

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: 08.07.2021; DOI 10.25646/7743.10

Zusammenfassung der letzten Änderungen

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

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
Antiinflammatorische Therapie			
<p>Dexamethason <u>Dos.:</u> 6 mg/d i.v. oder p.o. einmal täglich <u>Dauer:</u> max. 10 Tage¹ <u>NW:</u> typische bekannte Steroid-NW, Infektionen (insb. Pilzinfektionen), mäßige Leukozytose, Lymphopenie, Hyperglykämie, Magen-Darm-Ulcera, gastrointestinale Blutungen</p>	<p>Ab O₂-Pflichtigkeit und Krankheitsdauer von ≥ 7 Tage</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Reduktion der 28-Tage-Mortalität² ✓ Stärkster Benefit bei invasiver Beatmung² ✓ Benefit bei Therapiebeginn ≥ 7 Tage nach Symptombeginn² ✓ Weniger ausgeprägter Senkung der Mortalität bei nicht-invasiver Beatmungstherapie oder Sauerstoff-Therapie² ✓ Eventuell negativer Effekt bei Patienten ohne O₂-Gabe² 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Indiziert bei jeder Form der Sauerstoffgabe (auch Highflowtherapie, nichtinvasive und invasive Beatmung) und einer Krankheitsdauer ≥ 7 Tage ➤ Ein früherer Einsatz bringt wahrscheinlich keinen Vorteil und könnte sogar nachteilig sein ➤ Ko-Administration mit Remdesivir möglich ➤ Die Beeinflussung der viralen Clearance ist unbekannt ➤ Sorgfältige Beobachtung hinsichtlich Sekundärinfektionen
<p>Tocilizumab (RoActemra®) Sarilumab (Kevzara®) Interleukin-6-Rezeptor-Antagonisten (IL-6RA) <u>Dosierungsvorschlag</u> für Pat ≥ 18 Jahre: <u>Tocilizumab i.v.</u> (Einmalgabe)¹: KG >90kg: 800 mg KG ≤90kg: 600mg KG ≤65kg: 400 mg KG ≤40kg: 8mg/kgKG <u>Sarilumab i.v.</u> (Einmalgabe)²: 400 mg <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 <u>NW:</u> Infektneigung durch Immunsuppression, Leukopenie, Neutropenie, Thrombopenie, Exanthem, Nausea, Diarrhöen, Kopfschmerzen, Vertigo, arterielle Hypertonie, Hepatotoxizität <u>KI:</u> Überempfindlichkeit, schwere unbehandelte Infektionen, Transaminasen >5fach des Referenzbereichs, Thrombopenie <50.000/μl, Schwangerschaft</p>	<p>Keine Zulassung für die Behandlung von COVID-19</p> <p><i>Off-Label-Use</i> in der hyperinflammatorischen Phase: COVID-19-Infiltrate + SpO₂ <92% (unter Raumluft) + CRP ≥75 mg/L¹</p>	<p><u>Randomisierte, doppelt-verblindete, placebo-kontrollierte Studien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ EMPACTA: Reduktion klin. Verschlechterung zu IV* in Kombination mit Steroiden bei Pat. mit SpO₂<94% (Einschluss vor Beginn NIV oder IV), kein Unterschied der 28-d Mortalität² ✓ BACC Bay Tocilizumab Trial: kein Unterschied in Intubationsraten bei Pat. mit überwiegend Low-Flow-O₂ <6l/min, <10% erhielten Steroide³ ✓ COVACTA-Preprint: keine klin. Verbesserung innerhalb von 28d, kein Unterschied der 28d-Mortalität (Pat. mit O₂-Subst, NIV, IV, ECMO), <50% erhielten Steroide⁴ <p><u>Open-label randomisierte Studien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ RECOVERY: 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) 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-6RA nach Intubation verabreicht wurde¹ ✓ REMAP-CAP: 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)⁵ ✓ TOCIBRAS: Kein Unterschied der 15d-Mortalität oder Notwendigkeit einer invasiven Beatmung in Kombination mit Steroiden bei Pat. mit COVID-19-Pneumonie und Hypoxämie⁶ 	<p>Benefit von IL-6RA in Kombination mit Dexamethason bei:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Progress der COVID-19-Pneumonie mit Hypoxämie^{1,5} <p>Bei:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Patienten mit ausgeprägter pulmonaler Hyperinflammation (CRP ≥75 mg/l + Milchglasinfiltrate bds. (CT)) <p>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) <p>In Studien, die einen Benefit zeigten, wurden IL-6RA frühzeitig, (im Median 2 Tage) nach Auftreten der oben genannten Kriterien verabreicht</p> <p>Kein Einsatz in späteren Krankheitsphasen bei Pat. mit protrahierten Verläufen ohne Zeichen einer Hyperinflammation</p> <p>Kein Einsatz als Ultima Ratio kurz vor drohender Intubation, nach längerer NIV/High-Flow-O₂-Therapie > 48h</p> <p>Zurückhaltender Einsatz bei nachgewiesenen oder suszeptierten bakteriellen Infekten</p> <p>In Studien mit Benefit wurden Patienten mit immunsupprimierender Grunderkrankung, bzw. immunmodulatorischer/-supprimierender Vormedikation NICHT eingeschlossen bzw. es wurden keine Daten zu dieser Patientengruppe berichtet^{1,5}</p> <p>Deshalb kann für diese Patientengruppe aus den existierenden Studien keine Therapieempfehlung abgeleitet werden.</p> <p>Passagere Lipase- und Leberwerte-Erhöhung sowie Blutbildveränderungen unter IL-6RA möglich</p> <p>CRP und PCT unter Therapie mit IL-6RA nicht verwertbar</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.

