. 2022;17(8):e0271807. doi:10.1371/journal.pone.0271807</p>

	Higgins AM et al. Jama. 2023;329(1):39-51. doi:10.1001/jama.2022.23257
	Starker Konsens

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

Darlegung der Evidenzgrundlage

Für die Bewertung von Tocilizumab wurden 14 RCT mit insgesamt 7597 Patienten einbezogen (63, 86-101). In der Meta-Analyse zeigt sich bei hospitalisierten Patienten ein günstiger Einfluss auf die 28-Tage-Sterblichkeit über alle untersuchten Patientengruppen (ARR von 3,6%; 95 % KI: 5,7 - 1,2%) und den Progress zu einer invasiven Beatmung (Qualität der Evidenz niedrig). Ein klinisch relevanter Nutzen lässt sich für sauerstoffpflichtige Patienten mit progredienter Erkrankung ableiten (WHO Skala 5-6), nicht jedoch für Patienten mit bereits eingeleiteter invasiver Beatmung. Den größten Einfluss auf den positiven Effekt in der Meta-Analyse hat die RECOVERY-Studie, in der 2022 Patienten im Tocilizumab-Arm behandelt wurden (Intention-To-Treat-Population) (92). Als Einschlusskriterium wurde die Erhöhung des C-reaktiven Proteins (CRP) > 75 mg/L als Surrogatmarker einer systemischen Inflammation angewendet. Die Verträglichkeit von Tocilizumab war in den Studien, welche dezidierte Sicherheitsdaten berichten, gut. Es gab keine Hinweise auf mehr unerwünschte Ereignisse oder mehr schwere unerwünschte Ereignisse. Jedoch erscheinen die Sicherheitsdaten der RECOVERY-Studie bereits in der quantitativen Betrachtung als unvollständig berichtet (Qualität der Evidenz sehr niedrig bis niedrig).

Begründung des Empfehlungsgrades

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

der Evidenz (siehe Evidenzreport) die vergleichsweise hohen Kosten einer Therapie und die aufwendige Refinanzierung berücksichtigt.

3.3.4. Nicht empfohlene Medikamente

Inhalative Steroide

EMPFEHLUNG 6	Evidenzbasierte Empfehlung, bestätigt 03/2026
Empfehlungsgrad: A↓↓	Inhalative Steroide sollen nicht zur COVID-19-Therapie eingesetzt werden.
<p><u>Qualität der Evidenz:</u></p> <p>Frühphase 28-Tage-Sterblichkeit: sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖</p> <p>Hospitalisierung/Tod bis Tag 28: niedrig ⊕⊕⊖⊖</p>	<p><u>Literatur:</u></p> <p>Boulware DR et al. N Engl J Med. 2023;389(12):1085-95. doi:10.1056/NEJMoa2209421</p> <p>Clemency BM et al. JAMA Intern Med. 2022;182(1):42-9. doi:10.1001/jamainternmed.2021.6759</p> <p>Duvignaud A et al. Clin Microbiol Infect. 2022;28(7):1010-6. doi:10.1016/j.cmi.2022.02.031</p> <p>Ezer N et al. Bmj. 2021;375:e068060. doi:10.1136/bmj-2021-068060</p> <p>Ramakrishnan S et al. Lancet Respir Med. 2021;9(7):763-72. doi:10.1016/s2213-2600(21)00160-0</p> <p>Yu LM et al. Lancet. 2021;398(10303):843-55. doi:10.1016/s0140-6736(21)01744-x</p>
	Starker Konsens

Darlegung der Evidenzgrundlage

Als Evidenzgrundlage für die Empfehlung dienen sechs randomisierte kontrollierte Studien mit 3824 ambulanten Patienten (102-107). In der Meta-Analyse der Studien ergeben sich keine Vorteile im Hinblick auf relevante Endpunkte wie 28-Tage-Sterblichkeit, den kombinierten Endpunkt (COVID-19 assoziierte) Hospitalisierung oder Tod bis zum Tag 28, oder klinische Verbesserung (Qualität der Evidenz sehr niedrig bis niedrig). In der großen 2023 publizierten randomisierten kontrollierten Doppelblindstudie ACTIV-6 mit 1277 Teilnehmern wurden keine positiven Behandlungseffekte mit inhaliertem Fluticason in einer Tagesdosis von 200 µg festgestellt (102). Das Fehlen eines Behandlungseffekts war auch für den primären Endpunkt - der Zeit bis zur Genesung mit Symptombhebung - konsistent. Obwohl keine Todesfälle auftraten und Krankenhausaufenthalte selten (und in beiden Gruppen ähnlich) waren, war die Zahl der Besuche in der Notaufnahme in der Fluticason-Gruppe höher als in der Placebogruppe.

Begründung des Empfehlungsgrades

Während der Pandemie kam durch nicht-verblindete klinische Studien die Frage auf, ob inhalative Steroide in der Frühphase der Infektion generell einen protektiven Effekt bei COVID-19 haben könnten. Der Einsatz wurde kontrovers diskutiert (108, 109).

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

Molnupiravir

Molnupiravir ist in Deutschland nach einer negativen Bewertung des Ausschusses für Humanarzneimittel der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) vom 24. Februar 2023 nicht zugelassen. Die Bewertung beruhte insbesondere auf einer großen RCT (PANORAMIC) aus Großbritannien mit einem überwiegend geimpften Patientenkollektiv und eher moderatem Risikoprofil welche zwischen 2021 und 2022 rekrutierte. Die Studie fand keinen Einfluss auf COVID-19-assoziierte Hospitalisierungen oder Mortalität jedoch einen etwas rascherem Symptomrückgang im Vergleich zur Standardtherapie (110). In Großbritannien ist Molnupiravir weiterhin zugelassen und für spezielle Patientengruppen empfohlen. In den USA besteht eine Notfallzulassung. Aktuell laufen weitere klinische Studien bei Hochrisikogruppen.

Monoklonale Antikörper

Virusneutralisierende monoklonale Antikörper (nMAK) besitzen die Fähigkeit durch Interaktion mit dem SARS-CoV-2 Spikeprotein den Viruseintritt in die Zelle zu verhindern. Während der Pandemie wurden verschiedene monoklonale Antikörper (Bamlanivimab, Etesevimab Casirivimab/Imdevimab, Sotrovimab, Tixagevimab/Cilgavimab u. a.) zur Therapie von COVID-19 eingesetzt. In Anbetracht der positiven Effekte auf das Risiko für Hospitalisierung oder Tod, welche im Rahmen der COMET-ICE Studie (111) vor dem Auftreten bzw. der Dominanz der Omikron-Variante verzeichnet wurden, sprach die Leitliniengruppe im Februar 2022 noch eine offene Empfehlung für den Einsatz von Sotrovimab in der Frühtherapie, bei nicht immunisierten Patienten innerhalb von 5 Tagen nach Symptombeginn, aus. Gegen nachfolgende Omikron-Varianten war jedoch keiner der in Europa zur Therapie zugelassenen monoklonalen Antikörper klinisch ausreichend wirksam (17, 32, 112). Daher wird Sotrovimab für die Therapie von COVID-19 aktuell nicht mehr empfohlen. Aktuell stehen auf Grundlage von negativen Wirksamkeitsdaten keine nMAK zur COVID-19 Therapie oder Präexpositionsprophylaxe zur Verfügung.

Baricitinib

Der pharmazeutische Unternehmer hat den Zulassungsantrag im Dezember 2022 zurückgezogen. Aufgrund der veränderten postpandemischen Gesamtsituation und damit verbundenen Neubewertung des Risiko-/Nutzenverhältnisses wird in der aktuellen Version der Leitlinie kein Off-Label-Einsatz für Baricitinib empfohlen (siehe auch Abschnitt 3.3).

Anakinra

Die Evidenzgrundlage umfasst acht RCTs mit insgesamt 1957 COVID-19 Patienten, die überwiegend Low-Flow-/High-Flow-Sauerstofftherapie erhielten (113-120). In der Meta-Analyse unter Einbeziehung aller Studien ohne Biomarker-gesteuerte Vorselektion zeigt Anakinra zusammenfassend keinen Vorteil in Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte (Qualität der Evidenz sehr niedrig bis niedrig). In einer Studie zeigte sich unter Verwendung einer Biomarker-gesteuerten Therapie (Einschlusskriterium löslicher Urokinase-Plasminogen-Aktivator Rezeptor (suPAR) von ≥ 6 ng/ml) ein günstiger Effekt auf die Notwendigkeit einer invasiven Beatmung oder Tod zum Tag 28 (121). In Anbetracht des unsicheren klinischen Nutzens bei Patienten mit sPAR < 6 ng/ml bzw. unbekanntem suPAR sowie der Tatsache, dass die Biomarkerbestimmung in der Breite nicht verfügbar ist, kann die Leitliniengruppe aktuell keine Empfehlung für Anakinra abgeben.

Azelastin

Eine neuere randomisierte kontrollierte Phase-II-Studie mit 450 Patienten zeigte, dass die prophylaktische Anwendung des Antihistaminikums Azelastin als Nasenspray das Risiko einer SARS-CoV-2-Infektion signifikant senken kann (122). In der Intention-to-treat-Population (ITT) war die Inzidenz einer PCR-bestätigten SARS-CoV-2-Infektion in der Azelastin-Gruppe ($n = 5$ [2,2 %]) im Vergleich zur Placebo-Gruppe ($n = 15$ [6,7 %]) signifikant geringer (OR: 0,31; 95 % KI: 0,11–0,87).

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

4. Antikoagulation

4.1. Einleitung

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

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

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

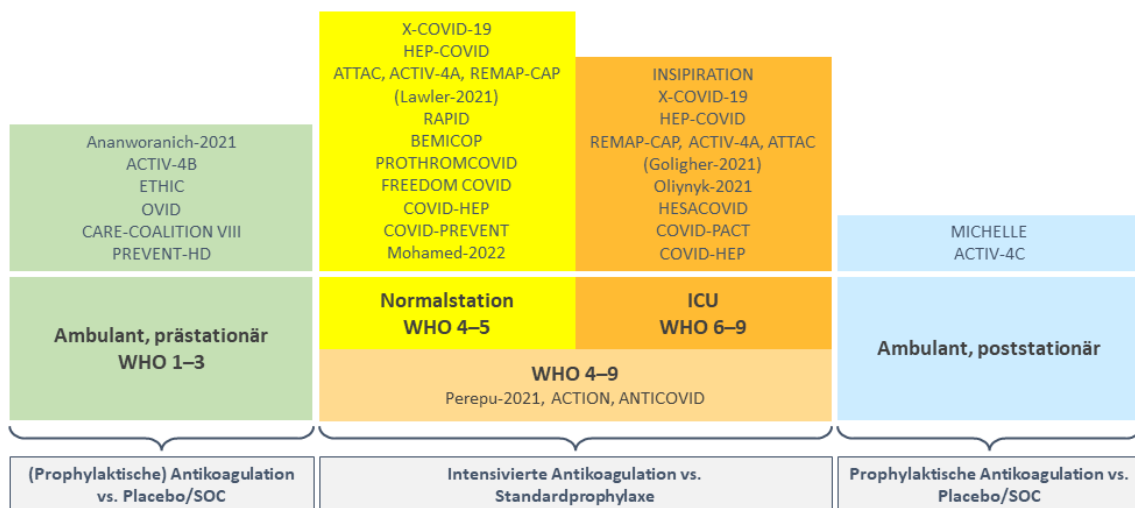


Abbildung 2: Verfügbare Studienevidenz zur Antikoagulation bei COVID-19

(SOC = standard of care)

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

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

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

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

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

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

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

Modifiziert nach (123). (aPTT = aktivierte partielle Thromboplastinzeit; DXI = direkter oraler Faktor-Xa-Inhibitor; IE = internationale Einheiten; NMH = niedermolekulares Heparin; UFH = unfraktioniertes Heparin)

Grundsätzlich verfolgt die Antikoagulation bei COVID-19 zwei Ziele:

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

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

Blutungskomplikationen sind die häufigste unerwünschte Wirkung einer Antikoagulation. Nach der International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) werden klinisch relevante Blutungen in schwere und klinisch relevante nichtschwere Blutungen unterteilt (124, 125).

Wie eine vorbestehende orale Antikoagulation mit direkten oralen Antikoagulantien oder Vitamin-K-Antagonisten nach Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 fortgeführt wird, ist nicht Gegenstand dieser Leitlinie. Entsprechendes gilt für eine vorbestehende Aggregationshemmung aufgrund von kardio- oder zerebrovaskulären Erkrankungen. Insbesondere auf der ICU gelten in dieser Situation die gleichen (empirischen) Behandlungsgrundsätze wie bei anderen kritisch kranken Patienten.

4.2. Ambulante, prästationäre Phase

Empfehlung 7	Evidenzbasierte Empfehlung, bestätigt 03/2026
Empfehlungsgrad: B ↓	Bei ambulanten Patienten mit COVID-19 ohne Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf sollte eine medikamentöse Thromboembolieprophylaxe nicht erfolgen.
<u>Qualität der Evidenz:</u> Hospitalisierung/Tod bis Tag 28: moderat ⊕⊕⊕⊖ Thrombotische Ereignisse/Tod bis Tag 28: sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ Schwere Blutungen bis Tag 28: sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖	<u>Literatur:</u> Ananworanich J et al. Clin Infect Dis. 2022;75(1):e473-e81. doi:10.1093/cid/ciab813 Connors JM et al. JAMA. 2021;326(17):1703-12. doi:10.1001/jama.2021.17272 Cools F et al. Lancet Haematol. 2022;9(8):e594-e604. doi:10.1016/s2352-3026(22)00173-9 Barco S et al. Lancet Haematol. 2022;9(8):e585-e93. doi:10.1016/s2352-3026(22)00175-2 Piazza G et al. A Randomized Clinical Trial. Circulation. 2023;147(25):1891-901. doi:10.1161/circulationaha.123.063901 Avezum Á et al. EClinicalMedicine. 2023;60:102004. doi:10.1016/j.eclinm.2023.102004 Voci D et al. Thromb Res. 2023;221:157-63. doi:10.1016/j.thromres.2022.10.021
	Starker Konsens

Darlegung der Evidenzgrundlage

Insgesamt 6 RCTs untersuchten den Nutzen einer niedrigdosierten, prophylaktischen Antikoagulation im Vergleich zu keiner Antikoagulation (Placebo/SOC) bei ambulanten Patienten mit milder SARS-CoV-2-Infektion (126-132). Verwendete Antikoagulantien waren Enoxaparin (ETHIC, OVID), Apixaban (AVTIV-4B) oder Rivaroxaban (CARE-COALITION VIII,

PREVENT-HD). Aufgrund unerwartet niedriger Ereignisraten wurden die meisten Studien vorzeitig beendet. Weder in einzelnen RCTs noch in gepoolten Analysen konnte ein signifikanter Vorteil der niedrigdosierte, prophylaktischen Antikoagulation auf relevante Endpunkte wie Hospitalisierung, Thromboembolien oder Mortalität nachgewiesen werden. Eine einheitliche Selektion oder Stratifizierung der Patienten anhand des Risikos für Thromboembolien oder einen schweren Krankheitsverlauf fand nicht statt. In ACTIV-4B zeigte auch eine hochdosierte, therapeutische Antikoagulation mit Apixaban keinen vorteilhaften Effekt (126). Das Risiko für schwere Blutungen war unter prophylaktischer Antikoagulation nicht erhöht.

Begründung des Empfehlungsgrades

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

EMPFEHLUNG 8 EK, bestätigt 03/2026

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

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

vorbestehende orale Antikoagulation (z.B. bei Vorhofflimmern oder stattgehabter VTE) sollte in jedem Fall fortgeführt werden; diese Patienten benötigen keine zusätzliche medikamentöse Thromboembolieprophylaxe.

4.3. Stationäre Phase

4.3.1 Thromboembolieprophylaxe

EMPFEHLUNG 9 EK, bestätigt 03/2026

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

Eine medikamentöse Thromboembolieprophylaxe mit NMH oder alternativ mit Fondaparinux ist Standard bei akut kranken internistischen Patienten mit eingeschränkter Mobilität (133). Dieser Standard kann auf hospitalisierte COVID-19 Patienten übertragen werden, für die keine spezifischen RCTs im Vergleich zu Placebo verfügbar sind. Prospektive Beobachtungsstudien stützen jedoch die Annahme, dass eine niedrigdosierte, prophylaktische Antikoagulation auch bei hospitalisierten Patienten mit COVID-19 wirksam ist (134, 135).

4.3.2 Intensivierte Antikoagulation

Empfehlung 10	Evidenzbasierte Empfehlung, bestätigt 03/2026
Empfehlungsgrad: 0 ↔	Bei hospitalisierten COVID-19 Patienten mit moderater Krankheitsaktivität und erhöhtem Risiko (z.B. D-Dimere ≥ 2 mg/l) kann bei niedrigem Blutungsrisiko eine intensivierete Antikoagulation, präferenziell mit NMH oder UFH in halbtherapeutischer oder therapeutischer Dosierung, erwogen werden.
<u>Qualität der Evidenz:</u> Moderate Krankheitsaktivität/ Frühphase. Halbtherapeutische Dosierung: Tod bis Tag 28: sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖	<u>Literatur:</u> Halbtherapeutische Dosierung: Labbé V et al. JAMA Intern Med. 2023;183(6):520-31. doi:10.1001/jamainternmed.2023.0456 Perepu US et al. JTH. 2021;19(9):2225-34. doi:10.1111/jth.15450 Sadeghipour P et al. Jama. 2021;325(16):1620-30. doi:10.1001/jama.2021.4152

<p>Thrombotische Ereignisse/Tod bis Tag 28: niedrig ⊕⊕⊕⊖</p> <p>Schwere Blutungen bis Tag 28: niedrig ⊕⊕⊕⊖</p> <p>Therapeutische Dosierung:</p> <p>Tod bis Tag 28: moderat ⊕⊕⊕⊖</p> <p>Thrombotische Ereignisse/Tod bis Tag 28: hoch ⊕⊕⊕⊕</p> <p>Schwere Blutungen bis Tag 28: niedrig ⊕⊕⊕⊖</p>	<p>Bikdeli B et al. Thromb Haemost. 2022;122(1):131-41. doi:10.1055/a-1485-2372</p> <p>Mohamed AS et al. Res Social Adm Pharm. 2022;18(12):4048-55. doi:10.1016/j.sapharm.2022.07.004</p> <p>Muñoz-Rivas N et al. J Clin Med. 2022;11(19). doi:10.3390/jcm11195632</p> <p>Morici N et al. Eur J Clin Invest. 2022;52(5):e13735. doi:10.1111/eci.13735</p> <p>Therapeutische Dosierung</p> <p>Lopes RD et al. Lancet (London, England). 2021;397(10291):2253-63. doi:10.1016/s0140-6736(21)01203-4</p> <p>Labbé V et al. JAMA Intern Med. 2023;183(6):520-31. doi:10.1001/jamainternmed.2023.0456</p> <p>Marcos-Jubilar M et al. Thromb Haemost. 2022;122(2):295-9. doi:10.1055/a-1667-7534</p> <p>Blondon M et al. Res Pract Thromb Haemost. 2022;6(4):e12712. doi:10.1002/rth2.12712</p> <p>Bohula EA et al. Circulation. 2022;146(18):1344-56. doi:10.1161/circulationaha.122.061533</p> <p>Rauch-Kröhnert U et al. Clin Res Cardiol. 2023;112(11):1620-38. doi:10.1007/s00392-023-02240-1</p> <p>Stone GW et al. J Am Coll Cardiol. 2023;81(18):1747-62. doi:10.1016/j.jacc.2023.02.041</p> <p>Spyropoulos AC et al. JAMA Internal Medicine. 2021;181(12):1612-20. doi:10.1001/jamainternmed.2021.6203</p> <p>Lemos ACB et al. Thromb Res. 2020;196:359-66. doi:10.1016/j.thromres.2020.09.026</p> <p>Oliylyk O et al. Life (Basel). 2021;11(10). doi:10.3390/life11101032</p> <p>Muñoz-Rivas N et al. J Clin Med. 2022;11(19). doi:10.3390/jcm11195632</p> <p>Sholzberg M et al. BMJ. 2021;375:n2400. doi:10.1136/bmj.n2400</p> <p>Goligher EC et al. New England Journal of Medicine. 2021;385(9):777-89. doi:10.1056/NEJMoa2103417</p> <p>Lawler PR et al. New England Journal of Medicine. 2021;385(9):790-802. doi:10.1056/NEJMoa2105911</p>
	<p>Starker Konsens</p>

Empfehlung 11	Evidenzbasierte Empfehlung, bestätigt 03/2026
Empfehlungsgrad: B ↓	Bei Intensivpatienten mit COVID-19 ohne spezifische Indikation (z.B. Lungenembolie) sollte eine therapeutische Antikoagulation nicht erfolgen.
<u>Qualität der Evidenz:</u> Halbtherapeutische Dosierung	<u>Literatur:</u> Halbtherapeutische Dosierung:

