

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)

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: 20.10.2021; DOI 10.25646/7743.14

Zusammenfassung der letzten Änderungen

Änderungen vom 20.10.2021:

Redaktionelle Anpassung der Informationen zu monoklonalen Antikörpern, Anpassung und Aktualisierung der Literatur zu Colchicin und Ivermectin

Änderungen vom 05.10.2021:

Aktualisierung der Informationen über Dexamethason, Aktualisierung der Informationen über JAK-Inhibitoren sowie Verschiebung in die Tabelle 1, Aktualisierung der Informationen sowie redaktionelle Anpassungen zu Tocilizumab und Sarilumab (IL-6-RA), Aktualisierung der Informationen über monoklonale Antikörper, Aktualisierung der Informationen über Rekonvaleszentenplasma sowie Verschiebung in die Tabelle 3, Aktualisierung der Informationen über Remdesivir, Aktualisierung der Informationen über Ivermectin sowie Verschiebung in die Tabelle 2, Aktualisierung der Informationen über Anakinra, Aktualisierung der Informationen über Vitamin D; redaktionelle Überarbeitungen der Tabellen

Änderungen vom 07.09.2021:

Aktualisierung der Informationen über Antikoagulation; redaktionelle Überarbeitung der Informationen über monoklonale Antikörper und JAK-Inhibitoren

Änderungen vom 03.09.2021:

Aktualisierung der Informationen über monoklonale Antikörper und Baricitinib (JAK-Inhibitoren); redaktionelle Überarbeitung der Autorenschaft

Änderungen vom 08.07.2021:

Aktualisierung der Informationen über monoklonale Antikörper; redaktionelle Überarbeitung: Änderung der Reihenfolge im Abschnitt „Passive Immunisierung“

Änderungen vom 21.06.2021:

Aktualisierung der Informationen über Baricitinib, Tocilizumab; redaktionelle Überarbeitung der Informationen über Antikoagulation, Rekonvaleszentenplasma; Verschiebung von Colchicin in die Tabelle 2

Änderungen vom 14.05.2021:

Aktualisierung der Informationen über Tocilizumab; Änderung der Reihenfolge der Substanzen in der Tabelle 1; redaktionelle Überarbeitung der Informationen über Ivermectin

Änderung vom 28.04.2021

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

Änderung vom 23.02.2021

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

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: 20.10.2021; DOI 10.25646/7743.14

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

Substanzen (alphabetisch)	Zulassungsstatus / Verfügbarkeit	Datenlage	Bewertung
Antiinflammatorische Therapie			
<p>Dexamethason</p> <p><u>Dos.:</u> 6 mg/d i.v. oder p.o. einmal täglich* <u>Dauer:</u> max. 10 Tage¹</p> <p><u>NW:</u> typische bekannte Steroid-NW, Infektionen (insb. Pilzinfektionen), mäßige Leukozytose, Lymphopenie, Hyperglykämie, Magen-Darm-Ulcera, gastrointestinale Blutungen</p> <p><u>*Dosierung in der Schwangerschaft</u> zwischen 23+5 und 34+0 SSW: d1-d2: 2x 6 mg i.v. d3-d10 6 mg p.o./i.v. (s.o.) keine intramuskulären Gaben wg. Blutungsrisiko unter Antikoagulation</p>	<p>Zugelassen ab O₂-Pflichtigkeit bei ≥ 12 J und ≥ 40 kg²</p>	<p><u>Randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie:</u></p> <p>✓ RECOVERY³</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Reduktion der 28-Tage-Mortalität ○ Stärkster Benefit bei invasiver Beatmung ○ Benefit bei Therapiebeginn ≥ 7 Tage nach Symptombeginn ○ Weniger ausgeprägte Senkung der Mortalität bei nicht-invasiver Beatmungstherapie oder low-flow Sauerstoff-Therapie ○ Eventuell negativer Effekt bei Patienten ohne O₂-Gabe 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Indiziert bei jeder Form einer neu aufgetretenen oder sich verschlechternden O₂-Pflichtigkeit (auch Low-/High-Flow-Therapie, nichtinvasive und invasive Beatmung) ➤ Ein früherer Einsatz bringt wahrscheinlich keinen Vorteil und könnte sogar nachteilig sein ➤ Kein Vorteil einer erhöhten Dosierung (12 mg vs. 6 mg) in Bezug auf 28d-Überleben ohne Organunterstützung⁴ ➤ Koadministration von Remdesivir möglich ➤ Gabe von Tocilizumab nur unter Dexamethason-Komedikation (siehe dort)^{5, 6} ➤ Als Komedikation zu JAK-Inhibitoren bei Low-Flow-O₂-Gabe (siehe dort)^{7, 8} ➤ Die Beeinflussung der viralen Clearance ist unbekannt ➤ sorgfältige Beobachtung hinsichtlich Sekundärinfektionen ➤ In der Schwangerschaft Zusatznutzen der antenatalen Steroidprophylaxe („Lungenreife“) zwischen 23+5 und 34+0 SSW
<p>JAK-Inhibitoren (JAKI)</p> <p>Baricitinib (JAK(1)/2-Inhibitor)</p> <p><u>Dos.:</u> 4 mg q24h p.o.¹ <u>Dos. bei:</u> GFR<60ml/min; schwere Leberfunktionsstörung; OAT3-Inhibitoren, Alter ≥ 75 Jahre: 2mg q24h p.o. <u>Dauer:</u> max.14 Tage bzw. bis Entlassung</p> <p>Tofacitinib (JAK1/3-Inhibitor)</p> <p><u>Dos.:</u> 10mg q12h p.o.² <u>Dos. bei:</u> GFR <30ml/min; eingeschränkte Leberfunktion; CYP3A4 Inhibitor: 5mg q12h p.o. <u>Dauer:</u> i.R. klin. Studien max, 14 Tage/ bis Entlassung</p> <p><u>Häufige NW:</u> Infektneigung, Tb-Aktivierung, HBV-Aktivierung, Herpes-Reaktivierungen (Herpes zoster, HSV), Neutropenie, Thromboembolien (siehe Rote-Hand-Brief für Tofacitinib), Hyperlipidämien, Transaminasenerhöhung</p>	<p>Keine Zulassung für die Behandlung von COVID-19 in Europa</p> <p><i>Off Label Use</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Antiinflammatorische Wirkung¹ ✓ Inhibition viraler Endozytose, Reduktion der ACE-2-Expression^{1, 2} <p><u>Randomisierte, Placebo-kontrollierte Studien:</u></p> <p>✓ ACTT-2: Baricitinib in Kombination mit Remdesivir vs. Remdesivir + Placebo bei hospitalisierten COVID-19-Patienten (Low-Flow-O₂, High-Flow-O₂/NIV, IMV* n=1016; 22% erhielten Glukokortikoide)⁶:</p> <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%), ○ KEIN signifikanter Unterschied der 28d-Mortalität (5.1% vs. 7.8%) <p>✓ COV-BARRIER: Baricitinib für max. 14d + SOC vs. Placebo + SOC bei hospitalisierten PCR-bestätigten-COVID-19-Patienten (Low-Flow-O₂, High-Flow-O₂, NIV, IMV), n=1525; 79% erhielten Dexamethason¹:</p>	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Frühzeitiger Einsatz bei hospitalisierten Patienten mit COVID-19-Pneumonie und Low-Flow- O₂-Bedarf in Kombination mit Dexamethason. ➤ Kein Einsatz bei invasiver Beatmung ➤ Therapiedauer bis Beendigung der O₂-Therapie/Entlassung; max. 14 Tage ➤ PatientInnen mit immunsuppressiver Komedikation oder Vorerkrankungen, aktiver Tumorerkrankung/Chemotherapie waren in Studien, die Benefit zeigten, ausgeschlossen, weshalb für diese Gruppe keine generelle Empfehlung für JAKI gegeben werden kann ➤ Bei Patienten mit ausgeprägter Inflammation zu Beginn der O₂-Pflichtigkeit (mit hohen CRP-Werten+ ausgedehnten Infiltraten) und schnellem Anstieg des O₂-Bedarfs/HighFlowO₂/NIV sollte eine Therapie mit IL-6-RA* anstatt mit JAKI erwogen werden (siehe IL-6-RA) ➤ Bei Patienten mit Verschlechterung unter JAKI (zunehmende Inflammation, zunehmender O₂-Bedarf/High-Flow/NIV) kann sequenziell (jedoch NICHT parallel) eine Therapie mit einem IL-6-RA erfolgen (Cave! KEINE publizierten Daten dazu)