		<ul style="list-style-type: none"> ✓ Post-hoc-Analyse: CORIMUNO-TOCI-1: Tocilizumab vs. SOC bei Patienten mit Low-Flow-O2 $\geq 3l$ (n=131, 47% erhielten Steroide): signifikanter Unterschied der 90-d Mortalität und Notwendigkeit von NIV/IV, wenn CRP >150mg/l vor Tocilizumabgabe⁷ *NNT: Number Needed to Treat * IV: Invasive Beatmung 	
--	--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

Antikoagulation

<p>Prophylaktische Antikoagulation</p> <p><u>Antikoagulantien:</u> alle zugelassenen Präparate (Bevorzugte Verwendung von Antikoagulantien mit bereits vorhandener Routine in der Anwendung) Krea-Cl < 30 ml/min: UFH bevorzugen NW: Blutungsrisiko, siehe entsprechende Wirkstoff- bzw. Fachinformationen. KI: Schwere aktive Blutung. 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 Patienten³ ✓ Erwägung einer Hospitalisierung bei erhöhten D-Dimeren ($\geq 1,5$-$2,0$ mg/l) als Einzelfallentscheidung^{2,5} ✓ Observationsstudien beobachteten Thrombembolie-Raten von 0-0,6% 30-44 Tage nach Entlassung (Brief reports/Abstracts)⁶⁻⁸ 	<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><u>Antikoagulantien:</u> 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. KI: Schwere aktive Blutung. 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"> ✓ <u>Open Label randomisierte Studie: (prophylaktische vs. halbtherapeutische Antikoagulation bei ICU-Patienten) ohne Unterschied der Endpunkte: 30d-Mortalität, ECMO-Bedarf, VTE*</u>⁹ ✓ Ergebnisse mehrerer klinischer Studien zu verschiedenen Dosierungen der Antikoagulantien ausstehend¹⁰ ✓ Die Entwicklung einer DIC ist selten, allenfalls im fortgeschrittenen Krankheitsstadium zu beobachten und meist ohne Blutungsstigmata¹¹ * Zusätzliche Risikofaktoren^{3,12}: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Stattgehabte Thrombose oder Embolie, bekannte Thrombophilie) ✓ Schwere COVID-19-Infektion mit erhöhten D-Dimeren (≥ 2-3 fach oberhalb des Referenzbereichs) ohne Nachweis von Lungenarterienembolie/ tiefer Venenthrombose oder rascher Anstieg der D-Dimere ✓ Adipositas (BMI > 35 kg/m²) ✓ Kritisch Kranke bzw. intensivmedizinisch behandelte Patienten *VTE: Venöse Thrombembolie 	<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: 08.07.2021; DOI 10.25646/7743.10