<p>Tod bis Tag 28: niedrig ⊕⊕⊖⊖</p> <p>Thrombotische Ereignisse/Tod bis Tag 28: niedrig ⊕⊕⊖⊖</p> <p>Schwere Blutungen bis Tag 28: niedrig ⊕⊕⊖⊖</p> <p>Therapeutische Dosierung</p> <p>Tod bis Tag 28: niedrig ⊕⊕⊖⊖</p> <p>Thrombotische Ereignisse/Tod bis Tag 28: moderat ⊕⊕⊕⊖</p> <p>Schwere Blutungen bis Tag 28: moderat ⊕⊕⊕⊖</p>	<p>Labbé V et al. JAMA Intern Med. 2023;183(6):520-31. doi:10.1001/jamainternmed.2023.0456</p> <p>Perepu US et al. JTH. 2021;19(9):2225-34. doi:10.1111/jth.15450</p> <p>Sadeghipour P et al. Jama. 2021;325(16):1620-30. doi:10.1001/jama.2021.4152</p> <p>Bikdeli B et al. Thromb Haemost. 2022;122(1):131-41. doi:10.1055/a-1485-2372</p> <p>Mohamed AS et al. Res Social Adm Pharm. 2022;18(12):4048-55. doi:10.1016/j.sapharm.2022.07.004</p> <p>Muñoz-Rivas N et al. J Clin Med. 2022;11(19). doi:10.3390/jcm11195632</p> <p>Morici N et al. Eur J Clin Invest. 2022;52(5):e13735. doi:10.1111/eci.13735</p> <p>Therapeutische Dosierung</p> <p>Lopes RD et al. Lancet (London, England). 2021;397(10291):2253-63. doi:10.1016/s0140-6736(21)01203-4</p> <p>Labbé V et al. JAMA Intern Med. 2023;183(6):520-31. doi:10.1001/jamainternmed.2023.0456</p> <p>Marcos-Jubilar M et al. Thromb Haemost. 2022;122(2):295-9. doi:10.1055/a-1667-7534</p> <p>Blondon M et al. Res Pract Thromb Haemost. 2022;6(4):e12712. doi:10.1002/rth2.12712</p> <p>Bohula EA et al. Circulation. 2022;146(18):1344-56. doi:10.1161/circulationaha.122.061533</p> <p>Rauch-Kröhnert U et al. Clin Res Cardiol. 2023;112(11):1620-38. doi:10.1007/s00392-023-02240-1</p> <p>Stone GW et al. J Am Coll Cardiol. 2023;81(18):1747-62. doi:10.1016/j.jacc.2023.02.041</p> <p>Spyropoulos AC et al. JAMA Internal Medicine. 2021;181(12):1612-20. doi:10.1001/jamainternmed.2021.6203</p> <p>Lemos ACB et al. Thromb Res. 2020;196:359-66. doi:10.1016/j.thromres.2020.09.026</p> <p>Oliynyk O et al. Life (Basel). 2021;11(10). doi:10.3390/life11101032</p> <p>Muñoz-Rivas N et al. J Clin Med. 2022;11(19). doi:10.3390/jcm11195632</p> <p>Sholzberg M et al. BMJ. 2021;375:n2400. doi:10.1136/bmj.n2400</p> <p>Goligher EC et al. New England Journal of Medicine. 2021;385(9):777-89. doi:10.1056/NEJMoa2103417</p> <p>Lawler PR et al. New England Journal of Medicine. 2021;385(9):790-802. doi:10.1056/NEJMoa2105911</p>
	<p>Starker Konsens</p>

EMPFEHLUNG 12 EK, bestätigt 03/2026

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

Darlegung der Evidenzgrundlage

Spezifische Daten für Nutzen und Risiko einer intensivierten Antikoagulation bei stationär behandelten COVID-19 Patienten mit moderater Krankheitsaktivität (WHO 4–5) sind aus 10 RCTs verfügbar (Abb. 2) (136-145). Während die intensivierte Antikoagulation in den meisten Studien mit NMH oder UFH durchgeführt wurde, enthielt FREEDOM COVID einen Behandlungsarm mit therapeutisch dosiertem Apixaban, während COVID-PREVENT therapeutisch dosiertes Rivaroxaban mit einer Heparinprophylaxe verglich. Darüber hinaus untersuchten 3 RCTs eine intensivierte Antikoagulation an einem gemischten Patientenkollektiv (WHO 4–9) (146-148). Nur in ACTION wurde nicht NMH, sondern Rivaroxaban in therapeutischer Dosierung verwendet (147).

Im Vergleich zur Standardprophylaxe, definiert als Antikoagulation in prophylaktischer oder halbtherapeutischer Dosierung, war die therapeutische Antikoagulation bei moderat kranken COVID-19 Patienten (WHO 4–5) mit einem signifikant reduzierten Risiko für 28-Tage-Mortalität (RR 0,65; 95%-KI 0,48–0,88) und Thromboembolie oder Tod nach 28 Tagen (RR 0,72; 95%-KI 0,60–0,86) verbunden. In einigen RCTs erfolgte eine Selektion oder Stratifizierung der Patienten anhand von Risikofaktoren für einen schweren Krankheitsverlauf, z.B. in der Multiplattformstudie ATTAC, ACTIV-4A, REMAP-CAP oder in den Studien RAPID und HEP-COVID (137-139). Das Risiko für schwere Blutungen war unter der therapeutischen Antikoagulation numerisch, jedoch nicht signifikant erhöht (RR 1,74; 95%-KI 0,95–3,19).

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

- In die iranische Studie INSPIRATION, die keinen Vorteil einer halbtherapeutischen (Enoxaparin 1 mg/kg) gegenüber einer prophylaktischen Antikoagulation (Enoxaparin 40 mg) zeigte, wurden kritisch kranke ICU-Patienten (WHO 6–9) eingeschlossen (149, 150). Dass nur etwa 50% der Patienten eine invasive oder nichtinvasive Überdruckbeatmung erhielten, lässt sich eher durch die limitierte Verfügbarkeit organunterstützender Maßnahmen als durch eine mildere Krankheitsaktivität erklären.
- Mit ANTICOVID ist eine neue RCT verfügbar, die in einer gemischten Studienpopulation einen signifikanten Vorteil der halbtherapeutischen gegenüber der prophylaktischen Antikoagulation mit NMH bezüglich des Endpunkts Thromboembolie oder Tod nach 28 Tagen zeigte (RR 0,47; 95%-KI 0,26–0,83) (148). Das Blutungsrisiko war nicht erhöht. Die therapeutische Antikoagulation erbrachte in dieser Studie keinen Zusatznutzen.

Spezifische Daten für Nutzen und Risiko einer intensivierten Antikoagulation bei stationär behandelten COVID-19 Patienten mit schwerer Krankheitsaktivität (WHO 6–9) sind aus 8 RCTs verfügbar (Abb. 2) (136, 137, 143, 149, 151-154). In allen anderen RCTs erfolgte die Randomisierung zwischen unterschiedlichen NMH/UFH-Dosierungen. Ein gemischtes Patientenkollektiv (WHO 4–9) wurde in 3 RCTs untersucht (146-148).

Im Vergleich zur Standardprophylaxe, definiert als Antikoagulation in prophylaktischer oder halbtherapeutischer Dosierung, war die therapeutische Antikoagulation bei kritisch kranken COVID-19 Patienten (WHO 6–9) mit keinem Vorteil bezüglich des Endpunkts Thromboembolie oder Tod nach 28 Tagen assoziiert (RR 0,98; 95%-KI 0,86–1,12). Dagegen wurden schwere Blutungen signifikant häufiger unter der therapeutischen Antikoagulation beobachtet (RR 1,85; 95%-KI 1,09–3,14).

Der Einsatz einer intermediär dosierten, halbtherapeutischen Antikoagulation mit NMH oder UFH bei kritisch kranken COVID-19 Patienten sollte unter sorgfältiger Abwägung von Nutzen und Risiko auf einer Einzelfallentscheidung beruhen. Basierend auf initialen Beobachtungen, dass eine niedrigdosierte, prophylaktische Antikoagulation insbesondere bei ICU-Patienten mit einer unerwartet hohen Rate an Thromboembolien assoziiert war, wurde an vielen Zentren die halbtherapeutische Antikoagulation als Standardprophylaxe definiert (155, 156). Entsprechend hoch war der Anteil an Patienten mit intermediär dosiertem Heparin in den Vergleichsarmen großer RCTs zur therapeutischen Antikoagulation, z.B. 51% in der Multiplattformstudie REMAP-CAP, ACTIV-4A, ATTAC (151).

Begründung des Empfehlungsgrades

Die Interpretation der Meta-analysen ist limitiert durch die hohe Heterogenität der Antikoagulationsschemata in den zugrundeliegenden Studien. Dies gilt insbesondere für den Vergleich der therapeutischen Antikoagulation mit der als Standardprophylaxe definierten Antikoagulation, da in mehreren Studien hierfür eine Kombination aus niedrigdosierter, prophylaktischer und intermediär dosierter, halbtherapeutischer Antikoagulation gewählt worden ist. Neben der hohen Heterogenität der Studien ist mit dem Fortschreiten der COVID-19 Pandemie auch die Anwendbarkeit der Evidenz zu einer besonderen Herausforderung geworden (157). Bisher fehlen Belege für einen Nutzen der intensivierten Antikoagulation bei geimpften Patienten und solchen, die mit der Omikron-Variante von SARS-CoV-2 infiziert sind. Gemessen an der geringeren Rate an schweren Verläufen bei der aktuellen Omikron-Variante (158) und einem angenommenen steigenden Thromboserisiko proportional zur Schwere der Erkrankung kann davon ausgegangen werden, dass die zum Zeitpunkt der Studiendurchführung vorherrschende Virusvariante auch die jeweiligen Ergebnisse beeinflusst hat und die verschiedenen Virusvarianten als Erklärung für die heterogenen Ergebnisse zwischen den Studien infrage kommen.

4.4 Ambulante, poststationäre Phase

EMPFEHLUNG 13 EK, bestätigt 03/2026

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

Frühere RCTs vor der Pandemie haben gezeigt, dass internistische Patienten nach der Krankenhausentlassung von einer prolongierten Thromboembolieprophylaxe profitieren können, wenn das Blutungsrisiko gering ist (159). In MICHELLE wurden nur Patienten mit einem erhöhten Thromboserisiko anhand des modifizierten IMPROVE-VTE-Scores eingeschlossen (160). Rivaroxaban in einer für die Primärprophylaxe außerhalb von orthopädischen Eingriffen nicht zugelassenen Dosierung von 1 × 10 mg/Tag war gegenüber SOC mit einer signifikanten Reduktion des kombinierten Wirksamkeitsendpunktes aus asymptomatischer, symptomatischer oder letaler Thromboembolie von 9,4% auf 3,1% assoziiert. Diese Daten werden durch die Ergebnisse einer prospektiven Registerstudie gestützt (161). Der modifizierte IMPROVE-VTE-Score umfasst die Variablen stattgehabte VTE, bekannte Thrombophilie, Krebserkrankung in Anamnese, Intensivaufenthalt, Immobilisierung ≥ 1 Tag und Alter ≥ 60 Jahre (162). Eine vergleichbare Patientenselektion fand in ACTIV-4C nicht statt (163). In dieser placebokontrollierten Studie zeigte prophylaktisch dosiertes Apixaban keinen Effekt bezüglich des Auftretens symptomatischer Thromboembolien nach der Krankenhausentlassung.

5. Diagnostik

5.1. Virologische Diagnostik

Bei Verdacht auf das Vorliegen einer Infektion mit dem Coronavirus SARS-CoV-2 sollte je nach klinischer Situation und Fragestellung Untersuchungsmaterial aus den oberen Atemwegen entnommen werden. Im Regelfall werden 2 Abstriche des oberen Respirationstraktes, zunächst oropharyngeal (Rachenabstrich), dann nasopharyngeal (Nasen-Rachen-Abstrich) zeitgleich durchgeführt; möglich ist die Überführung zweier Abstrichtupfer in dasselbe Transportmedium oder die Abnahme beider Abstriche mit demselben Abstrichtupfer (164).

PCR-Nachweissysteme gelten als „Goldstandard“ für die Diagnostik. Es steht eine Reihe von kommerziellen Testsystemen mit hoher Spezifität und unterschiedlicher Bearbeitungsdauer zur Verfügung. Bei negativem Testergebnis und dringendem klinischem Verdacht soll eine zweite Probe getestet werden. Bei tiefen Atemwegsinfektionen ist die alleinige Testung von

Probenmaterial aus dem Oro- und Nasopharynx zum Ausschluss einer Infektion nicht geeignet, da in dieser Phase der Erkrankung ggf. nur Material aus dem unteren Respirationstrakt oder Stuhl in der PCR positiv sind.

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

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

https://public.data.rki.de/t/public/views/IGS_Dashboard/DashboardVOC

Antigennachweise für SARS-CoV-2 basieren auf dem Nachweis von viralem Protein in respiratorischen Probenmaterialien und stehen im Point-of-Care-Format als Schnelltest zur Verfügung. Beachtet werden muss, dass die Sensitivität, im Vergleich zur PCR, herabgesetzt ist und zwischen den verschiedenen kommerziell erhältlichen Tests erhebliche Leistungsunterschiede bestehen. Ein negatives Ergebnis im Antigentest schließt eine Infektion nicht aus, insbesondere, wenn eine niedrige Viruslast vorliegt, wie in der frühen (präsymptomatischen) Phase der Infektion. Insbesondere im klinisch-diagnostischen Kontext sollen primär PCR-Tests zum Einsatz kommen. Negative Antigentest-Ergebnisse sollen bei fortbestehendem Verdacht auf eine SARS-CoV-2 Infektion durch eine PCR-Testung verifiziert werden.

Antikörpernachweise eignen sich für primär infektionsepidemiologische Fragestellungen. Der Nachweis von SARS-CoV-2-spezifischen Antikörpern weist auf eine früher durchgemachte oder noch bestehende SARS-CoV-2-Infektion bzw. Immunisierung (hier: anti-S-Antikörper) hin. Er schließt die Infektiosität eines Patienten nicht aus und erlaubt keine Rückschlüsse hinsichtlich des Infektionszeitpunktes (164).

5.2. Krankheitsbild

Die Erkrankung manifestiert sich im Regelfall als Infektion der Atemwege, kann aber auch andere Organe betreffen. Häufige Symptome bei den derzeit zirkulierenden Omikron-Subvarianten sind Husten, Schnupfen und Halsschmerzen (165, 166). Das einzige annähernd pathognomonische Symptom für COVID-19 ist der Geruchs- und Geschmacksverlust, der in

der Delta-dominierten Phase bei bis zu 24 % der Patienten auftrat und in der Omikron-dominierten Phase deutlich absank (165, 167). In einer chinesischen Fallserie (> 70.000 Patienten) zu Beginn der Pandemie wurde der Verlauf bei 81 % der Patienten als mild, bei 14 % als schwer und bei 5 % der Patienten als kritisch beschrieben (168). In Deutschland betrug zu Beginn der Pandemie (April 2020) das Durchschnittsalter der Neuinfizierten 52 Jahre, der Anteil der hospitalisierten Patienten lag dabei bei 20 %. Während des Pandemieverlaufes kam es signifikant seltener zu Hospitalisierungen und zu schweren Krankheitsverläufen. Insgesamt sind Frauen und Männer momentan gleich häufig betroffen, allerdings erkranken Männer häufiger schwer an COVID-19 und haben insgesamt ein höheres Sterberisiko.

5.2.1. Indikation zur stationären Aufnahme

EMPFEHLUNG 14 EK, bestätigt 03/2026

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

Die Evaluation umfasst damit den funktionellen Status, die klinische Evaluation potenziell instabiler Komorbiditäten und die Messung der Sauerstoffsättigung zur Beurteilung der Oxygenierung. Leicht erkrankte Patienten ohne Risikofaktoren für Komplikationen (z.B. Immunsuppression, relevante chronische Grunderkrankungen, hohes Alter) können bei Gewährleistung einer entsprechenden ambulanten Betreuung im häuslichen Umfeld verbleiben. Bei notwendiger stationärer Aufnahme liegen oft Komorbiditäten vor.

5.2.2. Indikation zur Aufnahme auf die Intensivstation

EMPFEHLUNG 15 EK, bestätigt 03/2026

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

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

Zur Aufnahme auf die Intensivstation führt im Regelfall Dyspnoe mit erhöhter Atemfrequenz; dabei steht ein Abfall der Sauerstoffsättigung mit Hypoxämie im Vordergrund. Die Symptomatik bei COVID-19 beginnt meist etwa 3-4 Tage nach Infektion. Regelmäßig zeigen sich bei Aufnahme auf der Intensivstation in der Bildgebung bereits pulmonale Infiltrate/Konsolidierungen (169). Bei einigen Patienten findet sich eine ausgeprägte

Hypoxämie; diese scheint durch ein ausgeprägtes Ventilations-Perfusions-Mismatch verursacht zu sein (170, 171). Eine mögliche Verlaufsform ist die Entwicklung eines ARDS (172, 173). Histologisch findet sich bei verstorbenen Patienten häufig ein diffuser Alveolarschaden („diffuse alveolar damage“ DAD), wie er auch bei anderen Virus-assoziierten Pneumonien gesehen wird (174). Eine Besonderheit sind jedoch gehäufte Mikrothrombosierungen, sowie strukturelle Gefäßveränderungen im kapillären Strombett (175). Weitere beschriebene Komplikationen sind bakterielle Superinfektionen, Herzrhythmusstörungen, eine myokardiale Schädigung, Thrombosen, Lungenembolien, akutes Nierenversagen und Multiorganversagen.

5.2.3. Nierenbeteiligung

EMPFEHLUNG 16 EK, bestätigt 03/2026

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

Eine Nierenbeteiligung mit akuter Nierenschädigung (AKI) von COVID-19 Patienten ist mit einer erhöhten Morbidität und Sterblichkeit (33-50 % mit AKI versus 7-8 % ohne AKI) assoziiert (176-179) Eine Auswertung von 10.021 Patienten aus deutschen Krankenhäusern ergab, dass bei 6 % der COVID-19 Patienten ein dialysepflichtiges akutes Nierenversagen vorlag, bei den beatmungspflichtigen Patienten betrug diese Rate 27 % (180). Das akute Nierenversagen tritt bei intensivpflichtigen Patienten häufig unabhängig von der zugrundeliegenden Erkrankung auf, allerdings zeigen aktuelle Daten, dass SARS-CoV-2 die Nieren direkt schädigen könnte. Eine Analyse von 63 an COVID-19 verstorbenen Patienten konnte bei 72 % der Patienten mit akutem Nierenversagen Virus-RNA in den Nieren nachweisen, bei Patienten ohne akutes Nierenversagen war dies nur bei 43 % der Patienten der Fall. Gleichzeitig ergab die Auswertung der klinischen Verläufe, dass die Patienten mit einem Virusnachweis im Nierenparenchym eine erhöhte Sterblichkeit aufwiesen (181). Zudem wurde beobachtet, dass das aus der Niere isolierte SARS-CoV-2 in vitro eine rasante Replikation (Faktor 1000 in 48h) aufweist, die der Replikationsgeschwindigkeit in Lungengewebe vergleichbar ist (181). Eine aktuelle Studie konnte zeigen, dass SARS-CoV-2 eine proximale Tubulusdysfunktion verursachen kann (182).

Erstes Zeichen einer Nierenbeteiligung stellt das Auftreten einer Albuminurie, Hämaturie oder Leukozyturie dar, sodass diese Parameter bereits mit Diagnosestellung einer SARS-CoV-2-Infektion bestimmt werden sollten, da ein auffälliger Urinstatus bei der Aufnahme mit einem erhöhten Risiko für eine Behandlung auf ICU, Beatmung, ECMO und Dialyse assoziiert ist (183). Dies ermöglicht frühzeitige prophylaktische und therapeutische Maßnahmen

(engmaschiges Monitoring, ggf. nephroprotektive Therapie). Zudem zeigen neue Untersuchungen, dass anhand einer Urin-Proteomanalyse in der ganz frühen SARS-CoV2-Infektion der Verlauf der COVID-19 Erkrankung prognostiziert werden kann (184).

Die Indikationsstellung zur Dialyseeinleitung bei Vorliegen eines COVID-19 assoziierten Nierenversagens unterscheidet sich nicht von den etablierten Indikationen (185). Für den Einsatz von extrakorporalen Systemen ist die bei COVID-19 auftretende Hyperkoagulabilität relevant, da diese mit häufigem „clotting“ von extrakorporalen Systemen einhergeht. Eine suffiziente Antikoagulation ist daher sicherzustellen, hier zeigen erste Studienergebnisse, dass die Durchführung einer Citratdialyse zu einem verlängerten Filterüberleben führen kann (186).