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>KI: Niereninsuffizienz (Baricitinib), Schwangerschaft/Stillzeit, aktive bakterielle oder mykotische Infektion, Leberzirrhose CHILD Pugh C, Blutbildveränderungen (siehe Fachinformationen), Thromboembolie (siehe Rote-Hand-Brief für Tofacitinib)³</p>		<ul style="list-style-type: none"> ○ KEIN signifikanter Unterschied für primären kombinierten Endpunkt: Progress zu High-Flow-O2/NIV/IMV oder Tod an d28. ○ Signifikanter Unterschied für sekundären Endpunkt: 28d-Mortalität und 60d-Mortalität NNT** 20 ✓ STOP-COVID: Tofacitinib + SOC für max. 14 Tage vs. Placebo + SOC bei hospitalisierten Patienten mit max. O2-Therapie (Low-Flow-O2 oder High-Flow-O2) n=289, 89% erhielten Glukokortikoide, Beginn 72h nach stat. Aufnahme)²: <ul style="list-style-type: none"> ○ signifikante Reduktion des primären Endpunkts Tod oder respiratorisches Versagen an d28 (NNT 9). ○ Ausschluss von Pat. mit aktiver Tumorerkrankung, immunsupprimierten Patienten, Pat. mit aktueller oder Z.n. VTE <p>*IMV: invasive mechanische Beatmung ** NNT: Number needed to Treat</p>	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Bisher keine Vergleichsdaten zwischen Baricitinib und Tofacitinib, zwischen JAK1 und Tocilizumab sowie zwischen JAK1 und Dexamethason ➤ Für Baricitinib etwas bessere Datenlage (2 RCT mit Benefit)^{1, 6} ➤ Bei Auswahl der Substanz sollen auch das NW-Spektrum (insbesondere das Risiko für Thromboembolien unter Tofacitinib, siehe Rote-Hand-Brief³) sowie Notwendigkeit einer Anpassung an GFR berücksichtigen ➤ Weitere klinische Studien zu JAK1 werden erwartet ➤ Zurückhaltender Einsatz bei gleichzeitig nachgewiesenen oder suszeptierten bakteriellen Infekten oder Pilzinfektion ➤ Vor Einleitung der Therapie Abnahme HBV-/HCV-Serologie und Quantiferon-Test (Ergebnisse zeitnah nach Beginn JAK1 würdigen) <p>*IL-6-RA: Interleukin-6-Rezeptorantagonisten</p>
<p>Interleukin-6-Rezeptorantagonisten (IL-6-RA)</p> <p>Tocilizumab (RoActemra®)</p> <p><u>Dosierungsvorschlag</u> für Pat ≥ 18 Jahre: i.v. (Einmalgabe)¹: KG >90kg: 800 mg KG ≤90kg: 600mg KG ≤65kg: 400 mg KG ≤40kg: 8mg/kgKG</p> <p><u>Dauer:</u> einmalige Gabe i.v., einmalige Wiederholung nach 12-24 Stunden möglich: Klinische Einzelfallentscheidung bei hoher entzündlicher Aktivität</p> <p>Sarilumab (Kevzara®)</p> <p><u>Dosierungsvorschlag</u> für Pat ≥ 18 Jahre: 400 mg i.v. (Einmalgabe)¹</p> <p><u>Dauer:</u> einmalige Gabe i.v.</p> <p><u>Häufige NW:</u> Infektneigung durch Immunsuppression, Leukopenie, Neutropenie, Thrombopenie, Exanthem, Nausea, Diarrhöen, Kopfschmerzen, Vertigo, arterielle Hypertonie, Hepatotoxizität</p>	<p>Keine Zulassung für die Behandlung von COVID-19</p> <p><i>Off-Label-Use</i></p>	<p><u>Randomisierte, doppelt-verblindete, Placebo-kontrollierte Studien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ EMPACTA²: <ul style="list-style-type: none"> ○ Reduktion klinischer Verschlechterung zu IMV* in Kombination mit Steroiden bei Pat. mit SpO2<94% (Einschluss vor Beginn NIV oder IMV), ○ kein Unterschied der 28-d Mortalität ✓ BACC Bay Tocilizumab Trial³: <ul style="list-style-type: none"> ○ kein Unterschied in Intubationsraten bei Pat. mit überwiegend Low-Flow-O2 <6l/min, <10% erhielten Steroide ✓ COVACTA⁴: <ul style="list-style-type: none"> ○ Kein Unterschied bzgl. klinischer Verbesserung innerhalb von 28d, ○ kein Unterschied der 28d-Mortalität (Pat. mit O2-Subst, NIV, IMV, ECMO), <50% erhielten Steroide <p><u>Open-Label randomisierte Studien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ RECOVERY¹: <ul style="list-style-type: none"> ○ Reduktion der 28-Tage-Mortalität in Kombination mit Steroiden v.a. bei Pat. mit NIV/High-Flow-O2 und Low-Flow-O2 (weniger bei Pat. mit invasiver Beatmung) bei Gabe im Median ≤ 2 Tage nach stationärer Aufnahme (NNT* 25) 	<p>Benefit von IL-6-RA in Kombination mit Dexamethason bei:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Progress der COVID-19-Pneumonie mit Hypoxämie^{1, 5} <p>Bei: Patienten mit ausgeprägter pulmonaler Hyperinflammation (CRP ≥75 mg/l + SpO2 <92% (unter Raumluft) + Milchglasinfiltrate bds. (CT)) Und^{1, 5}:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ schneller Zunahme des O2-Bedarfs bei Low-Flow-O2-Therapie trotz Dexamethason ➤ Progress zu NIV/High-Flow-O2 ➤ Intubationsindikation bereits bei stationärer Aufnahme (sowie bis max. 24h nach primärer Intubation) ➤ In Studien, die einen Benefit zeigten, wurden IL-6-RA frühzeitig, (im Median 2 Tage) nach Auftreten der oben genannten Kriterien verabreicht ➤ Kein Einsatz in späteren Krankheitsphasen bei Pat. mit protrahierten Verläufen ohne Zeichen einer Hyperinflammation ➤ Kein Einsatz als Ultima Ratio kurz vor drohender Intubation, nach längerer NIV/High-Flow-O2-Therapie > 48h ➤ Kein Einsatz parallel zu JAK1 (jedoch ggf. sequentiell, siehe dort) ➤ Zurückhaltender Einsatz bei gleichzeitig nachgewiesenen oder suszeptierten bakteriellen Infekten oder Pilzinfektion

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: 20.10.2021; DOI 10.25646/7743.14

