

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, Susanne Weber², Alexander Uhrig²,

Torsten Feldt³, 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: 28.04.2021; DOI 10.25646/7743:7

Zusammenfassung der letzten Änderungen

Änderung vom 28.04.2021

Aktualisierung der Informationen über Rekonvaleszentenplasma, Tocilizumab, Antikoagulation; Ergänzung um Informationen über Budenosid

Änderung vom 23.02.2021

Aktualisierung der Informationen über monoklonale Antikörper, Tocilizumab, Kortikosteroide; Ergänzung um Informationen über Colchicin

Änderung vom 03.02.2021

Aktualisierung der Informationen über monoklonale Antikörper und Rekonvaleszentenplasma

Änderung vom 25.01.2021

Ergänzung von Informationen über Baricitinib und Ivermectin

Änderung vom 17.01.2021

Aktualisierung der Informationen über Vitamin D

Änderung vom 23.12.2020

Aktualisierung der Informationen über Remdesivir

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>Kl:</u> ALT \geq 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 \geq 7 Tage</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Reduktion der 28-Tage-Mortalität² ✓ Stärkster Benefit bei invasiver Beatmung² ✓ Benefit bei Therapiebeginn \geq 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 \geq 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>Tocilizumab (RoActemra®) Sarilumab (Kevzara®) Interleukin-6-Rezeptor-Antagonisten (IL-6RA)</p> <p><u>Dosierungsvorschlag</u> für Pat \geq 18 Jahre: Tocilizumab i.v. (Einmalgabe)¹: KG >90kg: 800 mg KG \leq90kg: 600mg KG \leq65kg: 400 mg KG \leq40kg: 8mg/kgKG</p> <p>Sarilumab i.v. (Einmalgabe)²: 400 mg</p> <p><u>Dauer:</u> i.R. klinischer Studien einmalige Gabe i.v.; Tocilizumab: Einmalige Wiederholung nach 12-24 Stunden möglich; Klinische Einzelfallentscheidung bei hoher entzündlicher Aktivität</p>	<p>Keine Zulassung für die Behandlung von COVID-19</p> <p><i>Off-Label-Use</i> in der hyperinflammatorischen Phase</p> <p>COVID-19-Infiltrate + SpO₂ <92% (unter Raumluft) + CRP \geq75 mg/L¹</p>	<p><u>Randomisierte, doppelt-verblindete, placebo-kontrollierte Studien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ EMPACTA: Reduktion klin. Verschlechterung zu invasiver Beatmung (IV) in Kombination mit Steroiden bei Pat. mit SpO₂<94% (Einschluss vor Beginn NIV oder IV), kein Mortalitätsunterschied (any cause)⁴ ✓ BACC Bay Tocilizumab Trial: Kein Mortalitätsunterschied, kein Unterschied in Intubationsraten bei Pat. mit überwiegend Low-Flow-O₂ <6l/min, <10% erhielten Steroide ✓ COVACTA-Preprint: keine klin. Verbesserung, kein Mortalitätsunterschied (Pat. mit O₂-Subst, NIV, IV, ECMO), <50% erhielten Steroide⁶ <p><u>Open-label randomisierte Studien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ REMAP-CAP: 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Benefit von IL-6RA v.a. bei Patienten mit NIV/High-Flow-O₂ in Kombination mit Dexamethason^{1,2} ➤ Frühzeitiger Einsatz \leq 72h nach Hospitalisierung bzw. \leq24h nach Beginn NIV/High-Flow-O₂/(ggf. invasiver Beatmung) in Studien mit Benefit^{1,2} ➤ Kein Einsatz in der Spätphase bei Pat. mit protrahierten Verläufen ohne Zeichen einer Hyperinflammation ➤ Kein Einsatz als Ultima Ratio kurz vor drohender Intubation ➤ Zurückhaltender Einsatz bei nachgewiesenen oder vermuteten bakteriellen Infektionen ➤ In Studien mit Benefit wurden Patienten mit immunsupprimierender Grunderkrankung, bzw.

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>NW: Infektneigung durch Immunsuppression, Leukopenie, Neutropenie, Thrombopenie, Exanthem, Nausea, Diarrhöen, Kopfschmerzen, Vertigo, arterielle Hypertonie, Hepatotoxizität</p> <p>KI: Überempfindlichkeit, schwere unbehandelte Infektionen, Transaminasen >5fach des Referenzbereichs, Thrombopenie <50.000/µl, Schwangerschaft</p>		<p>Mortalitätsreduktion und frühere Beendigung von Atemunterstützung in Kombination mit Steroiden v.a. bei Pat. mit NIV/High-Flow-O2, geringer ausgeprägt bei Pat. mit invasiver Beatmung (NNT 12)²</p> <p>✓ TOCIBRAS: kein</p> <p>Mortalitätsunterschied in Kombination mit Steroiden bei Pat. mit COVID-19-Pneumonie und Hypoxämie³</p> <p>✓ RECOVERY-Preprint:</p> <p>Mortalitätsreduktion in Kombination mit Steroiden v.a. bei Pat. mit NIV/High-Flow-O2 (NNT* 25)¹</p> <p>*NNT: Number Needed to Treat</p>	<p>immunmodulatorischer/-supprimierender Vormedikation NICHT eingeschlossen bzw. es wurden keine Therapiedaten zu dieser Patientengruppe übermittelt^{1,2}.</p> <p>Deshalb kann für diese Patientengruppe aus den existierenden Studien keine Therapieempfehlung abgeleitet werden.</p>
---	--	--	---

