

# Hinweise zu Erkennung, Diagnostik und Therapie von Patienten mit COVID-19

Stand: 08.12.2021

**Für den STAKOB erarbeitet von:**

Torsten Feldt, Wolfgang Guggemos, Katrin Heim, Robin Kobbe, Christoph Lübbert, Agata Mikolajewska, Michaela Niebank, Frieder Pfäfflin, Katja Rothfuss, Stefan Schmiedel, Miriam S. Stegemann, August Stich, Susanne Weber, Timo Wolf

**Unter Mitwirkung von:**

Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie e.V. (DGPI)

Deutsche Gesellschaft für Infektiologie e.V. (DGI)

Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP)

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)

Paul-Ehrlich Institut (PEI)

**Kontakt:**

STAKOB Geschäftsstelle am Robert Koch-Institut

E-Mail: [stakob@rki.de](mailto:stakob@rki.de)

Website: [www.stakob.rki.de](http://www.stakob.rki.de)

## Zusammenfassung der letzten Änderungen

Änderung vom 08.12.2021:

Aktualisierung der Informationen über monoklonale Antikörper, JAK-Inhibitoren, Tocilizumab. Ergänzung um Informationen zu Fluvoxamin sowie zu anderen experimentellen antiviralen Substanzen (Auswahl). Überarbeitung der Grafik 1 sowie umfassende redaktionelle Überarbeitung. Aktualisierung der Informationen über Post-Covid-19-Syndrom/Long COVID.

Änderung vom 16.07.2021:

Aktualisierung der Informationen zu monoklonalen Antikörpern, Tocilizumab, Baricitinib und Colchicin; redaktionelle Überarbeitung der Graphik 1 und des Abschnittes zu Antibiotikatherapie

Änderung vom 28.04.2021:

Ergänzung von Hinweisen zu Budesonid, Anpassung im Abschnitt zu monoklonalen Antikörpern

Änderung vom 01.03.2021:

Ergänzung der Informationen über monoklonale Antikörper, Tocilizumab, Ergänzung von Hinweisen zu Colchicin

Änderung vom 28.01.2021

Anpassung der Informationen über monoklonale Antikörper, Rekonvaleszentenplasma und Interleukin-6-Inhibitor

Änderung vom 30.12.2020

Anpassung der Informationen zu Antigennachweisen

Änderung vom 23.12.2020

Ergänzung von Informationen zu monoklonalen Antikörpern, Baricitinib, Ivermectin, Einschränkung der Zulassung von Remdesivir

Änderung vom 26.11.2020

Hinweis auf WHO-Stellungnahme zu Remdesivir

Änderung vom 05.11.2020

Anpassung der Hinweise zum Einsatz von Remdesivir, Anpassung der Hinweise zur Kortikosteroid-Therapie bei Kindern, Ergänzung von Informationen über Antigen-Tests

Änderung vom 09.10.2020

Anpassung der Kriterien zur klinischen Einteilung, Ergänzungen zur Antikoagulation, zur Anwendung von Remdesivir und Dexamethason, Ergänzung der Hinweise zu Kindern

Änderung vom 06.08.2020

Anpassung der Informationen über Tocilizumab

Änderung vom 22.07.2020

Aktualisierung der Informationen über Dexamethason, redaktionelle Anpassungen

Änderung vom 16.07.2020

Ergänzung der Informationen über Remdesivir, Grafik zu Remdesivir und Dexamethason

Änderung vom 09.07.2020

Therapiehinweise für Remdesivir und Dexamethason

Änderung vom 04.07.2020

Ergänzung der Informationen über antivirale Therapien (Remdesivir)

Änderung vom 02.07.2020

Ergänzung der Informationen über antivirale Therapien (Lopinavir/r)

Änderung vom 24.06.2020

Anpassung der Informationen über Dexamethason

Änderung vom 18.06.2020

Ergänzung der Informationen über Dexamethason

Änderung vom 10.06.2020

Ergänzung der Informationen über antivirale Therapien (Rekonvaleszenten-Plasma)

