

Medikamentöse Therapie bei COVID-19 mit Bewertung durch die Fachgruppe COVRIIN am Robert Koch-Institut

Autoren: Fachgruppe COVRIIN am Robert Koch-Institut (COVRIIN@rki.de)

Redaktionsgruppe dieses Artikels: Sina Mager¹, Agata Mikolajewska², Alexander Uhrig², Torsten Feld³, Björn Weiss⁴, Jan-Thorsten Gräsner⁵ und Christian Karagiannidis¹ (christian.karagiannidis@uni-wh.de)

1 ARDS und ECMO Zentrum Köln-Merheim, Universität Witten/ Herdecke, Lungenklinik, Abteilung Pneumologie, Intensiv- und Beatmungsmedizin

2 Charité-Universitätsmedizin Berlin, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Infektiologie und Pneumologie

3 Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie, Universitätsklinikum Düsseldorf

4 Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin, Charité Berlin

5 Institut für Rettungs- und Notfallmedizin Campus Kiel und Campus Lübeck, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein

An der Fachgruppe COVRIIN sind Vertreter der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI), der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie (DGI) und des Ständigen Arbeitskreises der Kompetenz- und Behandlungszentren für Krankheiten durch hochpathogene Erreger (STAKOB) beteiligt. Das Ziel der Fachgruppe ist, Expertenwissen aus den Fachbereichen Intensivmedizin, Infektiologie und Notfallmedizin bereitzustellen und komplexe Sachzusammenhänge in der Versorgung von COVID-19-Patienten interdisziplinär zu bewerten und zu kommentieren. Die Therapieübersicht soll explizit nicht die aktuellen Leitlinien zu COVID-19 ersetzen, sondern einen praktischen Überblick über mögliche Therapeutika mit Wertung durch die Fachgruppe geben. Sie wird als „lebendes Dokument“ auf dieser Webseite des Robert Koch-Instituts entsprechend der aktuellen Datenlage fortgeführt. Eine infektiologische Beratung kann z.B. über die Autoren dieses Artikels über covriin@rki.de, oder das nächstgelegene Universitätsklinikum, infektiologische Zentrum (www.dgi-net.de) oder über ein STAKOB- Behandlungszentrum (www.rki.de/stakob) erfolgen.

Sie haben Fragen? Wenden Sie sich bitte an COVRIIN@rki.de. Die Geschäftsstelle des STAKOB unterstützt die Autoren und wird Ihre Fragen und Anregungen weiterleiten.

Stand: 22.01.2021; DOI 10.25646/7743.3

Tabelle 1: Substanzen mit nachgewiesenem Nutzen in der Behandlung von COVID-19

Substanz	Indikation	Datenlage	Bewertung
Antivirale Therapie			
<p>Remdesivir¹ <u>Dos.:</u> Tag 1: 1 x 200 mg/d i.v. Ab Tag 2: 1 x 100 mg/d i.v. <u>Dauer:</u> mind. 5 Tage, max. 10 Tage <u>NW:</u> Leberwerterhöhung, Kopfschmerzen, Übelkeit, Exanthem, <u>KI:</u> ALT ≥ 5 x ULN, GFR < 30 ml/min (keine Daten zur Akkumulation von Zusatzstoff (Betadex Sulfobutylether-Natrium) mit nephrotoxischer Wirkung), Überempfindlichkeit; <u>Hinweis:</u> Effektive Empfängnisverhütung sollte gewährleistet sein, Anwendung bei Schwangeren nur in Ausnahmefällen, das Stillen sollte unterbrochen werden;</p>	<p>Frühphase der Erkrankung mit hoher Virusreplikation</p> <p>In Europa zugelassen für die Behandlung von Patienten >12 Jahre mit COVID-19-Pneumonie mit O2-Substitution (Low-Flow, High-Flow oder nicht-invasive Beatmung)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Verkürzung der Krankheitsdauer um 33 %², jedoch kein Einfluss auf die Hospitalisierungsdauer³ ✓ kein Einfluss auf Mortalität nach 28 Tagen³ ✓ Benefit bei low-flow Sauerstoffpflichtigkeit, jedoch nicht bei invasiver Beatmung und/oder ECMO² ✓ Benefit bei Therapiebeginn < 10 Tage nach Symptombeginn, ein späterer Einsatz kann sogar nachteilig sein⁴ ✓ Heterogene Ergebnisse (5 gegenüber 10 Tage Therapie), eher kein Vorteil bei moderatem oder mildem COVID-19-Verlauf⁵ ✓ Keine Daten bezüglich Verabreichung bei Dialysepatienten ✓ Keine Daten bezüglich Verabreichung bei Schwangeren ✓ Übertritt in die Muttermilch 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Möglichst frühzeitige Indikationsstellung bei Pneumonie mit O2-Pflichtigkeit, optimal bis 5-7 Tage nach Symptombeginn, danach nur in ausgewählten Fällen ➤ Keine Empfehlung für den Einsatz bei Patienten ohne O2-Bedarf, in der späteren Erkrankungsphase sowie bei Patienten mit mechanischer Beatmung (inkl. ECMO) ➤ Therapiedauer soll im Regelfall 5 Tage nicht überschreiten (max. 10 Tage) ➤ Tägliche Kontrolle der Transaminasen und Nierenfunktionsparameter ➤ Stopp bei ALT 5 x ULN sowie bei ALT-Anstieg in Kombination mit Zeichen einer Hepatitis oder gleichzeitigem Anstieg von Bilirubin, AP oder INR. Wiederbeginn bei Normalisierung der Transaminasen ➤ Keine Gabe bei GFR < 30 ml/min ➤ Ko-Administration mit Dexamethason möglich ➤ Neubewertung der Ergebnisse in naher Zukunft nach Vorlage der endgültigen Ergebnisse der WHO Studie
Antiinflammatorische Therapie			
<p>Dexamethason <u>Dos.:</u> 6 mg/d i.v. oder p.o. einmal täglich <u>Dauer:</u> max. 10 Tage¹ <u>NW:</u> typische bekannte Steroid-NW, Infektionen (insb. Pilzinfektionen), mäßige Leukozytose, Lymphopenie, Hyperglykämie, Magen-Darm-Ulcera, gastrointestinale Blutungen</p>	<p>Ab O2-Pflichtigkeit und Krankheitsdauer von ≥ 7 Tage</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Reduktion der 28-Tage-Mortalität² ✓ Stärkster Benefit bei invasiver Beatmung² ✓ Benefit bei Therapiebeginn ≥ 7 Tage nach Symptombeginn² ✓ Weniger ausgeprägter Senkung der Mortalität bei nicht-invasiver Beatmungstherapie oder Sauerstoff-Therapie² ✓ Eventuell negativer Effekt bei Patienten ohne O2-Gabe² 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Indiziert bei jeder Form der Sauerstoffgabe (auch Highflowtherapie, nichtinvasive und invasive Beatmung) und einer Krankheitsdauer ≥ 7 Tage ➤ Ein früherer Einsatz bringt wahrscheinlich keinen Vorteil und könnte sogar nachteilig sein ➤ Ko-Administration mit Remdesivir möglich ➤ Die Beeinflussung der viralen Clearance ist unbekannt ➤ Sorgfältige Beobachtung hinsichtlich Sekundärinfektionen
<p>Hydrocortison <u>Dos.:</u> 200 mg i.v./24 h kontinuierlich oder fraktioniert als Bolus <u>Dauer:</u> 7 Tage <u>NW:</u> analog zu Dexamethason</p>	<p>Grundsätzlich wie bei Dexamethason; in bisherigen Studien Einschluß bei: mind. 6 l O₂/min oder Beatmungspflichtigkeit</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Reduktion der 21- bis 28-Tage-Mortalität^{3,4} ✓ Relative Risikoreduktion 0,46-0,71⁴ ✓ In einer Metaanalyse Vorteile der Steroide gegenüber Placebo, sofern Patienten mind. O2-pflichtig⁴ 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Analog zu Dexamethason
Antikoagulation			
<p>Prophylaktische Antikoagulation <u>Antikoagulantien:</u> alle zugelassenen Präparate (Bevorzugte Verwendung von Antikoagulantien mit bereits vorhandener Routine in der Anwendung) Krea-Cl < 30 ml/min: UFH bevorzugen <u>NW:</u> Blutungsrisiko, siehe entsprechende Wirkstoff- bzw. Fachinformationen. <u>KI:</u> Schwere aktive Blutung.</p>	<p>Großzügige Indikationsstellung bei allen Patienten mit gesicherter COVID-19-Infektion</p> <p>Insbesondere bei ambulanten/ stationären Patienten mit erhöhtem</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Eine übermäßige Gerinnungsaktivierung mit thromboembolischen Ereignissen ist bei akut erkrankten COVID-19-Patienten häufig^{1,2} ✓ Erwägung einer Hospitalisierung bei erhöhten D-Dimeren (≥ 1,5-2,0 mg/l)^{5,6} 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Frühzeitige prophylaktische Antikoagulation für den gesamten Krankheitsverlauf (unter Berücksichtigung von Nierenfunktion und Blutungsrisiko) ➤ Risikostratifizierung und laborchemisches Monitoring (bei Hospitalisierung alle 24-48h): klinischer Verlauf, Bestimmung der D-Dimer-Konzentration sowie Gerinnungsparameter wie Thrombozyten,