Antikoagulation

<p>Prophylaktische Antikoagulation</p> <p>Antikoagulantien: alle zugelassenen Präparate (Bevorzugte Verwendung von Antikoagulantien mit bereits vorhandener Routine in der Anwendung)</p> <p>Krea-Cl < 30 ml/min: UFH bevorzugen</p> <p>NW: Blutungsrisiko, siehe entsprechende Wirkstoff- bzw. Fachinformationen.</p> <p>KI: Schwere aktive Blutung.</p> <p>Eine Thrombozytopenie bzw. eine verlängerte aPTT oder Prothrombinzeit ohne Blutungsstigmata stellen per se keine Kontraindikation dar.⁵</p>	<p>Bei hospitalisierten COVID-19-Patienten</p> <p>Keine Empfehlung zur routinemäßigen Antikoagulation für ambulant behandelte COVID-19- Patienten</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Eine übermäßige Gerinnungsaktivierung mit thromboembolischen Ereignissen ist bei akut erkrankten COVID-19-Patienten häufig^{1,2} ✓ Empfehlung zur prophylaktischen Antikoagulation für alle hospitalisierten Patienten⁹ ✓ Erwägung einer Hospitalisierung bei erhöhten D-Dimeren ($\geq 1,5$-$2,0$ mg/l) als Einzelfallentscheidung^{5,6} ✓ Observationsstudien beobachteten Thrombembolie-Raten von 0-0,6% 30-44 Tage nach Entlassung (Brief reports/Abstracts)¹³⁻¹⁵ 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Frühzeitige prophylaktische Antikoagulation für den gesamten stationären 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, aPTT, Prothrombinzeit (Quick/INR), Antithrombin und Fibrinogen ➤ Bei Entlassung: Fortführung der prophylaktischen Antikoagulation routinemäßig nicht empfohlen: Einzelfallentscheidung bei niedrigem Blutungsrisiko und weiterhin hohem VTE-Risiko.
<p>Intensivierte Antikoagulation</p> <p>Antikoagulantien: alle zugelassenen Präparate (Bevorzugt Antikoagulantien mit bereits vorhandener Routine in der Anwendung)</p> <p>Krea-Cl < 30 ml/min: UFH bevorzugen</p> <p>Dosierungsvorschlag NMH: nach kg KG (halbe LAE-Dosis)</p> <p>Dosierungsvorschlag für UFH: 1,5fache Verlängerung des aPTT-Ausgangswertes; Initialdosis: 250IE/kgKG über 24h</p> <p>NW: Blutungsrisiko, siehe entsprechende Wirkstoff- bzw. Fachinformationen.</p> <p>KI: Schwere aktive Blutung.</p> <p>Eine Thrombozytopenie bzw. eine verlängerte aPTT oder Prothrombinzeit ohne Blutungsstigmata stellen per se keine Kontraindikation dar.⁵</p>	<p>Kann bei zusätzlichen Risikofaktoren erwogen werden</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Randomisierte Open Label Studie (prophylaktische vs. halbtherapeutische Antikoagulation bei ICU-Patienten) ohne Unterschied der Endpunkte: Mortalität, ECMO-Bedarf, VTE¹¹ ✓ 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>* Zusätzliche Risikofaktoren:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Stattgehabte Thrombose oder Embolie, bekannte Thrombophilie^{4,5,9} ✓ Schwere COVID-19-Infektion mit erhöhten D-Dimeren (≥ 2-3 fach oberhalb des Referenzbereichs)^{4,9} ohne Nachweis von Lungenarterienembolie/ tiefer 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Unter Berücksichtigung von Nierenfunktion und Blutungsrisiko kann primär eine höhere intensivierte Dosierung der medikamentösen Thromboseprophylaxe erwogen werden, falls zusätzliche Risikofaktoren vorliegen ✓ 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

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: 28.04.2021; DOI 10.25646/7743:7