Änderung vom 29.05.2020

Aufnahme der Warnhinweise zu Hydroxychloroquin

Änderung vom 19.05.2020

Anwendungshinweise zu Remdesivir

Änderung vom 07.05.2020

Aktualisierung der Symptomliste und redaktionelle Änderungen

Änderung vom 17.04.2020

Einzelne Aktualisierungen und redaktionelle Änderungen

Änderung vom 08.04.2020

Aufnahme von Hinweisen zu thromboembolischen Ereignissen, allgemeinen Hinweisen zu antiviraler Therapie und Erläuterungen zu individuellem Heilversuch, off-label-use, Härtefall-Programm

## Vorbemerkung

Die SARS-CoV-2-Pandemie stellt unser gesamtes Gesundheitssystem vor große Herausforderungen. Beispielloos im Zuge der Pandemie wird Evidenz in Studien generiert, aus der Handlungsempfehlungen im Umgang mit COVID-19 abgeleitet werden. Aufgrund des Zuwachses der Daten als Evidenzgrundlage erfolgt eine regelmäßige Aktualisierung der Inhalte dieses Dokumentes und der ergänzenden Quellen. Dieses Dokument sollte daher auch nur in der aktuellsten Fassung Anwendung finden.

Ziel des Dokuments ist es, Hinweise zum Umgang mit COVID-19 zu geben und vorhandene weiterführende Dokumente zur besseren Übersicht zu bündeln.

## Ansteckung

Infektionsquelle sind infizierte Personen mit oder ohne Symptomatik. Eine Ansteckung ist bereits 1-2 Tage vor Symptombeginn einer infizierten Person möglich. Nach aktueller Datenlage geht bei leichter bis moderater Erkrankung bei immunkompetenten Menschen die Kontagiosität 10 Tage nach Symptombeginn deutlich zurück. Bei schweren Verläufen und immunsupprimierten Patienten werden auch erheblich längere Ansteckungszeiträume beobachtet.

Der Hauptübertragungsweg für SARS-CoV-2 ist die respiratorische Aufnahme virushaltiger Flüssigkeitspartikel (Tröpfchen und/oder Aerosole), die beim Atmen, Husten, Sprechen und Niesen entstehen. Weitere Informationen zu Übertragungswegen finden Sie unter [www.rki.de/covid-19-steckbrief](http://www.rki.de/covid-19-steckbrief).

Im klinischen Alltag müssen alle potenziellen Übertragungswege berücksichtigt werden. Insbesondere Aerosol-produzierende Vorgänge, wie z. B. Intubation, Bronchoskopie oder zahnärztliche Prozeduren, stellen Tätigkeiten mit erhöhtem Transmissionsrisiko dar. Der konsequenten Umsetzung der Basishygiene und den Personalschutzmaßnahmen kommt daher eine große Bedeutung zu ([www.rki.de/covid-19-hygiene](http://www.rki.de/covid-19-hygiene), Hinweise zum Umgang mit Persönlicher Schutzausrüstung/PSA, [www.rki.de/covid-19-psa](http://www.rki.de/covid-19-psa)).

## Klinische Symptomatik, Krankheitsverlauf und Komplikationen

### Klinische Symptomatik:

Die Inkubationszeit beträgt nach bisherigen Erkenntnissen bis zu 14 Tage, im Mittel 5-6 Tage. Die Symptomatik von COVID-19-Patienten ist unspezifisch und ähnelt der vieler anderer respiratorischer Erkrankungen. Milde Symptome wie Kopfschmerzen und eine „verstopfte“ Nase können solitär auftreten. Eine Phase mit leichteren Symptomen kann einer Phase mit „typischeren“ Symptomen, wie Fieber oder Husten, um ein oder zwei Tage vorausgehen. Die Erkrankung kann auch fieberfrei verlaufen ([www.rki.de/covid-19-steckbrief](http://www.rki.de/covid-19-steckbrief)).