<p><u>KI</u>: Überempfindlichkeit, schwere unbehandelte Infektionen, Transaminasen >5fach des Referenzbereichs, Thrombopenie <50.000/μl, Schwangerschaft</p>		<ul style="list-style-type: none"> ○ Reduktion der Notwendigkeit einer invasiven Beatmung bei Pat. mit Low-Flow-/High-Flow-O2 und NIV (NNT 25). ○ Kein Effekt auf Beendigung der invasiven Beatmung nach 28 Tagen, wenn IL-6-RA nach Intubation verabreicht wurde ✓ REMAP-CAP⁵: <ul style="list-style-type: none"> ○ Frühere Beendigung von Atemunterstützung und reduzierte in hospital-Mortalität in Kombination mit Steroiden v.a. bei Pat. mit NIV/High-Flow-O2, ○ geringer ausgeprägt bei Pat. mit invasiver Beatmung bei Gabe im Median ≤ 24 Stunden nach stationärer Aufnahme (NNT 12) ✓ TOCIBRAS⁶: <ul style="list-style-type: none"> ○ Kein Unterschied der 15d-Mortalität oder Notwendigkeit einer invasiven Beatmung in Kombination mit Steroiden bei Pat. mit COVID-19-Pneumonie und Hypoxämie ✓ Post-hoc-Analyse: CORIMUNO-TOCI-1 (Tocilizumab vs. SOC bei Patienten mit Low-Flow-O2 ≥ 3l (n=131, 47% erhielten Steroide))⁷: <ul style="list-style-type: none"> ○ signifikanter Unterschied der 90-d Mortalität und Notwendigkeit von NIV/IMV, wenn CRP >150mg/l vor Tocilizumabgabe <p>*NNT: Number Needed to Treat * IMV: Invasive mechanische Beatmung</p>	<ul style="list-style-type: none"> ➤ In Studien mit Benefit wurden Patienten mit immunsupprimierender Grunderkrankung, bzw. immunmodulatorischer/-supprimierender Komedikation NICHT eingeschlossen bzw. es wurden keine Daten zu dieser Patientengruppe berichtet. ^{1,5} Deshalb kann für diese Patientengruppe aus den existierenden Studien keine generelle Therapieempfehlung abgeleitet werden. ➤ Vor Einleitung der Therapie Abnahme HBV-/HCV-Serologie und Quantiferon-Test (Ergebnisse zeitnah nach Beginn IL-6-RA würdigen) ➤ Passagere Lipase-, Leberwerte-Erhöhung und Blutbildveränderungen unter IL-6RA möglich ➤ CRP und PCT unter Therapie mit IL-6RA nicht verwertbar ➤ Für Tocilizumab etwas bessere Datenlage (4 RCT mit Benefit)^{1, 2, 5, 7}
---	--	--	---

Antikoagulation

<p><u>Prophylaktische Antikoagulation</u> <u>Antikoagulantien:</u> LWMH*: alle zugelassenen Präparate, Dosierungsempfehlungen für hohes VTE**-Risiko anwenden Krea-Cl < 30 ml/min: UFH*** bevorzugen (z.B. 5000IE s.c. q12h)</p> <p><u>Therapeutische Antikoagulation</u> <u>Antikoagulantien:</u> alle zugelassenen Präparate (Bevorzugt Antikoagulantien mit bereits vorhandener Routine in der Anwendung) Krea-Cl < 30 ml/min: UFH bevorzugen</p> <p><u>NW</u>: Blutungsrisiko, siehe entsprechende Wirkstoff- bzw. Fachinformationen.</p>	<p>Keine Zulassung für Prophylaxe oder Behandlung von COVID-1 außerhalb der etablierten Indikationen (z.B. erhöhtes Risiko für oder vorliegende VTE)</p> <p><u>Prophylaktische Antikoagulation</u>: bei allen hospitalisierten COVID-19-Patienten, für die keine Empfehlung für eine therapeutische Antikoagulation gilt und keine Kontraindikation besteht¹</p> <p><u>Therapeutische Antikoagulation</u>: bei allen Patienten mit klassischer Indikation wie VTE; sonst als individuelle Entscheidung bei ICU als auch bei Non-ICU-Patienten</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Eine übermäßige Gerinnungsaktivierung mit thrombembolischen Ereignissen ist bei akut erkrankten COVID-19-Patienten häufig ^{2, 3} ✓ Observationsstudien beobachteten Thrombembolie-Raten von 0-0,6% 30-44 Tage nach Entlassung (Brief reports/Abstracts) ⁴⁻⁶ ✓ Ausbildung von Makro- und Mikrothromben in der pulmonalen Endstrombahn als charakteristischer Befund des COVID-19-assoziierten ARDS ⁷ ✓ Wirkmechanismus in der Frühphase von COVID-19 evtl. durch direkte antivirale Effekte der Heparine ⁸ <p>Datenlage (Randomisierte Open-Label Studien):</p>	<p><u>Prophylaktische Antikoagulation:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Frühzeitig für den gesamten stationären Krankheitsverlauf (unter Berücksichtigung von Nierenfunktion und Blutungskomplikationen) <p><u>Therapeutische Antikoagulation:</u></p> <p>Nicht- intensivpflichtige Patienten:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ bei erhöhtem Risiko für VTE (z.B. BMI≥35kg/m², VTE in der Vergangenheit, Thrombophilie, D-Dimere ≥2) frühzeitig therapeutische Antikoagulation erwägen (individuelle Nutzen-Risiko-Abschätzung) <ul style="list-style-type: none"> ○ Dauer: 14 Tage bzw. bis zur Entlassung,
---	---	--	---

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><u>KI</u>: siehe entsprechende Fachinformationen.</p>	<p>Keine Empfehlung zur routinemäßigen Antikoagulation für ambulant behandelte COVID-19- Patienten</p>	<p>Nicht- intensivpflichtige Patienten:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ ACTION: Prophylaktische vs. therapeutische Antikoagulation für 30d bei hospitalisierten COVID-19-Patienten (n=615; 94% Low-Flow-O2-pflichtig): <ul style="list-style-type: none"> ○ kein signifikanter Unterschied der Endpunkte: 30d-Mortalität, Hospitalisierungsdauer, Dauer der O2-Therapie. ○ Signifikant mehr Major Bleedings in Gruppe mit therapeutischer Antikoagulation⁹ ✓ REMAP-CAP, ACTIV-4a, ATTACC: Prophylaktische vs. therapeutische Antikoagulation (n=2244): <ul style="list-style-type: none"> ○ Therapeut. AK überlegen für prim. Endpunkt: Überleben bis zur stat. Entlassung ohne NIV/IMV, ○ Therapeut. AK überlegen für sekundäre Endpunkte: Überleben bis d28 ohne NIV/IV, Major VTE. ○ Therapeut. AK unterlegen für Major Bleedings (1,9% vs. 0,9%)¹⁰ <p>Intensivpflichtige Patienten:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ INSPIRATION: Prophylaktische vs. intensivierte prophylaktische Antikoagulation: <ul style="list-style-type: none"> ○ ohne Unterschied der Endpunkte: 30d-Mortalität, ECMO-Bedarf, VTE¹¹ ✓ REMAP-CAP, ACTIV-4a, ATTACC: Prophylaktische vs. therapeutische Antikoagulation (n=1098): <ul style="list-style-type: none"> ○ kein signifikanter Unterschied der Endpunkte Beendigung der Atemunterstützung, Überleben bis stat. Entlassung, Mortalität any cause und Major VTE*, ○ Signifikant mehr Major Bleedings (3,8% vs 2,3%)¹² 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Fortführung je nach individuellem Risikoprofil, (ggf. in Abhängigkeit von D-Dimeren im Verlauf). ○ Nach klinischer Verschlechterung mit Intensivpflichtigkeit: therapeutische Antikoagulation bei fehlender klassischer Indikation (z.B. VTE) beenden <p>Intensivpflichtige Patienten:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Keine generelle Empfehlung für therapeutische Antikoagulation (außerhalb der etablierten Indikationen wie z.B. VTE) ➤ Vorbestehende Antikoagulation mit DOAK* auf Heparine umstellen ➤ Risikostratifizierung und engmaschiges laborchemisches Monitoring: klinischer Verlauf, Bestimmung der D-Dimer-Konzentration sowie Gerinnungsparameter und Thrombozyten ➤ Bei Entlassung: Fortführung der prophylaktischen oder therapeutischen Antikoagulation routinemäßig NICHT empfohlen: Einzelfallentscheidung bei niedrigem Blutungsrisiko und weiterhin hohem VTE-Risiko (z.B. anhaltende Immobilität).
<p>*LWMH: low molecular weight heparine **VTE: venöse Thrombembolie ***UFH: unfraktioniertes Heparin</p>	<p>*ICU: intensive care unit</p>	<p>*IMV: invasive mechanische Beatmung</p>	<p>*DOAK: direkte orale Antikoagulantien</p>
<p>Passive Immunisierung</p>			
<p>Neutralisierende monoklonale Antikörper (mAb) gegen Spike-Protein:</p>	<p>Keine Zulassung in der Europäischen Union <i>Individueller Heilversuch</i></p>	<p>Randomisierte, Placebo-kontrollierte Studien bei ambulanten COVID-19-Patienten:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Benefit bei seronegativen Patienten mit leichter bis moderater COVID-19-Erkrankung 	<p>Ambulante Patienten bzw. Patienten, die unabhängig von COVID-19 hospitalisiert sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ keine/milde/moderate Symptome: möglichst VOR oder innerhalb der ersten 3 (max.7) Tage nach Symptombeginn) + Risikofaktoren für einen schweren Verlauf,