		Ereignissen innerhalb von 4 Stunden nach Verabreichung von Rekonvaleszentenplasma (< 1 %)⁸	
<p>Antikörpertherapie</p> <p>Monoklonale Antikörper (mAb):</p> <p>REGN-COV2: Kombination von 2 mAb gegen Spike-Protein: REGN10933 (Casirivimab)+ REGN10987 (Imdevimab); Hersteller: Regeneron Pharmaceuticals) Dos.: entsprechend der Notfallzulassung der FDA¹: Casirivimab und Imdevimab 1x je 1,2 g i.v.; klinische Studie mit hoher (1 x 8 g) und niedriger Dosis (1 x 2,4 g)²; aktuell Studie mit s.c.-Gabe (1x 1,2g) als Postexpositionsprophylaxe³</p> <p>LY-CoV555 (Bamlanivimab), LY-CoV016(Etesevimab): neutralisierende IgG1 mAb gegen das Spike-Protein; Hersteller: Lilly zusammen mit AbCellera Dos.: Bamlanivimab: entsprechend der Notfallzulassung der FDA: 1x 700 mg i.v.⁴; i.R. klinischer Studien unterschiedliche Dosierungen (z.B. 1 x 700 mg, 1x 2,8 g, 1x 7g)⁵ Etesevimab: entsprechend der Notfallzulassung der FDA: 1x2,8 g i.v. (in Kombination mit Bamlanivimab 1x je 2,8 g i.v.)⁶</p> <p>Dauer: einmalige Gabe (≥1 h, Nachbeobachtung ≥1 h) NW: selten (milde) Hypersensitivitätsreaktion</p>	<p>Aktuell noch keine Zulassung für die Behandlung von COVID-19 in Europa</p> <p><u>Einsatz als individueller Heilversuch</u>⁷:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Frühphase der Erkrankung (<10 Tage nach Symptombeginn und ≤ 3 Tage nach einem positivem PCR-Test) ➤ Patienten (>12 Jahre, ≥ 40 kg) mit Risikofaktoren für einen schweren Verlauf⁷, 8 ➤ Vollstationäre oder teilstationäre Therapie ➤ Kein Einsatz bei Patienten, die aufgrund von COVID-19 bereits hospitalisiert sind und/oder Sauerstoff-Substitution erhalten <p>Verfügbarkeit von Bamlanivimab und Casirivimab/ Imdevimab in ausgewählten Apotheken (www.rki.de/covid-19-arzneimittelbevorratung)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Positive Effekte beim Einsatz bei seronegativen Patienten mit leichter bis moderater COVID-19-Erkrankung mit hohem Risiko für schweren Verlauf, Symptombdauer <7 Tage sowie hoher Baseline-Viruslast², 5, 9 <ul style="list-style-type: none"> ○ Schnelle Reduktion der Viruslast an Tag 7 bzw. 11², 9 ○ Reduktion der Notwendigkeit medizinischer Versorgung², 5, 9 ✓ Bessere Wirksamkeit einer Kombination aus 2 Antikörpern verglichen zu Monotherapie ², 9 ✓ Lt. Hersteller Effektivität als Postexpositionsprophylaxe³ ✓ Lt. Hersteller Wirksamkeit als Prophylaxe unter Pflegeheimbewohnern und – Mitarbeitern¹⁰ ✓ Kein Vorteil bei bereits hospitalisierten Patienten¹¹ ✓ Bei Patienten mit COVID-19-bedingter O2-Substitution oder Beatmung ggf. nachteilig¹¹ ✓ Gute Verträglichkeit ², 5, 9 ✓ Hinweise auf verringerte bis fehlende Wirksamkeit von Bamlanivimab bei besorgniserregenden Varianten (VOC) B.1.351 (Südafrika) und P1 (Brasilien), jedoch nicht bei B.1.1.7 (Pre-Print in-vitro-Daten)¹², 13 ✓ potenzielles Risiko einer Resistenzentwicklung unter Therapien mit mAb (geringer bei Kombinationstherapie), insbesondere bei immunsupprimierten Patienten (bisher durch Daten nicht belegt) 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Vielversprechende Therapieoption in der frühen (viralen) Phase von COVID-19 ➤ Einsatz möglichst innerhalb von 3 Tagen nach dem ersten positiven PCR-Test und nicht später als 7 Tage nach Symptombeginn ➤ Kein routinemäßiger Einsatz in der Spätphase von COVID-19 ➤ Einsatz insbesondere bei Patienten mit Risikofaktoren für einen schweren Verlauf (analog der STIKO-Impfempfehlungen ⁷) ➤ denkbar als individueller Heilversuch bei prolongiertem viral shedding, v.a. bei Patienten mit komplexen Immundefekten, insbesondere B-Zell-Depletion (potenzielles Risiko einer Resistenzentwicklung in dieser Patientengruppe) ➤ denkbar als Prophylaxe nach Exposition gegenüber SARS-CoV-2 (z.B. bei nosokomialen Ausbrüchen), hierzu bisher keine publizierten Daten ➤ Einsatz bei Schwangeren im Einzelfall nach infektiologischer Beratung ➤ bei erhöhtem Risiko für eine Infektion mit VOC (z.B. Reiseanamnese oder Ausbruch) eine Sequenzierung vor dem Einsatz von mAb empfohlen. Sollte das Ergebnis der Mutationsanalyse bei Indikationsstellung zur Antikörpertherapie noch nicht vorliegen, ist die lokale epidemiologische Situation bei der Wahl der Antikörper zu berücksichtigen ➤ Anwendung nur unter engmaschiger klinischer Kontrolle (Risiko für allergische Reaktionen inkl. Anaphylaxie) ➤ Vor dem Einsatz infektiologische Konsultation angeraten (z.B. www.rki.de/stakob-ibn) ➤ Zeitlicher Abstand bis SARS-CoV-2-Impfung: 3 Monate nach Verabreichung von mAb ➤ Dokumentation der Baseline-Daten, Nebenwirkungen (mit Übermittlung an PEI) und Ausgang der Behandlung empfohlen

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: 28.04.2021; DOI 10.25646/7743:7

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

Substanz	Indikation	Datenlage	Bewertung
Antivirale Therapie			
<p>Lopinavir/Ritonavir <u>Dos.:</u> 2 x 400/100 mg/d p.o. 400/100 mg/d p.o. <u>Dauer:</u> in Studien 5-10 (max.14) Tage <u>NW:</u> Leberwerterhöhung, Durchfälle, Bauchbeschwerden, Lipiderhöhungen, Übelkeit <u>KI:</u> Leberfunktionsstörung</p>	<p>Keine Zulassung für die Behandlung von COVID-19</p>	<p>✓ Kein klinischer Benefit im Vergleich zum Standard of Care ¹⁻³</p>	<p>➤ Keine Empfehlung zur Verwendung von Lopinavir/Ritonavir zur Therapie oder Prophylaxe von SARS-CoV-2-Infektionen</p>
<p>Chloroquin / Hydroxychloroquin <u>Dos. HCQ:</u> 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. <u>Dauer:</u> Therapie-Studien: 5-10 d Prophylaxe-Studien: unterschiedliche Schemata <u>NW:</u> (Chloroquin> Hydroxychloroquin): Herzrhythmusstörungen, QT Zeit-Verlängerung, Blutbildveränderungen, gastrointestinale und abdominale Nebenwirkungen, Retinopathie, Makulopathie <u>KI:</u> 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 <u>Dos.:</u> i. R. klinischer Studien: 1 x 500 mg - 1 g p.o. <u>Dauer:</u> Im Rahmen klinischer Studien: 3-10 d <u>NW:</u> QT Zeit-Verlängerung, Herzrhythmusstörungen, reversibler Hörverlust, Übelkeit, Leberwerterhöhungen, Geschmacksstörungen, allergische Exantheme, Kopfschmerzen, Parästhesien, Krampfanfälle.</p>			
<p><u>Hinweis:</u> - 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.