Beginn der Erkrankung meist mit folgenden Symptomen, einzeln oder in Kombination:

- Husten, produktiv und unproduktiv
- Fieber
- Schnupfen
- Störung des Geruchs- und/oder Geschmackssinns
- Pneumonie

- Weitere mögliche Symptome umfassen z. B.:  
Halsschmerzen, Atemnot, Kopf- und Gliederschmerzen, Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust, Übelkeit, Bauchschmerzen, Erbrechen, Durchfall, Konjunktivitis, Hautausschlag, Lymphknotenschwellung, Apathie, Somnolenz

Bei ungesicherter SARS-CoV-2-Infektion müssen bei entsprechender Symptomatik andere infektiöse und nicht-infektiöse Differentialdiagnosen berücksichtigt werden.

**CAVE: Differentialdiagnosen berücksichtigen**

**Krankheitsverlauf:**

Etwa 80% der Erkrankungen verlaufen mild bis moderat. Im Verlauf der Erkrankung tritt bei etwa 15% der Erkrankten typischerweise ca. 7-10 Tage nach Symptombeginn eine klinische Verschlechterung mit Dyspnoe, und/oder Hypoxämie auf. Dabei kann eine „stille Hypoxämie“ zu beobachten sein, bei der trotz deutlich eingeschränkter Oxygenierung subjektiv keine wesentliche Dyspnoe besteht. Bei ca. 15% der hospitalisierten Patienten besteht die Indikation zur intensivmedizinischen Therapie. Aktuell wird bei etwas mehr als der Hälfte der COVID-19-Patienten auf Intensivstationen in Deutschland (ca. 56%, Stand 22.10.2021, [DIVI-Intensivregister](#)) eine invasive Beatmungstherapie notwendig. Bei schweren Verläufen mit septischem Schock und/oder Multiorganversagen sollte bei Verdacht auf eine bakterielle Ko-Infektion leitliniengerecht Diagnostik und eine antiinfektive Therapieeinleitung durchgeführt werden. In Deutschland beträgt der Fall-Verstorbenen-Anteil (case fatality rate, CFR) bei Erkrankten bis etwa 50 Jahren unter 0,1% und steigt mit dem Alter bis auf über 10% bei Personen über 80 Jahren an. ([www.rki.de/covid-19-steckbrief](http://www.rki.de/covid-19-steckbrief)).

*Klinische Klassifikation der SARS CoV-2-Infektion nach Schweregrad (adaptiert nach [WHO Therapeutics and COVID-19: living guideline](#)):*

**Tabelle 1.** Klinische Klassifikation der SARS-CoV-2- Infektion (adaptiert nach [WHO-Publikation „Therapeutics and COVID-19: living guideline“](#))

Klassifikation	Definition	Symptome
Asymptomatische SARS-CoV-2-Infektion	Positiver SARS-CoV-2- PCR Test oder positive Antigen-Schnelltest im passenden klinischen und epidemiologischen Kontext	keine
Leichte/moderate Erkrankung	Keine Kriterien einer schweren oder kritischen COVID-19	Vielfältige Symptome möglich, z.B. respiratorische Symptome, die keine Kriterien einer schweren oder kritischen COVID-19 erfüllen, Erkältungssymptome, Geschmack- und/oder Geruchsänderung, Diarrhoe etc.

Schwere Erkrankung	Schwere Pneumonie	Definiert als: sO <sub>2</sub> < 90-94% unter Raumluft, Atemfrequenz > 30/min, radiologische Zeichen einer Pneumonie
Kritische Erkrankung	ARDS, Sepsis, septischer Schock +/- Multiorganversagen	Notwendigkeit einer mechanischen Beatmung oder anderer Art von Organunterstützung oder Vasopressoren-Gabe

Das Risiko einer schweren Erkrankung steigt ab 50 bis 60 Jahren mit dem Alter an. Verschiedene Vorerkrankungen, z.B. Stammzell- oder Organtransplantation, Trisomie 21, Adipositas mit BMI >35, kardiovaskuläre Erkrankungen, Diabetes mellitus, chronische Lungen- und Lebererkrankungen, chronische Nierenerkrankungen einschließlich Dialyse-Patienten, Sichelzellanämie oder Thalassämie, und andere Formen der Immunsuppression (z.B. Tumorpatienten, HIV-Infizierte mit geschwächtem Immunsystem, iatrogene Immunsuppression), erhöhen das Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf unabhängig vom Alter.