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: 20.10.2021; DOI 10.25646/7743.14

Casirivimab (REGN10933) und Imdevimab (REGN10987) in Kombination (REGEN-COV2):

Hersteller: Regeneron Pharmaceuticals)

Dos.:

Bei ambulanten Patienten, entsprechend der Fachinformation von PEI:

Einmalgabe **Casirivimab 1,2g/ Imdevimab 1,2 g i.v.**¹

Bei hospitalisierten Patienten,

entsprechend RECOVERY-Studie:

Einmalgabe **Casirivimab 4g/ Imdevimab 4g i.v.**²

Als PEP*, analog der REGEN-COV-s.c.-Studie³:

Einmalgabe **Casirivimab 600 mg/ Imdevimab 600 mg s.c./i.v.**

Bamlanivimab (LY-CoV555), Etesevimab (LY-CoV016):

Hersteller: Lilly zusammen mit AbCellera

Dos.:

Bei ambulanten Patienten analog der BLAZE-1-Phase 3 Studie: **Bamlanivimab 2,8g / Etesevimab 2,8g i.v.Kombination**⁴

Dauer: einmalige Gabe (≥1 h, Nachbeobachtung ≥1 h)

NW: selten Hypersensitivitätsreaktion, Hypotension

Bewertung der Wirksamkeit der einzelnen mAb auf die Virusvarianten (VOC) anhand in-vitro Neutralisationstests⁵⁻⁸ (siehe auch separater Praxisbericht „Möglicher Einsatz der monoklonalen Antikörper in Abhängigkeit von der diagnostizierten SARS-CoV-2-Virusvariante“)

Nach Vorgaben von PEI/BMG:^{1,9}

- Einsatz als **individueller Heilversuch** bei Erwachsenen, Schwangeren/Stillenden* und Kindern ≥ 12 Jahre und ≥ 40 kg:
- **Therapie in der Frühphase** der Erkrankung bei asymptomatischen Patienten bzw. bei milder Symptomatik **UND Risikofaktoren** für einen schweren Verlauf

Basierend auf Studiendaten zusätzlich:

- Einsatz in der **Frühphase** bei **seronegativen Patienten**, die aufgrund von COVID-19 bereits **hospitalisiert sind und/oder O2-pflichtig** (Low-Flow)²
- **Postexpositionsprophylaxe** bei ambulanten/nosokomialen Ausbrüchen³

Beteiligte Apotheken und Krankenhäuser:

www.rki.de/covid-19-arzneimittelbevorratung

- mit hohem Risiko für schweren Verlauf, **Symptombdauer <7 Tage**, sowie **hoher Baseline-Viruslast**¹⁰⁻¹²
 - Schnelle **Reduktion der Viruslast** an Tag 7 bzw. 11^{10,12}
 - **Reduktion der Notwendigkeit medizinischer Versorgung**¹⁰⁻¹²
- ✓ **BLAZE1-Phase 3:** Ambulante, im Median 4 Tage symptomatische COVID-19-Patienten mit Risikofaktoren für schweren COVID-19-Verlauf, n=1035: **Bamlanivimab 2,8g / Etesevimab 2,8g vs. Placebo**⁴:
 - **Reduktion der Hospitalisierungsrate und Mortalität** (kombinierter Endpunkt)
 - effektivere Reduktion der Viruslast nach 7 Tagen (NNT 20)⁴
- ✓ **PEP mit Casirivimab 600mg/Imdevimab 600mg s.c. vs Placebo** bei PCR-negativen und seronegativen Patienten (≥12Jahre, n=1505) 96h nach Haushaltskontakt mit SARS-CoV2 infizierter Person
 - signifikante **Reduktion symptomatischer COVID-19 Erkrankungen und SARS-COV2-Infektionen**³

Randomisierte Open-Label Studien bei hospitalisierten COVID-19-Patienten:

- ✓ **RECOVERY:** Hospitalisierte COVID-19-Patienten n=9785 (Einschluss von O2-pflichtigen und NIV-pflichtigen Patienten, Anteil der IV*-pflichtigen Patienten 6% an Gesamtkohorte): **Casirivimab 4g / Imdevimab 4g + SOC vs. SOC** (94% erhielten Glukokortikoide):
 - signifikante **Reduktion der 28-Tage Mortalität**, Reduktion der Progression zu NIV/IMV, Verkürzung der Hospitalisierungszeit **bei SARS-COV2-seronegativen** (Anti-Spike-IgG) Patienten mit **Symptomen ≤ 7 Tage** und **Low-Flow-O2**²
- ✓ **ACTIV-3/TICO:** Hospitalisierte COVID-19-Patienten n=314 (Einschluss von O2-pflichtigen und NIV-pflichtigen Patienten): **Bamlanivimab + SOC vs. SOC** (95% erhielten Remdesivir, 49% erhielten Glukokortikoide):
 - Vorzeitiger Abbruch auf Grund **Fatality für Endpunkt: 5-Tage-Progression** der pulmonalen Insuffizienz¹³
- ✓ **Bessere Wirksamkeit einer Kombination aus 2 mAB, i.v. zur Monotherapie**^{10,12} (Neutralisations-Effekt durch Immunescape-

wie z.B. Alter ≥50 Jahre und/oder Vorerkrankungen analog der STIKO-Impfempfehlungen¹⁴:

Imdevimab 1,2g/Casirivimab 1,2g oder **Bamlanivimab 2,8g/Etesevimab 2,8g i.v.** (**aufgrund der dominierenden Delta-Variante sollte aktuell möglichst Imdevimab/Casirivimab angewendet werden**)^{5,7,15}

Hospitalisierte Patienten aufgrund von COVID-19 (keine O2-Substitution oder Low-Flow-O2):

- **Symptome ≤ 7 Tage:** **Imdevimab 4g/Casirivimab 4g i.v.** einmalig nach Abnahme von Anti-Spike-IgG (zeitabhängiger Effekt, Serologie-Ergebnis nicht abwarten)*
- **Symptome >7 Tage:** **Imdevimab 4g/Casirivimab 4g i.v.** nur nach **tagesaktueller negativer SARS-COV2-Serologie** (bevorzugt Anti-S-IgG)*

Postexpositionsprophylaxe (PEP) nach individueller Falldiskussion:

- Bei ambulanten und nosokomialen Ausbrüchen in Gemeinschaftsunterkünften, Pflegeheimen, Familien, in Kliniken etc.
- auch **unvollständig geimpfte Kontaktpersonen**
- **max. 96h nach Exposition** bei aktueller/negativen SARS-CoV2-PCR /SARS-CoV2-Antigen-Schnelltest ohne COVID-19-Anamnese oder bei neg. SARS-CoV-2-NC-Gesamtantikörper: **Casirivimab 600 mg/Imdevimab 600 mg s.c./i.v.**

Preexpositionsprophylaxe (PrEP) nach individueller Falldiskussion:

- derzeit durch die Daten nicht belegt, jedoch **in ausgewählten Settings (Immunsupprimierte, kein Impfansprechen, andauernde Exposition) denkbar**
- **kein Ersatz zur Impfung**
- Entsprechend der Zulassung von FDA für PEP und andauernde Exposition: **initial Casirivimab/Imdevimab je 600mg, dann je 300mg alle 4 Wochen s.c./i.v.**¹⁶
- Die Empfehlungen gelten für **alle Patienten mit nachgewiesenem oder vermutetem vermindertem Impfansprechen**, insbesondere für **Immunsupprimierte**
- Bei begründetem V.a. insuffiziente Impfreaktion (z.B. Pat. mit schwerer Immunsuppression) kann in Einzelfällen bei Symptomen >7 Tage nach infektiologischer Beratung vor Eingang der Serologiebefunde die mAB-Gabe erfolgen
- Individueller Heilversuch bei schwer immunsupprimierten Patienten mit **prolongierten Verläufen bzw. prolongiertem viral shedding** und ausbleibender Serokonversion