Stand: 28.04.2021; DOI 10.25646/7743:7

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>Baricitinib <u>Dos.:</u> i.R. klin. Studien: 2-4 mg p.o./d <u>Dauer:</u> i.R. klin. Studien: 7-14 Tage <u>Häufige NW:</u> Infektneigung (v.a.Tbc), Neutropenie, Thromboembolien, Hyperlipidämien, Transaminasenerhöhung <u>KI:</u> Niereninsuffizienz, Schwangerschaft/Stillzeit</p>	<p>Keine Zulassung für die Behandlung von COVID-19 in Europa</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Antiinflammatorische Wirkung¹ ✓ Inhibition viraler Endozytose, Reduktion der ACE-2-Expression^{1,2} ✓ In Kombination mit Remdesivir³: <ul style="list-style-type: none"> ○ Verkürzung der Zeit zur Genesung um Median 1 Tag (bei Patienten mit High-Flow-O2-Substitution und nicht-invasiver Beatmung um Median 8 Tage) ○ schnellere Symptombesserung ○ reduzierter Anteil der Patienten mit Notwendigkeit einer mechanischen Beatmung oder ECMO (10.0% vs. 15.2%), ○ Hinweise auf reduzierte Mortalitätsrate bis Tag 29 (5.1% vs. 7.8%) ✓ Mehrere klinische Studien noch nicht abgeschlossen⁴ 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Einsatz nur im Rahmen von kontrollierten klinischen Studien ➤ Anwendung im Rahmen eines Off-Label-Use nur nach vorheriger infektiologischer Beratung (z.B. www.rki.de/stakob-ibn), insbesondere im Hinblick auf die potenziellen Nebenwirkungen

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>Budesonid inhalativ</p> <p><u>Dos.:</u> 800µg inhal. 2xtgl^{1,2}</p> <p><u>Dauer:</u> 7 Tage¹ bis 14 Tage²</p> <p><u>Kl:</u> Überempfindlichkeit gegen Budesonid, aktive Lungen-Tb, nicht therapierte pulmonale Mykose</p> <p><u>NW:</u> Candidose des Mund-Rachenraum, psychiatrische Beschwerden, Heiserkeit, Husten, Schluckbeschwerden, Tremor, iatrogenes Cushing-Syndrom</p>	<p>Keine Zulassung für die Behandlung von COVID-19</p> <p>Ambulante Therapie in der Frühphase symptomatischer COVID-19-Erkrankungen ohne Hypoxämie</p>	<p><u>Open-Label, randomisierte Studie (STOIC)</u>¹:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Signifikante Reduktion der Hospitalisierungsrate bzw. Vorstellungen in der Rettungsstelle in der Gruppe mit hochdosiertem Budesonid inhal. im Vergleich zur SOC-Gruppe (2 Pat. (3%) vs. 11 Pat. (15%), 95% CI 0-033 - 0-213; p=0-009) ✓ Hinweise für schnellere (Median 7d vs. 8d) bzw. häufigere subjektiv empfundene Symptomfreiheit 14d bzw. 28d nach Therapiebeginn (95% CI 0-075 to 0-334; p=0-003). ✓ Kein Einfluss auf die periphere Sauerstoffsättigung im Blut zwischen den Patientengruppen ✓ Kein Einfluss auf die Dynamik der Viruslast ✓ Nebenwirkungsrate nicht erhöht im Vergleich zu Kontrollgruppe <p><u>Open-Label, randomisierte Studie (PRINCIPLE)</u>²:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Verkürzung der Zeit zur klinischen Besserung um 3 Tage (Median 11 vs. 14 Tage, 95% BCI 3.011 (1.124 – 5.410)). ✓ Kein signifikanter Unterschied, lediglich Trend zur geringerer Hospitalisierungsrate/Mortalität am Tag 28 (kombinierter Endpunkt) (59/692 (8.5%) vs. 100/968 (10.3%), BCI 2.1% (-0.7% – 4.8%) ✓ Kein Unterschied im Hinblick auf die Notwendigkeit einer Sauerstoffs substitution oder ICU-Behandlung und mechanischer Beatmung zwischen den Patientengruppen <p>Hinweise für geringerer Expression von ACE2- und TMPRSS2-Rezeptoren bei Asthma-patienten mit inhal. Steroidtherapie³</p>	<p>Derzeitige Datenlage unzureichend für eine Empfehlung zum Einsatz von hochdosiertem, inhalativem Budesonid</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Methodische Limitationen und Open-label Design erhöhen das Risiko einer Ergebnisverzerrung ➤ Primäre Endpunkte überwiegend nicht objektivierbar ➤ z.T. breite CI95%-Intervalle. ➤ Mögliche Effekt-Überschätzung ➤ Ausstehende Daten in der Interimsanalyse der PRINCIPLE-Studie <p>Potenzielles Risiko für häufigere, bakterielle Superinfektionen bei ambulanten Patienten</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Die Begründung der derzeitigen Handlungsempfehlung gegen einen Einsatz von hochdosiertem, inhalativem Budesonid wird ausführlich in der gemeinsamen Stellungnahme der FG COVRIIN, des STAKOB und der DGI erörtert (www.rki.de/covid-19-covriin)⁴
--	---	---	--