Prädiktoren für einen schweren Verlauf sind neben dem Alter (>50 Jahre), männlichem Geschlecht, Dyspnoe und Persistenz von Fieber auch eine ausgeprägte Lymphozytopenie und eine Erhöhung von Biomarkern wie CRP, D-Dimer, LDH und Troponin.

#### **Komplikationen und Langzeitfolgen:**

Im Verlauf der Erkrankung kann es zu verschiedenen Organmanifestationen und Komplikationen kommen. Gehäuft zu beobachten sind neben der meist führenden respiratorischen Insuffizienz bei pulmonaler Beteiligung Beeinträchtigungen der Nierenfunktion bis hin zur Dialysepflichtigkeit, Beeinträchtigung der Leberfunktion, Kardiomyopathien, neurologische Symptome und gehäufte thromboembolische Ereignisse. Einige Patienten mit schwerem COVID-19-Krankheitsverlauf entwickeln ca. 8-15 Tage nach Erkrankungsbeginn eine Verschlechterung als Folge einer Hyperinflammation. Eine daraus resultierende weitere Komplikation kann ein Multiorganversagen sein, das mit einer hohen Mortalität assoziiert ist.

#### **CAVE**

Gehäuftes Auftreten thromboembolischer Ereignisse in unterschiedlichen Schweregraden, zu unterschiedlichen Zeitpunkten der Erkrankung und auch bei jungen Patienten ohne Risikofaktoren oder Vorerkrankungen. Erhöhte D-Dimere bzw. signifikante Anstiege können auf thromboembolische Komplikationen hinweisen und sind mit einer deutlich erhöhten Mortalität assoziiert.

Bei einem Teil der Patienten können anhaltende gesundheitliche Beschwerden über Wochen bis Monate persistieren, phasenweise wieder auftreten oder auch neu hinzukommen. Diese längerfristigen Beschwerden werden seit der im Oktober 2021, nach einem langen internationalen Abstimmungsprozess verabschiedeten vorläufigen klinischen Falldefinition „Post-COVID-19“ bezeichnet (<https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post-COVID-19-condition-Clinical-case-definition-2021.1>). **Post-COVID-19 bezeichnet einen Zustand bei Personen, die in längerem Abstand (in der Regel drei Monate) im Anschluss an eine durchgemachte SARS-CoV-2 Infektion gesundheitliche Symptome haben, die über**

**längere Zeit (mindestens zwei Monate) fortbestehen und anderweitig nicht erklärbar sind.** Entsprechend der NICE (National Institute for Health and Care Excellence)-Definition wird dieser Zustand als „Long COVID“ (bei Persistenz über 4 Wochen) oder „Post-COVID-Syndrom“ (bei Persistenz oder Neuauftreten nach 12 Wochen nach der akuten SARS-CoV-2-Infektion) bezeichnet ([Overview | COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19 | Guidance | NICE](#)). Die Symptomatik ist sehr vielfältig und kann unterschiedlich stark ausgeprägt sein. Die häufigsten Symptomkomplexe sind Fatigue, Kurzatmigkeit und Husten sowie Konzentrations- und Gedächtnisprobleme („brain fog“). Auch Schlafstörungen, Muskelschwäche und -schmerzen sowie psychische Probleme wie depressive Symptome und Ängstlichkeit werden berichtet, ebenso eine Verschlechterung der Lungenfunktion sowie andere Organkomplikationen. Insgesamt ist die Datenlage zu COVID-19-Langzeitfolgen jedoch noch lückenhaft, mit teils heterogenen Befunden. Je nach Falldefinition und Studienmethodik, wie z. B. der Dauer der Nachbeobachtungszeit sowie Art der Symptomerfassung und ihre Anzahl, bestehen große Unterschiede in den Schätzungen zur Häufigkeit von Long COVID. Nach Angaben einer deutschen Studie bestanden bei etwa 1 von 10 Personen mit zunächst milden oder fehlenden COVID-19-Symptomen noch Monate nach der Erkrankung Symptome wie z.B. Schlaflosigkeit, Atembeschwerden, Geschmacksstörungen oder Müdigkeit, auch junge gesunde Menschen ohne Vorerkrankungen waren davon betroffen (1). Vor dem Hintergrund der noch lückenhaften und heterogenen Datenlage zu Post-COVID/Long COVID stellt die im Juli 2021 unter Federführung der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP) und mit Beteiligung von 14 weiteren Fachgesellschaften sowie unter Einbindung von Expertengremien und Patientenverbänden erarbeitete „S1-Leitlinie Post-COVID/Long-COVID“ eine erste diagnostisch-therapeutische Orientierung in der Versorgung von möglichen gesundheitlichen Langzeitfolgen nach einer COVID-19-Erkrankung dar ([020-0271 S1 Post COVID Long COVID 2021-07.pdf \(awmf.org\)](#)). Eine äquivalente Empfehlung für Kinder und Jugendliche befindet sich derzeit in Erstellung.