5.2.4. Herzbeteiligung

EMPFEHLUNG 17 EK, bestätigt 03/2026

Bei COVID-19 Patienten mit deutlich erhöhten Troponinwerten, ohne typische EKG Veränderungen eines Typ 1 Myokardinfarkts sollte eine Echokardiographie zur differentialdiagnostischen Abklärung durchgeführt werden (187). ↑

Eine akute kardiale Beteiligung im Rahmen von kritisch kranken COVID-19 Patienten ist häufig. Eine Meta-Analyse der vorhandenen Studien zeigte eine Erhöhung des Troponin T oder I oberhalb der 99. Perzentile des oberen Referenzlimits bei 36,9 % der Patienten auf der Intensivstation im Vergleich zu nur 2,3 % der Patienten mit nicht-kritischem Verlauf (188). Die kritisch kranken Patienten mit Troponinerhöhung haben begleitend höhere NT-proBNP Werte, häufig Erhöhungen weiterer kardialer Biomarker wie CK, CK-MB und LDH und höhere Inflammationsmarker als Patienten ohne kardiale Beteiligung auf der Intensivstation. Sie haben ein höheres Risiko für die Entwicklung eines ARDS und häufiger Herzrhythmusstörungen mit ventrikulären Tachykardien oder Kammerflimmern. Die Krankenhaussterblichkeit dieser Patienten ist höher als die der Patienten ohne kardiale Beteiligung. Ursächliche Mechanismen sind vielfältig, sodass die kardiale Symptomatik bei COVID-19 sowohl Ausdruck eines unerkannten Typ 1 Myokardinfarktes, einer Multiorgandysfunktion, eines Typ-2 Myokardinfarktes durch Mismatch von myokardialem Sauerstoffangebot und -Bedarf, eine COVID-19 assoziierte vaskuläre Schädigung mit Ausbildung von Mikrothromben und Nekrosen, als auch Effekt einer direkten kardialen Schädigung durch SARS-CoV-2 im Rahmen einer viralen Myokarditis sein kann (189). Letzteres legt eine Analyse von kardialen MRT Untersuchungen von überlebenden COVID-19 Patienten nahe, bei der sich eine anhaltende myokardiale Inflammation zeigte (190).

Aufgrund der über die respiratorische Symptomatik hinausgehenden möglichen kardialen Beteiligung kann, vor allem in der akuten initialen Phase, eine Echokardiographie erfolgen. EKG und kardiale Biomarker wie Troponin oder BNP / NT-proBNP können engmaschig

kontrolliert werden. Die weitere kardiologische Diagnostik kann in Abhängigkeit von diesen Befunden dann patientenindividuell entschieden werden. Deutliche Troponinerhöhungen (>5-fach des oberen Normwertes) vor allem in Kombination mit typischen Symptomen und EKG Veränderungen können suggestiv sein für einen Typ 1 Myokardinfarkt unabhängig von einer vorhandenen SARS-CoV-2 Infektion. Leichte Erhöhungen der Troponinwerte (<2-3-fache des oberen Normalwertes) v.a. bei älteren Patienten mit kardialen Vorerkrankungen ohne typische Angina pectoris Symptomatik und/oder EKG-Veränderungen können im Rahmen der Organdysfunktion durch die SARS-CoV-2 Infektion auftreten (187).

5.2.5. Leberbeteiligung

EMPFEHLUNG 18 EK, bestätigt 03/2026

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

Erhöhte Leberwerte sind bei hospitalisierten COVID-19-Patienten häufig und können mit dem Schweregrad der Erkrankung korrelieren. Chronische Leberkrankheiten gehen zudem mit einer erhöhten COVID-19-Mortalität einher (RR 1,6–2,8) (191, 192). In einer Meta-Analyse von 29 Studien wiesen Patienten mit Leberzirrhose darüber hinaus ein unabhängig erhöhtes Mortalitätsrisiko auf (adjustierte gepoolte Effektgröße ca. 1,64; 95 % CI 1,37–1,96) (193).

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

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

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

Die immunsuppressive Therapie bei Patienten mit Autoimmunhepatopathie oder Zustand nach Lebertransplantation soll fortgeführt und eine Therapiemodifikation nur in individuellen Fällen vorgenommen werden (194).

5.2.6. Neurologische Beteiligung

EMPFEHLUNG 19 EK, bestätigt 03/2026

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

Eine neurologische Beteiligung ist bei hospitalisierten COVID-19 Patienten häufig. Eine Studie aus Chicago zeigt, dass bei über 80 % von 509 konsekutiven Patienten neurologische Symptome auftraten, die häufigsten Manifestationen waren Myalgien, Kopfschmerzen, Riech- und Geschmackstörungen und Benommenheit (195). Eine prospektive Studie aus New York fand bei 4491 COVID-19 Patienten in 13,5 % schwere neurologische Komplikationen (Enzephalopathie, Epilepsie, Schlaganfall); diese gingen mit einer signifikant erhöhten Sterblichkeit im Krankenhaus einher (Hazard ratio 1,38) (196). In einer Meta-analyse von 83 Studien mit Daten von 1.979 COVID-19-Betroffenen mit akuten neurologischen Manifestationen waren Enzephalopathien (n=978 [49%]) und zerebrovaskuläre Ereignisse (n=506 [26%]) am häufigsten (197). Ein Drittel der Betroffenen entwickelte die neurologischen Symptome erst nach stationärer Aufnahme. Die 30-Tage-Mortalität bei neurologischen Manifestationen betrug 30%. Die Prognose war bei zerebrovaskulären Manifestationen schlechter (76%) als bei Enzephalopathien (54%).

Ischämische Schlaganfälle und intrazerebrale Blutungen treten bei insgesamt 2 bis 3 % der COVID-19 Betroffenen auf. Bei den Ischämien handelt es sich oft um schwere Schlaganfälle durch thromboembolische Verschlüsse großer Arterien, vermutlich im Rahmen einer Hyperkoagulabilität. Intrazerebrale Blutungen werden vor allem unter ECMO beobachtet (198). Dabei erhöhten Adipositas (adjusted hazard ratio 2.19) und Vasopressorengabe vor ECMO (aHR 2.37) das Risiko.

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

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

Das Post-Intensive-Care-Syndrom (PICS) stellt eine häufige und ernste Komplikation einer intensivmedizinischen Behandlung dar und kann später zu deutlichen Einbußen in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Teilhabe führen (199, 200). Das PICS zeichnet sich durch Lähmungen, kognitive und psychische Störungen aus. Diese Komponenten können

entweder einzeln oder kombiniert auftreten. Periphere Lähmungen beim PICS sind meist durch eine motorisch und axonal betonte CIP („critical illness polyneuropathy“) und eine CIM („critical illness myopathy“) bedingt, die häufig als Mischbild vorliegen.

Ein Guillain-Barré-Syndrom (GBS) stellt eine seltene ernste Komplikation der COVID-19-Erkrankung dar und kann bereits wenige Tage nach den ersten respiratorischen Symptomen auftreten (201).

Die Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) empfiehlt in ihrer Leitlinie, die Indikation zu zerebraler Bildgebung, EEG und Liquordiagnostik insbesondere in der initialen akuten Phase niederschwellig zu stellen (202). Die weitere neurologische Diagnostik und Therapie kann dann patientenindividuell gezielt erfolgen.

5.3. Laborchemische Untersuchungen

EMPFEHLUNG 20 EK, bestätigt 03/2026

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

In einer systematischen Übersichtsarbeit wurden 19 Studien mit 2.874 Patienten, von denen die Mehrzahl stationär behandelt wurde, analysiert (203). Laborchemisch zeigte sich häufig eine Erhöhung von CRP (58 %), LDH (57 %) und AST (33 %). 75 % der Patienten hatten einen erniedrigten Albuminspiegel. Die meisten Patienten haben einen normalen Procalcitoninwert, die Höhe korreliert allerdings mit dem Schweregrad der Erkrankung (12). In einer Meta-Analyse, die 45 Studien aus sechs Ländern umfasste, waren folgende Laborparameter mit einer schweren bzw. kritischen COVID-19 Erkrankung assoziiert: Erhöhte Neutrophilenzahl, erniedrigte Lymphozytenzahl, erhöhte(s) CRP, Troponin I, D-Dimere sowie Interleukin-6 (204). Häufigste Veränderung des Blutbildes ist eine Lymphopenie, die bei bis zu 83 % der Patienten bei Krankenhausaufnahme vorliegt, bei einem Drittel der Patienten einhergehend mit einer Leukopenie (205). Erhöhte D-Dimer-Werte finden sich bei 43 % - 60 % der Patienten und sind, genau wie erhöhte Ferritinwerte, assoziiert mit einer schlechteren Prognose (206-209).

5.4. Bildgebung

Im konventionellen Röntgenbild zeigen sich bei intensivpflichtigen Patienten regelhaft bilaterale Infiltrate. In der CT finden sich bereits sehr früh im Laufe der Erkrankung bilaterale, subpleural imponierende Milchglastrübungen und eine Konsolidierung von Lungenabschnitten, Pleuraergüsse und Lymphadenopathie finden sich nur selten (210, 211). Bildmorphologisch kann bei Zunahme der Verdichtungen ein sogenanntes „Crazy paving-Muster“ auftreten, welches an ein ungeordnetes Straßenpflaster erinnert. Die CT-Befunde sind

allerdings nicht spezifisch für COVID-19, sondern können auch bei anderen viralen Pneumonien vorliegen. Eine CT des Thorax sollte bei COVID-19 Patienten bei differentialdiagnostischen Unsicherheiten, u.a. Verdacht auf eine Lungenembolie, durchgeführt werden

6. Hygienemaßnahmen

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

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

Bezüglich der räumlichen Unterbringung wird bei Patienten mit bestätigtem SARS-CoV-2-Nachweis (symptomatisch oder asymptomatisch mit relevanter Virusausscheidung) eine Einzelzimmerisolierung oder die Kohortierung entsprechender Patienten in einem Mehrbettzimmer empfohlen. Eine Kohortierung von neu aufgenommenen, mit SARS-CoV-2 infizierten Patienten ist auch ohne genauere Information über die Variante/den Subtyp möglich. In Patientenzimmern, in denen SARS-CoV-2 positive Patienten untergebracht sind, ist eine adäquate Belüftung sicherzustellen, z. B. durch die Möglichkeit zur Fensterlüftung oder durch Raumlufttechnische (RLT)-Anlagen. Generell wird eine Einzelzimmerisolierung bei Patienten mit Verdacht auf eine respiratorische Virusinfektion, die a) aufgrund der Virulenz des Erregers oder b) hinsichtlich der Empfänglichkeit der Mitpatienten eine potenzielle Gefährdung für Dritte darstellen kann, empfohlen.

Sollten Besuche von Angehörigen aufgrund der Infektionslage nur eingeschränkt möglich sein, so sollte der Einsatz von technischen Kommunikationsmöglichkeiten (z.B. Videotelefonie via WhatsApp, MS-Teams, Skype) den Patienten und Angehörigen angeboten werden. Bei Bedarf ist den Patienten hierfür Hilfestellung zu geben. Der Personaleinsatz sollte bedarfsgerecht sein. Bei der Betreuung der Patienten ist unbedingt auf eine konsequente Umsetzung der Basishygiene (einschließlich Händehygiene) sowie auf die korrekte Verwendung der persönlichen Schutzausrüstung (PSA) zu achten. Die persönliche Schutzausrüstung besteht aus Schutzkittel, Einweghandschuhen sowie dicht anliegender Atemschutzmaske (FFP2). Allerdings ist ein genereller Vorteil des universellen Tragens von FFP2-(bzw. N95)-Masken

gegenüber medizinischem Mund-Nasen-Schutz (MNS) in Hinblick auf die Reduktion von Transmissionen von bzw. Infektionen mit Betacoronaviren und anderen viralen respiratorischen Erregern nicht belegt (1). Entscheidend für den infektionsreduzierenden Effekt der Masken ist der kontinuierlich gewährleistete Dichtsitz.

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

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

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

7. Maßnahmen bei akuter hypoxämischer respiratorischer Insuffizienz

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

EMPFEHLUNG 21 EK, bestätigt 03/2026

Ziel bei akuter hypoxämischer respiratorischer Insuffizienz bei COVID-19 ist eine adäquate Oxygenierung sicherzustellen. Es sollte eine SpO₂ 92 – 96 % (bei Patienten mit Hyperkapnierisiko 88 – 92%) erreicht werden. ↑

Die Leitliniengruppe schließt sich an dieser Stelle der Empfehlung der S3 Leitlinie „Sauerstoff in der Akuttherapie beim Erwachsenen“ an (212).

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

EMPFEHLUNG 22	Evidenzbasierte Empfehlung, bestätigt 03/2026
Empfehlungsgrad: B ↑	Bei nicht intubierten Patienten mit akutem hypoxämischem Versagen durch COVID-19 sollte eine Wach-Bauchlagerung durchgeführt werden.
<u>Qualität der Evidenz:</u> Mortalität: niedrig ⊕⊕⊕⊖ Klinische Verschlechterung (kombiniert: Progress zu Intubation oder Tod): moderat ⊕⊕⊕⊖	<u>Literatur:</u> Rosén J et al. Critical care. 2021;25(1):209. doi:10.1186/s13054-021-03602-9 Ehrmann S et al. Lancet Respir Med. 2021. doi:10.1016/s2213-2600(21)00356-8 Jayakumar D et al. J Intensive Care Med. 2021;36(8):918-24. doi:10.1177/08850666211014480 Javed H et al. Ayub Med Coll Abbottabad. 2023;35(1):68-75. doi:10.55519/jamc-01-11069 Alhazzani W et al. Jama. 2022;327(21):2104-13. doi:10.1001/jama.2022.7993 Nasrallah BZN et al. Anaesthesia, Pain and Intensive Care. 2023;27(3):351-5. doi: 10.35975/apic.v27i3.2079. Harris TR et al. Contemp Clin Trials Commun. 2024;39:101295. doi: 10.1016/j.conctc.2024.101295
	Starker Konsens

Darlegung der Evidenzgrundlage

Die Evidenzgrundlage umfasst 16 RCTs, davon 7 RCTs mit einer Dauer der medianen Wachbauchlagerung von mehr als 5 Stunden (213-219). Es konnte kein Effekt bei einer Dauer der Wachbauchlagerung von weniger als 5 Stunden gezeigt werden.

Die Meta-Analyse der Studien mit einer Dauer der Wachbauchlagerung von mehr als 5 Stunden zeigte einen signifikanten Effekt auf die Intubationsrate (ARR 8.3% weniger, 95% KI 12.7% weniger bis 2.9% weniger; 6 RCTs, Qualität der Evidenz moderat) und einen signifikanten Effekt auf den kombinierten Endpunkt Intubation oder Tod am Tag 30 (ARR 10.8% weniger; 95% KI 3.9% - 16.2%; 2 RCTs, Qualität der Evidenz moderat) im Vergleich zur Standardtherapie. Die Sterblichkeit bis zum Tag 30 unterschied sich nicht (ARR 1.8% weniger, 95% KI 12.6% weniger bis 17.4% mehr, 5 RCTs, Qualität der Evidenz niedrig). Auch die KH-Verweildauer der Patienten war nicht signifikant unterschiedlich (MD 1.56, 95% KI - 1.65 bis 4.77, 1 RCT, Qualität der Evidenz niedrig).

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

Begründung des Empfehlungsgrades

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

EMPFEHLUNG 23	Evidenzbasierte Empfehlung, neu 03/2026
Empfehlungsgrad: B ↑	Wir schlagen vor, bei Patienten mit COVID-19 und akuter hypoxämischer respiratorischer Insuffizienz für die nichtinvasive Atmungsunterstützung primär NIV/CPAP und alternativ HFNO einzusetzen. ↑
<u>Qualität der Evidenz:</u> Mortalität: sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ ⊖	<u>Literatur:</u> DGAI. S3-Leitlinie Invasive Beatmung und Einsatz extrakorporaler Verfahren bei akuter respiratorischer Insuffizienz 2025. Grasselli G et al. Intensive Care Med. 2023;49(7):727-59.
	Starker Konsens

Die Leitliniengruppe schließt sich an dieser Stelle der Empfehlung der deutschen S3 Leitlinie „Invasive Beatmung und Einsatz extrakorporaler Verfahren bei akuter respiratorischer Insuffizienz“ an (220). Auch die europäische ESICM Guideline zur ARDS - Therapie formuliert für COVID-19 Patienten mit akuter respiratorischer Insuffizienz die Empfehlung, primär NIV/CPAP einzusetzen, um das Risiko für eine Intubation zu reduzieren (221).

Darlegung der Evidenzgrundlage

Es wurden 6 RCTs (80, 222-226) und eine Plattform-RCT (227) mit insgesamt 3288 eingeschlossenen Patienten bewertet. Nach den Ergebnissen des Recovery-Trials mit 1273 Patienten führt eine initiale Strategie mit CPAP/NIV, verglichen mit konventioneller Sauerstofftherapie, zu einer signifikanten Reduktion des Intubationsrisikos oder der Mortalität (36.3 % vs. 44.4 % [absolute Differenz, -8% [95% CI, -15% to -1%], $P = .03$] (227). Demgegenüber bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen initialer High-Flow-Therapie und konventioneller Sauerstofftherapie; wobei die Studie hinsichtlich dieses Vergleichs underpowered war und ein cross-over zwischen den Gruppen bestand.

Mittlerweile liegen 8 RCTS vor, die den Nutzen einer HFNC mit Low-Flow-Sauerstofftherapie bei COVID-19 vergleichen (228). Insgesamt war die HFNC mit einer niedrigeren Intubationsrate (im Vergleich zur Low-Flow-Sauerstofftherapie) assoziiert, insbesondere bei Patienten, deren Ausgangswert bei $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$ mmHg lag.

Begründung des Empfehlungsgrades

Exemplarisch wichtigster Vorteil von NIV und HFNC ist aus Patientensicht sicher die Vermeidung der Intubation und einer dazu notwendigen tieferen Sedierung, sowie der Erhalt eines höheren Maßes an Wachheit, Bewusstsein und Kontaktfähigkeit.

Ergebnisse aus prospektiv, randomisierten Studiendaten zum Vergleich von NIV und HFNC in der Therapie von COVID-19 assoziiertem akutem respiratorischen Versagen, veranlassen die Leitliniengruppe eine Präferenz zugunsten von CPAP/NIV gegenüber HFNC in der Therapie einer progredienten respiratorischen Insuffizienz bei COVID-19 Patienten, die bisher nur Low-Flow-Sauerstofftherapie erhielten, auszusprechen. Dies entspricht der Empfehlung der deutschen S3 Leitlinie „Invasive Beatmung und Einsatz extrakorporaler Verfahren bei akuter respiratorischer Insuffizienz“ (220) und der europäischen ESICM Guideline zur ARDS - Therapie (221).

Bei der nichtinvasiven Beatmung/CPAP gibt es Hinweise, dass der Helm gegenüber der Gesichtsmaske von Vorteil sein könnte (225, 229). Eine klare Evidenz dazu, aus der eine Empfehlung abgeleitet werden könnte (bezüglich nichtinvasiver Beatmung/CPAP mittels normaler NIV-Maske oder Helm) gibt es bislang nicht (221).

Zeitpunkt der Intubation

EMPFEHLUNG 24	Evidenzbasierte Empfehlung, bestätigt 03/2026
<p>Empfehlungsgrad: B ↑</p>	<p>Wir schlagen vor, bei Patienten mit COVID-19 und einer schwereren Hypoxämie ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$ mmHg) und Atemfrequenzen $> 30/\text{min}$ die Intubation und invasive Beatmung zu erwägen, bei einem $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ von < 100 mmHg sollten im Regelfall eine Intubation und invasive Beatmung erfolgen.</p>
<p><u>Qualität der Evidenz:</u> Mortalität: sehr niedrig ⊕⊕⊕ ⊖</p>	<p><u>Literatur:</u> DGAI. S3-Leitlinie Invasive Beatmung und Einsatz extrakorporaler Verfahren bei akuter respiratorischer Insuffizienz 2025. DGP. S2k-Leitlinie Nicht-invasive Beatmung als Therapie der akuten respiratorischen Insuffizienz. 2023. Empfehlung 19 <u>COVID-19 spezifische Evidenz aus systematischer Recherche:</u> Perkins GD et al. Jama. 2022;327(6):546-58. doi:10.1001/jama.2022.0028 Grieco DL et al. Jama. 2021;325(17):1731-43. doi:10.1001/jama.2021.4682 Nair PR et al. Respir Care. 2021;66(12):1824-30. doi:10.4187/respcare.09130</p>
	Starker Konsens

Darlegung der Evidenzgrundlage

Zur Frage des Zeitpunktes der Intubation bei COVID-19 wurden insgesamt 10 kontrollierte nicht randomisierte Studien (gematcht/gewichtet/adjustiert) eingeschlossen (Literatur siehe Evidenzbericht). Randomisierte kontrollierte Studien wurden nicht identifiziert. Die vorliegenden retrospektiven Studien zur frühen und späten Intubation waren zwar gematcht/adjustiert/gewichtet, sind aber klinisch sehr heterogen und lassen daher keine sichere Aussage zu. Auch der Zeitpunkt der Intubation war im Regelfall nicht standardisiert. Insofern kann zum konkreten Zeitpunkt der Intubation keine Empfehlung abgegeben werden, allerdings spielt der Schweregrad der Oxygenierungsstörung eine wichtige Rolle. Wichtig ist das frühzeitige Erkennen eines NIV- oder Versagens der High-Flow-Sauerstofftherapie (Zunahme der Dyspnoe, Anstieg der Atemfrequenz, Verschlechterung der Oxygenierung, Vigilanzstörung), dies ist u.a. abhängig von der Schwere der Oxygenierungsstörung. Bei Patienten mit COVID-19, die invasiv beatmet werden mussten, war eine verzögerte Intubation in Studien mit einem höheren Risiko der Krankenhaussterblichkeit verbunden (234, 235). In exemplarischen ausgewählten Studien lagen die $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ -Werte zum Zeitpunkt der Intubation (Medianwerte und IQR) bei 89 (69.5 – 111.0) mmHg (CPAP/NIV), 75 (60.0 – 98.1) mmHg (High-Flow) und 76 (60.0 – 98.0) mmHg (Standardsauerstoff) (225, 227, 230).