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: 28.04.2021; DOI 10.25646/7743:7

<p>Colchicin <u>Dos.:</u> i.R. klin. Studien 0,5-2x0,5 mg tgl. (einschl. loading dose 1-1,5mg für 1-3 d) <u>Dauer:</u> i.R. klin. Studien bis 30 d <u>Häufige NW:</u> GI-Beschwerden, Myoneuropathien, Nephrotoxizität, KM-Toxizität, allergische Reaktionen <u>Kl:</u> Bekannte Überempfindlichkeit, GFR < 30 ml/min, schwere Leberfunktionsstörung, Kinderwunsch (bei Männern und Frauen), Schwangerschaft, Stillzeit</p>	<p>Keine Zulassung zur Behandlung von COVID-19</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Inhibiert NLRP3 regulierte Zytokine¹ <ul style="list-style-type: none"> ○ NLRP3 im Tiermodell pathophysiologisch mit ARDS assoziiert^{2,3} ○ Coronaviren aktivieren NLRP3-Inflammasom^{4,5} ✓ Mögliche Hinweise für Prävention schwerer Verläufe bei ambulanten Patienten bzw. Prävention klin. Verschlechterung nach Hospitalisierung^{6,7} 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Niedriger Evidenzgrad, zahlreiche methodische Limitationen in den zwei publizierten Studien ➤ Klin. Studien mit sehr unterschiedlichen Studienpopulationen und Studiendesigns, bisher keine RCT mit Colchicin + / vs. Dexamethason ➤ Einsatz in der Therapie oder Prävention nur im Rahmen von kontrollierten klinischen Studien
Antivirale Therapie			
<p>Ivermectin <u>Dos.:</u> i.R. klin. Studien meistens 0,2-0,4mg/kg KG/d p.o. <u>Dauer:</u> i.R. klinischer Studien meistens als Einzelgabe, auch bis zu 5 Tagen <u>Häufige NW:</u> Fieber, Pruritus, Hautödem, Kopfschmerzen, Müdigkeit, Erbrechen/Übelkeit, Transaminasenerhöhung, asthmatische Anfälle <u>Kl:</u> strenge Indikationsstellung in der Schwangerschaft (embryotoxische und teratogene Wirkung)</p>	<p>Keine Zulassung für die Behandlung von COVID-19</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ in-vitro-Aktivität gegen SARS CoV-2 (in toxischen Dosierungen)^{1,2} ✓ antiinflammatorische Effekte (Tiermodell)^{3,4} ✓ Hinweise auf schnellere klinische Besserung sowie auf eine Reduktion der Mortalität bei Gabe von Ivermectin zusätzlich zur Standardtherapie⁵⁻¹¹ ✓ Reduktion der inflammatorischen Marker⁸⁻¹⁰ ✓ Widersprüchliche Daten in Bezug auf virale clearance^{10,12} ✓ Hinweise auf Reduktion der Rate an symptomatischen Patienten nach Postexpositionsprophylaxe¹³⁻¹⁵ ✓ Mehrere klinische Studien mit systemischer und inhalativer Verabreichungsform noch nicht abgeschlossen¹⁶ 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Niedriger Evidenzgrad wg. zahlreicher methodischer Limitationen der bisherigen Studien ➤ Einsatz zur Therapie oder Prophylaxe nur im Rahmen von kontrollierten klinischen 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>Kl:</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> je nach Indikation in der Routine oder Vorgaben der klinischen Studie <u>NW:</u> akute oder chronische Hyperkalzämie, Nephrokalzinose, Erbrechen <u>Kl:</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 ✓ Retrospektive quasi-interventionelle Studie mit Hinweis 	<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 ➤ keine Empfehlung zur routinemäßigen Verwendung von Vitamin D zur Prophylaxe oder adjunktiven Therapie von SARS-CoV-2-Infektionen¹⁹

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.

auf reduzierte Mortalität bei Vitamin-D-Substitution⁹

- ✓ Hinweise auf schnellere Viruselimination unter Vitamin- D-Substitution bei vorliegendem Vitamin-D-Mangel¹⁰
- ✓ CAVE: bei ARDS Patienten mit Vitamin D Defizienz sind alle großen Substitutionsstudien bisher negativ ausgefallen ¹¹⁻¹³
- ✓ Ergebnisse mehrerer klinischer Studien bei COVID-19 ausstehend¹⁴

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:

¹Verwendete Dosierung aus RECOVERY-Studie: <https://www.recoverytrial.net/files/recovery-protocol-v13-0-2021-01-26.pdf> (last accessed on 23 February 2021)

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.