Sie haben Fragen? Wenden Sie sich bitte an COVRIIN@rki.de. Die Geschäftsstelle des STAKOB unterstützt die Autoren und wird Ihre Fragen und Anregungen weiterleiten.

<p>Eine Thrombozytopenie bzw. eine verlängerte aPTT oder Prothrombinzeit ohne Blutungsstigmata stellen per se keine Kontraindikation dar.⁵</p>	<p>Thrombembolierisiko*</p>	<p>* Erhöhtes Thrombembolierisiko:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Klassische Risikofaktoren (insb. Immobilisierung > 48 h, aktive Krebserkrankung, stattgehabte Thrombose oder Embolie)⁴ ✓ Gefahr der Dehydratation⁴ ✓ Adipositas (BMI > 30 kg/m²) ✓ Hohe entzündliche Aktivität ✓ Erhöhte D-Dimere (≥ 1,5 mg/l) ohne Nachweis einer Lungenarterienembolie⁵ 	<p>aPTT, Prothrombinzeit (Quick/INR), Antithrombin und Fibrinogen</p>
<p>Intensivierte Antikoagulation <u>Antikoagulantien:</u> alle zugelassenen Präparate (Bevorzugt Antikoagulantien mit bereits vorhandener Routine in der Anwendung) Krea-Cl < 30 ml/min: UFH bevorzugen <u>NW:</u> Blutungsrisiko, siehe entsprechende Wirkstoff- bzw. Fachinformationen. <u>KI:</u> Schwere aktive Blutung. Eine Thrombozytopenie bzw. eine verlängerte aPTT oder Prothrombinzeit ohne Blutungsstigmata stellen per se keine Kontraindikation dar.⁵</p>	<p>Kann bei Hochrisiko-konstellation erwogen werden *</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Ergebnisse mehrerer klinischer Studien zu verschiedenen Dosierungen der Antikoagulantien ausstehend⁷ ✓ Die Entwicklung einer DIC ist selten, allenfalls im fortgeschrittenen Krankheitsstadium zu beobachten und meist ohne Blutungsstigmata⁸ <p>* Hochrisikofaktoren:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Klassische Risikofaktoren (insbesondere Immobilisierung > 48 h, aktive Krebserkrankung, stattgehabte Thrombose oder Embolie)^{4,5} ✓ Schwere COVID-19-Infektion mit erhöhten D-Dimeren (≥ 1,5 mg/l)⁴ ohne Nachweis von Lungenarterienembolie/ tiefer Venenthrombose oder rascher Anstieg der D-Dimere^{4,5} ✓ Adipositas (BMI > 30 kg/m² bzw. BMI > 35 kg/m²)^{4,5,6} ✓ Kritisch Kranke bzw. intensivmedizinisch behandelte Patienten⁵ 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Unter Berücksichtigung von Nierenfunktion und Blutungsrisiko kann primär eine höhere subtherapeutische Dosierung der medikamentösen Thromboseprophylaxe erwogen werden ➤ Risikostratifizierung und laborchemisches Monitoring (alle 24h): klinischer Verlauf, Bestimmung der D-Dimer-Konzentration sowie Gerinnungsparameter wie Thrombozyten, aPTT, Prothrombinzeit (Quick/INR), Antithrombin und Fibrinogen ➤ Verschiedene Gerinnungsparameter, insbesondere die aPTT, können einer Reihe von Einflussfaktoren unterliegen, die hinsichtlich der Ergebnisinterpretation beachtet werden müssen
<p>Therapeutische Antikoagulation <u>Antikoagulantien:</u> alle zugelassenen Präparate (Bevorzugt Antikoagulantien mit bereits vorhandener Routine in der Anwendung) Krea-Cl < 30 ml/min: UFH bevorzugen <u>NW:</u> Blutungsrisiko, siehe entsprechende Wirkstoff- bzw. Fachinformationen. <u>KI:</u> Schwere aktive Blutung. Eine Thrombozytopenie bzw. eine verlängerte aPTT oder Prothrombinzeit ohne Blutungsstigmata stellen per se keine Kontraindikation dar.⁵</p>	<p>Jeder Zeitpunkt der Erkrankung bei Nachweis einer Lungenembolie oder tiefer Thrombose</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Ausbildung von Makro- und Mikrothromben in der pulmonalen Endstrombahn als charakteristischer Befund des COVID-19-assoziierten ARDS³ ✓ Verminderte Mortalität für prophylaktische als auch therapeutische Antikoagulation¹⁰ 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Bei beatmeten Intensivpatienten (Ausbildung von Mikrothromben bei COVID-19-assoziiertem ARDS) kann eine therapeutische Antikoagulation unter individueller Abwägung von Nutzen und Risiko (z. B. pulmonale Hämorrhagien) auch ohne Nachweis von Embolien erwogen werden⁹ ➤ Risikostratifizierung und laborchemisches Monitoring (mind. alle 24h): klinischer Verlauf, Bestimmung der D-Dimer-Konzentration sowie Gerinnungsparameter wie Thrombozyten, aPTT, Prothrombinzeit (Quick/INR), Antithrombin und Fibrinogen ➤ Frühzeitige HIT-Diagnostik einleiten (stark prothrombotischer Zustand), insbesondere bei der Verwendung von UFH ➤ Bestimmung der Anti-Xa-Aktivität für UFH bei Nichtansprechen der aPTT