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: 20.10.2021; DOI 10.25646/7743.14

<p>*PEP: Postexpositionsprophylaxe</p>	<p>*Einsatz bei nach infektiologischer Beratung und individueller Nutzen-Risiko-Bewertung (keine klinischen Daten zu Schwangeren/ Stillenden vorhanden)</p>	<p>Mutationen deutlicher eingeschränkt bei Monotherapie^{5,7)}</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Potenzielles Risiko einer Resistenzentwicklung unter Therapien mit mAb (geringer bei Kombinationstherapie), insbesondere bei immunsupprimierten Patienten (bisher durch Daten nicht belegt) ✓ Gute Verträglichkeit^{2-4, 10-12} <p>*IMV: Invasive Beatmung</p>	<p>(Mutationsanalyse vor mAB-Gabe abwarten)</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Anwendung unter klinischer Kontrolle (Risiko für schwere NW, inkl. Anaphylaxie nach Studiendaten gering) ➤ Dokumentation der Baseline-Daten, Nebenwirkungen (mit Übermittlung an PEI) und Ausgang der Behandlung empfohlen <p>*Dosierung entsprechend der RECOVERY-Studie. Keine publizierten Vergleichsdaten und wahrscheinlich kein Dosis-abhängiger Effekt, so dass eine niedrigere Dosierung (entsprechend der Fachinformation) je nach Verfügbarkeit und individueller Entscheidung möglich ist.</p>
--	---	---	---

Antivirale Therapie

Remdesivir¹

Dos.:

Tag 1: 1 x 200 mg/d i.v.

Ab Tag 2: 1 x 100 mg/d i.v.

Dauer: mind. 5 Tage, max. 10 Tage

NW: Leberwerterhöhung, Kopfschmerzen, Übelkeit, Exanthem,
KI: **ALT ≥ 5 x ULN, GFR < 30 ml/min** (keine Daten zur Akkumulation von Zusatzstoff (Betadex Sulfobutylether-Natrium) mit nephrotoxischer Wirkung), Überempfindlichkeit;

Hinweis: Effektive Empfängnisverhütung sollte gewährleistet sein, Anwendung bei Schwangeren nur in Ausnahmefällen, das Stillen sollte unterbrochen werden;

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)

Das zentral beschaffte Medikament in ausgewählten Apotheken verfügbar
www.rki.de/covid-19-arzneimittelbevorratung

Beschaffung über den Hersteller möglich

- ✓ **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 nachteilig sein⁴
- ✓ Heterogene Ergebnisse (5 gegenüber 10 Tage Therapie), **eher kein Vorteil bei moderatem oder mildem COVID-19-Verlauf⁵**

Metaanalyse von 5 Studien (7452 Patienten)⁶:

- ✓ **kein gesicherter Vorteil** in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte wie u.a. **all-cause Mortalität, Dauer der mechanischen Beatmung, Dauer der O2-Supplementation, Notwendigkeit einer respiratorischen Unterstützung** (nicht-invasive, invasive Beatmung bzw. O2-Supplementation)
- ✓ Keine Daten bezüglich Verabreichung bei Dialysepatienten
- ✓ Keine Daten bezüglich Verabreichung bei Schwangeren
- ✓ Übertritt in die Muttermilch

- **Zu erwägen bei Patienten mit Pneumonie und Low-Flow O2- Pflichtigkeit**
- Einsatz **frühzeitig** (bis max. **7 Tage nach Symptombeginn**, danach nur in ausgewählten Fällen)
- **Keine Empfehlung** für den Einsatz bei Patienten **ohne O2-Bedarf** 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**
- Koadministration mit Dexamethason oder JAKI möglich (siehe dort)

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: 20.10.2021; DOI 10.25646/7743.14

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

Substanz (alphabetisch)	Zulassungsstatus / Verfügbarkeit	Datenlage	Bewertung
Antivirale Therapie			
<p>Azithromycin</p> <p><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</p> <p><u>NW:</u> QT Zeit-Verlängerung, Herzrhythmusstörungen, reversibler Hörverlust, Übelkeit, Leberwerterhöhungen, Geschmacksstörungen, allergische Exantheme, Kopfschmerzen, Parästhesien, Krampfanfälle.</p> <p>Chloroquin / Hydroxychloroquin</p> <p><u>Dos. HCO:</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</p> <p><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> <hr/> <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>	<p>Keine Zulassung für die Behandlung von COVID-19</p> <p><i>Off-Label-Use</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 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} 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 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>Lopinavir/Ritonavir</p> <p><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</p> <p><u>NW:</u> Leberwerterhöhung, Durchfälle, Bauchbeschwerden, Lipiderhöhungen, Übelkeit <u>KI:</u> Leberfunktionsstörung</p>	<p>Keine Zulassung für die Behandlung von COVID-19</p> <p><i>Off-Label-Use</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Kein klinischer Benefit im Vergleich zum Standard of Care¹⁻³ 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Keine Empfehlung zur Verwendung von Lopinavir/Ritonavir zur Therapie oder Prophylaxe von SARS-CoV-2-Infektionen

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: 20.10.2021; DOI 10.25646/7743.14

Antiinflammatorische Therapie

Colchicin

Dos.: i.R. klin. Studien 0,5-2x0,5 mg tgl.
(loading dose 1-1,5mg für 1-3 d)
Dauer: i.R. klin. Studien bis 10, 21 oder 30d

Häufige NW: GI-Beschwerden, Myoneuropathien, Nephrotoxizität, KM-Toxizität, allergische Reaktionen
KI: Bekannte Überempfindlichkeit, GFR < 30 ml/min, schwere Leberfunktionsstörung, Kinderwunsch (bei Männern und Frauen), Schwangerschaft, Stillzeit

Keine Zulassung zur Behandlung von COVID-19

Off-Label-Use

Randomisierte, doppelt verblindete, Placebo-kontrollierte Studien:

- ✓ GRECCO-19:
Hospitalisierte COVID-19-Patienten n=105: Colchicin für 21 d vs Placebo: signifikant weniger klin. Verschlechterungen innerhalb von 21d in Colchicin-Gruppe⁵
- ✓ COLCORONA:
Nicht-hospitalisierte COVID-19-Patienten n=4488: Colchicin für 30 d vs Placebo: kombinierter Endpunkt (Hospitalisierung oder Tod innerhalb von 30 d) ohne signifikanten Unterschied in der *IntentionToTreat*-Gruppe. Signifikanter Unterschied für kombinierten Endpunkt in der *PerProtocol*-Gruppe (exkl. Pat. ohne PCR-bestätigte SARS-COV2-Infektionen): NNT 71**⁷

Randomisierte Open-Label Studien:

- ✓ RECOVERY: **Hospitalisierte** COVID-19-Patienten n=11.340 (69% ohne O2 oder Low-Flow-O2, 27% NIV, 5% IV*): Colchicin für 10 d vs. SOC: kein Unterschied der 28d-Mortalität oder Notwendigkeit IV* (94% der Studienkohorte erhielten Glukokortikoide)⁸

Eine Metaanalyse von 4 randomisierten klinischen Studien (N=16.013 Patienten, ambulante sowie hospitalisierte Patienten in separaten Analysen)⁹

- ✓ wahrscheinlich **kein Vorteil in Bezug auf die Endpunkte Mortalität und klinische Verschlechterung bzw. Verbesserung** bei Patienten mit moderater oder schwerer Erkrankung (N= 11.525)
- ✓ leicht reduzierte Hospitalisierungsrate, jedoch **insgesamt keine klare Aussage zum Effekt bei ambulanten Patienten** möglich, insbesondere in Bezug auf Mortalität (N=4488)

* IV: invasive Beatmung

** NNT: Number Needed to Treat

- **Keine Empfehlung** zum Einsatz von Colchicin bei ambulanten oder stationären Patienten mit COVID-19
- Große klinische Studien ohne Benefit bei hospitalisierten Patienten und nicht eindeutigem Benefit bei ambulanten COVID-19-Patienten

Ivermectin

Dos.: i.R. klin. Studien meistens 0,2-0,4mg/kg KG/d p.o.
Dauer: i.R. klinischer Studien meistens als Einzelgabe, auch bis zu 5 Tagen