<p>Therapeutische Antikoagulation</p> <p><u>Antikoagulantien:</u> alle zugelassenen Präparate (Bevorzugt Antikoagulantien mit bereits vorhandener Routine in der Anwendung)</p> <p>Krea-Cl < 30 ml/min: UFH bevorzugen</p> <p><u>NW:</u> Blutungsrisiko, siehe entsprechende Wirkstoff- bzw. Fachinformationen.</p> <p><u>KI:</u> Schwere aktive Blutung.</p> <p>Eine Thrombozytopenie bzw. eine verlängerte aPTT oder Prothrombinzeit ohne Blutungsstigmata stellen per se keine Kontraindikation dar.⁵</p>	<p>Jeder Zeitpunkt der Erkrankung bei Nachweis einer VTE*</p>	<p>✓ Ausbildung von Makro- und Mikrothromben in der pulmonalen Endstrombahn als charakteristischer Befund des COVID-19-assoziierten ARDS¹³</p> <p><u>Open Label randomisierte Studien:</u></p> <p>✓ REMAP-CAP, ACTIV-4a, ATTACC: Prophylaktische vs. therapeutische Antikoagulation bei hospitalisierten COVID-19-Patienten (ICU und Non-ICU-Patienten: n=1074): kein signifikanter Unterschied der Endpunkte Beendigung der Atemunterstützung, <i>in hospital</i>-Mortalität, 90d-Mortalität und <i>Major VTE</i>*¹⁴</p> <p>✓ ACTION: Prophylaktische vs. therapeutische Antikoagulation für 30d bei hospitalisierten COVID-19-Patienten (n=615; 94% Low-Flow-O2-pflichtig): kein signifikanter Unterschied der Endpunkte 30d-Mortalität, Hospitalisierungsdauer, Dauer der O2-Therapie. Signifikant mehr Blutungsereignisse in Gruppe mit therapeutischer Antikoagulation (Major Bleedings)¹⁵</p> <p>*VTE: Venöse Thrombembolie</p>	<p>➤ Bei Nachweis von VTE und während ECMO-Therapie, bzw. anderer Indikation zur therapeutischen Antikoagulation⁹</p> <p>➤ (Risikostratifizierung und laborchemisches Monitoring (mind. alle 24h): klinischer Verlauf, Bestimmung der D-Dimer-Konzentration sowie Gerinnungsparameter wie Thrombozyten, aPTT, Prothrombinzeit (Quick/INR), Antithrombin und Fibrinogen</p> <p>➤ Frühzeitige HIT-Diagnostik einleiten (stark prothrombotischer Zustand), insbesondere bei der Verwendung von UFH</p> <p>➤ Bestimmung der Anti-Xa-Aktivität für UFH bei Nichtansprechen der aPTT)</p>
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Passive Immunisierung			
<p>Monoklonale Antikörper (mAb):</p> <p>REGN-COV2: Kombination von 2 mAb gegen Spike-Protein: REGN10933 (Casirivimab) + REGN10987 (Imdevimab); Hersteller: Regeneron Pharmaceuticals)</p> <p><u>Dos.:</u> Bei ambulanten Patienten: Casirivimab 1,2g / Imdevimab 1,2g i.v.^{1,2}</p> <p>Bei hospitalisierten Patienten, entsprechend RECOVERY-Studie: Imdevimab 4g / Casirivimab 4g i.v.³</p> <p>aktuell Studie mit s.c.