Sie haben Fragen? Wenden Sie sich bitte an COVRIIN@rki.de. Die Geschäftsstelle des STAKOB unterstützt die Autoren und wird Ihre Fragen und Anregungen weiterleiten.

Passive Immunisierung

<p>Rekonvaleszentenplasma (RKP) <u>Dos.:</u> Je 250-500 ml, AK-Titer unterschiedlich je nach Methode der Bestimmung (Titer der neutralisierenden AK 1:160 entspricht 1:1350 für das spezifische IgG) <u>Dauer:</u> i. R. klinischer Studien: wiederholte Gaben, unterschiedliche Schemata (z. B. an 3 aufeinanderfolgenden Tagen) <u>NW:</u> allergische Exantheme, selten transfusionsassoziierte kardiale Belastung (TACO), transfusionsassoziierte Lungeninsuffizienz (TRALI), schwere allergische Transfusionsreaktion <u>Potenzielle NW:</u> Antibody-Dependent Enhancement (ADE), erhöhtes thromboembolisches Risiko</p>	<p>Bisher keine Zulassung für die Behandlung von COVID-19</p> <p>Sinnvoll in der Frühphase der Erkrankung (innerhalb von 72h nach Symptombeginn)</p> <p>Weitere Informationen: www.pei.de</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Hinweise auf eine mögliche schnellere klinische Verbesserung und geringere Mortalität der mit Rekonvaleszentenplasma behandelten Patienten mit schwerer COVID-19-Erkrankung.¹⁻⁵ ✓ Korrelation zwischen klinischem Benefit und Titer der neutralisierenden Antikörper.⁴⁻⁶ ✓ Möglicher Vorteil in Bezug auf 7- und 30-Tage-Mortalität beim Einsatz innerhalb von 3 Tagen nach Diagnose⁵ ✓ Frühere Virusnegativität nach Verabreichung von RKP³ ✓ Derzeit geringe Inzidenz von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen innerhalb von 4 Stunden nach Verabreichung von Rekonvaleszentenplasma (< 1 %)⁷ 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Einsatz im Rahmen von kontrollierten klinischen Prüfungen ➤ Ein Einsatz im individuellen Heilversuch kann bei kritisch kranken Patienten erwogen werden ➤ Ausreichend hohe Titer von neutralisierenden Antikörpern und wiederholte Gaben erforderlich¹⁻³ ➤ Möglichst in der Frühphase der Erkrankung bei erwartetem schwererem Verlauf ➤ Klinische Überwachung der Patienten während und einige Stunden nach der Behandlung mit RKP ➤ Nebenwirkungsarme und sichere Therapie, aber hoher logistischer Aufwand
<p>Antikörpertherapie Monoklonale Antikörper (mAb):</p> <p>REGN-COV2 (Kombination von 2 mAb gegen Spike-Protein (REGN10933 (Casirivimab)+ REGN10987 (Imdevimab)), Hersteller: Regeneron Pharmaceuticals) <u>Dos.:</u> entsprechend der Notfallzulassung der FDA: Casirivimab und Imdevimab 1x je 1,2 g i.v.¹; klinische Studie jeweils mit hoher (1 x 8 g) und niedriger Dosis (1 x 2,4 g) erfolgt²</p> <p>LY-CoV555 (Bamlanivimab)/LY-CoV016 (Etesevimab) (neutralisierende IgG1 mAb gegen das Spike-Protein); Hersteller: Lilly zusammen mit AbCellera <u>Dos.:</u> entsprechend der Notfallzulassung der FDA: Bamlanivimab 1x 700 mg i.v.³ i.R. klinischer Studien mit unterschiedlichen Dosierungen (z.B. 1 x je 2,8 g) erfolgt^{4,5}</p> <p><u>Dauer:</u> einmalige Gabe <u>NW:</u> selten (milde) Hypersensitivitätsreaktion</p>	<p>Aktuell noch keine Zulassung für die Behandlung von COVID-19 in Europa</p> <p>Frühphase der Erkrankung mit hoher Virusreplikation bei seronegativen Patienten (ambulante Therapie, Postexpositionsprophylaxe)</p>	<p>REGN-COV2²</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Schnelle Reduktion der Viruslast an Tag 7 bei seronegativen Patienten, insbesondere bei einer hohen Baseline-Viruslast (um 99 % Reduktion bei Baseline-Viruslast > 10⁷ Kopien/mL) ✓ Symptomlinderung bei seronegativen Patienten mit hoher Viruslast ✓ Reduktion der Notwendigkeit medizinischer Versorgung versus Placebo ✓ Gute Verträglichkeit <p>LY-CoV555/LY-CoV016⁴⁻⁶</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Reduktion der Viruslast an Tag 11⁶ ✓ Hinweise für relevante Symptombesserung⁴ ✓ Reduktion des Risikos für Hospitalisierung oder notfallmäßige medizinische Vorstellung um 72-85 % ✓ Gute Verträglichkeit 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Einsatz im Rahmen von kontrollierten klinischen Prüfungen ➤ Vielversprechende Therapieoption (individueller Heilversuch) in der frühen (viralen) Phase von COVID-19 bzw. als Prophylaxe nach Exposition gegenüber SARS-CoV-2