Begründung des Empfehlungsgrades

Neben der Schwere des aktuellen Krankheitsbildes ist das Ausmaß der Oxygenierungsstörung ein wichtiger Prädiktor für das NIV-Versagen; als kritische Grenze für eine erhöhte Sterblichkeit wird in den Leitlinien zur schweren hypoxischen respiratorischen Insuffizienz allgemein ein $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150 \text{ mmHg}$ beschrieben (231).

Die aus mehreren nationalen Registern bzw. Studien zusammengetragenen $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ -Werte bei Intubation von COVID-19 Patienten schwankten jedoch zwischen 83 und 220 mmHg mit einem medianen Wert von 125 mmHg bei Intubation (232-234). Teilweise erfolgte eine Fortsetzung nicht-invasiver Verfahren sogar bei $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ -Werten unter 100 mmHg (227, 232-235), sodass ein $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ -Schwellenwert, bei dem intubiert werden sollte, nur einen Richtwert darstellen kann, der zumindest signalisiert, dass engmaschig die Dynamik des Krankheitsverlaufs und die klinischen Stabilitätskriterien im Blick zu behalten und zusätzlich Komorbiditäten bei der Entscheidungsfindung zu berücksichtigen sind.

Die Empfehlung zur Intubation bei COVID-19 deckt sich mit der S3 Leitlinienempfehlung zur invasiven Beatmung (220), Patienten mit schwerem ARDS ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100 \text{ mmHg}$) primär invasiv zu beatmen. Laut den Ausführungen in der S2k-Leitlinie „Nichtinvasive Beatmung als Therapie der akuten respiratorischen Insuffizienz“ liegen bei Patienten mit schwerer Hypoxämie ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 100 \text{ mmHg}$) klare Daten für einen Nachteil durch die nichtinvasive Beatmung vor, mit dem Risiko der verzögerten Intubation und erhöhten Mortalität (229).

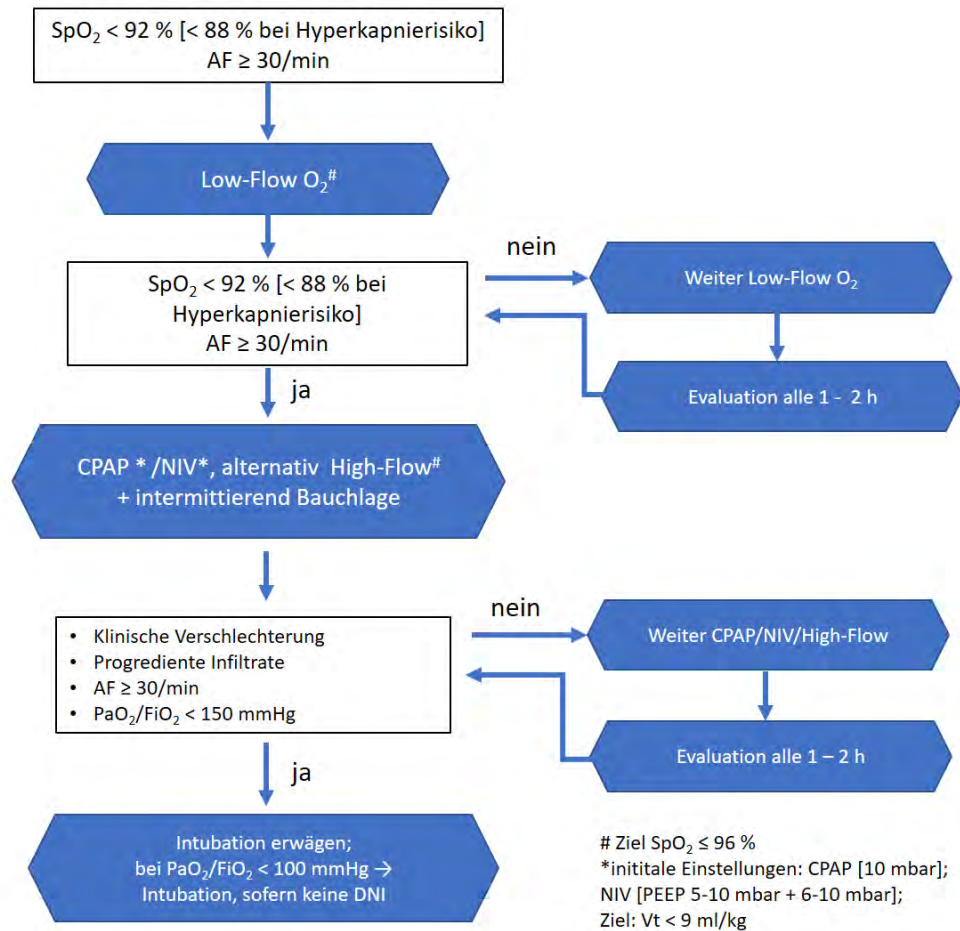


Abbildung 3: Mögliche apparative Therapieeskalation bei akuter respiratorischer Insuffizienz infolge COVID-19

Adaptiert nach (236) und (221) (AF = Atemfrequenz, O₂ = Sauerstofftherapie, CPAP = Continuous Positive Airway Pressure, NIV = Nichtinvasive Beatmung, DNI = Do not intubate).

7.2. Prozeduren an den Atemwegen

Prozeduren an den Atemwegen (Intubation, Bronchoskopie, offenes Absaugen, manuelle Beatmung, Tracheotomie) sind aufgrund der Aerosolbildung mit entsprechenden Schutzmaßnahmen (inkl. Schutzkittel, Einweghandschuhen, FFP2/FFP3-Maske und Schutzbrille) durchzuführen. Bei einer erwarteten oder unerwarteten schwierigen Intubation sollte nach der S1-Leitlinie „Atemwegsmanagement“ vorgegangen werden (237). Bei unmöglicher Intubation erfolgt als erste Rückfallebene der Einsatz eines supraglottischen Atemwegs (Larynxmaske). Führt diese nicht zur gewünschten Oxygenierung und liegt eine

„cannot ventilate, cannot oxygenate“ (CVCO) Situation vor, ist eine unmittelbare Koniotomie indiziert (238).

7.3. Invasive Beatmung und adjuvante Maßnahmen

EMPFEHLUNG 25 EK, bestätigt 03/2026

Bei beatmeten Patienten mit COVID-19 und ARDS sollte das Tidalvolumen ≤ 6 ml/kg Standardkörpergewicht betragen, der endinspiratorische Atemwegsdruck ≤ 30 cm H₂O.

↑

In verschiedenen kleineren Fallserien und Leitartikeln wurde zu Beginn der COVID-19 Pandemie vermutet, dass das COVID-19 ARDS atypisch ist, da es sich, zumindest in einem Teil der Fälle, in der Frühphase durch eine höhere Compliance, reduzierte Rekrutierbarkeit sowie eine hohe Shunt-Fraktion vom „klassischen ARDS“ unterschied (170, 239). In den zuletzt publizierten größeren Studien zeigte sich aber, dass es bei Patienten mit COVID-19 assoziiertem ARDS, im Vergleich zu sonstigen Ursachen des ARDS, keine signifikanten Unterschiede im Hinblick auf Lungencompliance, Beatmungsdrücke und Driving-Pressure gibt (240). Aufgrund fehlender randomisierter Studien zur Beatmungstherapie bei COVID-19, leiten sich daher die Empfehlungen zur Beatmungseinstellung von den zuletzt publizierten Leitlinien zur invasiven Beatmung bei akuter respiratorischer Insuffizienz ab (220, 221). Dies beinhaltet die Empfehlungen zum Tidalvolumen (≤ 6 ml/kg ideales Körpergewicht) und dem endinspiratorischen Atemwegsdruck (PEI) ≤ 30 cm H₂O).

EMPFEHLUNG 26 EK, bestätigt 03/2026

Für die orientierende Einstellung des PEEP bei COVID-19 sollte die FiO₂/PEEP-Tabelle des ARDS-Networks berücksichtigt werden. Durch ein engmaschiges Monitoring kann der PEEP der individuellen Situation des Patienten angepasst werden. ↑

Hinsichtlich der Einstellung des positiven end-expiratorischen Drucks (PEEP) erscheint für Patienten in der Frühphase (ohne klassische Konsolidierungen, hohe Compliance, erwartbar geringe Rekrutierbarkeit) die PEEP Einstellung entsprechend den Werten der LOW-FiO₂/PEEP-Tabelle sinnvoll. Bei der klassischen bildmorphologischen Ausprägung eines ARDS mit reduzierter Compliance sollte die Einstellung eher nach der High FiO₂/PEEP-Tabelle erfolgen (220, 221).

Bei ARDS und einem PaO₂/FiO₂ < 150 mmHg soll konsequent eine Bauchlagerung durchgeführt werden, das Bauchlagerungsintervall beträgt dabei mind. 16 Stunden (220, 221).

Im Einzelfall können zur Überbrückung einer schweren Hypoxämie die Applikation von inhalativem NO, eine Muskelrelaxierung oder ein Rekrutierungsmanöver erwogen werden. Bei Patienten mit schwerem ARDS und therapierefraktärer Hypoxämie ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ -Quotient < 80 bzw. 60 mmHg) ist der Einsatz der veno-venösen ECMO eine therapeutische Option, um den Gasaustausch zu stabilisieren (220, 221). Eine ECMO-Anlage ist allerdings nur in Erwägung zu ziehen, wenn alle sonstigen Therapiemaßnahmen ausgeschöpft sind, keine Kontraindikationen bestehen und der Patientenwille diesbezüglich evaluiert ist. Bekannte Risikofaktoren für die Sterblichkeit bei mit ECMO behandelten Patienten sind ein höheres Alter, gleichzeitiges extrapulmonales Organversagen, Malignome, eine längere invasive Beatmung vor der ECMO und eine geringe Anzahl von ECMO-Fällen im behandelnden Zentrum (241).

Das Management von Analgesie und Sedierung bei intensivmedizinisch behandelten Patienten sollte zielgerichtet erfolgen und anhand validierter Messinstrumente überwacht werden (242). Das Sedierungsziel umfasst allenfalls eine leichte Sedierung, insbesondere mit Hinblick auf die Nebenwirkungen der Sedativa wie: Delir, Depression der Atmung, Hypotension und Immunsuppression. Tiefe Sedierung und Übersedierung sind auch bei COVID-19 Erkrankten ein Risikofaktor für ein schlechteres Outcome.

7.4. Tracheotomie

Im Rahmen einer invasiven Beatmung kann die Tracheotomie das Weaning vom Respirator beschleunigen und somit Intensivkapazitäten schaffen (243, 244). Die Tracheotomie ermöglicht, wie bei anderen Patientengruppen auch, eine Reduktion bzw. einen Verzicht auf Sedativa und somit die mögliche Konversion in ein Spontanatmungsverfahren mit Reduktion des Risikos für die Entwicklung einer Critical-Illness-Myopathie oder -Polyneuropathie nach Langzeitbeatmung (245). Dennoch sollten bei Patienten mit verbesserten Organfunktionen, insbesondere bezogen auf die Lungenfunktion, die Kriterien zur Extubation überprüft und diese gegebenenfalls durchgeführt werden. Die Entscheidung zur Tracheotomie bleibt eine Einzelfallentscheidung und sollte nach den Kriterien der Leitlinie „Invasive Beatmung“ durchgeführt werden (220). Ein Benefit für eine frühe Tracheotomie konnte, wie auch bei anderen Patientengruppen, bisher nicht belegt werden (246, 247). Mögliche Verfahren sind die perkutane Dilatationstracheotomie, die chirurgisch plastische Tracheotomie oder Hybridverfahren. Für die perkutane Dilatationstracheotomie sprechen eine schnellere und unkomplizierte Durchführung durch das intensivmedizinische Personal selbst ohne Einbindung operativen Personals und zumindest eine für Non-COVID-19 Patienten beschriebene geringere Rate an Wundinfektionen und Blutungen im Vergleich zum chirurgischen Verfahren (248). Für ein chirurgisches Verfahren sprechen ein gesicherter Atemweg auch bei akzidenteller Dislokation der Kanüle während Bauchlagerungen, der

mögliche Verzicht auf eine Bronchoskopie mit zusätzlicher Aerosolbildung, sowie das häufige Vorhandensein von Adipositas bei Covid-19 Patienten als relative Kontraindikation für ein dilatatives Verfahren.

Es existieren zwar keine COVID-19 spezifischen Weaning-Konzepte, prinzipiell sollten aber auch nach Tracheotomie bei COVID-19 die strukturellen, personellen und apparativen Vorgaben entsprechend der Leitlinie „Prolongiertes Weaning“ inklusive infektiologischer und hygienischer Aspekte bei COVID-19 Anwendung finden (244). Eine aktuelle Ergänzung zur Leitlinie „Prolongiertes Weaning“ teilt COVID-19 Patienten entsprechend des Weaning-Potentials in drei Kategorien ein und vertieft die sich daraus ergebenden Aufgaben für die Weaning-Zentren (249).

8. Persistierende Symptome, Rehabilitation

8.1. Persistierende Symptome

EMPFEHLUNG 27 EK, bestätigt 03/2026

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

Idealerweise sollte dies im Rahmen von Registern oder Studien erfolgen.

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

Eine Kohortenstudie aus Wuhan (China) untersuchte 1733 Patienten mit COVID-19 nach sechs Monaten. 76 % der Patienten hatten mindestens ein Symptom, häufig berichtet wurden Müdigkeit oder Muskelschwäche (63 %), Schlafprobleme (26 %), sowie Angstzustände oder Depressionen (23 %) (250). Eine italienische Arbeitsgruppe beschrieb 179 Patienten, die im Schnitt 60 Tage nach Beginn der COVID-19 Symptomatik nachuntersucht wurden (251). Von diesen klagten 87.4 % über persistierende Symptome, wobei Luftnot und ein als Fatigue-Symptomenkomplex, der bereits nach anderen Infektionskrankheiten wie Mononukleose oder der CMV-Infektion, aber auch als Folge der SARS Corona Viruspandemie 2002/2003 beschrieben wurde, dominierte (252). Es wurden in dieser Untersuchung allerdings ausschließlich hospitalisierte Patienten nachuntersucht, von denen nur 5 % invasiv beatmet worden waren.

Das „Post-COVID-19 Syndrom“ kann unabhängig von der Schwere der Erkrankung auftreten, also auch bei Patienten, die nur leicht erkrankt waren und ambulant behandelt wurden (253). Im Bereich der Lunge werden fibrosierende Lungenveränderungen beschrieben, wobei verschiedene histologische Pathologien (organisierende Pneumonie, nicht spezifische interstitielle Pneumonie, NSIP, idiopathische Lungenfibrose) genannt werden (254). Eine

MRT-Studie des Herzens zeigte bei 15 % genesener COVID-19 Patienten nach 11-53 Tagen Befunde, die auf eine Myokarditis hindeuteten, allerdings ist der klinische Stellenwert dieser Befunde unklar (255) und die Befunde zeigen eine hohe Variabilität (256). Alle nachweisbaren Organveränderungen nach COVID-19 sollten Anlass zu einer für die jeweilige Erkrankung empfohlenen Diagnostik und eventuell Therapie geben.

Neben spezifischen Organmanifestationen findet sich häufig ein Fatigue-Syndrom, das neben einem allgemeinen Krankheitsgefühl mit Mattigkeit, Antriebslosigkeit, Niedergeschlagenheit, schneller Erschöpfung und mangelnder Belastbarkeit auch neurokognitive Störungen wie vermehrte Vergesslichkeit und Konzentrationsstörungen umfasst. Die Symptome sind psychoneuroimmunologisch als direkte Auswirkung des Infektionsgeschehens zu verstehen. Zudem kommt es zu psychischen Symptomen wie z.B. Ängstlichkeit, Depressivität oder psychovegetativer Übererregbarkeit als Ausdruck posttraumatischer Verarbeitungsprozesse. Die Mehrzahl dieser Patienten ist nur mit Mühe oder gar nicht in der Lage, den Alltag zu bewältigen. Therapeutisch werden derzeit spezifische Rehabilitationsprogramme optimiert, die atemphysiologische, muskelstimulierende, neurokognitive und psychoedukative bzw. psychotherapeutische Komponenten beinhalten. In einer deutschen Studie zeigte sich durch eine 3-wöchige Rehabilitation eine Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit, der Lungenfunktion und der Lebensqualität betroffener Patienten (257).

8.2 Rehabilitation

Insbesondere nach schweren und kritischen Verläufen von COVID-19 kommt es bei Patienten zu hoch variablen Krankheitsverläufen. Neben den Lungenveränderungen, die zu Beginn der Pandemie häufig gesehen wurden, kann es zu zahlreichen weiteren Organschädigungen kommen. Das Schädigungsmuster kann hierbei neben der Lunge auch Herz, Nieren, Nervensystem, Gefäßsystem, Muskulatur und Psyche betreffen (258). Zu deren Behandlung sollten rehabilitative Angebote initiiert werden. Diese Therapien sollten ein wesentlicher Bestandteil der Versorgung sein und nach Möglichkeit bereits auf der Normalstation bzw. Intensivstation indiziert werden. Sie sollten sich fortsetzen als stationäre oder ambulante Rehabilitation, vor allem in spezialisierten Rehabilitationskliniken. Insbesondere sollte, sofern vorhanden, in Kliniken der Maximalversorgung hausintern eine Frührehabilitation begonnen werden.

Nach den Empfehlungen gelten folgende Kriterien zur Reha-Fähigkeit nach durchgemachter COVID-19 Erkrankung (258):

- Die COVID-19 bedingte Akutsymptomatik sollte vor Verlegung mindestens 2 Tage abgeklungen sein.

- Die respiratorische und Kreislauf-Situation sollten so stabil sein, dass Rückverlegungen in den Akutbereich nicht zu erwarten sind.

Bei COVID-19 und Post-COVID-19 Betroffenen mit fortbestehenden Störungen der Lunge (z. B. respiratorische Insuffizienz, nach komplikativer Beatmung, prolongiertes Weaning, chronische pulmonale oder atemmuskuläre Grunderkrankung) soll eine pneumologische (Früh-) Rehabilitation durchgeführt werden. Besteht ein fortgesetztes Weaning-Versagen, so sollte die weitere Behandlung in einem spezialisierten Weaning-Zentrum erfolgen (259).

Bei COVID-19 und Post-COVID-19 Betroffenen mit schwereren Schädigungen des zentralen und/oder peripheren Nervensystems soll eine neurologisch-neurochirurgische Frührehabilitation durchgeführt werden, diese schließt fallbezogen auch eine prolongierte Beatmungsentwöhnung (Weaning) ein (260). Für die Initiierung einer Anschlussrehabilitation nach COVID-19 gilt allgemein: Sind die pulmonalen, kardialen oder neurologischen Schädigungen („Impairment“) für die Rehabilitationsbedürftigkeit führend, soll entsprechend eine indikationsspezifische pneumologische, kardiologische oder neurologische Rehabilitation erfolgen. Bei führenden psychischen oder psychosomatischen Störungen sollte eine psychotherapeutische / psychosomatische Behandlung in einer Akutversorgungs- oder Rehabilitationseinrichtung erfolgen.

9. Besonderheiten bei pädiatrischen Patienten

Die Behandlung einer akuten COVID-19 Infektion im Kindesalter orientiert sich v. a. an Studienergebnissen und Erfahrungen aus der Erwachsenenmedizin, da bisher kaum randomisierten Interventionsstudien für Kinder publiziert wurden. Eine Zusammenstellung der pädiatrischen Diagnostik- und Therapieempfehlungen verschiedener Fachgesellschaften wurde am 14.02.2022 veröffentlicht und soll demnächst überarbeitet werden (261).