## Fallerkennung

Ein Übersichtsschema zur Fallerkennung steht auf der Internetseite des RKI zur Verfügung [www.rki.de/covid-19-flusschema](http://www.rki.de/covid-19-flusschema).

## Patientenversorgung

Die Testung auf eine SARS-CoV-2-Infektion soll in Arztpraxen und Rettungsstellen räumlich getrennt vom Routinebetrieb erfolgen ([www.rki.de/covid-19-patientenversorgung-ambulant](http://www.rki.de/covid-19-patientenversorgung-ambulant)). Eine Patientenversorgung kann unter Einhaltung der notwendigen strikten Isolierungsmaßnahmen und in Abhängigkeit des Erkrankungsschweregrads sowohl ambulant als auch stationär erfolgen. Auf der Webseite des RKI sind Hinweise zum ambulanten ([www.rki.de/covid-19-ambulant](http://www.rki.de/covid-19-ambulant)) und stationären ([www.rki.de/covid-19-patientenversorgung](http://www.rki.de/covid-19-patientenversorgung)) Management von Patienten mit COVID-19 zu finden sowie Hinweise zu notwendigen Schutzmaßnahmen in Abhängigkeit der durchzuführenden Maßnahmen am Patienten ([www.rki.de/covid-19-hygiene](http://www.rki.de/covid-19-hygiene)).

### Ambulante Versorgung

Bei ambulanter Versorgung muss die Isolierung infizierter Personen von nicht infizierten Personen gewährleistet sein. Zusätzlich ist eine regelmäßige klinische Verlaufskontrolle unerlässlich, um klinische Prädiktoren für einen schweren Verlauf (z. B. Weiterbestehen oder Zunahme von Fieber oder Dyspnoe) mit notwendiger Hospitalisierung des Patienten zu

erkennen. Vor allem Patienten mit Risikofaktoren für einen schweren Verlauf sollten engmaschig kontrolliert und ggf. frühzeitig in eine stationäre Versorgung eingewiesen werden ([www.rki.de/covid-19-ambulant](http://www.rki.de/covid-19-ambulant)). Eine Evaluation dieser Patienten bzgl. der möglichen Anwendung monoklonaler Antikörper-Therapien ist empfohlen. Für eine Beratung stehen die Zentren des Infektiologie-Beratungsnetzwerks des STAKOB gemeinsam mit der DGI zur Verfügung ([www.rki.de/stakob-ibn](http://www.rki.de/stakob-ibn)).

#### **CAVE bei ambulanter Versorgung:**

Evaluation der Patienten bzgl. der Gabe monoklonaler Antikörper (insbesondere bei ungeimpften, unvollständig geimpften oder immunsupprimierten Risikopatienten mit Verdacht auf unzureichendes Impfansprechen möglichst früh nach Infektion, siehe [www.rki.de/covid-19-mak](http://www.rki.de/covid-19-mak)).

Kontrolle der klinischen Symptomatik insbesondere nach 7 – 10 Tagen zwingend erforderlich; bei Verschlechterung der klinischen Symptomatik oder ausbleibender Besserung, insbesondere bei Weiterbestehen oder Zunahme von Fieber oder Dyspnoe, weitere Diagnostik und ggf. stationäre Krankenhausaufnahme.

Bei fortbestehender Symptomatik erneute Prüfung infektiöser oder nicht-infektiöser Differentialdiagnosen.