Sie haben Fragen? Wenden Sie sich bitte an COVRIIN@rki.de. Die Geschäftsstelle des STAKOB unterstützt die Autoren und wird Ihre Fragen und Anregungen weiterleiten.

Stand: 22.01.2021; DOI 10.25646/7743.3

Tabelle 2: Substanzen ohne nachgewiesenen Nutzen in der Behandlung von COVID-19

Substanz	Indikation	Datenlage	Bewertung
Antivirale Therapie			
<p>Lopinavir/Ritonavir Dos.: 2 x 400/100 mg/d p.o. 400/100 mg/d p.o. Dauer: in Studien 5-10 (max.14) Tage NW: Leberwerterhöhung, Durchfälle, Bauchbeschwerden, Lipiderhöhungen, Übelkeit KI: Leberfunktionsstörung</p>	<p>Keine Zulassung für die Behandlung von COVID-19</p>	<p>✓ Kein klinischer Benefit im Vergleich zum Standard of Care¹⁻³</p>	<p>➤ Keine Empfehlung zur Verwendung von Lopinavir/Ritonavir zur Therapie oder Prophylaxe von SARS-CoV-2-Infektionen</p>
<p>Chloroquin / Hydroxychloroquin Dos. HCQ: i. R. klinischer Therapie-Studien als Therapeutikum 400-1000 mg/d (z. B. 2 x 200 mg/d p.o.); Im Rahmen klinischer Prophylaxe-Studien: 150-400 mg/d p.o. Dauer: Therapie-Studien: 5-10 d Prophylaxe-Studien: unterschiedliche Schemata NW: (Chloroquin > Hydroxychloroquin): Herzrhythmusstörungen, QT Zeit-Verlängerung, Blutbildveränderungen, gastrointestinale und abdominale Nebenwirkungen, Retinopathie, Makulopathie KI: Retinopathie, Porphyrie, Myasthenia gravis, Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel, Schwangerschaft, Stillzeit</p>	<p>Keine Zulassung für die Behandlung von COVID-19</p>	<p>✓ Kein klinischer Benefit im Vergleich zu standard-of-care¹⁻⁵ ✓ Das Risiko schwerwiegender Nebenwirkungen (v.a. QT Zeit-Verlängerung) bei bisher nicht bewiesenem klinischem Nutzen in Therapie oder Prophylaxe^{1-4, 6-9} ✓ In Studien Trend zur erhöhten Sterblichkeit im Vergleich zu standard-of-care^{2, 4, 5}</p>	<p>➤ Von der Verwendung von Chloroquin/ Hydroxychloroquin +/- Azithromycin zur Therapie oder Prophylaxe von SARS-CoV-2-Infektionen außerhalb von kontrollierten Studien wird abgeraten ➤ Azithromycin soll nicht als Monotherapie bei V. a. bakterielle Superinfektion eingesetzt werden.</p>
<p>Azithromycin Dos.: i. R. klinischer Studien: 1 x 500 mg - 1 g p.o. Dauer: Im Rahmen klinischer Studien: 3-10 d NW: QT Zeit-Verlängerung, Herzrhythmusstörungen, reversibler Hörverlust, Übelkeit, Leberwerterhöhungen, Geschmacksstörungen, allergische Exantheme, Kopfschmerzen, Parästhesien, Krampfanfälle.</p>			
<p>Hinweis: - EKG-Kontrollen vor und während Therapie - Vorsicht bei QT > 450 ms oder Hypokaliämie oder Komedikation mit Risiko für QT Zeit-Verlängerung - kein Einsatz bei Nierenversagen</p>			

Sie haben Fragen? Wenden Sie sich bitte an COVRIIN@rki.de. Die Geschäftsstelle des STAKOB unterstützt die Autoren und wird Ihre Fragen und Anregungen weiterleiten.

Tabelle 3: Potentiell wirksame Substanzen bisher ohne nachgewiesenen Nutzen in der Behandlung von COVID-19