Mögliche NW: Fieber, Pruritus, Hautödem, Kopfschmerzen, Müdigkeit, Erbrechen/Übelkeit, Transaminasenerhöhung, asthmatische Anfälle

Keine Zulassung für die Behandlung von COVID-19

Off-Label-Use

- ✓ Eine Metaanalyse von 14 randomisierten klinischen Studien (N=1678 Patienten, ambulante sowie hospitalisierte Patienten in separaten Analysen)¹
 - **kein Hinweis auf eine Effektivität in Bezug auf die untersuchten klinischen Endpunkte wie 28-Tage-Mortalität, klinische Verschlechterung mit**

- Niedriger Evidenzgrad wg. zahlreicher methodischer Limitationen der bisherigen Studien
- Einsatz zur Therapie oder Prophylaxe **nur im Rahmen von kontrollierten klinischen Studien**
- **Risiko der schwerwiegenden Toxizität bei unkontrollierter Anwendung**

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: 20.10.2021; DOI 10.25646/7743.14

<p><u>KI</u>: strenge Indikationsstellung in der Schwangerschaft (im Tierversuch Hinweise auf embryotoxische und teratogene Wirkung)</p>		<p>Notwendigkeit einer NIV/IMV* oder O2-Supplementation bis Tag 28, viral clearance am Tag 7 sowie mit fehlendem bzw. niedrigem Effekt auf die klinische Verbesserung bis Tag 28.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ niedriger bis sehr niedriger Evidenzgrad <p>✓ Mehrere klinische Studien mit systemischer und inhalativer Verabreichungsform noch nicht abgeschlossen</p>	
--	--	---	--

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

Substanz (alphabetisch)	Zulassungsstatus / Verfügbarkeit	Datenlage	Bewertung
Antientzündliche Therapie			
<p>Anakinra (Kineret®) <i>Interleukin-1-Rezeptor-Antagonist (IL-1RA)</i></p> <p><u>Dos.:</u> i.R. klinischer Studien: 2-10 mg/kgKG/d (z.B. intravenöse Infusion 1-2 x 100-200 mg/d^{1,2}, auch subkutan 1x 100 mg/d²); lt. Zulassung: 100 mg/d s.c. 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</p> <p><u>Dauer:</u> Im Rahmen klinischer Studien 3-14d</p> <p><u>Häufige 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></p>	<p><u>Randomisierte Open-Label-Studien:</u> CORIMUNO-ANA-1 bei hospitalisierten Patienten mit Low-Flow-O2-Substitution (N=114), nur 12% bzw. 15% der Patienten erhielten GCS*¹:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Kein Unterschied in all-cause-Mortalität am Tag 28 und am Tag 90 ✓ Kein Unterschied in Bezug auf den kombinierten Endpunkt Notwendigkeit einer IMV** oder Tod am Tag 14 ✓ Kein Unterschied in Bezug auf den Endpunkt klinische Besserung (definiert als <i>discharged without clinical deterioration</i> am Tag 14) ✓ Mehr serious adverse events in Anakinra-Arm (statistisch nicht signifikant) <p>REMAP-CAP (Preprint) bei hospitalisierten Patienten mit High-Flow/NIV/IMV (99.8% bzw. 99.2%), N=779, 85.9% der Pat. in Anakinra-Arm und 66.9% in Kontrollarm erhielten GSC²</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Kein Unterschied in Bezug auf die Endpunkte in-hospital death, hospital survival rate und Median organ support-free days <p><u>Randomisierte Placebo-kontrollierte Studie:</u> SAVE-MORE bei hospitalisierten Patienten mit O2-Substitution und ohne NIV/IMV** (N=594), suPAR ≥6ng/ml, 85,9% Patienten erhielten Dexamethason³</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Genesung mit PCR-Negativierung am Tag 28: 50.4% in Anakinra-Gruppe vs. 26.5% in Placebo-Gruppe 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Einsatz nur im Rahmen von kontrollierten klinischen Prüfungen bei kritisch kranken Patienten mit Hyperinflammationssyndrom, gemäß der Leitlinie für MAS-HLH⁴ ➤ Fortlaufende Blutbildkontrollen und Infektionsdiagnostik mittels CRP, PCT sowie mikrobiologische Erreger Diagnostik und bildgebendem Screening auf Mykosen und bakterielle Superinfektionen

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: 20.10.2021; DOI 10.25646/7743.14

		<ul style="list-style-type: none"> ✓ Reduktion der 28d-Mortalität: Anakinra 13/405 vs. Placebo 13/189, RR 0.47 (0.22-0.99) ✓ Weniger serious adverse events in Anakinra-Arm (statistisch nicht signifikant) <p>*glucocorticosteroids **(non)-invasive mechanical ventilation</p>	
<p>Budesonid inhalativ</p> <p><u>Dos.:</u> 800µg inhal. 2xtgl^{1,2} <u>Dauer:</u> 7 Tage¹ bis 14 Tage²</p> <p><u>KI:</u> Überempfindlichkeit gegen Budesonid, aktive Lungen-Tb, nicht therapierte pulmonale Mykose <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><i>Off-Label-Use</i> in der ambulanten Therapie in der Frühphase symptomatischer COVID-19- Erkrankungen ohne Hypoxämie</p>	<p><u>Open-Label, randomisierte Studie (STOIC)¹:</u></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)²:</u></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
Passive Immunisierung			
Rekonvaleszentenplasma (RKP)	Keine Zulassung für die Behandlung von COVID-19	RKP- Studien mit hospitalisierten Patienten mit COVID-19:	➤ Kein routinemäßiger Einsatz außerhalb von klinischen Studien

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><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)</p> <p><u>Dauer:</u> i. R. klinischer Studien: wiederholte Gaben, unterschiedliche Schemata (z. B. an 3 aufeinanderfolgenden Tagen)</p> <p><u>NW:</u> allergische Exantheme, selten transfusionsassoziierte kardiale Belastung (TACO), transfusionsassoziierte Lungeninsuffizienz (TRALI), schwere allergische Transfusionsreaktion</p> <p><u>Potenzielle NW:</u> Antibody-Dependent Enhancement (ADE), erhöhtes thromboembolisches Risiko</p>	<p><u>Weitere Informationen:</u> www.pei.de</p>	<p><u>Randomisierte doppelt-verblindete, Placebo-kontrollierte Studien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Hospitalisierte COVID-19-Patienten n=228: RKP vs. Placebo: kein Unterschied des Endpunkts: klinischer Status an d30 (>90% erhielten Glukokortikoide)¹ <p><u>Randomisierte Open Label Studie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ <u>RECOVERY:</u> hospitalisierte COVID-19-Patienten n=11.558 (87% Low-Flow-O2, High-Flow-O2 oder NIV): RKP vs. SOC: kein Unterschied der Endpunkte 28d-Mortalität, Hospitalisierungsdauer, Notwendigkeit invasiver Beatmung (93% erhielten Glukokortikoide)² ✓ <u>PLACID-Trial:</u> hospitalisierte COVID-19-Patienten n=464 (Low-Flow-O2): RKP vs SOC: Kein Unterschied der Endpunkte: 28d-Mortalität, Notwendigkeit invasiver Beatmung³ <p><u>Cochrane- Metaanalyse</u> (9 RCTs, N= 12.875 Pat.)⁸:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Kein Einfluss auf Mortalität bis zum Tag 28 (RR 0,98, 95% CI 0,92-1,05; hoher Evidenzgrad) ✓ Geringer bis fehlender Einfluss auf klinische verbesserung, definiert als Beendigung der beatmung (RR 1,04, 95% CI 0,57-1,93; geringer Evidenzgrad). Keine Reduktion der Notwendigkeit einer IMV (RR 0,98, 95% CI 0,89-1,08; hoher Evidenzgrad) <p>RKP Studien mit COVID-19-Patienten ohne Hospitalisierungsindikation:</p> <p><u>Randomisierte doppelt-verblindete, placebo-konrollierte Studien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ COVID-19-Patienten mit milden Symptomen und hohem Risiko für schweren Verlauf (Alter \geq75 oder \geq65+ Vorerkrankungen) 72h nach Symptombeginn (n=160): RKP vs. Placebo: signifikanter weniger pulmonale COVID-19-Verläufe in RKP-Gruppe (NNT* 7)⁴ ✓ Korrelation zwischen klinischem Benefit und Titer der neutralisierenden Antikörper⁴⁻⁵ ✓ Hinweise auf mögliche klinische Besserung und Abnahme der Viruslast bei Patienten mit B-Zelldepletion und prolongierten Verläufen bzw. prolongiertem <i>viral shedding</i>⁶ 	<p>Einsatz als individueller Heilversuch in Einzelfällen nur nach Rücksprache mit Zentrum mit Expertise</p>
Supportive Therapie			