10. Ethische und palliativmedizinische Aspekte

Die Durchführung der medizinischen Behandlung von Patienten mit COVID-19 folgt im Grundsatz den wesentlichen ethischen Prinzipien wie Autonomie, Fürsorge, Nicht-Schaden, Gerechtigkeit und Menschenwürde. Dabei kommt der Festlegung von individuellen Therapiezielen und der Entscheidungsfindung eine sehr hohe Bedeutung zu. Eine zulässige Behandlungsmaßnahme beruht nach dem Konzept der partizipativen Entscheidungsfindung auf zwei Voraussetzungen:

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

Erfüllt die jeweils geprüfte Behandlungsmaßnahme beide Voraussetzungen, muss die Behandlung eingeleitet oder fortgeführt werden. Liegt eine der beiden Voraussetzungen nicht vor, ist insoweit eine Therapiezieländerung und Begrenzung der Therapie nicht nur erlaubt, sondern sogar geboten (262). Dabei müssen Entscheidungen für oder gegen eine medizinische Maßnahme immer sorgfältig abgewogen werden und stellen für den verantwortlichen Arzt eine große ethische Herausforderung dar. Mitglieder des lokalen Ethikkomitees, Palliativmediziner, Ethikberater, Seelsorger und Psychologen können hierbei unterstützen.

Patienten mit chronischen fortgeschrittenen malignen und schweren nicht-malignen Grunderkrankungen, die häufig im Fokus der Palliativversorgung stehen, haben bei einer Infektion mit SARS-CoV-2 ein erhöhtes Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf. Bei diesen Patienten und bei allen Patienten, die für sich den Wunsch nach Therapiebegrenzung hinsichtlich invasiver Beatmung und Reanimation formulieren, sollte eine palliativmedizinische Expertise mit einbezogen werden (263, 264).

Regelhaft sollte in diesen Fällen, entsprechend des bei Patienten und Angehörigen erhobenen Bedarfs, eine psychosoziale und spirituelle Mitbetreuung erfolgen (265). Der Palliativversorgung mit dem Ziel der optimalen Linderung von belastenden Symptomen wie Dyspnoe, Husten, Schwäche und Fieber, Angst, Panik, Unruhe und Delir kommt in diesen Situationen eine besondere Bedeutung zu (263). **Retrospektive Studien bei COVID-19 Patienten unterstreichen die Empfehlung der medikamentösen Therapie zur Symptomlinderung von Dyspnoe mit Opioiden (z.B. Morphin), von Angst mit Benzodiazepinen (z.B. Lorazepam), von Rasselatmung mit Anticholinergika (z.B. Butylscopolamin) und von Delir mit Neuroleptika (z.B. Haloperidol) (266-270). Es wurden bei der Literaturrecherche keine randomisierten kontrollierten Studien zu medikamentösen Interventionen und keine Studien zu nicht-pharmakologischen Interventionen gefunden.**

Zu grundsätzlichen Aspekten der Therapiezielfindung und Kriterien der Entscheidungsfindung sowie zur Wahrnehmung und Behandlung von belastenden Symptomen wird darüber hinaus auf die S3-Leitlinie Palliativmedizin verwiesen (264).

Aus der Pandemie lassen sich wichtige Erkenntnisse ableiten, wie ein würdevolles Abschiednehmen auch unter erschwerten Rahmenbedingungen ermöglicht werden kann – etwa durch transparente Kommunikation, individuelle Risikoabwägungen, abgestufte Besuchsregelungen sowie den ergänzenden Einsatz digitaler Kontaktmöglichkeiten. Das Nationale Forschungsnetzwerk Universitätsmedizin (NUM) – Projekt PallPan hat diese Erfahrungen systematisch aufgearbeitet und evidenzbasierte, konsenterte Handlungsempfehlungen zur Begleitung schwerstkranker und sterbender Menschen sowie ihrer Angehörigen entwickelt. Die Ergebnisse von PallPan sind dabei nicht auf pandemische Ausnahmesituationen beschränkt, sondern bieten übergeordnete, übertragbare Konzepte für

Krisensituationen, Versorgungsengpässe und strukturell herausfordernde Versorgungsszenarien im Gesundheitswesen (<https://www.netzwerk-universitaetsmedizin.de/forschung/pallpan>). Darüber hinaus hat die Pandemie deutlich gemacht, dass die psychosoziale Unterstützung und Entlastung der im Gesundheitswesen tätigen Mitarbeitenden ein zentraler Bestandteil qualitativ hochwertiger Versorgung sind. Die im Rahmen von PallPan entwickelten Konzepte zur interprofessionellen Zusammenarbeit, ethischen Reflexion und psychosozialen Unterstützung sind daher auch über die Pandemie hinaus wirksam und relevant.

11. Verfügbarkeit von Intensivbetten

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

Für den Fall, dass in Deutschland trotz optimaler Auslastung der erweiterten Intensivkapazitäten nicht ausreichend intensivmedizinische Ressourcen für alle Patientinnen und Patienten zur Verfügung stehen, erarbeiteten mehrere Fachgesellschaften im Jahr 2020 Empfehlungen zur Verteilung intensivmedizinischer Ressourcen im Kontext der COVID-19-Pandemie, die 2021 aktualisiert wurden (271, 272).

2022 verabschiedete der Bundestag eine Neuregelung im § 5c Infektionsschutzgesetz (IfSG; [3]). Dort heißt es wörtlich: „Niemand darf bei einer ärztlichen Entscheidung über die Zuteilung aufgrund einer übertragbaren Krankheit nicht ausreichend vorhandener überlebenswichtiger intensivmedizinischer Behandlungskapazitäten (Zuteilungsentscheidung) benachteiligt werden. Nach einer Verfassungsbeschwerde erklärte das Bundesverfassungsgericht mit Beschluss vom 23.09.2025 (veröffentlicht am 04.11.2025) den § 5c IfSG in der bisherigen Fassung für verfassungswidrig und nichtig (273, 274).

Abkürzungen:

AKI = Akute Nierenschädigung

ARR = absolute Risikoreduktion

EK = Expertenkonsens

HFNC = High-Flow-Sauerstofftherapie

ICU = Intensivstation

MAK = Monoklonale Antikörper

NIV = Nichtinvasive Beatmung

RCT = randomisierte kontrollierte Studie

SAE = serious adverse event

SOC = standard of care

ULN = upper limit of normal (oberer Grenzwert)

12. Literatur

Literatur

1. Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut. Integration von SARS-CoV-2 als Erreger von Infektionen in der endemischen Situation in die Empfehlungen der KRINKO „Infektionsprävention im Rahmen der Pflege und Behandlung von Patienten mit übertragbaren Krankheiten“. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. 2023;66(11):1279-301. doi:10.1007/s00103-023-03776-3
2. Kluge S, Janssens U, Welte T, Weber-Carstens S, Marx G, Karagiannidis C. [Recommendations for critically ill patients with COVID-19]. Medizinische Klinik, Intensivmedizin und Notfallmedizin. 2020;115(3):175-7. doi:10.1007/s00063-020-00674-3
3. Kluge S, Janssens U, Spinner CD, Pfeifer M, Marx G, Karagiannidis CM. Recommendations on Inpatient Treatment of Patients with COVID-19. Deutsches Arzteblatt international. 2021;118(Forthcoming). doi:10.3238/arztebl.m2021.0110
4. Malin JJ, Spinner CD, Janssens U, et al. Key summary of German national treatment guidance for hospitalized COVID-19 patients : Key pharmacologic recommendations from a national German living guideline using an Evidence to Decision Framework (last updated 17.05.2021). Infection. 2021;1-14. doi:10.1007/s15010-021-01645-2
5. Kluge S, Malin JJ, Fichtner F, Müller OJ, Skoetz N, Karagiannidis C. Clinical Practice Guideline: Recommendations on the In-Hospital Treatment of Patients With COVID-19. Deutsches Arzteblatt international. 2021(Forthcoming). doi:10.3238/arztebl.m2021.0374
6. Wittman SR, Martin JM, Mehrotra A, Ray KN. Antibiotic Receipt During Outpatient Visits for COVID-19 in the US, From 2020 to 2022. JAMA Health Forum. 2023;4(2):e225429. doi:10.1001/jamahealthforum.2022.5429

7. Granata G, Schiavone F, Pipitone G, Taglietti F, Petrosillo N. Antibiotics Use in COVID-19 Patients: A Systematic Literature Review. *J Clin Med.* 2022;11(23). doi:10.3390/jcm11237207
8. Nedel W, da Silveira F, da Silva CF, Lisboa T. Bacterial infection in coronavirus disease 2019 patients: co-infection, super-infection and how it impacts on antimicrobial use. *Curr Opin Crit Care.* 2022;28(5):463-9. doi:10.1097/mcc.0000000000000975
9. Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin. Update der S3-Leitlinie: Epidemiologie, Diagnostik und Therapie erwachsener Patienten mit nosokomialer Pneumonie. Oktober 2023. www.awmf.de.
10. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive care medicine.* 2021;47(11):1181-247. doi:10.1007/s00134-021-06506-y
11. Brunkhorst FM, Weigand MA, Pletz M, et al. S3-Leitlinie Sepsis – Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge - Langfassung. *Medizinische Klinik, Intensivmedizin und Notfallmedizin.* 2020;115(Suppl 2):37-109. doi:10.1007/s00063-020-00685-0
12. Lippi G, Plebani M. Procalcitonin in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry.* 2020;505:190-1. doi:10.1016/j.cca.2020.03.004
13. Herold T, Jurinovic V, Arnreich C, et al. Elevated levels of IL-6 and CRP predict the need for mechanical ventilation in COVID-19. *The Journal of allergy and clinical immunology.* 2020;146(1):128-36.e4. doi:10.1016/j.jaci.2020.05.008
14. Koehler P, Bassetti M, Chakrabarti A, et al. Defining and managing COVID-19-associated pulmonary aspergillosis: the 2020 ECMM/ISHAM consensus criteria for research and clinical guidance. *The Lancet. Infectious diseases.* 2021;21(6):e149-e62. doi:10.1016/s1473-3099(20)30847-1
15. Dennler U, Geisler F, Spinner CD. Declining COVID-19 morbidity and case fatality in Germany: the pandemic end? *Infection.* 2022;1-2. doi:10.1007/s15010-022-01873-0
16. Organisation WH. Therapeutics and COVID-19: Living Guideline. 10.11.2023. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2023.2>.
17. Robert Koch Institut. Wissenschaftliche Begründung der STIKO zur Aktualisierung der Empfehlung zur SARS-CoV-2-Prä-Expositionsprophylaxe mit Tixagevimab/Cilgavimab (Evusheld). *Epid Bull* 2023;8:39-44 | DOI 10.25646/11164.
18. Malin JJ, Bunse T, Spinner CD, Protzer U. [Antiviral drugs : Potent agents, promising therapies for COVID-19 and therapeutic limitations]. *Internist (Berl).* 2022. doi:10.1007/s00108-021-01233-4
19. Kreuzberger N, Hirsch C, Chai KL, et al. SARS-CoV-2-neutralising monoclonal antibodies for treatment of COVID-19. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2021(9). doi:10.1002/14651858.CD013825.pub2
20. Imai M, Ito M, Kiso M, et al. Efficacy of Antiviral Agents against Omicron Subvariants BQ.1.1 and XBB. *N Engl J Med.* 2023;388(1):89-91. doi:10.1056/NEJMc2214302
21. Cho J, Shin Y, Yang JS, Kim JW, Kim KC, Lee JY. Evaluation of antiviral drugs against newly emerged SARS-CoV-2 Omicron subvariants. *Antiviral Res.* 2023;214:105609. doi:10.1016/j.antiviral.2023.105609
22. Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, et al. Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19. *New England Journal of Medicine.* 2022. doi:10.1056/NEJMoa2118542
23. Najjar-Debbiny R, Gronich N, Weber G, et al. Effectiveness of Paxlovid in Reducing Severe Coronavirus Disease 2019 and Mortality in High-Risk Patients. *Clinical Infectious Diseases.* 2022. doi:10.1093/cid/ciac443
24. Wong CKH, Au ICH, Lau KTK, Lau EHY, Cowling BJ, Leung GM. Real-world effectiveness of early molnupiravir or nirmatrelvir-ritonavir in hospitalised patients with COVID-19 without supplemental oxygen requirement on admission during Hong Kong's omicron BA.2 wave: a retrospective cohort study. *The Lancet Infectious Diseases.* 2022. doi:10.1016/S1473-3099(22)00507-2

25. Arbel R, Wolff Sagy Y, Hoshen M, et al. Nirmatrelvir Use and Severe Covid-19 Outcomes during the Omicron Surge. *New England Journal of Medicine*. 2022. doi:10.1056/NEJMoa2204919
26. Ganatra S, Dani SS, Ahmad J, et al. Oral Nirmatrelvir and Ritonavir in Non-hospitalized Vaccinated Patients with Covid-19. *Clin Infect Dis*. 2022. doi:10.1093/cid/ciac673
27. Hammond J, Fountaine RJ, Yunis C, et al. Nirmatrelvir for Vaccinated or Unvaccinated Adult Outpatients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2024;390(13):1186-95. doi:10.1056/NEJMoa2309003
28. Gottlieb RL, Vaca CE, Paredes R, et al. Early Remdesivir to Prevent Progression to Severe Covid-19 in Outpatients. *New England Journal of Medicine*. 2021;386(4):305-15. doi:10.1056/NEJMoa2116846
29. Grundeis F, Ansems K, Dahms K, et al. Remdesivir for the treatment of COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023;1(1):Cd014962. doi:10.1002/14651858.CD014962.pub2
30. Lee TC, Murthy S, Del Corpo O, et al. Remdesivir for the treatment of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2022;28(9):1203-10. doi:10.1016/j.cmi.2022.04.018
31. Amstutz A, Speich B, Mentré F, et al. Effects of remdesivir in patients hospitalised with COVID-19: a systematic review and individual patient data meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Respir Med*. 2023;11(5):453-64. doi:10.1016/s2213-2600(22)00528-8
32. Takashita E, Yamayoshi S, Simon V, et al. Efficacy of Antibodies and Antiviral Drugs against Omicron BA.2.12.1, BA.4, and BA.5 Subvariants. *New England Journal of Medicine*. 2022. doi:10.1056/NEJMc2207519
33. Bundesausschuss G. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Remdesivir (COVID-19, ≥ 12 Jahre, Erfordernis zusätzlicher Sauerstoffzufuhr). 16.09.2021. <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/671/#dossier>.
34. Malin JJ, Di Cristanziano V, Horn C, et al. SARS-CoV-2-neutralizing antibody treatment in patients with COVID-19 and immunodeficiency due to B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Blood Advances*. 2022;6(5):1580-4. doi:10.1182/bloodadvances.2021006655
35. Pasquini Z, Toschi A, Casadei B, et al. Dual combined antiviral treatment with remdesivir and nirmatrelvir/ritonavir in patients with impaired humoral immunity and persistent SARS-CoV-2 infection. *Hematological Oncology*. 2023;41(5):904-11. doi:<https://doi.org/10.1002/hon.3206>
36. Mikulska M, Sepulcri C, Dentone C, et al. Triple Combination Therapy With 2 Antivirals and Monoclonal Antibodies for Persistent or Relapsed Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection in Immunocompromised Patients. *Clinical Infectious Diseases*. 2023;77(2):280-6. doi:10.1093/cid/ciad181
37. Marques AD, Graham-Wooten J, Fitzgerald AS, et al. SARS-CoV-2 evolution during prolonged infection in immunocompromised patients. *mBio*. 2024;15(3):e00110-24. doi:doi:10.1128/mbio.00110-24
38. Longo BM, Venuti F, Gaviraghi A, et al. Sequential or Combination Treatments as Rescue Therapies in Immunocompromised Patients with Persistent SARS-CoV-2 Infection in the Omicron Era: A Case Series. *Antibiotics*. 2023;12(9):1460.
39. Huygens S, Gharbharan A, Serroukh Y, et al. High-titer convalescent plasma plus nirmatrelvir/ritonavir treatment for non-resolving COVID-19 in six immunocompromised patients. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2023;78(7):1644-8. doi:10.1093/jac/dkad144
40. Chan M, Linn MMN, O'Hagan T, et al. Persistent SARS-CoV-2 PCR Positivity Despite Anti-viral Treatment in Immunodeficient Patients. *J Clin Immunol*. 2023;43(6):1083-92. doi:10.1007/s10875-023-01504-9
41. Brosh-Nissimov T, Ma'aravi N, Leshin-Carmel D, et al. Combination treatment of persistent COVID-19 in immunocompromised patients with remdesivir, nirmaltrevir/ritonavir and tixegavimab/cilgavimab. *J Microbiol Immunol Infect*. 2024;57(1):189-94. doi:10.1016/j.jmii.2023.09.004

42. Colaneri M, Pieri TC, Roda S, et al. Assessing the Efficacy of Early Therapies against SARS-CoV-2 in Hematological Patients: A Real-Life Study from a COVID-19 Referral Centre in Northern Italy. *Journal of Clinical Medicine*. 2022;11(24):7452.
43. Machkovech HM, Hahn AM, Garonzik Wang J, et al. Persistent SARS-CoV-2 infection: significance and implications. *The Lancet Infectious Diseases*. 2024;24(7):e453-e62. doi:[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(23\)00815-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(23)00815-0)
44. Huang L, Tong X, Cui J, et al. Recurrent and persistent fever after SARS-CoV-2 infection in patients with follicular lymphoma: A case series. *International Journal of Infectious Diseases*. 2024;141:106973. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ijid.2024.02.016>
45. Caillard S, Benotmane I, Gautier Vargas G, Perrin P, Fafi-Kremer S. SARS-CoV-2 viral dynamics in immunocompromised patients. *Am J Transplant*. 2021;21(4):1667-9. doi:10.1111/ajt.16353
46. Jacobs JL, Bain W, Naqvi A, et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Viremia Is Associated With Coronavirus Disease 2019 Severity and Predicts Clinical Outcomes. *Clin Infect Dis*. 2022;74(9):1525-33. doi:10.1093/cid/ciab686
47. Jacobs JL, Mellors JW. Detection of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) RNA in Blood of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): What Does It Mean? *Clin Infect Dis*. 2021;73(9):e2898-e900. doi:10.1093/cid/ciaa1316
48. Van Cleemput J, van Snippenberg W, Lambrechts L, et al. Organ-specific genome diversity of replication-competent SARS-CoV-2. *Nat Commun*. 2021;12(1):6612. doi:10.1038/s41467-021-26884-7
49. Andersson MI, Arancibia-Carcamo CV, Auckland K, et al. SARS-CoV-2 RNA detected in blood products from patients with COVID-19 is not associated with infectious virus. *Wellcome Open Res*. 2020;5:181. doi:10.12688/wellcomeopenres.16002.2
50. Costa R, Alberola J, Olea B, et al. Combined kinetic analysis of SARS-CoV-2 RNAemia, N-antigenemia and virus-specific antibodies in critically ill adult COVID-19 patients. *Sci Rep*. 2022;12(1):8273. doi:10.1038/s41598-022-12461-5
51. Singh K, Rubenstein K, Callier V, et al. SARS-CoV-2 RNA and nucleocapsid antigen are blood biomarkers associated with severe disease outcomes that improve in response to remdesivir. *J Infect Dis*. 2024. doi:10.1093/infdis/jiae198
52. Upasani V, Townsend K, Wu MY, et al. Commercial Immunoglobulin Products Contain Neutralizing Antibodies Against Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Spike Protein. *Clin Infect Dis*. 2023;77(7):950-60. doi:10.1093/cid/ciad368
53. Meijer SE, Halutz O, Adler A, et al. Dual anti-viral treatment for persistent COVID-19 in immunocompromised hemato-oncological patients is associated with a favorable prognosis and minor side effects. *Journal of Infection and Chemotherapy*. 2024;30(3):271-5. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jiac.2023.10.022>
54. Gentile I, Foggia M, Silvitelli M, Sardanelli A, Cattaneo L, Viceconte G. Optimizing COVID-19 treatment in immunocompromised patients: early combination therapy with remdesivir, nirmatrelvir/ritonavir and sotrovimab. *Virology Journal*. 2023;20(1):301. doi:10.1186/s12985-023-02269-8
55. Sanchez E, Krantz EM, Yoke L, et al. Clinical outcomes and frequency of persistent infection among immunosuppressed patients treated with bebtelovimab for COVID-19 infection at an ambulatory cancer center. *Transplant Infectious Disease*. 2024;26(1):e14223. doi:<https://doi.org/10.1111/tid.14223>
56. Aiello TF, Peyrony O, Chumbita M, et al. Real-Life Comparison of Antivirals for SARS-CoV-2 Omicron Infection in Patients With Hematologic Malignancies. *Influenza and Other Respiratory Viruses*. 2024;18(3):e13264. doi:<https://doi.org/10.1111/irv.13264>
57. Smith DJ, Lambrou A, Patel P. SARS-CoV-2 Rebound With and Without Use of COVID-19 Oral Antivirals. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2023;72(51):1357-64. doi:10.15585/mmwr.mm7251a1
58. Gliga S, Lübke N, Killer A, et al. Rapid Selection of Sotrovimab Escape Variants in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Omicron-Infected Immunocompromised Patients. *Clinical Infectious Diseases*. 2022;76(3):408-15. doi:10.1093/cid/ciac802