Substanz	Indikation	Datenlage	Bewertung
Antiinflammatorische Therapie			
<p>Anakinra (Kineret®) <i>Interleukin-1-Rezeptor-Antagonist (IL-1RA)</i> <u>Dos.:</u> i.R. klinischer Studien: 2-10 mg/kgKG/d (z.B. intravenöse Infusion 2 x 200 mg/d) Krea-Cl 50-80 ml/min: keine Dosisreduktion Krea-Cl 30-50 ml/min: vorsichtige Anwendung Krea-Cl < 30 ml/min: Gabe alle 2 d <u>Dauer:</u> Im Rahmen klinischer Studien 3-14 d <u>NW:</u> Neutropenie, Thrombopenie, Infektion durch Immunsuppression, Reaktivierung von Tbc, Herpes Zoster, Hepatitis, bei s.c. Anwendung: lokale Reaktionen an der Einstichstelle, Kopfschmerzen <u>KI:</u> Neutropenie (ANZ < 1,5 x 10⁹/l), schwere unbehandelte Infektionen</p>	<p>Keine Zulassung für die Behandlung von COVID-19</p> <p><i>Off-Label-Use</i> in der hyperinflammatorischen Phase von COVID-19</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Einzelne Fallberichte weisen auf einen möglichen klinischen Benefit bei kritisch kranken COVID-19-Patienten hin^{1,2,3} ✓ Klinische Studien zur Bewertung der Wirksamkeit in der Behandlung von COVID-19-Patienten stehen aus⁴ ✓ Reduktion der Mortalität um 47 % bei Nicht-COVID-Sepsis-Patienten mit Zeichen einer HLH / MAS-ähnlichen Sepsis⁵ ✓ Offizielle Zulassung nur zur subkutanen Anwendung 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Ein Einsatz möglichst im Rahmen von kontrollierten klinischen Prüfungen kann bei kritisch kranken Patienten mit Hyperinflammationssyndrom in der späten Erkrankungsphase erwogen werden ➤ Intravenöse Anwendung (Verwendung der graduierten Fertigspritze) in ausreichender Dosierung (mindestens 100fach höherer Konzentration als der IL-1- Rezeptor; Empfehlung: mind. 2 x 200 mg/d) ➤ Fortlaufende Blutbildkontrollen und Infektionsdiagnostik mittels CRP, PCT sowie mikrobiologische Erreger Diagnostik und bildgebendem Screening auf Mykosen und bakterielle Superinfektionen
<p>Tocilizumab (RoActemra®) <i>Interleukin-6-Rezeptor-Antagonist (IL-6RA)</i> <u>Dos.:</u> i. R. klinischer Studien 1 x ca. 4-8 mg/kg/d i.v. (400 mg bis max. 800 mg)¹ oder 2 x 162 mg s.c. <u>Dauer:</u> i.R. klinischer Studien einmalige Gabe i.v. bzw. 2 x s.c. <u>NW:</u> Infektneigung durch Immunsuppression, Leukopenie, Neutropenie, Exanthem, Kopfschmerzen, Vertigo, arterielle Hypertonie, Hepatotoxizität <u>KI:</u> Überempfindlichkeit, schwere unbehandelte Infektionen</p>	<p>Keine Zulassung für die Behandlung von COVID-19</p> <p><i>Off-Label-Use</i> in der hyperinflammatorischen Phase von COVID-19. Im Rahmen klinischer Studien auch bei Pneumonie mit Hypoxämie.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Kein Einfluss auf Mortalität an Tag 28^{2,3,4} ✓ Kein Einfluss auf klinische Verbesserung (WHO ordinal scale) an Tag 28^{2,3,4} ✓ Trend zur früheren Beendigung der Hospitalisierung² ✓ 39 %-44% Reduktion der Wahrscheinlichkeit einer Beatmungspflichtigkeit an Tag 14^{3,4} ✓ Reduziertes Risiko für klinisches Versagen (Tod, mechanische Beatmung, Intensivpflichtigkeit)^{2,4} ✓ Trend zur kürzeren Intensivpflichtigkeit² 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Einsatz von Interleukin-6 Rezeptor-Blockern möglichst nur im Rahmen von Studien
Supportive Therapie			
<p>Vitamin C <u>Dos.:</u> i. R. klinischer Studien: als Therapie bis 24 g/d i.v.; als Postexpositionsprophylaxe 1 g/d p.o. <u>Dauer:</u> in Studien bis 1 Woche <u>NW:</u> Hämolyse bei G-6-PDH-Mangel, akutes Nierenversagen, akute Oxalat-Nephropathie <u>KI:</u> G-6-PDH-Mangel, Eisen-Speichererkrankungen, Vorsicht bei hochgradiger Niereninsuffizienz</p>	<p>Keine Zulassung für die Behandlung von COVID-19</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Widersprüchliche Daten bezogen auf Entzündungsmarker und Organfunktion bei ARDS im Vergleich zu Placebo^{1,2} ✓ Hinweise auf Verkürzung der Intensivpflichtigkeit bei ARDS³ ✓ Bisher keine Evidenz für Wirksamkeit und Sicherheit für Einsatz bei COVID-19 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ keine Empfehlung zur Verwendung von Vitamin-C zur Therapie oder Prophylaxe von SARS-CoV-2-Infektionen außerhalb von kontrollierten Studien ➤ Eine orale Gabe ist mit der i.v. Gabe grundsätzlich nicht vergleichbar, da nur die i.v. Gabe ausreichend hohe Wirkspiegel erzielt
<p>Vitamin D <u>Dos.:</u> i. R. klinischer Studien: zwischen 1.000-50.000 IE 1x/d <u>Dauer:</u> 2x/Woche <u>NW:</u> akute oder chronische Hyperkalzämie, Nephrokalzinose, Erbrechen <u>KI:</u> Überempfindlichkeit, Hyperkalzämie, Hyperkalziurie, Pseudohypoparathyreoidismus</p>	<p>Je nach Dosierung und Formulierung entweder als Nahrungsergänzungsmittel oder Medikament OHNE Zulassung für Behandlung oder Prophylaxe von COVID-19.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Die postulierte Rationale für die Anwendung beruht auf antiinflammatorischen und immunmodulatorischen Eigenschaften von Vitamin D^{1,2} ✓ Hinweise für ein erhöhtes Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf bei Vitamin-D-Mangel^{3,4} ✓ Kausalität des Vitamin D-Mangels nicht bewiesen (niedrige Vitamin-D-Spiegel ggf. als Konsequenz der schweren Erkrankung und der systemischen Inflammation)^{5,6,7} ✓ Hinweise auf Reduktion des Risikos für Intensivpflichtigkeit unter Vitamin-D-Substitution⁸ 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Substitution aller Hypovitaminosen bei Patienten mit nachgewiesenem oder vermutetem Mangel, bei denen ein erhöhtes Risiko für COVID-19 besteht oder bereits eine COVID-19-Erkrankung vorliegt¹⁵ ✓ bei kritisch kranken Patienten Substitution bei nachgewiesenem Vit. D-Defizit (≤ 30 nmol/l) entsprechend Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie sowie den aktuellen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin¹⁶⁻¹⁸

Sie haben Fragen? Wenden Sie sich bitte an COVRIIN@rki.de. Die Geschäftsstelle des STAKOB unterstützt die Autoren und wird Ihre Fragen und Anregungen weiterleiten.