Tocilizumab / Sarilumab:

¹ RECOVERY Collaborative Group, Horby PW, Pessoa-Amorim G et al. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): preliminary results of a randomised, controlled, open-label, platform trial. *medRxiv preprint: <https://doi.org/10.1101/2021.02.11.21249258>* (last accessed on 23 February 2021)

² The REMAP-CAP Investigators, Gordon AC et al.: Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med*: 2021. DOI: 10.1056/NEJMoa2100433

³ Veiga VC, Prats JAGG, Farias DLC et al. Effect of tocilizumab on clinical outcomes at 15 days in patients with severe or critical coronavirus disease 2019: randomized controlled trial. *BMJ*: 2021; 372:n84.

⁴ Salama C, Han J, Yau L et al. Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med*: 2021;384:20-30.

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: 28.04.2021; DOI 10.25646/7743:7

⁵ Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ et al. Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19. *N Engl J Med*: 2020; 383:2333-2344.

⁶ Rosas IO, Bräu N, Waters M et al. Tocilizumab in Hospitalized Patients with COVID-19 Pneumonia. *medRxiv preprint*: <https://doi.org/10.1101/2020.08.27.20183442> (last accessed on 23 February 2021)

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.

⁴ Deutsche Gesellschaft für Angiologie (DGA): COVID-19-Infektion und Risiko für thromboembolische 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 Talasz AH, Sadeghipour P, Kakavand H, et al.: Antithrombotic Therapy in COVID-19: Systematic Summary of Ongoing or Completed Randomized Trials *medRxiv preprint*: <https://doi.org/10.1101/2021.01.04.21249227> (last accessed on 27 March 2021).

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

⁹ AWMF: S3-Leitlinie-Empfehlungen zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19 https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/113-001l_S3_Empfehlungen-zur-stationaeren-Therapie-von-Patienten-mit-COVID-19_2021-02.pdf (last accessed on 27 March 2021).

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>.

¹¹ INSPIRATION Investigators, Sadeghipour P, 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 March, 18: doi:10.1001/jama.2021.4152.

¹² The REMAP-CAP, ACTIV-4a, and ATTACC Investigators, Goligher EC et al.: Therapeutic Anticoagulation in Critically Ill Patients with Covid-19 – Preliminary Report. *medRxiv preprint*: <https://doi.org/10.1101/2021.03.10.21252749> (last accessed on 27 March 2021).

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: 28.04.2021; DOI 10.25646/7743:7

¹³ Roberts LN, Whyte MB, Georgiou L, et al.: Postdischarge venous thromboembolism following hospital admission with COVID-19. *Blood*. 2020, September, 10. 136 (11):1347–1350.

¹⁴ Engelen MM, Vanassche T, Balthazar T, et al.: Incidence of Venous Thromboembolism in Patients Discharged after COVID-19 Hospitalisation. [ISTH 2020 Congress](#): **Abstract Number: LB/CO01**.

¹⁵ Patell R, Bogue T, Koshy A, et al.: ostdischarge thrombosis and hemorrhage in patients with COVID-19. *Blood* (2020) 136 (11): 1342–1346.

Rekonvaleszentenplasma

¹ RECOVERY Collaborative Group, Horby PW, Estcourt L et al. Convalescent plasma in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *medRxiv preprint*: <https://doi.org/10.1101/2021.03.09.21252736> (last accessed on 27 March 2021)

² 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.

³ Gharbaran A, Carlijn C.E. Jordans CCE, Corinne Geurtsvankessel C et al., Convalescent Plasma for COVID-19. A randomized clinical trial. *medRxiv preprint* doi: <https://doi.org/10.1101/2020.07.01.20139857>; posted July 3, 2020 (abgerufen am 03.02.2021)

⁴ Simonovich VA, Burgos Prats LD, Scibona P, et al. A Randomized Trial of Convalescent Plasma in Covid-19 Severe Pneumonia. *N Engl J Med*. 2020 Nov 24;NEJMoa2031304. doi: 10.1056/NEJMoa2031304. Epub ahead of print. PMID: 33232588; PMCID: PMC7722692.

⁵ Agarwal A, Mukherjee A, Kumar G, et al. Convalescent plasma in the management of moderate covid-19 in adults in India: open label phase II multicentre randomised controlled trial (PLACID Trial). *BMJ*. 2020 Oct 22;371:m3939. doi: 10.1136/bmj.m3939. Erratum in: *BMJ*. 2020 Nov 3;371:m4232. PMID: 33093056; PMCID: PMC7578662.

⁶ 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.

⁷ Hueso T, Pouderoux C, Péré H et al. Convalescent plasma therapy for B-cell–depleted patients with protracted COVID-19. *Blood*. 2020 Nov 12; 136(20):2290

⁸ Libster R, Pérez MG, Wappner D, et al. Early High-Titer Plasma Therapy to Prevent Severe Covid-19 in Older Adults. *N Engl J Med*. 2021 Jan 6. doi: 10.1056/NEJMoa2033700. Epub ahead of print. PMID: 33406353; PMCID: PMC7793608.

⁹ M.J. Joyner, R.E. Carter, J.W. Senefeld et al. Convalescent Plasma Antibody Levels and the Risk of Death from Covid-19. January 13, 2021, at NEJM.org. DOI: 10.1056/NEJMoa2031893

¹⁰ Joyner MJ, Senefeld JW, Klassen SA, et al.: Effect of Convalescent Plasma on Mortality among Hospitalized Patients with COVID-19: Initial Three- Month Experience. *medRxiv preprint* doi: <https://doi.org/10.1101/2020.08.12.20169359%20> (abgerufen am 03.02.2021)

Monoklonale Antikörper

¹ <https://www.fda.gov/media/143891/download> (last accessed on 21 February 2021)

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.