59. Li Y, Choudhary MC, Regan J, et al. SARS-CoV-2 viral clearance and evolution varies by type and severity of immunodeficiency. *Science Translational Medicine*. 2024;16(731):eadk1599. doi:10.1126/scitranslmed.adk1599
60. Hirsch C, Kreuzberger N, Skoetz N, Monsef I, Kluge S, Spinner CD, Malin JJ. Efficacy and safety of antiviral therapies for the treatment of persistent COVID-19 in immunocompromised patients since the Omicron surge: a systematic review. *J Antimicrob Chemother*. 2025. doi:10.1093/jac/dkae482
61. Meijer SE, Paran Y, Belkin A, et al. Persistent COVID-19 in immunocompromised patients-Israeli society of infectious diseases consensus statement on diagnosis and management. *Clin Microbiol Infect*. 2024;30(8):1012-7. doi:10.1016/j.cmi.2024.04.009
62. Gras E, Aiello TF, Chumbita M, et al. Extended remdesivir administration in haematological patients with malignancies and COVID-19 during the Omicron era: safety and outcomes. *J Antimicrob Chemother*. 2024. doi:10.1093/jac/dkae237
63. Gordon AC, Mouncey PR, Al-Beidh F, et al. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384(16):1491-502. doi:10.1056/NEJMoa2100433
64. Baricitinib in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial and updated meta-analysis. *Lancet*. 2022;400(10349):359-68. doi:10.1016/s0140-6736(22)01109-6
65. Horby P, Lim WS, Emberson JR, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 - Preliminary Report. *The New England journal of medicine*. 2020. doi:10.1056/NEJMoa2021436
66. Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB, et al. Effect of Dexamethasone on Days Alive and Ventilator-Free in Patients With Moderate or Severe Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19: The CoDEX Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2020. doi:10.1001/jama.2020.17021
67. Edalatfard M, Akhtari M, Salehi M, et al. Intravenous methylprednisolone pulse as a treatment for hospitalised severe COVID-19 patients: results from a randomised controlled clinical trial. *The European respiratory journal*. 2020;56(6). doi:10.1183/13993003.02808-2020
68. Dequin PF, Heming N, Meziani F, et al. Effect of Hydrocortisone on 21-Day Mortality or Respiratory Support Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2020. doi:10.1001/jama.2020.16761
69. Jeronimo CMP, Farias MEL, Val FFA, et al. Methylprednisolone as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With COVID-19 (Metcovid): A Randomised, Double-Blind, Phase IIb, Placebo-Controlled Trial. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2020. doi:10.1093/cid/ciaa1177
70. Angus DC, Derde L, Al-Beidh F, et al. Effect of Hydrocortisone on Mortality and Organ Support in Patients With Severe COVID-19: The REMAP-CAP COVID-19 Corticosteroid Domain Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2020;324(13):1317-29. doi:10.1001/jama.2020.17022
71. Corral-Gudino L, Bahamonde A, Arnaiz-Revillas F, et al. Methylprednisolone in adults hospitalized with COVID-19 pneumonia : An open-label randomized trial (GLUCOCOVID). *Wien Klin Wochenschr*. 2021;133(7-8):303-11. doi:10.1007/s00508-020-01805-8
72. Jamaati H, Hashemian SM, Farzanegan B, et al. No clinical benefit of high dose corticosteroid administration in patients with COVID-19: A preliminary report of a randomized clinical trial. *Eur J Pharmacol*. 2021;897:173947. doi:10.1016/j.ejphar.2021.173947
73. Wagner C, Griesel M, Mikolajewska A, et al. Systemic corticosteroids for the treatment of COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;8(8):Cd014963. doi:10.1002/14651858.Cd014963
74. Higher dose corticosteroids in hospitalised COVID-19 patients requiring ventilatory support (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *EClinicalMedicine*. 2025;81:103080. doi:10.1016/j.eclinm.2025.103080
75. A minimal common outcome measure set for COVID-19 clinical research. *The Lancet. Infectious diseases*. 2020;20(8):e192-e7. doi:10.1016/s1473-3099(20)30483-7

76. Munch MW, Myatra SN, Vijayaraghavan BKT, et al. Effect of 12 mg vs 6 mg of Dexamethasone on the Number of Days Alive Without Life Support in Adults With COVID-19 and Severe Hypoxemia: The COVID STEROID 2 Randomized Trial. *Jama*. 2021;326(18):1807-17. doi:10.1001/jama.2021.18295
77. Maskin LP, Bonelli I, Olarte GL, et al. High- Versus Low-Dose Dexamethasone for the Treatment of COVID-19-Related Acute Respiratory Distress Syndrome: A Multicenter, Randomized Open-Label Clinical Trial. *J Intensive Care Med*. 2021:8850666211066799. doi:10.1177/08850666211066799
78. Taboada M, Rodríguez N, Varela PM, et al. Effect of high versus low dose of dexamethasone on clinical worsening in patients hospitalised with moderate or severe COVID-19 Pneumonia: an open-label, randomised clinical trial. *Eur Respir J*. 2021. doi:10.1183/13993003.02518-2021
79. Toroghi N, Abbasian L, Nourian A, et al. Comparing efficacy and safety of different doses of dexamethasone in the treatment of COVID-19: a three-arm randomized clinical trial. *Pharmacol Rep*. 2022;74(1):229-40. doi:10.1007/s43440-021-00341-0
80. Bouadma L, Mekontso-Dessap A, Burdet C, et al. High-Dose Dexamethasone and Oxygen Support Strategies in Intensive Care Unit Patients With Severe COVID-19 Acute Hypoxemic Respiratory Failure: The COVIDICUS Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2022;182(9):906-16. doi:10.1001/jamainternmed.2022.2168
81. Granholm A, Kjær MN, Munch MW, et al. Long-term outcomes of dexamethasone 12 mg versus 6 mg in patients with COVID-19 and severe hypoxaemia. *Intensive Care Med*. 2022;48(5):580-9. doi:10.1007/s00134-022-06677-2
82. Higher dose corticosteroids in patients admitted to hospital with COVID-19 who are hypoxic but not requiring ventilatory support (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet*. 2023;401(10387):1499-507. doi:10.1016/s0140-6736(23)00510-x
83. Wu H, Daouk S, Kebbe J, Chaudry F, Harper J, Brown B. Low-dose versus high-dose dexamethasone for hospitalized patients with COVID-19 pneumonia: A randomized clinical trial. *PLoS One*. 2022;17(10):e0275217. doi:10.1371/journal.pone.0275217
84. Huang CW, Yu AS, Song H, et al. Association Between Dexamethasone Treatment After Hospital Discharge for Patients With COVID-19 Infection and Rates of Hospital Readmission and Mortality. *JAMA Netw Open*. 2022;5(3):e221455. doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.1455
85. Viana MV, Pellegrini JAS, Perez AV, et al. Association between prolonged corticosteroids use in COVID-19 and increased mortality in hospitalized patients: a retrospective study with inverse probability of treatment weighting analysis. *Crit Care*. 2023;27(1):143. doi:10.1186/s13054-023-04434-5
86. Hermine O, Mariette X, Tharaux PL, Resche-Rigon M, Porcher R, Ravaud P. Effect of Tocilizumab vs Usual Care in Adults Hospitalized With COVID-19 and Moderate or Severe Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA internal medicine*. 2020. doi:10.1001/jamainternmed.2020.6820
87. Salama C, Han J, Yau L, et al. Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. *The New England journal of medicine*. 2021;384(1):20-30. doi:10.1056/NEJMoa2030340
88. Salvarani C, Dolci G, Massari M, et al. Effect of Tocilizumab vs Standard Care on Clinical Worsening in Patients Hospitalized With COVID-19 Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA internal medicine*. 2020. doi:10.1001/jamainternmed.2020.6615
89. Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, et al. Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19. *The New England journal of medicine*. 2020. doi:10.1056/NEJMoa2028836
90. Veiga VC, Prats J, Farias DLC, et al. Effect of tocilizumab on clinical outcomes at 15 days in patients with severe or critical coronavirus disease 2019: randomised controlled trial. *BMJ (Clinical research ed.)*. 2021;372:n84. doi:10.1136/bmj.n84
91. Rosas IO, Bräu N, Waters M, et al. Tocilizumab in Hospitalized Patients with Severe Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med*. 2021;384(16):1503-16. doi:10.1056/NEJMoa2028700

92. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet*. 2021;397(10285):1637-45. doi:10.1016/s0140-6736(21)00676-0
93. Soin AS, Kumar K, Choudhary NS, et al. Tocilizumab plus standard care versus standard care in patients in India with moderate to severe COVID-19-associated cytokine release syndrome (COVINTOC): an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2021;9(5):511-21. doi:10.1016/s2213-2600(21)00081-3
94. Hermine O, Mariette X, Tharaux PL, Resche-Rigon M, Porcher R, Ravaud P. Effect of Tocilizumab vs Usual Care in Adults Hospitalized With COVID-19 and Moderate or Severe Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2021;181(1):32-40. doi:10.1001/jamainternmed.2020.6820
95. Broman N, Feuth T, Vuorinen T, et al. Early administration of tocilizumab in hospitalized COVID-19 patients with elevated inflammatory markers; COVIDSTORM-a prospective, randomized, single-centre, open-label study. *Clin Microbiol Infect*. 2022;28(6):844-51. doi:10.1016/j.cmi.2022.02.027
96. Hermine O, Mariette X, Porcher R, et al. Tocilizumab plus dexamethasone versus dexamethasone in patients with moderate-to-severe COVID-19 pneumonia: A randomised clinical trial from the CORIMUNO-19 study group. *EClinicalMedicine*. 2022;46:101362. doi:10.1016/j.eclinm.2022.101362
97. Hermine O, Mariette X, Porcher R, Resche-Rigon M, Tharaux PL, Ravaud P. Effect of interleukin-6 receptor antagonists in critically ill adult patients with COVID-19 pneumonia: two randomised controlled trials of the CORIMUNO-19 Collaborative Group. *Eur Respir J*. 2022;60(2). doi:10.1183/13993003.02523-2021
98. Rosas IO, Bräu N, Waters M, et al. Tocilizumab in patients hospitalised with COVID-19 pneumonia: Efficacy, safety, viral clearance, and antibody response from a randomised controlled trial (COVACTA). *EClinicalMedicine*. 2022;47:101409. doi:10.1016/j.eclinm.2022.101409
99. Wang D, Fu B, Peng Z, et al. Tocilizumab in patients with moderate or severe COVID-19: a randomized, controlled, open-label, multicenter trial. *Front Med*. 2021;15(3):486-94. doi:10.1007/s11684-020-0824-3
100. Rutgers A, Westerweel PE, van der Holt B, et al. Timely administration of tocilizumab improves outcome of hospitalized COVID-19 patients. *PLoS One*. 2022;17(8):e0271807. doi:10.1371/journal.pone.0271807
101. Higgins AM, Berry LR, Lorenzi E, et al. Long-term (180-Day) Outcomes in Critically Ill Patients With COVID-19 in the REMAP-CAP Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2023;329(1):39-51. doi:10.1001/jama.2022.23257
102. Boulware DR, Lindsell CJ, Stewart TG, et al. Inhaled Fluticasone Furoate for Outpatient Treatment of Covid-19. *N Engl J Med*. 2023;389(12):1085-95. doi:10.1056/NEJMoa2209421
103. Clemency BM, Varughese R, Gonzalez-Rojas Y, Morse CG, Phipatanakul W, Koster DJ, Blaiss MS. Efficacy of Inhaled Ciclesonide for Outpatient Treatment of Adolescents and Adults With Symptomatic COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2022;182(1):42-9. doi:10.1001/jamainternmed.2021.6759
104. Duvignaud A, Lhomme E, Onaisi R, et al. Inhaled ciclesonide for outpatient treatment of COVID-19 in adults at risk of adverse outcomes: a randomised controlled trial (COVERAGE). *Clin Microbiol Infect*. 2022;28(7):1010-6. doi:10.1016/j.cmi.2022.02.031
105. Ezer N, Belga S, Daneman N, et al. Inhaled and intranasal ciclesonide for the treatment of covid-19 in adult outpatients: CONTAIN phase II randomised controlled trial. *Bmj*. 2021;375:e068060. doi:10.1136/bmj-2021-068060
106. Ramakrishnan S, Nicolau DV, Jr., Langford B, et al. Inhaled budesonide in the treatment of early COVID-19 (STOIC): a phase 2, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2021;9(7):763-72. doi:10.1016/s2213-2600(21)00160-0
107. Yu LM, Bafadhel M, Dorward J, et al. Inhaled budesonide for COVID-19 in people at high risk of complications in the community in the UK (PRINCIPLE): a randomised, controlled, open-label, adaptive platform trial. *Lancet*. 2021;398(10303):843-55. doi:10.1016/s0140-6736(21)01744-x

108. Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP), der Österreichischen Gesellschaft für Pneumologie (ÖGP), der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI), des Bundesverbandes der Pneumologen (BdP) und der Deutschen Lungenstiftung (DLS). Keine ausreichenden Hinweise auf eine Wirksamkeit von inhalativen Glukokortikoiden bei COVID-19. 19.04.2021. https://www.pneumologie.de/covid-19/empfehlungen/ambulante_versorgung.
109. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e.V. SARS-CoV-2/COVID-19-Informationen & Praxishilfen für niedergelassene Hausärztinnen und Hausärzte. DEGAM S1-Handlungsempfehlung. 03.10.2023. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/053-054.html>. letzter Zugriff 02.01.2024.
110. Butler CC, Hobbs FDR, Gbinigie OA, et al. Molnupiravir plus usual care versus usual care alone as early treatment for adults with COVID-19 at increased risk of adverse outcomes (PANORAMIC): an open-label, platform-adaptive randomised controlled trial. *Lancet*. 2023;401(10373):281-93. doi:10.1016/s0140-6736(22)02597-1
111. Gupta A, Gonzalez-Rojas Y, Juarez E, et al. Early Treatment for Covid-19 with SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody Sotrovimab. *The New England journal of medicine*. 2021;385(21):1941-50. doi:10.1056/NEJMoa2107934
112. Addetia A, Piccoli L, Case JB, et al. Neutralization, effector function and immune imprinting of Omicron variants. *Nature*. 2023;621(7979):592-601. doi:10.1038/s41586-023-06487-6
113. Tharaux P, Pialoux G, Pavot A, Mariette X, Hermine O, Resche-Rigon M. Effect of anakinra versus usual care in adults in hospital with COVID-19 and mild-to-moderate pneumonia (CORIMUNO-ANA-1): a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2021;9(3):295-304. doi:10.1016/s2213-2600(20)30556-7
114. Declercq J, Van Damme KFA, De Leeuw E, et al. Effect of anti-interleukin drugs in patients with COVID-19 and signs of cytokine release syndrome (COV-AID): a factorial, randomised, controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2021;9(12):1427-38. doi:10.1016/s2213-2600(21)00377-5
115. Kharazmi AB, Moradi O, Haghghi M, et al. A randomized controlled clinical trial on efficacy and safety of anakinra in patients with severe COVID-19. *Immun Inflamm Dis*. 2022;10(2):201-8. doi:10.1002/iid3.563
116. Kyriazopoulou E, Poulakou G, Milionis H, et al. Early treatment of COVID-19 with anakinra guided by soluble urokinase plasminogen receptor plasma levels: a double-blind, randomized controlled phase 3 trial. *Nat Med*. 2021;27(10):1752-60. doi:10.1038/s41591-021-01499-z
117. Fanlo P, Gracia-Tello BDC, Fonseca Aizpuru E, et al. Efficacy and Safety of Anakinra Plus Standard of Care for Patients With Severe COVID-19: A Randomized Phase 2/3 Clinical Trial. *JAMA network open*. 2023;6(4):e237243. doi:10.1001/jamanetworkopen.2023.7243
118. Elmekaty EZI, Maklad A, Abouelhassan R, et al. Evaluation of anakinra in the management of patients with COVID-19 infection: A randomized clinical trial. *Front Microbiol*. 2023;14:1098703. doi:10.3389/fmicb.2023.1098703
119. Audemard-Verger A, Le Gouge A, Pestre V, et al. Efficacy and safety of anakinra in adults presenting deteriorating respiratory symptoms from COVID-19: A randomized controlled trial. *PloS one*. 2022;17(8):e0269065. doi:10.1371/journal.pone.0269065
120. The REMAP-CAP Investigators. Effectiveness of Tocilizumab, Sarilumab, and Anakinra for critically ill patients with COVID-19 The REMAP-CAP COVID-19 Immune Modulation Therapy Domain Randomized Clinical Trial. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.06.18.21259133v2>.
121. Kyriazopoulou E, Poulakou G, Milionis H, et al. Early treatment of COVID-19 with anakinra guided by soluble urokinase plasminogen receptor plasma levels: a double-blind, randomized controlled phase 3 trial. *Nat Med*. 2021. doi:10.1038/s41591-021-01499-z
122. Lehr T, Meiser P, Selzer D, et al. Azelastine Nasal Spray for Prevention of SARS-CoV-2 Infections: A Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2025;185(11):1309-17. doi:10.1001/jamainternmed.2025.4283
123. Schulman S, Sholzberg M, Spyropoulos AC, et al. ISTH guidelines for antithrombotic treatment in COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2022;20(10):2214-25. doi:10.1111/jth.15808

124. Schulman S, Kearon C. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost.* 2005;3(4):692-4. doi:10.1111/j.1538-7836.2005.01204.x
125. Kaatz S, Ahmad D, Spyropoulos AC, Schulman S. Definition of clinically relevant non-major bleeding in studies of anticoagulants in atrial fibrillation and venous thromboembolic disease in non-surgical patients: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2015;13(11):2119-26. doi:10.1111/jth.13140
126. Connors JM, Brooks MM, Sciruba FC, et al. Effect of Antithrombotic Therapy on Clinical Outcomes in Outpatients With Clinically Stable Symptomatic COVID-19: The ACTIV-4B Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2021;326(17):1703-12. doi:10.1001/jama.2021.17272
127. Cools F, Virdone S, Sawhney J, et al. Thromboprophylactic low-molecular-weight heparin versus standard of care in unvaccinated, at-risk outpatients with COVID-19 (ETHIC): an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3b trial. *Lancet Haematol.* 2022;9(8):e594-e604. doi:10.1016/s2352-3026(22)00173-9
128. Barco S, Voci D, Held U, et al. Enoxaparin for primary thromboprophylaxis in symptomatic outpatients with COVID-19 (OVID): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Haematol.* 2022;9(8):e585-e93. doi:10.1016/s2352-3026(22)00175-2
129. Piazza G, Spyropoulos AC, Hsia J, et al. Rivaroxaban for Prevention of Thrombotic Events, Hospitalization, and Death in Outpatients With COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *Circulation.* 2023;147(25):1891-901. doi:10.1161/circulationaha.123.063901
130. Ananworanich J, Mogg R, Dunne MW, et al. Randomized Study of Rivaroxaban vs Placebo on Disease Progression and Symptoms Resolution in High-Risk Adults With Mild Coronavirus Disease 2019. *Clin Infect Dis.* 2022;75(1):e473-e81. doi:10.1093/cid/ciab813
131. Avezum Á, Oliveira Junior HA, Neves P, et al. Rivaroxaban to prevent major clinical outcomes in non-hospitalised patients with COVID-19: the CARE - COALITION VIII randomised clinical trial. *EClinicalMedicine.* 2023;60:102004. doi:10.1016/j.eclinm.2023.102004
132. Voci D, Götschi A, Held U, et al. Enoxaparin for outpatients with COVID-19: 90-day results from the randomised, open-label, parallel-group, multinational, phase III OVID trial. *Thromb Res.* 2023;221:157-63. doi:10.1016/j.thromres.2022.10.021
133. Prophylaxe der venösen Thromboembolie (VTE). *Vasa.* 2016;45 Suppl 92:1-88. doi:10.1024/0301-1526/a000580
134. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost.* 2020;18(5):1094-9. doi:10.1111/jth.14817
135. Patell R, Chiasakul T, Bauer E, Zwicker JI. Pharmacologic Thromboprophylaxis and Thrombosis in Hospitalized Patients with COVID-19: A Pooled Analysis. *Thromb Haemost.* 2021;121(1):76-85. doi:10.1055/s-0040-1721664
136. Morici N, Podda G, Birocchi S, et al. Enoxaparin for thromboprophylaxis in hospitalized COVID-19 patients: The X-COVID-19 Randomized Trial. *Eur J Clin Invest.* 2022;52(5):e13735. doi:10.1111/eci.13735
137. Spyropoulos AC, Goldin M, Giannis D, et al. Efficacy and Safety of Therapeutic-Dose Heparin vs Standard Prophylactic or Intermediate-Dose Heparins for Thromboprophylaxis in High-risk Hospitalized Patients With COVID-19: The HEP-COVID Randomized Clinical Trial. *JAMA Internal Medicine.* 2021;181(12):1612-20. doi:10.1001/jamainternmed.2021.6203
138. Lawler PR, Goligher EC, Berger JS, et al. Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Noncritically Ill Patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine.* 2021;385(9):790-802. doi:10.1056/NEJMoa2105911
139. Sholzberg M, Tang GH, Rahhal H, et al. Effectiveness of therapeutic heparin versus prophylactic heparin on death, mechanical ventilation, or intensive care unit admission in moderately ill patients with covid-19 admitted to hospital: RAPID randomised clinical trial. *BMJ.* 2021;375:n2400. doi:10.1136/bmj.n2400
140. Marcos-Jubilar M, Carmona-Torre F, Vidal R, et al. Therapeutic versus Prophylactic Bemiparin in Hospitalized Patients with Nonsevere COVID-19 Pneumonia (BEMICOP