-Gabe (1x 1,2g) als Postexpositionsprophylaxe⁴</p> <p>-----</p> <p>LY-CoV555 (Bamlanivimab), LY-CoV016(Etesevimab): neutralisierende IgG1 mAb gegen das Spike-Protein; Hersteller: Lilly zusammen mit AbCellera</p> <p><u>Dos.:</u> Bei ambulanten Patienten: Bamlanivimab 700mg / Etesevimab 1,4g i.v.Kombination^{5,6}</p>	<p>Aktuell noch keine Zulassung für die Behandlung von COVID-19 in Europa</p> <p><u>Einsatz als individueller Heilversuch bei Erwachsenen, Schwangeren / Stillenden* und Kindern ≥ 12 Jahre und ≥ 40kg:</u></p> <p>Ambulante Therapie in der Frühphase der Erkrankung bei Risikofaktoren für einen schweren Verlauf</p> <p>Einsatz bei seronegativen Patienten, die aufgrund von COVID-19 bereits hospitalisiert sind und/oder O2-pflichtig (Low-Flow)</p> <p>Beteiligte Apotheken und Krankenhäuser: www.rki.de/covid-19-arzneimittelbevorratung</p>	<p><u>Randomisierte Studien bei ambulanten COVID-19-Patienten:</u></p> <p>✓ Benefit bei seronegativen Patienten mit leichter bis moderater COVID-19-Erkrankung mit hohem Risiko für schweren Verlauf, Symptombdauer <7 Tage, sowie hoher Baseline-Viruslast¹⁰⁻¹²</p> <ul style="list-style-type: none"> o Schnelle Reduktion der Viruslast an Tag 7 bzw. 11^{10,12} o Reduktion der Notwendigkeit medizinischer Versorgung¹⁰⁻¹² <p><u>Randomisierte Open Label Studien bei hospitalisierten COVID-19-Patienten:</u></p> <p>✓ 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): Reduktion der 28-Tage Mortalität, Reduktion der Progression zu NIV/IV, Verkürzung der Hospitalisierungszeit bei SARS-COV2-seronegativen (Anti-Spike-IgG) Patienten mit Symptomen ≤ 7 Tage und Low-Flow-O2³</p>	<p><u>Ambulante Patienten oder Hospitalisierung unabhängig von COVID-19:</u></p> <p>➤ Positive SARS-CoV-2-PCR ≤ 3 Tage + keine/milde/moderate Symptome ≤ 7 Tage (KEIN O2-Bedarf!) + Risikofaktoren für einen schweren Verlauf (z.B. Alter ≥50 Jahre und/oder Vorerkrankungen; analog der STIKO-Impfempfehlungen¹⁴): Imdevimab 1,2g / Casirivimab 1,2g oder Bamlanivimab 700mg / Etesevimab 1,4g i.v. (Mutationsanalyse vor Gabe durchführen, aber nicht abwarten, bei der Wahl der mAb sollte die aktuelle epidemiologische Lage berücksichtigt werden^{9,15})</p> <p><u>Patienten hospitalisiert wg. COVID-19:</u></p> <p>➤ Low-Flow-O2 + COVID-19-assoziierte Symptome ≤ 7 Tage: Imdevimab 4g / Casirivimab 4g i.v. einmalig nach Abnahme von Anti-Spike-IgG (zeitabhängiger Effekt, Serologie-Ergebnis nicht abwarten)</p> <p>➤ Low-Flow-O2 + COVID-19-assoziierte Symptome >7 Tage: Imdevimab 4g / Casirivimab 4g i.v. nur nach tagesaktueller negativer SARS-COV2-Serologie (bevorzugt Anti-S-IgG)</p> <p>➤ Die Empfehlungen gelten unabhängig vom Impfstatus</p> <p>➤ Bei begründetem V.a. insuffiziente Impfreaktion (z.B. Pat. mit schwerer Immunsuppression) kann in Einzelfällen bei</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: 08.07.2021; DOI 10.25646/7743.10