#### **Stationäre Behandlung**

Im Rahmen einer stationären Behandlung von SARS-CoV-2-infizierten Patienten soll eine Kohortierung der Patienten und Versorgung durch entsprechend geschultes Personal erfolgen. Um nosokomiale Übertragungen zu vermeiden, ist eine bereichsweise Kohortierung von SARS-CoV-2-positiven-Patienten getrennt von SARS-CoV-2-negativen Patienten erforderlich. Krankenhäuser, die auch nicht-SARS-CoV-2-infizierte Patienten versorgen, sollen Bereiche vorhalten, in denen Verdachtsfälle getrennt vom regulären Krankenhausbetrieb bis zum Vorliegen einer aussagekräftigen Diagnostik kohortiert und dennoch, soweit notwendig, bereits medizinisch behandelt werden (weitere Informationen unter [www.rki.de/covid-19-patientenversorgung](http://www.rki.de/covid-19-patientenversorgung)).

## **Diagnostik**

Die weitere hier aufgeführte Diagnostik bezieht sich vor allem auf Patienten im stationären Verlauf. Je nach Ausprägung des klinischen Bilds sollten neben der Diagnostik auf SARS-CoV-2-Infektionen ggf. weitere Differentialdiagnosen berücksichtigt werden (z. B. Influenza, andere respiratorische Viren, bakterielle Infektionen). Weitere Hinweise zur Testung von Patienten auf Infektion durch SARS-CoV-2 finden sich auch auf der Internet-Seite des RKI ([www.rki.de/covid-19-diagnostik](http://www.rki.de/covid-19-diagnostik))

#### **PCR-Diagnostik:**

Der direkte Nachweis von SARS-CoV-2 kann aus einem tiefen Oro-/Nasopharyngeal-Abstrich, Sputum (ggf. induziert bei entsprechender Schulung und Einhaltung der Schutzmassnahmen) mittels PCR erfolgen. Bei Verdacht auf das Vorliegen einer SARS-CoV-2-Infektion sollten je nach klinischer Situation möglichst Proben parallel aus den oberen und den tiefen Atemwegen entnommen werden. Die korrekte Durchführung der Abstriche ist für die Qualität des Ergebnisses essentiell.



Bei negativem Testergebnis und dringendem klinischem Verdacht sollte eine zweite Probe untersucht werden. Bei Patienten im späteren Verlauf der Erkrankung (Pneumonie, ARDS) kann der Abstrich aus den oberen Atemwegen in der spezifischen PCR-Untersuchung bereits wieder SARS-CoV-2 negativ sein, während in den unteren Atemwegen noch virale RNA nachweisbar ist. Um in diesen Fällen eine zusätzliche Gefährdung des Patienten durch eine Bronchoskopie zur Gewinnung von Tracheobronchialsekret nur zu diagnostischen Zwecken zu vermeiden, kann ggf. auch (durch Inhalation mit 3%-NaCl-Lösung) eine Sputum-Produktion induziert werden. Die Gewinnung von induziertem Sputum geht mit einer Aerosolbildung einher und sollte nur unter besonderen Vorsichtsmaßnahmen erfolgen. Sollte die Gewinnung von respiratorischen Materialien mehrfach nicht möglich sein, kann in einigen Fällen auch eine Stuhlprobe zur PCR-Untersuchung diagnostisch hilfreich sein (bis zu 50% der Patienten mit SARS-CoV-2-Infektion scheiden das Virus auch mit dem Stuhl aus). Negative Testergebnisse bedeuten bei starkem klinischem Verdacht keinen sicheren Ausschluss der Diagnose, bei fortbestehendem Verdacht sollte die Diagnostik wiederholt werden.