- Study): An Open-Label, Multicenter, Randomized, Controlled Trial. *Thromb Haemost.* 2022;122(2):295-9. doi:10.1055/a-1667-7534
141. Muñoz-Rivas N, Aibar J, Gabara-Xancó C, et al. Efficacy and Safety of Tinzaparin in Prophylactic, Intermediate and Therapeutic Doses in Non-Critically Ill Patients Hospitalized with COVID-19: The PROTHROMCOVID Randomized Controlled Trial. *J Clin Med.* 2022;11(19). doi:10.3390/jcm11195632
142. Stone GW, Farkouh ME, Lala A, et al. Randomized Trial of Anticoagulation Strategies for Noncritically Ill Patients Hospitalized With COVID-19. *J Am Coll Cardiol.* 2023;81(18):1747-62. doi:10.1016/j.jacc.2023.02.041
143. Blondon M, Cereghetti S, Pugin J, et al. Therapeutic anticoagulation to prevent thrombosis, coagulopathy, and mortality in severe COVID-19: The Swiss COVID-HEP randomized clinical trial. *Res Pract Thromb Haemost.* 2022;6(4):e12712. doi:10.1002/rth2.12712
144. Rauch-Kröhnert U, Puccini M, Placzek M, et al. Initial therapeutic anticoagulation with rivaroxaban compared to prophylactic therapy with heparins in moderate to severe COVID-19: results of the COVID-PREVENT randomized controlled trial. *Clin Res Cardiol.* 2023;112(11):1620-38. doi:10.1007/s00392-023-02240-1
145. Mohamed AS, Ahmad HM, Abdul-Raheem ASA, Kamel FMM, Khames A, Mady AF. Thromboprophylaxis and clinical outcomes in moderate COVID-19 patients: A comparative study. *Res Social Adm Pharm.* 2022;18(12):4048-55. doi:10.1016/j.sapharm.2022.07.004
146. Perepu US, Chambers I, Wahab A, et al. Standard prophylactic versus intermediate dose enoxaparin in adults with severe COVID-19: A multi-center, open-label, randomized controlled trial. *J Thromb Haemost.* 2021;19(9):2225-34. doi:10.1111/jth.15450
147. Lopes RD, de Barros ESPGM, Furtado RHM, et al. Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for patients admitted to hospital with COVID-19 and elevated D-dimer concentration (ACTION): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial. *Lancet.* 2021;397(10291):2253-63. doi:10.1016/s0140-6736(21)01203-4
148. Labbé V, Contou D, Heming N, et al. Effects of Standard-Dose Prophylactic, High-Dose Prophylactic, and Therapeutic Anticoagulation in Patients With Hypoxemic COVID-19 Pneumonia: The ANTICOVID Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 2023;183(6):520-31. doi:10.1001/jamainternmed.2023.0456
149. Sadeghipour P, Talasaz AH, Rashidi F, et al. Effect of Intermediate-Dose vs Standard-Dose Prophylactic Anticoagulation on Thrombotic Events, Extracorporeal Membrane Oxygenation Treatment, or Mortality Among Patients With COVID-19 Admitted to the Intensive Care Unit: The INSPIRATION Randomized Clinical Trial. *Jama.* 2021;325(16):1620-30. doi:10.1001/jama.2021.4152
150. Bikdeli B, Talasaz AH, Rashidi F, et al. Intermediate-Dose versus Standard-Dose Prophylactic Anticoagulation in Patients with COVID-19 Admitted to the Intensive Care Unit: 90-Day Results from the INSPIRATION Randomized Trial. *Thromb Haemost.* 2022;122(1):131-41. doi:10.1055/a-1485-2372
151. Goligher EC, Bradbury CA, McVerry BJ, et al. Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Critically Ill Patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine.* 2021;385(9):777-89. doi:10.1056/NEJMoa2103417
152. Oliynyk O, Barg W, Slifirczyk A, Oliynyk Y, Dubrov S, Gurianov V, Rorat M. Comparison of the Effect of Unfractionated Heparin and Enoxaparin Sodium at Different Doses on the Course of COVID-19-Associated Coagulopathy. *Life (Basel).* 2021;11(10). doi:10.3390/life11101032
153. Lemos ACB, do Espírito Santo DA, Salvetti MC, Gilio RN, Agra LB, Pazin-Filho A, Miranda CH. Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for severe COVID-19: A randomized phase II clinical trial (HESACOVID). *Thromb Res.* 2020;196:359-66. doi:10.1016/j.thromres.2020.09.026
154. Bohula EA, Berg DD, Lopes MS, et al. Anticoagulation and Antiplatelet Therapy for Prevention of Venous and Arterial Thrombotic Events in Critically Ill Patients With COVID-19: COVID-PACT. *Circulation.* 2022;146(18):1344-56. doi:10.1161/circulationaha.122.061533

155. Langer F, Kluge S, Klamroth R, Oldenburg J. Coagulopathy in COVID-19 and Its Implication for Safe and Efficacious Thromboprophylaxis. *Hamostaseologie*. 2020;40(3):264-9. doi:10.1055/a-1178-3551
156. Linnemann B, Bauersachs R, Grebe M, Klamroth R, Müller O, Schellong S, Lichtenberg M. Venous thromboembolism in patients with COVID-19 (SARS-CoV-2 infection) - a position paper of the German Society of Angiology (DGA). *Vasa*. 2020;49(4):259-63. doi:10.1024/0301-1526/a000885
157. Barber BE, White H, Poole AP, Davis JS, McGloughlin SA, Turner T. Australian National Clinical Evidence Taskforce COVID-19 drug treatment guidelines: challenges of producing a living guideline. *Med J Aust*. 2023;219(5):197-9. doi:10.5694/mja2.52044
158. Madhi SA, Ihekweazu C, Rees H, Pollard AJ. Decoupling of omicron variant infections and severe COVID-19. *Lancet*. 2022;399(10329):1047-8. doi:10.1016/s0140-6736(22)00109-x
159. Raskob GE, Spyropoulos AC, Spiro TE, et al. Benefit-Risk of Rivaroxaban for Extended Thromboprophylaxis After Hospitalization for Medical Illness: Pooled Analysis From MAGELLAN and MARINER. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(22):e021579. doi:10.1161/jaha.121.021579
160. Ramacciotti E, Barile Agati L, Calderaro D, et al. Rivaroxaban versus no anticoagulation for post-discharge thromboprophylaxis after hospitalisation for COVID-19 (MICHELLE): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2022;399(10319):50-9. doi:10.1016/s0140-6736(21)02392-8
161. Giannis D, Allen SL, Tsang J, et al. Postdischarge thromboembolic outcomes and mortality of hospitalized patients with COVID-19: the CORE-19 registry. *Blood*. 2021;137(20):2838-47. doi:10.1182/blood.2020010529
162. Spyropoulos AC, Ageno W, Albers GW, et al. Rivaroxaban for Thromboprophylaxis after Hospitalization for Medical Illness. *N Engl J Med*. 2018;379(12):1118-27. doi:10.1056/NEJMoa1805090
163. Wang TY, Wahed AS, Morris A, et al. Effect of Thromboprophylaxis on Clinical Outcomes After COVID-19 Hospitalization. *Ann Intern Med*. 2023;176(4):515-23. doi:10.7326/m22-3350
164. Robert Koch Institut. Hinweise zur Testung von Patientinnen und Patienten auf SARS-CoV-2. Stand: 20.12.2023. https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Vorl_Testung_nCoV.html?nn=2386228.
165. Lehfeld AS, Buda S, Haas W, Hauer B, Schulze-Wundling K, Buchholz U. The Changing Symptom Profile of COVID-19 During the Pandemic-Results From the German Mandatory Notification System. *Dtsch Arztebl Int*. 2023;120(24):420-1. doi:10.3238/arztebl.m2023.0018
166. Robert Koch Institut. SARS-CoV-2: Virologische Basisdaten sowie Virusvarianten im Zeitraum von 2020 - 2022. Stand: 9/2023. https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Virologische_Basisdaten.html?nn=2386228.
167. Cardoso CC, Rossi Á D, Galliez RM, Faffe DS, Tanuri A, Castiñeiras T. Olfactory Dysfunction in Patients With Mild COVID-19 During Gamma, Delta, and Omicron Waves in Rio de Janeiro, Brazil. *Jama*. 2022;328(6):582-3. doi:10.1001/jama.2022.11006
168. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *Jama*. 2020. doi:10.1001/jama.2020.2648
169. Chung M, Bernheim A, Mei X, et al. CT Imaging Features of 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV). *Radiology*. 2020:200230. doi:10.1148/radiol.2020200230
170. Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, Busana M, Romitti F, Brazzi L, Camporota L. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? *Intensive care medicine*. 2020:1-4. doi:10.1007/s00134-020-06033-2
171. Gattinoni L, Coppola S, Cressoni M, Busana M, Rossi S, Chiumello D. COVID-19 Does Not Lead to a "Typical" Acute Respiratory Distress Syndrome. *American journal of*

- respiratory and critical care medicine. 2020;201(10):1299-300. doi:10.1164/rccm.202003-0817LE
172. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *Jama*. 2020;323(16):1574-81. doi:10.1001/jama.2020.5394
173. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *Jama*. 2020. doi:10.1001/jama.2020.6775
174. Edler C, Schröder AS, Aepfelbacher M, et al. Dying with SARS-CoV-2 infection-an autopsy study of the first consecutive 80 cases in Hamburg, Germany. *International journal of legal medicine*. 2020;134(4):1275-84. doi:10.1007/s00414-020-02317-w
175. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *The New England journal of medicine*. 2020. doi:10.1056/NEJMoa2015432
176. Chan L, Chaudhary K, Saha A, et al. AKI in Hospitalized Patients with COVID-19. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2021;32(1):151-60. doi:10.1681/asn.2020050615
177. Gross O, Moerer O, Weber M, Huber TB, Scheithauer S. COVID-19-associated nephritis: early warning for disease severity and complications? *Lancet (London, England)*. 2020;395(10236):e87-e8. doi:10.1016/s0140-6736(20)31041-2
178. Cheng Y, Luo R, Wang K, et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney international*. 2020;97(5):829-38. doi:10.1016/j.kint.2020.03.005
179. Silver SA, Beaubien-Souligny W, Shah PS, et al. The Prevalence of Acute Kidney Injury in Patients Hospitalized With COVID-19 Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *Kidney Med*. 2021;3(1):83-98.e1. doi:10.1016/j.xkme.2020.11.008
180. Karagiannidis C, Mostert C, Hentschker C, et al. Case characteristics, resource use, and outcomes of 10 021 patients with COVID-19 admitted to 920 German hospitals: an observational study. *The Lancet. Respiratory medicine*. 2020;8(9):853-62. doi:10.1016/s2213-2600(20)30316-7
181. Braun F, Lütgehetmann M, Pfefferle S, et al. SARS-CoV-2 renal tropism associates with acute kidney injury. *Lancet (London, England)*. 2020;396(10251):597-8. doi:10.1016/s0140-6736(20)31759-1
182. Werion A, Belkhir L, Perrot M, et al. SARS-CoV-2 Causes a Specific Dysfunction of the Kidney Proximal Tubule. *Kidney international*. 2020. doi:10.1016/j.kint.2020.07.019
183. Gross O, Moerer O, Rauen T, et al. Validation of a Prospective Urinalysis-Based Prediction Model for ICU Resources and Outcome of COVID-19 Disease: A Multicenter Cohort Study. *J Clin Med*. 2021;10(14). doi:10.3390/jcm10143049
184. Wendt R, Thijs L, Kalbitz S, et al. A urinary peptidomic profile predicts outcome in SARS-CoV-2-infected patients. *EClinicalMedicine*. 2021;36:100883. doi:10.1016/j.eclinm.2021.100883
185. Nadim MK, Forni LG, Mehta RL, et al. COVID-19-associated acute kidney injury: consensus report of the 25th Acute Disease Quality Initiative (ADQI) Workgroup. *Nature reviews. Nephrology*. 2020;16(12):747-64. doi:10.1038/s41581-020-00356-5
186. Zarbock A, Küllmar M, Kindgen-Milles D, et al. Effect of Regional Citrate Anticoagulation vs Systemic Heparin Anticoagulation During Continuous Kidney Replacement Therapy on Dialysis Filter Life Span and Mortality Among Critically Ill Patients With Acute Kidney Injury: A Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2020;324(16):1629-39. doi:10.1001/jama.2020.18618
187. The European Society for Cardiology. ESC Guidance for the Diagnosis and Management of CV Disease during the COVID-19 Pandemic. Last update: 10 June 2020. <https://www.escardio.org/Education/COVID-19-and-Cardiology/ESC-COVID-19-Guidance>
188. Li X, Pan X, Li Y, et al. Cardiac injury associated with severe disease or ICU admission and death in hospitalized patients with COVID-19: a meta-analysis and systematic review. *Critical care (London, England)*. 2020;24(1):468. doi:10.1186/s13054-020-03183-z

189. Babapoor-Farrokhran S, Gill D, Walker J, Rasekhi RT, Bozorgnia B, Amanullah A. Myocardial injury and COVID-19: Possible mechanisms. *Life sciences*. 2020;253:117723. doi:10.1016/j.lfs.2020.117723
190. Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, et al. Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered From Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA cardiology*. 2020. doi:10.1001/jamacardio.2020.3557
191. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature*. 2020;584(7821):430-6. doi:10.1038/s41586-020-2521-4
192. Singh S, Khan A. Clinical Characteristics and Outcomes of Coronavirus Disease 2019 Among Patients With Preexisting Liver Disease in the United States: A Multicenter Research Network Study. *Gastroenterology*. 2020;159(2):768-71.e3. doi:10.1053/j.gastro.2020.04.064
193. Wang Y, Hu M, Yang H. Cirrhosis is an independent predictor for COVID-19 mortality: A meta-analysis of confounding cofactors-controlled data. *J Hepatol*. 2023;78(1):e28-e31. doi:10.1016/j.jhep.2022.09.015
194. Marjot T, Eberhardt CS, Boettler T, et al. Impact of COVID-19 on the liver and on the care of patients with chronic liver disease, hepatobiliary cancer, and liver transplantation: An updated EASL position paper. *J Hepatol*. 2022;77(4):1161-97. doi:10.1016/j.jhep.2022.07.008
195. Liotta EM, Batra A, Clark JR, Shlobin NA, Hoffman SC, Orban ZS, Korolnik IJ. Frequent neurologic manifestations and encephalopathy-associated morbidity in Covid-19 patients. *Annals of clinical and translational neurology*. 2020. doi:10.1002/acn3.51210
196. Frontera JA, Sabadia S, Lalchan R, et al. A Prospective Study of Neurologic Disorders in Hospitalized COVID-19 Patients in New York City. *Neurology*. 2020. doi:10.1212/wnl.00000000000010979
197. Singh B, Lant S, Cividini S, et al. Prognostic indicators and outcomes of hospitalised COVID-19 patients with neurological disease: An individual patient data meta-analysis. *PLoS One*. 2022;17(6):e0263595. doi:10.1371/journal.pone.0263595
198. Zaaqoq AM, Griffie MJ, Kelly TL, et al. Cerebrovascular Complications of COVID-19 on Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Crit Care Med*. 2023;51(8):1043-53. doi:10.1097/ccm.0000000000005861
199. Desai SV, Law TJ, Needham DM. Long-term complications of critical care. *Critical care medicine*. 2011;39(2):371-9. doi:10.1097/CCM.0b013e3181fd66e5
200. Needham DM, Davidson J, Cohen H, et al. Improving long-term outcomes after discharge from intensive care unit: report from a stakeholders' conference. *Critical care medicine*. 2012;40(2):502-9. doi:10.1097/CCM.0b013e318232da75
201. Filosto M, Cotti Piccinelli S, Gazzina S, et al. Guillain-Barré syndrome and COVID-19: A 1-year observational multicenter study. *Eur J Neurol*. 2022;29(11):3358-67. doi:10.1111/ene.15497
202. Deutsche Gesellschaft für Neurologie. S2k Leitlinie Neurologische Manifestationen bei COVID-19. 02.08.2022. www.awmf.de.
203. Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel medicine and infectious disease*. 2020;34:101623. doi:10.1016/j.tmaid.2020.101623
204. Moutchia J, Pokharel P, Kerri A, McGaw K, Uchai S, Nji M, Goodman M. Clinical laboratory parameters associated with severe or critical novel coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *PloS one*. 2020;15(10):e0239802. doi:10.1371/journal.pone.0239802
205. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *The New England journal of medicine*. 2020. doi:10.1056/NEJMoa2002032
206. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *Jama*. 2020;324(8):782-93. doi:10.1001/jama.2020.12839
207. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA internal medicine*. 2020;180(7):934-43. doi:10.1001/jamainternmed.2020.0994

208. Cheng L, Li H, Li L, Liu C, Yan S, Chen H, Li Y. Ferritin in the coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *Journal of clinical laboratory analysis*. 2020;34(10):e23618. doi:10.1002/jcla.23618
209. Arturi F, Melegari G, Giansante A, Giuliani E, Bertellini E, Barbieri A. COVID-19 Biomarkers for Critically Ill Patients: A Compendium for the Physician. *Neurol Int*. 2023;15(3):881-95. doi:10.3390/neurolint15030056
210. Antoch G, Urbach H, Mentzel HJ, Reimer P, Weber W, Wujciak D. SARS-CoV-2/COVID-19: Empfehlungen für die Radiologische Versorgung - Eine Stellungnahme der Deutschen Röntgengesellschaft (DRG) und weiterer Fachgesellschaften. *RoFo : Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen und der Nuklearmedizin*. 2020;192(5):418-21. doi:10.1055/a-1149-3625
211. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet (London, England)*. 2020. doi:10.1016/s0140-6736(20)30183-5
212. Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin. S3 Leitlinie: Sauerstoff in der Akuttherapie beim Erwachsenen. 01.06.2021. <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/020-021>.
213. Ehrmann S, Li J, Ibarra-Estrada M, et al. Awake prone positioning for COVID-19 acute hypoxaemic respiratory failure: a randomised, controlled, multinational, open-label meta-trial. *Lancet Respir Med*. 2021. doi:10.1016/s2213-2600(21)00356-8
214. Rosén J, von Oelreich E, Fors D, et al. Awake prone positioning in patients with hypoxemic respiratory failure due to COVID-19: the PROFLO multicenter randomized clinical trial. *Crit Care*. 2021;25(1):209. doi:10.1186/s13054-021-03602-9
215. Jayakumar D, Ramachandran Dnb P, Rabindrarajan Dnb E, Vijayaraghavan Md BKT, Ramakrishnan Ab N, Venkataraman Ab R. Standard Care Versus Awake Prone Position in Adult Nonintubated Patients With Acute Hypoxemic Respiratory Failure Secondary to COVID-19 Infection-A Multicenter Feasibility Randomized Controlled Trial. *J Intensive Care Med*. 2021;36(8):918-24. doi:10.1177/08850666211014480
216. Javed H, Qayyum F, Aslam Khan MN, et al. Effect Of Eight Hours Per Day Of Intermittent Self Prone Positioning For Seven Days On The Severity Of Covid-19 Pneumonia/ Acute Respiratory Distress Syndrome. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2023;35(1):68-75. doi:10.55519/jamc-01-11069
217. Alhazzani W, Parhar KKS, Weatherald J, et al. Effect of Awake Prone Positioning on Endotracheal Intubation in Patients With COVID-19 and Acute Respiratory Failure: A Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2022;327(21):2104-13. doi:10.1001/jama.2022.7993
218. Nasrallah BZN, Mahmoud MS, ElGendy HMA, Youssri Mahmoud NM, ElGendy MAEA. Patients self-proning with high-flow nasal cannula improves oxygenation in mild ARDS patients: a randomized clinical trial. *Anaesthesia, Pain and Intensive Care*. 2023;27(3):351-5. doi: 10.35975/apic.v27i3.2079.
219. Harris TRE, Bhutta ZA, Qureshi I, et al. A randomised clinical trial of awake prone positioning in COVID-19 suspects with acute hypoxemic respiratory failure. *Contemp Clin Trials Commun*. 2024;39:101295. doi:10.1016/j.conctc.2024.101295
220. Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin. S3-Leitlinie Invasive Beatmung und Einsatz extrakorporaler Verfahren bei akuter respiratorischer Insuffizienz. 01.08.2025. <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/001-0212025>.
221. Grasselli G, Calfee CS, Camporota L, et al. ESICM guidelines on acute respiratory distress syndrome: definition, phenotyping and respiratory support strategies. *Intensive Care Med*. 2023;49(7):727-59. doi:10.1007/s00134-023-07050-7
222. Crimi C, Noto A, Madotto F, et al. High-flow nasal oxygen versus conventional oxygen therapy in patients with COVID-19 pneumonia and mild hypoxaemia: a randomised controlled trial. *Thorax*. 2023;78(4):354-61. doi:10.1136/thoraxjnl-2022-218806
223. Ospina-Tascón GA, Calderón-Tapia LE, García AF, et al. Effect of High-Flow Oxygen Therapy vs Conventional Oxygen Therapy on Invasive Mechanical Ventilation and Clinical Recovery in Patients With Severe COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2021;326(21):2161-71. doi:10.1001/jama.2021.20714