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: 28.04.2021; DOI 10.25646/7743:7

³ [Regeneron Reports Positive Interim Data with REGEN-COV™ Antibody Cocktail used as Passive Vaccine to Prevent COVID-19 | Regeneron Pharmaceuticals Inc.](#) (last accessed on 21 February 2021)

⁴ <https://www.fda.gov/media/143602/download> (last accessed on 21 February 2021)

⁵ 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/NEJMoa 2029849.

⁶ <https://www.fda.gov/media/144118/download> (last accessed on 21 February 2021)

⁷ <https://www.pei.de> (last accessed on 21 February 2021)

⁸ https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2021/Ausgaben/02_21.pdf (last accessed on 21 February 2021)

⁹ Gottlieb RL, Nirula A, Chen P, et al. Effect of Bamlanivimab as Monotherapy or in Combination With Etesevimab on Viral Load in Patients With Mild to Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2021 Jan 21:e210202. doi: 10.1001/jama.2021.0202

¹⁰ <https://investor.lilly.com/news-releases/news-releasedetails/lillys-neutralizing-antibody-bamlanivimab-ly-cov555-prevented>(last accessed on 21 February 2021)

¹¹ ACTIV-3/TICO LY-CoV555 Study Group, Lundgren JD et al. A Neutralizing Monoclonal Antibody for Hospitalized Patients with Covid-19. N Engl J Med. 2020 Dec 22:NEJMoa2033130. doi: 10.1056/NEJMoa2033130.

¹² Wang P, Liu L, Iketani S, et al. Increased Resistance of SARS-CoV-2 Variants B.1.351 and B.1.1.7 to Antibody Neutralization. bioRxiv [Preprint]. 2021 Jan 26:2021.01.25.428137. doi: 10.1101/2021.01.25.428137. PMID: 33532778; PMCID: PMC7852271.[13] Liu H, Zhang Q, Wie P, et al. The basis of a more contagious 501Y.V1 variant of SARS-COV-2. bioRxiv [preprint] doi: <https://doi.org/10.1101/2021.02.02.428884>; this version posted February 2, 2021. (last accessed on 21 February 2021)

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.

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: 28.04.2021; DOI 10.25646/7743:7

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 21 February 2021)

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 21 February 2021)

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 21 February 2021)

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.

Baricitinib:

¹ Zhang X, Zhang Y, Qiao W, Zhang J, Qi Z. Baricitinib, a drug with potential effect to prevent SARS-COV-2 from entering target cells and control cytokine storm induced by COVID-19. Int Immunopharmacol. 2020 Sep;86:106749. doi: 10.1016/j.intimp.2020.106749. Epub 2020 Jul 1. PMID: 32645632; PMCID: PMC7328558.

² Richardson P, Griffin I, Tucker C, Smith D, Oechsle O, Phelan A, Rawling M, Savory E, Stebbing J. Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease. Lancet. 2020 Feb 15;395(10223):e30-e31. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30304-4. Epub 2020 Feb 4. Erratum in: Lancet. 2020 Jun 20;395(10241):1906. PMID: 32032529; PMCID: PMC7137985.

³ Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, et al.: Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19. N Engl J Med. 2020 Dec 11. doi: 10.1056/NEJMoa2031994.

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.

⁴ Search of: Baricitinib | Covid19 - List Results - ClinicalTrials.gov (last accessed on 21 February 2021)

Budesonid:

¹Ramakrishnan 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 Apr 9:S2213-2600(21)00160-0. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00160-0. Epub ahead of print. PMID: 33844996.

²PRINCIPLE Collaborative Group. Inhaled budesonide for COVID-19 in people at higher risk of adverse outcomes in the community: interim analyses from the PRINCIPLE trial. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.04.10.21254672v1> (letzter Zugriff: 16.04.2021)

³Peters MC, Sajuthi S, Deford P, et al.: COVID-19-related Genes in Sputum Cells in Asthma. Relationship to Demographic Features and Corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 202(1): 83-90.

⁴[Gemeinsame Stellungnahme der Fachgruppe COVRIIN, des STAKOB und der DGI zum Einsatz von inhalativen Steroiden bei ambulanter COVID-19-Infektion](#) (21.4.2021)

Colchicin:

¹ Imazio M, Andreis A, Brucato A et al. Colchicine for acute and chronic coronary syndromes. *Heart*: 2020;106:1555-1560.

² Grailer JJ, Canning BA, Kalbitz M et al. Critical Role for the NLRP3 Inflammasome during Acute Lung Injury. *J Immunol*: 2014;192(12):5974–5983.

³ Li D, Ren W, Jiang Z et al. Regulation of the NLRP3 inflammasome and macrophage pyroptosis by the p38 MAPK signaling pathway in a mouse model of acute lung injury. *Mol Med Rep*: 2018;18(5):4399–4409.

⁴ Chen IY, Moriyama M, Chang MF et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Viroprotein 3a Activates the NLRP3 Inflammasome. *Front Microbiol*: 2019;10(JAN):50.

⁵ Nieto-Torres JL, Verdiá-Báguena C, Jimenez-Guardeño JM et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus E protein transports calcium ions and activates the NLRP3 inflammasome. *Virolog*:. 2015;485:330–339.

⁶ Deftereos SG, Giannopoulos G, Vrachatis DA et al. Effect of Colchicine vs Standard Care on Cardiac and Inflammatory Biomarkers and Clinical Outcomes in Patients Hospitalized With Coronavirus Disease 2019The GRECCO-19 Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*: 2020; 3(6): e2013136.