### **Antigennachweise:**

SARS-CoV-2-Antigen (AG)-Schnelltests werden mittlerweile sehr häufig angeboten. SARS-CoV-2-AG-Tests basieren auf dem Nachweis von viralem Protein in respiratorischen Materialien. AG-Tests können bei Erfüllung definierter Anforderungen eine sinnvolle Ergänzung von PCR-Tests darstellen, wenn in der frühen Phase der Infektion schnell (vor Ort, POCT) eine erste (Vor-) Entscheidung über das mögliche Vorliegen einer übertragungsrelevanten Infektion gefällt werden soll. Ein negativer AG-Test schließt allerdings eine SARS-CoV-2-Infektion nicht sicher aus. Um die Testkapazitäten zur Diagnostik auf SARS-CoV-2-Infektion effizient einsetzen zu können, ist die Verwendung der AG-Tests auch in der [Nationalen Teststrategie](#) vorgesehen.

Unabhängige Validierungen der Leistungsparameter von AG-Tests erfolgen derzeit an mehreren Zentren, deren Ergebnisse auch öffentlich zugänglich sind (siehe [Foundation for Innovative Diagnostics](#) (FIND)). Weitere ausführliche Informationen finden sich unter [www.rki.de/covid-19-diagnostik](http://www.rki.de/covid-19-diagnostik). Eine Auflistung der SARS-CoV-2-AG-Schnelltests, die nach Hersteller-Angaben alle vom Paul-Ehrlich-Institut (PEI) in Abstimmung mit dem Robert Koch-Institut (RKI) festgelegten [Mindestkriterien für AG-Tests](#) erfüllen, ist auf der Internet-Seite des BfArM zu finden: [Liste der Antigen-Tests zum direkten Erregernachweis des Coronavirus SARS-CoV-2](#). Zusätzlich führt das PEI eine vergleichende Bewertung der Sensitivität von AG-Tests im Labor durch:

[www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/newsroom/dossiers/evaluierung-sensitivitaet-sars-cov-2-antigentests-04-12-2020.pdf](http://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/newsroom/dossiers/evaluierung-sensitivitaet-sars-cov-2-antigentests-04-12-2020.pdf)

### **Serologische Diagnostik:**

Die serologischen Testmöglichkeiten spielen in der Diagnosestellung einer akuten Infektion keine Rolle, können aber im späteren Verlauf der Erkrankung als zusätzliche Information nützlich sein. Der Nachweis von SARS-CoV-2-spezifischen Antikörpern weist auf eine früher durchgemachte oder noch bestehende SARS-CoV-2 Infektion (anti-Nukleokapsid (N) bzw. anti-Spike (S)-Antikörper) bzw. Zustand nach einer Impfung (anti-Spike (S)) hin, ohne Rückschlüsse auf Infektionszeitpunkt oder Infektiosität zu erlauben. Der alleinige positive Antikörpernachweis wird derzeit nicht als Genesenen-Nachweis akzeptiert.

### **Häufige Labor-Befunde:**

Häufig treten eine Leukozytopenie mit Lymphozytopenie, Thrombozytopenie, sowie CRP-, Transaminasen- und LDH-Wert-Erhöhungen auf. Seltener, und dann meistens gering ausgeprägt, ist eine Procalcitonin-Erhöhung zu beobachten, die ggf. hinweisgebend für eine

bakterielle Infektion sein kann. Troponin-Erhöhungen sind bei schweren Verläufen häufig und müssen ätiologisch abgeklärt werden. Insbesondere hohe Troponin-Werte (>5-fach oberhalb des Referenzbereichs) sind mit einer schlechten Prognose assoziiert. Anhaltend hohe oder zunehmende Erhöhungen der D-Dimere sind Hinweis für eine Gerinnungsaktivierung im Rahmen der immunologischen Dysregulation und können auf ein relevantes Risiko für thromboembolische Ereignisse oder bereits vorliegende thromboembolische Komplikationen hinweisen. Dabei in der Literatur vorgeschlagene Cut-off-Werte (z.B. für die Einleitung einer intensivierten Antikoagulation) für die D-Dimere liegen bei >1000-1500 ng/ml bzw.  $\geq 2$  mg/l.