✓	Retrospektive quasi-interventionelle Studie mit Hinweis auf reduzierte Mortalität bei Vitamin-D-Substitution ⁹	✓	keine Empfehlung zur routinemäßigen Verwendung von Vitamin D zur Prophylaxe oder adjunktiven Therapie von SARS-CoV-2-Infektionen ¹⁹
✓	Hinweise auf schnellere Viruselimination unter Vitamin- D-Substitution bei vorliegendem Vitamin-D-Mangel ¹⁰		
✓	CAVE: bei ARDS Patienten mit Vitamin D Defizienz sind alle großen Substitutionsstudien bisher negativ ausgefallen ¹¹⁻¹³		
✓	Ergebnisse mehrerer klinischer Studien bei COVID-19 ausstehend ¹⁴		

Literatur

Remdesivir:

¹ European Medical Agency (EMA) Product Information as approved by the CHMP; 25 June 2020: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/veklury-product-information-approved-chmp25-june-2020-pendingendorsement-european-commission_en.pdf. (last accessed on 17 November 2020).

² Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al.: Remdesivir for the Treatment of Covid-19 – Final Report. NEJM 2020; 383: 1813–26.

³ WHO Solidarity Trial Consortium, Pan H, Peto R, Henao-Restrepo AM, et al.: Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 - Interim WHO Solidarity Trial Results. N Engl J Med. 2020 Dec 2. doi: 10.1056/NEJMoa2023184.

⁴ Wang Y, Zhang D, Du G, et al.: Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. Lancet, 2020. 395(10236): p. 1569-1578.

⁵ Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, et al.: Effect of Remdesivir vs Standard Care on Clinical Status at 11 Days in Patients With Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. JAMA 2020; 324 (11): 1048-57.

Dexamethason/ Hydrocortison:

¹ Verwendete Dosierung aus RECOVERY-Studie:

<https://www.recoverytrial.net/files/recovery-protocol-v9-1-2020-09-18.pdf>.

² RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, et al.: Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 – Preliminary Report. N Engl J Med 17. Juli 2020; doi: 10.1056/NEJMoa2021436.

³ Dequin P, 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; 324 (13):1298–306.

⁴ Sterne JAC, Murthy S, Diaz JV, et al.: Association between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality among Critically Ill Patients with Covid-19: A Meta-Analysis. JAMA 2020; 324 (13): 1330–41.

Antikoagulation

¹ Wichmann D, Sperhake JP, Lütgehetmann M, et al.: Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19. Ann Intern Med 2020.

² Langer F, Kluge S, Klamroth R, et al. Coagulopathy in COVID-19 and Its Implication for Safe and Efficacious Thromboprophylaxis. Hamostaseologie 2020; 40 (3): 264–9.

³ Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, et al.: Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. N Engl J Med; 383 (2): 120–8.

Sie haben Fragen? Wenden Sie sich bitte an COVRIIN@rki.de. Die Geschäftsstelle des STAKOB unterstützt die Autoren und wird Ihre Fragen und Anregungen weiterleiten.

Stand: 22.01.2021; DOI 10.25646/7743:3

⁴ Deutsche Gesellschaft für Angiologie (DGA): COVID-19-Infektion und Risiko für thrombembolische Komplikationen – Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Angiologie – Gesellschaft für Gefäßmedizin (DGA); [https://www.dga-gefaessmedizin.de/fileadmin/content/PDFs/Stellungnahmen/DGA-Stellungnahme_zu_COVID-19-Infektion_und_VTE-Risiko .pdf](https://www.dga-gefaessmedizin.de/fileadmin/content/PDFs/Stellungnahmen/DGA-Stellungnahme_zu_COVID-19-Infektion_und_VTE-Risiko.pdf) (last accessed on 17 November 2020).

⁵ Gesellschaft für Thrombose- und Hamostaseforschung e.V. (GTH): Aktualisierte Empfehlungen zur Thromboseprophylaxe bei SARS-CoV-2 (COVID-19); <http://gth-online.org/wp-content/uploads/2020/04/Aktualisierte-GTH-Empfehlungen-COVID-19-1.pdf> (last accessed on 17 November 2020).

⁶ Spyropoulos AC, Levy JH, Ageno W, et al.: Scientific and Standardization Committee communication: Clinical guidance on the diagnosis, prevention, and treatment of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020; 18 (8): 1859–65.

⁷ U.S. National Library of Medicine: NCT04505774 (ACTIV-4), NCT04512079 (FREEDOM), NCT04406389 (IMPACT), NCT04486508 (INSPIRATION), NCT04373707 (COVI-DOSE), NCT04372589 (ATTACC), NCT04345848 (COVID-HEP); <http://www.clinicaltrials.gov>. (last accessed on 17 November 2020).

⁸ Connors JM, Levy JH.: COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood* 2020; 135 (23): 2033–40.

⁹ AWMF: S1-Leitlinie Empfehlungen zur intensivmedizinischen Therapie von Patienten mit COVID-19; https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/113-0011_S1_Intensivmedizinische-Therapie-von-Patienten-mit-COVID-19_2020-07.pdf (last accessed on 17 November 2020).

¹⁰ Nadkarni GN, Lala A, Bagiella E, et al.: Anticoagulation, Bleeding, Mortality, and Pathology in Hospitalized Patients with Covid-19. [In eng]. *J Am Coll Cardiol* 76, no. 16 (10 2020): 1815-26. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.08.041>.

Rekonvaleszentenplasma

¹ Liu STH, Lin H, Baine I, et al.: Convalescent plasma treatment of severe COVID-19: a matched control study. *Nat Med* 2020; 26: 1708.13.

² Abolghasemi H, Eshghi P, Cheraghali AM, et al.: Clinical efficacy of convalescent plasma for treatment of COVID-19 infections: Results of a multicenter clinical study. *Transfus Apher Sci* 2020 Jul 15; 59 (5): 102875.

³ Li L, Zhang W, Hu Y, et al.: Effect of convalescent plasma therapy on time to clinical improvement in patients with severe and life-threatening COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2020; 324 (5): 460-70. Erratum in: *JAMA* 2020; 324 (5): 519.

⁴ Salazar E, Christensen PA, Graviss EA, et al.: Treatment of COVID-19 Patients with Convalescent Plasma Reveals a Signal of Significantly Decreased Mortality. *Am J Pathol* 2020; 190 (11): 2290-303.

⁵ Joyner MJ, Senefeld JW, Klassen SA, et al.: Effect of Convalescent Plasma on Mortality among Hospitalized Patients with COVID-19: Initial Three-2 Month Experience. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.08.12.20169359>doi, (last accessed on 21 November 2020).