⁷ Tardif JC, Bouabdallaoui N, L’Allier PL et al. Efficacy of Colchicine in Non-Hospitalized Patients with COVID-19. *medRxiv preprint*: <https://doi.org/10.1101/2021.01.26.21250494>. (last accessed on 21 February 2021)

Ivermectin:

¹ Lehrer S, Rheinstein PH. Ivermectin Docks to the SARS-CoV-2 Spike Receptor-binding Domain Attached to ACE2. *In Vivo*. 2020 Sep-Oct;34(5):3023-3026. doi: 10.21873/invivo.12134.

² Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Res*. 2020 Jun;178:104787. doi: 10.1016/j.antiviral.2020.104787. Epub 2020 Apr 3. PMID: 32251768; PMCID: PMC7129059.

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: 28.04.2021; DOI 10.25646/7743:7

- ³ Yan S, Ci X, Chen N, Chen C, Li X, Chu X, Li J, Deng X. Anti-inflammatory effects of ivermectin in mouse model of allergic asthma. *Inflamm Res*. 2011 Jun;60(6):589-96. doi: 10.1007/s00011-011-0307-8. Epub 2011 Jan 29. PMID: 21279416.
- ⁴ Zhang X, Song Y, Ci X, An N, Ju Y, Li H, Wang X, Han C, Cui J, Deng X. Ivermectin inhibits LPS-induced production of inflammatory cytokines and improves LPS-induced survival in mice. *Inflamm Res*. 2008 Nov;57(11):524-9. doi: 10.1007/s00011-008-8007-8. PMID: 19109745.
- ⁵ Padhy, B. M., Mohanty, R. R., Das, S., & Meher, B. R. (2020). Therapeutic potential of ivermectin as add on treatment in COVID 19: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*, 23, 462-469. <https://doi.org/10.18433/jpps31457>
- ⁶ Theresa A Lawrie. Ivermectin reduces the risk of death from COVID-19 -a rapid review and meta-analysis in support of the recommendation of the Front Line COVID-19 Critical Care Alliance. January 2021. Available at: <https://www.researchgate.net/publication/348230894> DOI: 10.13140/RG.2.2.27751.88486. (last accessed on 21 February 2021)
- ⁷ Hashim HA, Maulood MF, Rasheed AM, Fatak DF, Kabah KK, Abdulmir AS. Controlled randomized clinical trial on using Ivermectin with Doxycycline for treating COVID 19 patients in Baghdad, Iraq.medRxiv. [Preprint] 2020. Available at: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.10.26.20219345v1>/(last accessed on 21 February 2021)
- ⁸ Elgazzar A, Hany B, Youssef SA, Hafez M, Moussa H, eltaweel A. Efficacy and safety of ivermectin for treatment and prophylaxis of COVID-19 pandemic. *Research Square*. 2020;Preprint. Available at: <https://www.researchsquare.com/article/rs-100956/v2>. (last accessed on 21 February 2021)
- ⁹ Niaee MS, Gheibi N, Namdar P, et al. Ivermectin as an adjunct treatment for hospitalized adult COVID-19 patients: a randomized multi-center clinical trial. *Research Square*. 2020;Preprint. Available at: <https://www.researchsquare.com/article/rs-109670/v1>. (last accessed on 21 February 2021)
- ¹⁰ Ahmed S, Karim MM, Ross AG, et al. A five-day course of ivermectin for the treatment of COVID-19 may reduce the duration of illness. *Int J Infect Dis*. 2020;103:214-216.
- ¹¹ Khan MSI, Khan MSI, Debnath CR, et al. Ivermectin treatment may improve the prognosis of patients with COVID-19. *Arch Bronconeumol*. 2020;56(12):828-830. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33293006>.
- ¹² Sars-CoV-2/COVID-19 Ivermectin Navarra-ISGlobal Trial - Full Text View - ClinicalTrials.gov(last accessed on 21 February 2021)
- ¹³ Prophylactic Ivermectin in COVID-19 Contacts - Full Text View - ClinicalTrials.gov (last accessed on 21 February 2021)
- ¹⁴ M.D. Hellwig and A. Maia, A COVID-19 prophylaxis? Lower incidence associated with prophylactic administration of ivermectin, *International Journal of Antimicrobial Agents*, <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.106248> (last accessed on 21 February 2021)
- ¹⁵ Gustavo Aguirre Chang COVID-19: IVERMECTIN PROPHYLAXIS IN ADULT CONTACTS. First Report on Health Personnel and Post-Exposure Prophylaxis. Preprint, Juli 2020, available at: <https://www.researchgate.net/publication/344251319> (last accessed on 21 February 2021)
- ¹⁶ Search of: Ivermectin | COVID-19 - List Results - ClinicalTrials.gov (last accessed on 21 February 2021)

Vitamin C

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: 28.04.2021; DOI 10.25646/7743:7

- 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.
- 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 (last accessed on 11 January 2021)

¹⁵ Barazzoni R, Bischoff SC, Bread 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> (last accessed on 11 January 2021)

¹⁶ Vitamin-D-Mangel und COVID-19: Wie ist die aktuelle Evidenz? | DGE Blog (endokrinologie.net) (last accessed on 11 January 2021)

¹⁷ Elke G, Hartl WH, Kreymann 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 (last accessed on 11 January 2021)

¹⁹ Overview | COVID-19 rapid guideline: vitamin D | Guidance | NICE (last accessed on 11 January 2021)