<p><u>Dauer:</u> einmalige Gabe (≥1 h, Nachbeobachtung ≥1 h)</p> <p><u>NW:</u> selten Hypersensitivitätsreaktion, Hypotension</p> <hr/> <p>Bewertung der Wirksamkeit der einzelnen mAb auf die Virusvarianten (VOC) anhand in-vitro Neutralisationstests^{7,8} (siehe auch separater Praxisbericht der FG COVRIIN⁹)</p>	<p>*Einsatz bei Schwangeren nach infektiologischer Beratung</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ ACTIV-3/TICO: Hospitalisierte COVID-19-Patienten n=314 (Einschluss von O2-pflichtigen und NIV-pflichtigen Patienten): Bamlanivimab + SOC vs. SOC (95% erhielten Remdesevir, 49% erhielten Glukokortikoide) Vorzeitiger Abbruch auf Grund Fatality für Endpunkt: 5-Tage-Progression der pulmonalen Insuffizienz¹³ ✓ Bessere Wirksamkeit einer Kombination aus 2 mAb, im Vgl. zur Monotherapie^{10,13} (Neutralisations-Effekt durch Immunescape-Mutationen deutlicher eingeschränkt bei Monotherapie¹³) ✓ Potenzielles Risiko einer Resistenzentwicklung unter Therapien mit mAb (geringer bei Kombinationstherapie), insbesondere bei immunsupprimierten Patienten (bisher durch Daten nicht belegt) ✓ Gute Verträglichkeit^{3, 10-12} <p>*IV: Invasive Beatmung</p>	<p>Symptomen >7 Tage nach infektiologischer Beratung vor Eingang der Serologiebefunde die mAB-Gabe erfolgen</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Individueller Heilversuch bei schwer immunsupprimierten Patienten mit prolongierten Verläufen bzw. prolongiertem <i>viral shedding</i> und ausbleibender Serokonversion (Mutationsanalyse vor mAB-Gabe abwarten) ➤ denkbar als Prophylaxe nach Exposition gegenüber SARS-CoV-2 (z.B. bei nosokomialen Ausbrüchen), hierzu bisher keine publizierten Daten ➤ Anwendung unter engmaschiger klinischer Kontrolle (Risiko für allergische Reaktionen inkl. Anaphylaxie) ➤ Vor dem Einsatz infektiologische Konsultation angeraten (z.B. www.rki.de/stakob-ibn) ➤ Dokumentation der Baseline-Daten, Nebenwirkungen (mit Übermittlung an PEI) und Ausgang der Behandlung empfohlen
<p>Rekonvaleszentenplasma (RKP)</p> <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>Bisher keine Zulassung für die Behandlung von COVID-19</p> <p>In der Frühphase der Erkrankung (innerhalb von 72h nach Symptombeginn) als passive Immunisierung</p> <p><u>Weitere Informationen:</u> www.pei.de</p>	<p>RKP- Studien mit hospitalisierten Patienten mit COVID-19:</p> <p><u>Randomisierte doppelt-verblindete, placebo-konrollierte 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"> ✓ RECOVERY: 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 ✓ PLACID-Trial: hospitalisierte COVID-19-Patienten n=464 (Low-Flow-O2): RKP vs SOC: Kein Unterschied der Endpunkte: 28d-Mortalität, Notwendigkeit invasiver Beatmung³ (Titer der gemessenen neutralisierenden AK in verabreichten RKPs variierten in klin. Studien) 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Kein routinemäßiger Einsatz bei hospitalisierten Patienten außerhalb von klinischen Studien ➤ Möglicher Einsatz als passive Immunisierung in der Frühphase der Erkrankung (innerhalb von 72h nach Symptombeginn) bei Patienten mit hohem Risiko für schwere Verläufe (vor Einsatz virale Gensequenzierung empfohlen und Berücksichtigung der epidemiologischen Lage vor Ort. Bei niedriger lokaler Prävalenz von <i>Immunescape</i>-Varianten sollte eine passive Immunisierung mit RKP-Therapie nicht bis zum Vorliegen der Mutationsanalyse verzögert werden) ➤ Denkbar als individueller Heilversuch bei B-Zell-depletierten Patienten mit prolongierten Verläufen bzw. prolongiertem <i>viral shedding</i> (Mutationsanalyse vor RKP-Therapie immer abwarten und berücksichtigen) ➤ Vor dem Einsatz infektiologische Konsultation angeraten (z.B. www.rki.de/stakob-ibn) ➤ Ausreichend hohe Titer von neutralisierenden Antikörpern und wiederholte Gaben