224. Arabi YM, Aldekhyl S, Al Qahtani S, et al. Effect of Helmet Noninvasive Ventilation vs Usual Respiratory Support on Mortality Among Patients With Acute Hypoxemic Respiratory Failure Due to COVID-19: The HELMET-COVID Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2022;328(11):1063-72. doi:10.1001/jama.2022.15599
225. Grieco DL, Menga LS, Cesarano M, et al. Effect of Helmet Noninvasive Ventilation vs High-Flow Nasal Oxygen on Days Free of Respiratory Support in Patients With COVID-19 and Moderate to Severe Hypoxemic Respiratory Failure: The HENIVOT Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2021;325(17):1731-43. doi:10.1001/jama.2021.4682
226. Frat JP, Quenot JP, Badie J, et al. Effect of High-Flow Nasal Cannula Oxygen vs Standard Oxygen Therapy on Mortality in Patients With Respiratory Failure Due to COVID-19: The SOHO-COVID Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2022;328(12):1212-22. doi:10.1001/jama.2022.15613
227. Perkins GD, Ji C, Connolly BA, et al. Effect of Noninvasive Respiratory Strategies on Intubation or Mortality Among Patients With Acute Hypoxemic Respiratory Failure and COVID-19: The RECOVERY-RS Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2022;327(6):546-58. doi:10.1001/jama.2022.0028
228. Wang JC, Peng Y, Dai B, Hou HJ, Zhao HW, Wang W, Tan W. Comparison between high-flow nasal cannula and conventional oxygen therapy in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Respir Dis*. 2024;18:17534666231225323. doi:10.1177/17534666231225323
229. Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin. S2k-Leitlinie Nichtinvasive Beatmung als Therapie der akuten respiratorischen Insuffizienz. 12.04.2023. <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/020-004>
230. Nair PR, Haritha D, Behera S, et al. Comparison of High-Flow Nasal Cannula and Noninvasive Ventilation in Acute Hypoxemic Respiratory Failure Due to Severe COVID-19 Pneumonia. *Respir Care*. 2021;66(12):1824-30. doi:10.4187/respcare.09130
231. Bellani G, Laffey JG, Pham T, et al. Noninvasive Ventilation of Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. Insights from the LUNG SAFE Study. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2017;195(1):67-77. doi:10.1164/rccm.201606-1306OC
232. Santus P, Radovanovic D, Sadari L, et al. Severity of respiratory failure at admission and in-hospital mortality in patients with COVID-19: a prospective observational multicentre study. *BMJ open*. 2020;10(10):e043651. doi:10.1136/bmjopen-2020-043651
233. Fan E, Beitler JR, Brochard L, Calfee CS, Ferguson ND, Slutsky AS, Brodie D. COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome: is a different approach to management warranted? *The Lancet. Respiratory medicine*. 2020;8(8):816-21. doi:10.1016/s2213-2600(20)30304-0
234. Chew SY, Lee YS, Ghimiray D, Tan CK, Chua GS. Characteristics and Outcomes of COVID-19 Patients with Respiratory Failure Admitted to a "Pandemic Ready" Intensive Care Unit - Lessons from Singapore. *Annals of the Academy of Medicine, Singapore*. 2020;49(7):434-48.
235. Vianello A, Arcaro G, Molena B, et al. High-flow nasal cannula oxygen therapy to treat patients with hypoxemic acute respiratory failure consequent to SARS-CoV-2 infection. *Thorax*. 2020;75(11):998-1000. doi:10.1136/thoraxjnl-2020-214993
236. Pfeifer M, Ewig S, Voshaar T, et al. Positionspapier zur praktischen Umsetzung der apparativen Differenzialtherapie der akuten respiratorischen Insuffizienz bei COVID-19. Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP). *Pneumologie (Stuttgart, Germany)*. 2020. doi:10.1055/a-1157-9976
237. Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI). S1 Leitlinie Atemwegsmanagement 2023. 21.08.2023. www.awmf.de.
238. Foley LJ, Urdaneta F, Berkow L, et al. Difficult Airway Management in Adult Coronavirus Disease 2019 Patients: Statement by the Society of Airway Management. *Anesthesia and analgesia*. 2021;133(4):876-90. doi:10.1213/ane.0000000000005554

239. Chiumello D, Busana M, Coppola S, et al. Physiological and quantitative CT-scan characterization of COVID-19 and typical ARDS: a matched cohort study. *Intensive care medicine*. 2020;1-10. doi:10.1007/s00134-020-06281-2
240. Reddy MP, Subramaniam A, Chua C, et al. Respiratory system mechanics, gas exchange, and outcomes in mechanically ventilated patients with COVID-19-related acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med*. 2022;10(12):1178-88. doi:10.1016/s2213-2600(22)00393-9
241. Supady A, Combes A, Barbaro RP, et al. Respiratory indications for ECMO: focus on COVID-19. *Intensive Care Med*. 2022;48(10):1326-37. doi:10.1007/s00134-022-06815-w
242. Sedierung von Patienten mit COVID-19 in der Intensivmedizin. Addendum zur S3-Leitlinie Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin. AWMF-Registernummer: 001/012. www.awmf.de. 03/2021.
243. McGrath BA, Brenner MJ, Warrillow SJ, et al. Tracheostomy in the COVID-19 era: global and multidisciplinary guidance. *The Lancet. Respiratory medicine*. 2020. doi:10.1016/s2213-2600(20)30230-7
244. Schönhofer B, Geiseler J, Dellweg D, et al. [Prolonged Weaning - S2k-Guideline Published by the German Respiratory Society]. *Pneumologie (Stuttgart, Germany)*. 2019;73(12):723-814. doi:10.1055/a-1010-8764
245. Griffiths RD, Hall JB. Intensive care unit-acquired weakness. *Critical care medicine*. 2010;38(3):779-87. doi:10.1097/CCM.0b013e3181cc4b53
246. Szafran A, Dahms K, Ansems K, Skoetz N, Monsef I, Breuer T, Benstoem C. Early versus late tracheostomy in critically ill COVID-19 patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023;11(11):Cd015532. doi:10.1002/14651858.Cd015532
247. Villemure-Poliquin N, Lessard Bonaventure P, Costerousse O, et al. Impact of Early Tracheostomy Versus Late or No Tracheostomy in Nonneurologically Injured Adult Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Med*. 2023;51(2):310-8. doi:10.1097/ccm.0000000000005699
248. Brass P, Hellmich M, Ladra A, Ladra J, Wrzosek A. Percutaneous techniques versus surgical techniques for tracheostomy. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2016;7(7):Cd008045. doi:10.1002/14651858.CD008045.pub2
249. Westhoff M, Geiseler J, Schönhofer B, Pfeifer M, Dellweg D, Bachmann M, Randerath W. [Weaning in a Pandemic Situation - A Position Paper]. *Pneumologie*. 2021;75(2):113-21. doi:10.1055/a-1337-9848
250. Huang C, Huang L, Wang Y, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet (London, England)*. 2021;397(10270):220-32. doi:10.1016/s0140-6736(20)32656-8
251. Carfi A, Bernabei R, Landi F. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *Jama*. 2020;324(6):603-5. doi:10.1001/jama.2020.12603
252. Hickie I, Davenport T, Wakefield D, et al. Post-infective and chronic fatigue syndromes precipitated by viral and non-viral pathogens: prospective cohort study. *BMJ (Clinical research ed.)*. 2006;333(7568):575. doi:10.1136/bmj.38933.585764.AE
253. Bahmer T, Borzikowsky C, Lieb W, et al. Severity, predictors and clinical correlates of Post-COVID syndrome (PCS) in Germany: A prospective, multi-centre, population-based cohort study. *EClinicalMedicine*. 2022;51:101549. doi:10.1016/j.eclinm.2022.101549
254. Vasarmidi E, Tsitoura E, Spandidos DA, Tzanakis N, Antoniou KM. Pulmonary fibrosis in the aftermath of the COVID-19 era (Review). *Experimental and therapeutic medicine*. 2020;20(3):2557-60. doi:10.3892/etm.2020.8980
255. Rajpal S, Tong MS, Borchers J, Zareba KM, Obarski TP, Simonetti OP, Daniels CJ. Cardiovascular Magnetic Resonance Findings in Competitive Athletes Recovering From COVID-19 Infection. *JAMA cardiology*. 2020. doi:10.1001/jamacardio.2020.4916
256. Gluckman TJ, Bhave NM, Allen LA, et al. 2022 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Cardiovascular Sequelae of COVID-19 in Adults: Myocarditis and Other Myocardial Involvement, Post-Acute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection, and Return to Play: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79(17):1717-56. doi:10.1016/j.jacc.2022.02.003

257. Gloeckl R, Leitl D, Jarosch I, et al. Benefits of pulmonary rehabilitation in COVID-19 – a prospective observational cohort study. *ERJ Open Res.* 2021;00108-2021. doi:10.1183/23120541.00108-2021
258. Glöckl R, Buhr-Schinner H, Koczulla AR, et al. [Recommendations from the German Respiratory Society for Pulmonary Rehabilitation in Patients with COVID-19]. *Pneumologie.* 2020;74(8):496-504. doi:10.1055/a-1193-9315
259. Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin. S1-Leitlinie Long/Post-COVID. 05.03.2023. www.awmf.de.
260. Deutsche Gesellschaft für Neurorehabilitation. S2k-LL COVID-19 und (Früh-)Rehabilitation. 01.12.2023. www.awmf.de.
261. Stellungnahme der DGPI, API, DGKJ, DGPK, GPOH, GKJR, GPP und STAKOB zur Klinik, Diagnostik und Therapie von Kindern mit COVID-19 – Update Februar 2022. <https://dgpj.de/klinik-diagnostik-therapie-kinder-mit-covid-feb-2022/>.
262. Janssens U, Burchardi N, Duttge G, Erchinger R, Gretenkort P, Mohr M, al e. Therapiezieländerung und Therapiebegrenzung in der Intensivmedizin. *DIVI.* 2012;3:103-7.
263. Nehls W, Delis S, Haberland B, et al. [Management of Patients with COVID-19 - Recommendations from a Palliative Care Perspective]. *Pneumologie (Stuttgart, Germany).* 2020;74(10):652-9. doi:10.1055/a-1156-2759
264. Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin. S3 Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung. Langversion 2.2 – September 2020. AWMF-Registernummer: 128/001OL. <https://www.awmf.org>.
265. Münch U, Müller H, Deffner T, von Schmude A, Kern M, Kiepke-Ziemes S, Radbruch L. [Recommendations for the support of suffering, severely ill, dying or grieving persons in the corona pandemic from a palliative care perspective : Recommendations of the German Society for Palliative Medicine (DGP), the German Interdisciplinary Association for Intensive and Emergency Medicine (DIVI), the Federal Association for Grief Counseling (BVT), the Working Group for Psycho-oncology in the German Cancer Society, the German Association for Social Work in the Healthcare System (DVSG) and the German Association for Systemic Therapy, Counseling and Family Therapy (DGSF)]. *Schmerz.* 2020;34(4):303-13. doi:10.1007/s00482-020-00483-9
266. Alderman B, Webber K, Davies A. An audit of end-of-life symptom control in patients with corona virus disease 2019 (COVID-19) dying in a hospital in the United Kingdom. *Palliat Med.* 2020;34(9):1249-55. doi:10.1177/0269216320947312
267. Lovell N, Maddocks M, Etkind SN, et al. Characteristics, Symptom Management, and Outcomes of 101 Patients With COVID-19 Referred for Hospital Palliative Care. *J Pain Symptom Manage.* 2020;60(1):e77-e81. doi:10.1016/j.jpainsymman.2020.04.015
268. Hetherington L, Johnston B, Kotronoulas G, Finlay F, Keeley P, McKeown A. COVID-19 and Hospital Palliative Care - A service evaluation exploring the symptoms and outcomes of 186 patients and the impact of the pandemic on specialist Hospital Palliative Care. *Palliat Med.* 2020;34(9):1256-62. doi:10.1177/0269216320949786
269. Strang P, Bergström J, Lundström S. Symptom Relief Is Possible in Elderly Dying COVID-19 Patients: A National Register Study. *J Palliat Med.* 2021;24(4):514-9. doi:10.1089/jpm.2020.0249
270. Strang P, Martinsson L, Bergström J, Lundström S. COVID-19: Symptoms in Dying Residents of Nursing Homes and in Those Admitted to Hospitals. *J Palliat Med.* 2021. doi:10.1089/jpm.2020.0688
271. Marckmann G, Neitzke G, Schildmann J, et al. [Decisions on the allocation of intensive care resources in the context of the COVID-19 pandemic : Clinical and ethical recommendations of DIVI, DGINA, DGAI, DGIIN, DGNI, DGP, DGP and AEM. German version]. *Med Klin Intensivmed Notfmed.* 2020;115(6):477-85. doi:10.1007/s00063-020-00708-w
272. Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI) und weitere Fachgesellschaften. S1-Leitlinie. Entscheidungen über die Zuteilung intensivmedizinischer Ressourcen im Kontext der COVID-19-Pandemie. 3. überarbeitete Fassung vom 14.12.2021. <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/040-013>.

273. Bundesverfassungsgericht. Beschluss vom 23. September 2025 - 1 BvR 2284/23, 1 BvR 2285/23. https://www.bundesverfassungsgericht.de/DE/Home/home_node.html.
274. Kluge S, Janssens U. [Triage in crisis situations-a very delicate topic]. Med Klin Intensivmed Notfmed. 2025. doi:10.1007/s00063-025-01387-1

13. Methodik (Aktualisierung März 2026)

13.1.1 Adressaten

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

13.1.2 Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Die Leitlinie wird regelmäßig im Sinne einer Living-Guideline aktualisiert. Die aktuelle Version ist bis 23.03.2027 gültig. Verantwortlicher Ansprechpartner für die Aktualisierung ist Prof. Dr. med. Stefan Kluge (skluge@uke.de).

13.1.3 Zusammensetzung der Leitliniengruppe

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

Peter Berlit (Deutsche Gesellschaft für Neurologie), Bernd W. Böttiger (Deutscher Rat für Wiederbelebung), Henrik Bracht (Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin), Christian Brandt (Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie), Reiner Haase (Patientenvertreter), Florian Hoffmann (Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin), Uwe Janssens (Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin), Christian Karagiannidis (Deutsche Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin), Alexander Kersten (Deutsche Gesellschaft für Kardiologie), Stefan Kluge (Deutsche Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin), Marcin Krawczyk (Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten), Florian Langer (Gesellschaft für Thrombose und Hämostaseforschung), Jakob J. Malin (Deutsche Gesellschaft für Infektiologie), Gernot Marx (Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin), Oliver J. Müller (Deutsche Gesellschaft für Angiologie), Wiebke Nehls (Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin, Vertretung: Claudia Bausewein), Michael Pfeifer (Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin + Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin), Klaus F. Rabe (Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin), Gereon Schälte (Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin), Marcel Schorrlepp (Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin), Christof Specker (Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie), Christoph D. Spinner (Deutsche Gesellschaft für Infektiologie), Miriam Stegemann (Deutsche Gesellschaft für Infektiologie), Julia Weinmann-Menke (Deutsche Gesellschaft für Nephrologie), Michael Westhoff (Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin). Die Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin wurde angefragt, hat aber von einer Mitarbeit abgesehen.

13.1.4 Methodische Unterstützung/Evidenzaufarbeitung

Für die Aktualisierung im März 2026 unterstützten Caroline Hirsch, Nina Kreuzberger, Ina Monsef, Nicole Skoetz (Institut für Öffentliches Gesundheitswesen, Universität zu Köln).

13.2. Ziele der Leitlinie

Diese Leitlinie verfolgt das Ziel, Empfehlungen zur zugrundeliegenden Pathophysiologie, Diagnostik und therapeutischen Strategien bei Patienten mit COVID-19 zu vermitteln. Die Leitlinie wendet sich an alle in Praxis oder im Krankenhaus tätigen Ärzte und weitere Berufsgruppen, die Patienten mit COVID-19 betreuen. Zugleich soll sie als Orientierung für Personen und Organisationen dienen, die direkt oder indirekt mit diesem Thema befasst sind.

13.3. Leitlinienprozess

13.3.1. Vorbereitung der Empfehlungen

Die Erstellung dieser Leitlinie mit der Entwicklungsstufe S3 erfolgte nach den Kriterien der AWMF, um dem Nutzer der Leitlinie evidenzbasierte Kriterien für eine rationale Entscheidungsfindung und gute Praxis an die Hand zu geben. Für folgende relevante Fragestellungen war in der Version vom März 2026 eine systematische Recherche erfolgt: Paxlovid vs. Placebo / Standardtherapie, Remdesivir vs. Placebo / Standardtherapie, Tocilizumab vs. Placebo / Standardtherapie, Systemische Kortikosteroide vs. Placebo / Standardtherapie, Systemische Kortikosteroide low vs. High dose, Awake prone position vs. Standardtherapie. Eine Empfehlung zur palliativen medikamentösen Therapie wurde gestrichen. Die restlichen Empfehlungen wurden bestätigt.

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

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

Recherchen

Zu den oben genannten Fragestellungen erfolgten systematische Recherchen. Einzelheiten wie Datenbanken und Suchstrategien sind dem Evidenzbericht von Januar 2026 zu entnehmen. Darüber hinaus erfolgten durch die Autoren eigene Literatursuchen in der Datenbank Medline (via PubMed), um die Aktualität der weiteren Empfehlungen zu prüfen. Die kritische Würdigung der Studien erfolgte sowohl in dem digitalen Leitlinientool MAGICapp, bei den Entscheidungskriterien zur Empfehlungsformulierung und im Hintergrundtext der entsprechenden Empfehlungen.

Priorisierte Endpunkte/Zielgrößen

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

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

Diese wurden in den vorbereitenden Gruppen diskutiert und je nach Fragestellung gewichtet. Für die Evidenzaufarbeitung wurde die WHO-Progression Scale für COVID-19 verwendet (75).

Einschluss von Studien

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

Bewertung der Evidenz

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

13.3.2. Empfehlungsgraduierung/Hintergrundtexte

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

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

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

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

13.3.3. Strukturierte Konsensfindung

Die Aktualisierung der wenigen medikamentösen Empfehlungen und die Bestätigung der bisherigen Empfehlungen erfolgte im Delphi-Verfahren. Jede Fachgesellschaft hatte eine Stimme (gesamt 18 Stimmen) mit der Möglichkeit: Ja/Nein/Enthaltung. Die Empfehlungsvorschläge wurden mit der aktualisierten Literatur an alle Stimmberechtigten versandt. Für alle abgestimmten Empfehlungen wurde in der ersten Runde ein starker Konsens (Zustimmung > 95 %) erreicht, es gab keine Änderungsvorschläge. Leitliniengruppenmitglieder mit moderaten Interessenkonflikten stimmten bei gegebenem thematischen Bezug nicht mit ab. Alle Empfehlungen wurden im März 2026 mit starkem Konsens von der Leitliniengruppe bestätigt oder neu abgestimmt. Gemäß den Beschlüssen wurden konkrete und begründete Vorschläge für die Weiterbearbeitung des Textes

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

13.3.4. Verabschiedung durch die Vorstände der beteiligten

Fachgesellschaften/Organisationen

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

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

13.4. Finanzierung und Interessenkonfliktmanagement

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

Von allen Mitgliedern der Leitliniengruppe wurden die Interessenerklärungen nach dem aktuellen Formblatt der AWMF (2018) elektronisch erhoben bzw. die Mitglieder wurden aufgefordert, diese vor der Aktualisierung im März 2026 zu aktualisieren. Die Interessenskonflikte wurden erneut von Dr. Monika Nothacker (MN) in Absprache mit Prof. Dr. Stefan Kluge (Bewertung MN) und Prof. Dr. Nicole Skoetz bewertet. Als Interessenskonflikte wurden finanzielle Beziehungen zur Industrie mit unmittelbarem Bezug zu Diagnostik oder Therapie von COVID-19 bewertet. Als gering: Vorträge (keine Konsequenz), als moderat (Stimmhaltung beim Thema): Teilnahme an Wissenschaftlichen Beiträgen/Advisory

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

13.4.1. Interessenkonflikte (siehe Tabelle im Evidenzbericht)

Versionsnummer: 12.0
Erstveröffentlichung: 03-2020
Letzte inhaltliche Überarbeitung: 24.03.2026
Nächste Überprüfung geplant: 23.03.2027

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

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online