⁶ Duan K, Liu B, Li C, et al.: Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2020; 117(17):9490-6

⁷ Joyner MJ, Bruno KA, Klassen SA, et al.: Safety update: COVID-19 convalescent plasma in 20,000 hospitalized patients. *Mayo Clin Proc* 2020; 95(9):1888-97.

Monoklonale Antikörper

Sie haben Fragen? Wenden Sie sich bitte an COVRIIN@rki.de. Die Geschäftsstelle des STAKOB unterstützt die Autoren und wird Ihre Fragen und Anregungen weiterleiten.

¹ <https://www.regeneron.com/>

² Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, et al.: REGN-COV2, a Neutralizing Antibody Cocktail, in Outpatients with Covid-19. N Engl J Med. 2020 Dec 17. doi: 10.1056/NEJMoa2035002. Epub ahead of print.

³ <https://www.covid19.lilly.com/bamlanivimab>

⁴ Eli Lilly and Company: Lilly announces proof of concept data for neutralizing antibody LY-CoV555 in the COVID-19 outpatient setting; <https://investor.lilly.com/newsreleases/news-release-details/lilly-announces-proof-concept-data-neutralizing-antibody-ly> (last accessed on 17 November 2020).

⁵ Eli Lilly and Company: Lilly provides comprehensive update on progress of SARS-CoV-2 neutralizing antibody programs; <https://investor.lilly.com/news-releases/news-release-details/lilly-provides-comprehensive-update-progress-sars-cov-2> (last accessed 2020 Nov 17).

⁶ Chen P, A. Nirula A, Heller B, et al.: SARS-Cov-2 Neutralizing Antibody Ly-Cov555 in Outpatients with Covid-19. N Engl J Med 8. Oktober 2020; doi: 10.1056/NEJMoa2029849.

Lopinavir/Ritonavir:

¹ RECOVERY Collaborative Group: Lopinavir–ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. Lancet 2020; 396: 1345–52.

² WHO Solidarity Trial Consortium, Pan H, Peto R, Henao-Restrepo AM, et al.: Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 - Interim WHO Solidarity Trial Results. N Engl J Med. 2020 Dec 2. doi: 10.1056/NEJMoa2023184.

³ Cao B, Wang Y, Wen D, et al.: A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. N Engl J Med. 2020;382(19):1787–99.

Chloroquin/Hydroxychloroquin/Azithromycin:

¹ The RECOVERY Collaborative Group. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. N Engl J Med 2020; 383:2030-2040.

² Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T, et al.: Association of Treatment With Hydroxychloroquine or Azithromycin With In-Hospital Mortality in Patients With COVID-19 in New York State. JAMA 2020 Jun 23;323(24):2493-2502.

³ Cavalcanti AB, Zampieri FG, Rosa RG, et al. Hydroxychloroquine with or without azithromycin in mild-to-moderate COVID-19. N Engl J Med 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2019014.

⁴ Magagnoli J, Narendran S, Pereira F, et al.: Outcomes of hydroxychloroquine Usage in United States Veterans Hospitalized with COVID-19. Med (NY) 5. Juni 2020; doi:10.1016/j.medj.2020.06.001.

⁵ WHO Solidarity Trial Consortium, Pan H, Peto R, Henao-Restrepo AM, et al.: Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 - Interim WHO Solidarity Trial Results. N Engl J Med. 2020 Dec 2. doi: 10.1056/NEJMoa2023184.

⁶ Borba MGS, Val FFA, Sampaio VA, et al.: Chloroquine diphosphate in two different dosages as adjunctive therapy of hospitalized patients with severe respiratory syndrome in the context of coronavirus (SARS-CoV-2) infection: Preliminary safety results of a randomized, double-blinded, phase IIb clinical trial (*CloroCovid-19 Study*). JAMA Network Open 2020; 3 (4): e208857.

⁷ Lane JCE, Weaver J, Kosta K, et al.: Safety of hydroxychloroquine, alone and in combination with azithromycin, in light of rapid wide-spread use for COVID-19: a multinational, network

cohort and self-controlled case series study. medRxiv; doi: [10.1101/2020.04.08.20054551](https://doi.org/10.1101/2020.04.08.20054551) (last accessed on 17. November 2020).

⁸ Chorin E, Dai M, Shulman E, et al.: The QT interval in patients with COVID-19 treated with hydroxychloroquine and azithromycin. *Nat Med.* 2020; 26 (6): 808-9.

⁹ Cipriani A, Zorzi A, Ceccato D, et al.: Arrhythmic profile and 24-hour QT interval variability in COVID-19 patients treated with hydroxychloroquine and azithromycin. *Int J Cardiol* 2020; 316: 280-4.

¹⁰ Azithromycin in Hospitalised Patients with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. medrxiv.org; doi: 10.1101/2020.12.10.20245944 (last accessed on 17. December 2020)

Anakinra:

¹ Aouba A, Baldolli A, Geffray L, et al.: Targeting the inflammatory cascade with anakinra in moderate to severe COVID-19 pneumonia: case series. *Ann Rheum Dis.* 2020.

² Huet T, Beaussier H, Voisin O, et al.: Anakinra for severe forms of COVID-19: a cohort study. *Lancet Rheumatol* 2020; 2 (7): e393-400.

³ Cavalli G, De Luca G, Campochiaro C, et al.: Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID-19, acute respiratory distress syndrome, and hyperinflammation: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol.* 2020; 2 (6): e325-31.

⁴ U.S. National Library of Medicine: Efficacy and Safety of Emapalumab and Anakinra in Reducing Hyperinflammation and Respiratory Distress in Patients With COVID-19 Infection (NCT04324021); <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04324021?term=NCT04324021&draw=2&rank=1> (last accessed on 17 November 2020).

⁵ Shakoory B, Carcillo JA, Chatham WW, et al.: Interleukin-1 Receptor Blockade Is Associated With Reduced Mortality in Sepsis Patients With Features of Macrophage Activation Syndrome: Reanalysis of a Prior Phase III Trial. *Crit Care Med* 2016; 44 (2): 275–81.

Tocilizumab

¹ <https://www.recoverytrial.net/files/recovery-protocol-v9-1-2020-09-18.pdf>

² Roche: Roche provides an update on the phase III COVACTA trial of Actemra/RoActemra in hospitalised patients with severe COVID-19 associated pneumonia; <https://www.roche.com/investors/updates/inv-update-2020-07-29.htm> (last accessed on 17 November 2020).