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: 08.07.2021; DOI 10.25646/7743.10

		<p>RKP Studien mit COVID-19-Patienten ohne Hospitalisierungsindikation: Randomisierte doppelt-verblindete, placebo-konrollierte Studien:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ COVID-19-Patienten mit milden Symptomen und hohem Risiko für schweren Verlauf (Alter ≥ 75 oder $\geq 65+$ 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 ✓ Keine Wirksamkeit von derzeit verfügbaren RKP bei <i>Immunescape</i>-Varianten zu erwarten 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Klinische Überwachung der Patienten während und einige Stunden nach der Behandlung mit RKP ➤ Nebenwirkungsarme Therapie, aber hoher logistischer Aufwand und geringe Verfügbarkeit
--	--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

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;

Frühphase der Erkrankung mit hoher Virusreplikation

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)

- ✓ **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

- **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

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: 08.07.2021; DOI 10.25646/7743.10

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>			
Antiinflammatorische Therapie			
<p>Colchicin <u>Dos.:</u> i.R. klin. Studien 0,5-2x0,5 mg tgl. (loading dose 1-1,5mg für 1-3 d) <u>Dauer:</u> i.R klin. Studien bis 10, 21 oder 30 d <u>Häufige NW:</u> GI-Beschwerden, Myoneuropathien, Nephrotoxizität, KM-Toxizität, allergische Reaktionen <u>KI:</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>	<p><u>Randomisierte, doppelt verblindete, placebo-kontrollierte Studien:</u> ✓ <u>GRECCO-19:</u> Hospitalisierte COVID-19-Patienten n=105: Colchicin für 21 d vs Placebo: signifikant weniger klin. Verschlechterungen innerhalb von 21d in Colchicin-Gruppe⁶ ✓ <u>COLCORONA:</u> 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 <i>IntentionToTreat</i>-Gruppe.</p>	<p>➤ 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</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: 08.07.2021; DOI 10.25646/7743.10

		<p>Signifikanter Unterschied für kombinierten Endpunkt in der <i>PerProtocol</i>-Gruppe (exkl. Pat. ohne PCR-bestätigte SARS-COV2-Infektionen): NNT 71**⁷</p> <p>Randomisierte Open-Label Studien:</p> <p>✓ 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</p> <p>* IV: invasive Beatmung ** NNT: Number Needed to Treat</p>	
--	--	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

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>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: 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} <p><u>Randomisierte, doppelt-verblindete, placebo-kontrollierte Studien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ ACTT-2: In Kombination mit Remdesivir bei hospitalisierten COVID-19-Patienten (Low-Flow-O2, High-Flow-O2/NIV, IV* n=1016; 22% erhielten Steroide): 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%)³ ✓ COV-BARRIER: Baricitinib 4mg tgl. für 14d + SOC vs. SOC bei hospitalisierten PCR-bestätigten-COVID-19-Patienten (Low-Flow-O2, High-Flow-O2, NIV, IV n=1525; 79% erhielten Dexamethasonn): KEIN signifikanter Unterschied für primären kombinierten Endpunkt: Progress zu High-Flow-O2/NIV/IV oder Tod an d28. Signifikanter Unterschied für sekundären Endpunkt: 28d-Mortalität: NNT** 20⁴ <p>*IV: invasive Beatmung ** NNT: Number needed to Treat</p>	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Klinische Studien bisher mit abweichenden Ergebnissen ➤ Genereller Einsatz nach aktueller Datenlage nicht 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.

<p>Budesonid inhalativ</p> <p><u>Dos.:</u> 800µg inhal. 2xtgl^{1,2} <u>Dauer:</u> 7 Tage¹ bis 14 Tage² <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>Ambulante 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 Symptombefreiheit 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
Antivirale Therapie			
<p>Ivermectin</p> <p><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>Mögliche NW:</u> Fieber, Pruritus, Hautödem, Kopfschmerzen, Müdigkeit, Erbrechen/Übelkeit, Transaminasenerhöhung, asthmatische Anfälle <u>KI:</u> strenge Indikationsstellung in der Schwangerschaft (im Tierversuch Hinweise auf 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 	<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

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>nach Postexpositionsprophylaxe 13-15</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Mehrere klinische Studien mit systemischer und inhalativer Verabreichungsform noch nicht abgeschlossen¹⁶ 	
Supportive Therapie			
<p>Vitamin C <u>Dos:</u> i. R. klinischer Studien: als Therapie bis 24 g/d i.v.; als Postexpositionsprophylaxe 1 g/d p.o. <u>Dauer:</u> in Studien bis 1 Woche <u>NW:</u> Hämolyse bei G-6-PDH-Mangel, akutes Nierenversagen, akute Oxalat-Nephropathie <u>KI:</u> G-6-PDH-Mangel, Eisen-Speichererkrankungen, Vorsicht bei hochgradiger Niereninsuffizienz</p>	<p>Keine Zulassung für die Behandlung von COVID-19</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Widersprüchliche Daten bezogen auf Entzündungsmarker und Organfunktion bei ARDS im Vergleich zu Placebo^{1, 2} ✓ Hinweise auf Verkürzung der Intensivpflichtigkeit bei ARDS³ ✓ Bisher keine Evidenz für Wirksamkeit und Sicherheit für Einsatz bei COVID-19 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ keine Empfehlung zur Verwendung von Vitamin-C zur Therapie oder Prophylaxe von SARS-CoV-2-Infektionen außerhalb von kontrollierten Studien ➤ Eine orale Gabe ist mit der i.v. Gabe grundsätzlich nicht vergleichbar, da nur die i.v. Gabe ausreichend hohe Wirkspiegel erzielt
<p>Vitamin D <u>Dos:</u> i. R. klinischer Studien: zwischen 1.000-50.000 IE 1x/d <u>Dauer:</u> 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 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 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 ausgefallen¹¹⁻¹³ ✓ Ergebnisse mehrerer klinischer Studien bei COVID-19 ausstehend¹⁴ 	<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

Literatur

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:

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: 08.07.2021; DOI 10.25646/7743.10

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 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).