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: 20.10.2021; DOI 10.25646/7743.I4

<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</p> <p><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> <p><i>Off-Label-Use</i></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>KI:</u> Überempfindlichkeit, Hyperkalzämie, Hyperkalziurie, Pseudohypoparathyreoidismus</p>	<p>Je nach Dosierung und Formulierung entweder als Nahrungs-ergänzungsmittel 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 antinfammatorischen 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 auf reduzierte Mortalität bei Vitamin-D-Substitution⁹ ✓ Hinweise auf schnellere Viruselimination unter Vitamin- D-Substitution bei vorliegendem Vitamin-D-Mangel¹⁰ <p><u>Metaanalyse von 3 RCT*</u> (2 im stationären, 1 im ambulanten Setting, separate Analysen, N=356 Patienten)¹¹</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Kein Hinweis auf Vorteile in Bezug auf den Endpunkt all-cause mortality at hospital discharge ✓ Kein sicherer Effekt in Bezug auf den Endpunkt Reduktion der Notwendigkeit für IV** bei hospitalisierten Patienten ✓ Klinische und methodologische Heterogenität der Studien, insgesamt sehr niedrige Sicherheit der Evidenz ✓ CAVE: bei ARDS Patienten mit Vitamin D Defizienz sind alle großen Substitutionsstudien bisher negativ ausgefallen¹²⁻¹⁴ ✓ Ergebnisse mehrerer klinischer Studien bei COVID-19 ausstehend¹⁵ <p>*RCT randomisierte kontrollierte Studie **IV invasive ventilation</p>	<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 vorliegt¹⁶ ➤ 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 Ernährungsmedizin¹⁷⁻¹⁹ ➤ keine Empfehlung zur routinemäßigen Verwendung von Vitamin D zur Prophylaxe oder adjunktiven Therapie von SARS-CoV-2-Infektionen²⁰

Literatur

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: 20.10.2021; DOI 10.25646/7743.14

Dexamethason:

¹Verwendete Dosierung aus RECOVERY-Studie: <https://www.recoverytrial.net/files/recovery-protocol-v13-0-2021-01-26.pdf> (last accessed on 5 October 2021)

² [EMA endorses use of dexamethasone in COVID-19 patients on oxygen or mechanical ventilation | European Medicines Agency \(europa.eu\)](#) (last accessed 29 September 2021)

³ RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, et al.: Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021; 384:693-704. DOI: 10.1056/NEJMoa2021436

⁴ Marie W. Munch MD; Sheila N. Myatra MD; Bharath Kumar Tirupakuzhi Vijayaraghavan et al. Dexamethasone 12 mg versus 6 mg for patients with COVID-19 and severe hypoxia: an international, randomized, blinded trial. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2021.07.22.21260755>; this version posted July 24, 2021. (last accessed 06 September 2021)

⁵ The REMAP-CAP Investigators, Gordon AC et al.: Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med*: 2021; 384:1491-1502

⁶ RECOVERY Collaborative Group, Horby PW, Pessoa-Amorim G et al. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet*: 2021; 397:1637-45.

⁷ Marconi VC, Ramanan AV, de Bono S, et al; COV-BARRIER Study Group. Efficacy and safety of baricitinib for the treatment of hospitalised adults with COVID-19 (COV-BARRIER): a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2021 Aug 31:S2213-2600(21)00331-3. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00331-3.

⁸ Guimaraes PO, Quirk D, Furtado RH, et al.: Tofacitinib in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med*: 2021; 385:406-415

⁹ Egerman RS, Mercer BM, Doss JL, Sibai BM. A randomized, controlled trial of oral and intramuscular dexamethasone in the prevention of neonatal respiratory distress syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 1998 Nov;179(5):1120-3. doi: 10.1016/s0002-9378(98)70116-4.

JAK-Inhibitoren:

¹ Marconi VC, Ramanan AV, de Bono S, et al; COV-BARRIER Study Group. Efficacy and safety of baricitinib for the treatment of hospitalised adults with COVID-19 (COV-BARRIER): a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2021 Aug 31:S2213-2600(21)00331-3. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00331-3.

² Guimaraes PO, Quirk D, Furtado RH, et al.: Tofacitinib in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med*: 2021; 385:406-415

³ [Rote Hand Brief XELJANZ \(Tofacitinib\) \(bfarm.de\)](#)

⁴ 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.

⁵ 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.

⁶ Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, et al.: Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med*: 2021; 384:795-807. (last accessed on 31 August 2021)

IL-6-Rezeptor-Antagonisten:

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: 20.10.2021; DOI 10.25646/7743.14

¹ RECOVERY Collaborative Group, Horby PW, Pessoa-Amorim G et al. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet*: 2021; 397:1637-45.

² Salama C, Han J, Yau L et al. Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med*: 2021;384:20-30.

³ 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.

⁴ 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 11 May 2021)

⁵ The REMAP-CAP Investigators, Gordon AC et al.: Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med*: 2021; 384:1491-1502

⁶ 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.

⁷ Mariette X, Hermine O, Tharaux PL et al.: Effectiveness of Tocilizumab in Patients Hospitalized With COVID-19: A Follow-up of the CORIMUNO-TOCI-1 Randomized Clinical Trial: Research Letter. *JAMA*: 2021. <https://doi:10.1001/jamainternmed.2021.2209>.

Antikoagulation

¹ 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 06 September 2021).

² Wichmann D, Sperhake JP, Lütgehetmann M, et al.: Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19. *Ann Intern Med*: 2020; doi: [10.7326/M20-2003](https://doi.org/10.7326/M20-2003).

³ 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.

⁴ 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.

⁵ 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

⁶ Patell R, Bogue T, Koshy A, et al.: Postdischarge thrombosis and hemorrhage in patients with COVID-19. *Blood*: 2020; 136 (11): 1342–1346.

⁷ Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, et al.: Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med*: 2020; 383 (2): 120–8.

⁸ Clausen TM, Sandoval DR, Spleid CB, et al. SARS-CoV-2 Infection Depends on Cellular Heparan Sulfate and ACE2. *Cell*. 2020 Nov 12;183(4):1043-1057.e15. doi: 10.1016/j.cell.2020.09.033. Epub 2020 Sep 14. PMID: 32970989; PMCID: PMC7489987.

⁹ Lopes RD, Melo de Barros e Silva PD, Furtado RHM et al.: Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for patients admitted to hospital with COVID-19 and elevated D-dimer concentration (ACTION): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial. *Lancet*: 2021; [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01203-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01203-4)

¹⁰ The REMAP-CAP, ACTIV-4a, and ATTACC Investigators: Therapeutic Anticoagulation in Non-Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med*: 2021 DOI: 10.1056/NEJMoa2105911

¹¹ INSPIRATION Investigators, Sadeghipour P, et al.: Effect of Intermediate-Dose vs Standard-Dose Prophylactic Anticoagulation on Thrombotic Events, Extracorporeal Membrane 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.