³ Roche: Roche's phase III EMPACTA study showed Actemra/RoActemra reduced the likelihood of needing mechanical ventilation in hospitalised patients with COVID-19 associated pneumonia; <https://www.roche.com/media/releases/med-cor-2020-09-18.htm> (last accessed on 17 November 2020).

⁴ Hermine O, Mariette X, Tharaux PL, et al.: Effect of tocilizumab vs usual care in adults hospitalized with COVID-19 and moderate or severe pneumonia: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2020 Oct 20; doi:10.1001/jamainternmed.2020.6820.

Vitamin C

¹ Fowler AA, Truwit JD, Hite RD, et al.: Effect of Vitamin C Infusion on Organ Failure and Biomarkers of Inflammation and Vascular Injury in Patients With Sepsis and Severe Acute Respiratory Failure: The CITRIS-ALI Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019, 322 (13): 1261-70.

² Fowler AA, Syed AA, Knowlson S, et al.: Phase I safety trial of intravenous ascorbic acid in patients with severe sepsis. *J Transl Med* 2014; 12:32.

Sie haben Fragen? Wenden Sie sich bitte an COVRIIN@rki.de. Die Geschäftsstelle des STAKOB unterstützt die Autoren und wird Ihre Fragen und Anregungen weiterleiten.

- ³ Hemilä H, Chalker E. Vitamin C can shorten the length of stay in the ICU: a meta-analysis. *Nutrients* 2019; 11 (4): 708.
- ⁴ Carr AC: A new clinical trial to test high-dose vitamin C in patients with COVID-19. *Critical care* 2020, 24 (1): 133.
- ⁵ Baladia E, Pizarro AB, Ortiz-Muñoz L, et al.: Vitamin C for COVID-19: A living systematic review. *Medwave* 2020; 20(6): e7978

Vitamin D

- ¹ Chung C, Silwal P, Kim I, et al.: Vitamin D-Cathelicidin Axis: at the Crossroads between Protective Immunity and Pathological Inflammation during Infection. *Immune Netw* 2020, 20 (2): e12.
- ² Ebadi M, Montano-Loza AJ. Perspective: improving vitamin D status in the management of COVID-19. *Eur J Clin Nutr.* 2020 Jun;74(6):856-859. doi: 10.1038/s41430-020-0661-0.
- ³ Pereira M et al.: Vitamin D deficiency aggravates COVID-19: Systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2020 Nov 4:1-9. doi: 10.1080/10408398.2020.1841090.
- ⁴ Radujkovic, Aleksandar; Hippchen, Theresa; Tiwari-Heckler, Shilpa; Dreher, Saida; Boxberger, Monica; Merle, Uta; Vitamin D Deficiency and Outcome of COVID-19 Patients.; *Nutrients*; 2020; vol. 12 (no. 9)
- ⁵ Amrein K, Papinutti A, Mathew E, et al. Vitamin D and critical illness: what endocrinology can learn from intensive care and vice versa. *Endocr Connect.* 2018 Dec 1;7(12):R304-R315. doi: 10.1530/EC-18-0184. PMID: 30352414; PMCID: PMC6240147.
- ⁶ Smolders J et al.: Letter to the Editor: Vitamin D deficiency in COVID-19: Mixing up cause and consequence. *Metabolism.* 2020 Nov 17:154434. doi: 10.1016/j.metabol.2020.154434.
- ⁷ Panagiotou G, Tee SA, Ihsan Y, Athar W, et al. Low serum 25-hydroxyvitamin D (25[OH]D) levels in patients hospitalised with COVID-19 are associated with greater disease severity, *Clin. Endocrinol. (Oxf).* (2020), *Clinical Endocrinology.* 2020;93:508–514.
- ⁸ Entrenas Castillo M, Entrenas Costa LM, Vaquero Barrios JM, et al. Effect of calcifediol treatment and best available therapy versus best available therapy on intensive care unit admission and mortality among patients hospitalized for COVID-19: A pilot randomized clinical study. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2020 Oct;203:105751. doi: 10.1016/j.jsbmb.2020.105751.
- ⁹ Annweiler C et al.: Vitamin D and survival in COVID-19 patients: A quasi-experimental study. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2020 Nov; 204:105771. doi: 10.1016/j.jsbmb.2020.105771.
- ¹⁰ Rastogi A, Bhansali A, Khare N, Suri V, Yaddanapudi N, Sachdeva N, et al. Short term, high-dose vitamin D supplementation for COVID-19 disease: a randomised, placebo-controlled, study (SHADE study). *Postgraduate medical journal.* 2020;postgradmedj-2020-139065.
- ¹¹ The National Heart, Lung, and Blood Institute PETAL Clinical Trials Network. Early High-Dose Vitamin D 3 for Critically Ill, Vitamin D-Deficient Patients. *N Engl J Med* 2019; 381(26): 2529-40.
- ¹² Langlois PL, Szwec C, D’Aragon F. et al. [Vitamin D supplementation in the critically ill: A systematic review and meta-analysis.](#) *Clin Nutr* 2018; 37: 1238-1246
- ¹³ Weng H, Li JG, Mao Z. et al. [Randomised trials of vitamin D3 for critically ill patients in adults: systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis.](#) *Intensive Care Med* 2017; 43: 277-278
- ¹⁴ Search of: Vitamin D | Covid19 - List Results - ClinicalTrials.gov (letzter Zugriff 11.01.2021)
- ¹⁵ Barazzoni R, Bischoff SC, Breda J et al. ESPEN expert statements and practical guidance for nutritional management of individuals with SARS-CoV-2 infection. *Clinical Nutrition*; 2020. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.03.022>

¹⁶ Vitamin-D-Mangel und COVID-19: Wie ist die aktuelle Evidenz? | DGE Blog (endokrinologie.net) (letzter Zugriff 11.01.2021)

¹⁷ Elke G, Hartl WH, Kreyman KG, et al. DGEM Leitlinie “Klinische Ernährung in der Intensivmedizin”. Aktuelle Ernährungsmedizin 2019; 44(06): 420-421 DOI: 10.1055/a-1022-1588

¹⁸ Leitlinien | DGEM

¹⁹ Overview | COVID-19 rapid guideline: vitamin D | Guidance | NICE