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 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).

⁴ 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).

⁵ 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.

⁶ 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.

⁷ 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

⁸ Patell R, Bogue T, Koshy A, et al.: ostdischarge thrombosis and hemorrhage in patients with COVID-19. *Blood*: 2020; 136 (11): 1342–1346.

⁹ 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 Uni: The INSPIRATION Randomized Clinical Trial. *JAMA*: 2021 March, 18: doi:10.1001/jama.2021.4152.

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.

¹⁰ 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).

¹¹ Connors JM, Levy JH.: COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood*: 2020; 135 (23): 2033–40.

¹² Deutsche Gesellschaft für Angiologie (DGA): COVID-19-Infektion und Risiko für thrombembolische Komplikationen – Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Angiologie – Gesellschaft für Gefäßmedizin (DGA); https://www.dga-gefaessmedizin.de/fileadmin/content/PDFs/Stellungnahmen/DGA-Stellungnahme_zu_COVID-19-Infektion_und_VTE-Risiko.pdf (last accessed on 10 June 2021).

¹³ 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.

¹⁴ 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).

¹⁵ 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)

Monoklonale Antikörper

¹ [Casirivimab and Imdevimab EUA Fact Sheet for Healthcare Providers \(fda.gov\)](#) (last accessed on 7 July 2021)

² [bamlanivimab-fachinformation.pdf \(pei.de\)](#) (last accessed on 7 July 2021)

³ Horby PW, RECOVERY Collaborative Group: Casirivimab and imdevimab in patients admitted to 4 hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, 5 controlled, open-label, platform trial. *medRxiv* (preprint): <https://doi.org/10.1101/2021.06.15.21258542> (last accessed on 7 July 2021)

⁴ Regeneron Reports Positive Interim Data with REGEN-COV™ Antibody Cocktail used as Passive Vaccine to Prevent COVID-19 | Regeneron Pharmaceuticals Inc.: DOI 10.25646/7743.9 15 (last accessed on 07 July 2021)

⁵ [Emergency Use Authorization \(EUA\) for Bamlanivimab 700 mg and Etesevimab 1400 mg IV Administered Together Center for Drug Evaluation and Research \(CDER\) Review \(fda.gov\)](#) (last accessed on 7 July 2021)

⁶ [bamlanivimab-etesevimab-fachinformation-2.pdf \(pei.de\)](#) (last accessed on 7 July 2021)

⁷ 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>

⁸ 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.

⁹ [Möglicher Einsatz der monoklonalen Antikörper in Abhängigkeit von der diagnostizierten SARS-CoV-2-Virusvariante \(rki.de\)](#) (last accessed on 7 July 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.

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: 08.07.2021; DOI 10.25646/7743.10

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

¹⁵ [RKI - Coronavirus SARS-CoV-2 - Berichte zu Virusvarianten von SARS-CoV-2 in Deutschland](#) (last accessed 7 July 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)

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.

Lopinavir/Ritonavir:

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: 08.07.2021; DOI 10.25646/7743.10

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

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

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

Chloroquin/Hydroxychloroquin/Azithromycin:

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

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

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

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

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

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

⁷ Lane JCE, Weaver J, Kosta K, et al.: Safety of hydroxychloroquine, alone and in combination with azithromycin, in light of rapid wide-spread use for COVID-19: a multinational, network cohort and self-controlled case series study. medRxiv; doi: [10.1101/2020.04.08.20054551](https://doi.org/10.1101/2020.04.08.20054551) (last accessed on 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)

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.: 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)

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*: 2021; 384:795-807.

⁴ Marconi VC, Ramanan AV, de Bono S, et al.: Baricitinib plus Standard of Care for Hospitalized Adults with COVID-19. medRxiv preprint: : <https://doi.org/10.1101/2021.04.30.21255934> (last accessed on 10 June 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)

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.

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)

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.

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

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)

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: 08.07.2021; DOI 10.25646/7743.10

- 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)