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: Therapeutic Anticoagulation in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med*: 2021 DOI: 10.1056/NEJMoa2103417

Monoklonale Antikörper

¹ [regncov-2-fachinformation.pdf \(pei.de\)](#) (last accessed on 30 August 2021)

² Horby PW, RECOVERY Collaborative Group: Casirivimab and imdevimab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. medRxiv (preprint): <https://doi.org/10.1101/2021.06.15.21258542> (last accessed on 30 August 2021)

³ O'Brien MP, Forleo-Neto E, Musser BJ, et al; Covid-19 Phase 3 Prevention Trial Team. Subcutaneous REGEN-COV Antibody Combination to Prevent Covid-19. *N Engl J Med*. 2021 Aug 4. doi: 10.1056/NEJMoa2109682. Epub ahead of print. PMID: 34347950.5 Dougan M, Nirula A, Azizad M et al.: Bamlanivimab plus Etesevimab in Mild or Moderate COVID-19. *N Engl J Med*. 2021: July 14: DOI: 10.1056/NEJMoa2102685

⁴ Dougan M, Nirula A, Azizad M et al; BLAZE-1 Investigators. Bamlanivimab plus Etesevimab in Mild or Moderate Covid-19. *N Engl J Med*. 2021 Jul 14: NEJMoa2102685. doi: 10.1056/NEJMoa2102685.

⁵ Planas D et al. Reduced sensitivity of infectious SARS-CoV-2 variant B.1.617.2 to monoclonal antibodies and sera from convalescent and vaccinated individuals. bioRxiv 2021.05.26.445838; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.05.26.445838> (last accessed on 30 August 2021)

⁶ Wang P, Nair MS, Liu L et al.: Antibody resistance of SARS-COV-2 variants B1.351 and B.1.1.7. *Nature*. 2021: 593, 130-135.

⁷ Liu C, Ginn HM, Dejnirattisai W, et al. Reduced neutralization of SARS-CoV-2 B.1.617 by vaccine and convalescent serum. *Cell*. 2021 Aug 5;184(16):4220-4236.e13. doi: 10.1016/j.cell.2021.06.020.

⁸ Widera M, Wilhelm A, Hoehl S, et al. Limited neutralization of authentic SARS-CoV-2 variants carrying E484K in vitro. *J Infect Dis*. 2021 Jul 5;jjab355. doi: 10.1093/infdis/jiab355.

⁹ [bamlanivimab-etesivimab-fachinformation-2.pdf \(pei.de\)](#) (last accessed on 30.08.2021)

¹⁰ 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.

¹¹ 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.

¹² 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

¹³ 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.

¹⁴ STIKO: 9. Aktualisierung der COVID-19- Impfempfehlung. [Epidemiologisches Bulletin 33/2021 \(rki.de\)](#) (last accessed on 5 Oktober 2021)

¹⁵ RKI - Coronavirus SARS-CoV-2 - Berichte zu Virusvarianten von SARS-CoV-2 in Deutschland (last accessed 30 August 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: 20.10.2021; DOI 10.25646/7743.14

¹⁶<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-authorizes-regen-cov-mono-clonal-antibody-therapy-post-exposure-prophylaxis-prevention-covid-19> (last accessed on 27 September 2021)

Rekonvaleszentenplasma

¹ Simonovich VA, Burgos Prax LD, Scibona P, et al. A Randomized Trial of Convalescent Plasma in Covid-19 Severe Pneumonia. *N Engl J Med* 2021; 384:619-629.

² 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. *Lancet* 2021: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00897-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00897-7)

³ 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; 371:m3939

⁴ 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; 384:610-618

⁵ M.J. Joyner, R.E. Carter, J.W. Senefeld et al. Convalescent Plasma Antibody Levels and the Risk of Death from Covid-19. *N Engl J Med* 2021; 384:1015-1027

⁶ Hueso T, Poudroux C, Péré H et al. Convalescent plasma therapy for B-cell-depleted patients with protracted COVID-19. *Blood*. 2020 Nov 12; 136(20):2290

⁷ 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> (last accessed on 03 February 2021)

⁸ Piechotta V, Chai KL, Valk SJ, et al. Convalescent plasma or hyperimmune immunoglobulin for people with COVID-19: a living systematic review. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Jul 10;7(7):CD013600. doi: 10.1002/14651858.CD013600.pub2. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Oct 12;10:CD013600. PMID: 32648959; PMCID: PMC7389743.

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.

⁶ Ansems_K, Grundeis_F, Dahms_K, et al. Remdesivir for the treatment of COVID-19. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2021, Issue 8. Art. No.: CD014962. DOI: [10.1002/14651858.CD014962](https://doi.org/10.1002/14651858.CD014962).

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: 20.10.2021; DOI 10.25646/7743.14

Azithromycin/Chloroquin/Hydroxychloroquin:

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 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)

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.

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.

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: 20.10.2021; DOI 10.25646/7743.14

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.: Colchicine for community-treated patients with COVID-19 (COLCORONA): a phase 3, randomised, double-blinded, adaptive, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*: 2021; [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00222-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00222-8)

⁸ RECOVERY Collaborative Group, Horby PW et al.: Colchicine in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. medRxiv preprint: <https://doi.org/10.1101/2021.05.18.21257267> (last accessed on 19 May 2021)

⁹ Mikolajewska A, Fischer A-L, Piechotta V, Mueller A, Metzendorf M-I, Becker M, Dorando E, Pacheco RL, Martimbianco ALC, Riera R, Skoetz N, Stegemann M. Colchicine for the treatment of COVID-19. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2021, Issue 10. Art. No.: CD015045. DOI: 10.1002/14651858.CD015045

Ivermectin:

¹ Popp_M, Stegemann_M, Metzendorf_M-I, et al. Ivermectin for preventing and treating COVID-19. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2021, Issue 7. Art. No.: CD015017. DOI: [10.1002/14651858.CD015017.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD015017.pub2).

²Pressemeldung npr vom 4.09.2021. Poison Control Centers Are Fielding A Surge Of Ivermectin Overdose Calls. <https://www.npr.org/sections/coronavirus-live-updates/2021/09/04/1034217306/ivermectin-overdose-exposure-cases-poison-control-centers> (last accessed 18 October 2021)

³ Pressemeldung OPB vom 17.09.2021. [5 Oregonians hospitalized after attempting to treat COVID-19 with roundworm killing drug - OPB](#) (last accessed 18 October 2021)

Anakinra:

¹ CORIMUNO-19 Collaborative group. Effect of anakinra versus usual care in adults in hospital with COVID-19 and mild-to-moderate pneumonia (CORIMUNO-ANA-1): a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2021 Mar;9(3):295-304. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30556-7

²The REMAP-CAP Investigators, Lennie P.G. Derde, Anthony C. Gordon, Paul R. Mouncey et al. Effectiveness of Tocilizumab, Sarilumab, and Anakinra for critically ill patients with COVID-19 The REMAP-CAP COVID-19 Immune Modulation Therapy Domain Randomized Clinical Trial. medRxiv 2021.06.18.21259133; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.06.18.21259133> (last accessed September 20, 2021)

³ Kyriazopoulou E, Poulakou G, Milionis H, et al. Early treatment of COVID-19 with anakinra guided by soluble urokinase plasminogen receptor plasma levels: a double-blind, randomized controlled phase 3 trial. *Nat Med*. 2021 Sep 3. doi: 10.1038/s41591-021-01499-z.

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: 20.10.2021; DOI 10.25646/7743.14

⁴ La Rosée P, Horne A, Hines M, et al. Recommendations for the management of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Blood*. 2019 Jun 6;133(23):2465-2477. doi: 10.1182/blood.2018894618. Epub 2019 Apr 16. PMID: 30992265.

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)

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.

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.

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: 20.10.2021; DOI 10.25646/7743.14

- 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 Stroehlein JK, Wallqvist J, Iannizzi C, et al. Vitamin D supplementation for the treatment of COVID-19: a living systematic review. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2021, Issue 5. Art. No.: CD015043. DOI: 10.1002/14651858.CD015043.
- ¹² 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.
- ¹³ Langlois PL, Szewc 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](#)
- ¹⁴ 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](#)
- ¹⁵ Search of: Vitamin D | Covid19 - List Results - ClinicalTrials.gov (last accessed on 11 January 2021)
- ¹⁶ 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](https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.03.022) (last accessed on 11 January 2021)
- ¹⁷ Vitamin-D-Mangel und COVID-19: Wie ist die aktuelle Evidenz? | DGE Blog (endokrinologie.net) (last accessed on 11 January 2021)
- ¹⁸ 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
- ¹⁹ Leitlinien | DGEM (last accessed on 11 January 2021)
- ²⁰ Overview | COVID-19 rapid guideline: vitamin D | Guidance | NICE (last accessed on 11 January 2021)