#### Probenmaterial:

1. Zur Diagnostik auf SARS-CoV-2 ( [www.rki.de/covid-19-diagnostik](http://www.rki.de/covid-19-diagnostik)):
  - Nachweis des Erregers mittels PCR, ggf. mittels AG-Test, aus tiefem Oro-/Nasopharyngeal-Abstrich, (ggf. induziertes) Sputum und/oder Tracheobronchialsekret, ggf. bei negativem Ergebnis und persistierendem Verdacht wiederholen (s.o.), ggf. zusätzlich noch Stuhldiagnostik  
CAVE: Aerosolgenerierung
  - Video zur korrekten Abstrichentnahme siehe beispielhaft auch unter :[“How to Obtain a Nasopharyngeal Swab Specimen“](#) (N Engl J Med 2020; 382:e76, DOI: 10.1056/NEJMvcm2010260)
  - Serologische Testverfahren sind frühestens nach 7-10 d sinnvoll
2. Zur differentialdiagnostischen bakteriologischen Untersuchung:
  - Abnahme von mehreren Blutkulturen (jeweils aerob + anaerob) auf E+R
  - Sputum, BAL, Tracheobronchialsekret auf E+R
  - Urin-Diagnostik auf Pneumokokken, Legionellen
3. Weitere Diagnostik:
  - Regelmäßige Blutabnahme mit Differential-Blutbild, klinischer Chemie je nach Verlaufsform der Erkrankung mit Kontrolle von CRP, LDH, Nieren- und Leberfunktionsparametern, Elektrolyten, und, je nach Verlaufsform der Erkrankung, Procalcitonin, Troponin, D-Dimer, IL-6

#### Bildgebung:

Im konventionellen Röntgenbild des Thorax werden bei 50-60% der Untersuchten Veränderungen sichtbar. In der CT- Untersuchung der Lunge werden in ca. 85% der Fälle Veränderungen gefunden im Sinne von milchglasartigen Infiltraten, bilateralen oder seltener unilateralen und häufig peripher lokalisierten Verdichtungen und/oder interstitieller Zeichnungsvermehrung.

## Therapie

Die Therapie richtet sich nach der Schwere der Erkrankung, wobei supportiven Maßnahmen bei jedem Verlauf eine hohe Bedeutung zukommt. Bei Zunahme der Dyspnoe, vermehrter Hypoxämie und Persistenz von Fieber sollte die mögliche Entwicklung eines kritischen Verlaufs in Betracht gezogen und eine frühzeitige intensivmedizinische Überwachung und Versorgung initiiert werden.

Zusätzlich beachtet werden sollten klinische Hinweise auf mögliche thromboembolische Ereignisse (z. B. TVT, LAE) um ggf. eine frühzeitige Diagnostik und Therapie einzuleiten.

#### Allgemeine Maßnahmen bei stationärer Behandlung:

- Restriktive Flüssigkeitstherapie (da diese die Oxygenierung verschlechtern kann), Ernährungsoptimierung

- Engmaschige Überwachung der Vital-Parameter um klinische Verschlechterungen frühzeitig zu erkennen
- Konsequente Einleitung einer Thromboseprophylaxe, ggf. therapeutische Antikoagulation unter Berücksichtigung des möglichen Blutungsrisikos
- Berücksichtigung von Komorbiditäten
- Sauerstoffgabe nach Bedarf (nasal, über Maske, ggf. nasale „High-Flow“-Sauerstofftherapie), Ziel SpO<sub>2</sub> ≥ 90% bei nicht-schwangeren Erwachsenen, ≥ 92 – 95 % bei Schwangeren, > 88% bei COPD-Patienten ([113-001LGI\\_S3 Empfehlungen-zur-stationaeren-Therapie-von-Patienten-mit-COVID-19\\_2021-05.pdf](https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/113-001LGI_S3_Empfehlungen-zur-stationaeren-Therapie-von-Patienten-mit-COVID-19_2021-05.pdf) ([awmf.org](https://www.awmf.org/)), [www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-covid-19](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-covid-19))
- CAVE: Mögliche Aerosolbildung bei hohem Sauerstofffluss
- Regelmäßige Kontrolle der Entzündungsparameter (CRP, IL-6), Nierenfunktion, Leberwerte, Gerinnung (inkl. D-Dimer)
- Bildgebung je nach klinischem Verlauf
- Koinfektionen/ Sekundärinfektionen berücksichtigen
- Ggf. Abnahme von mehreren Blutkultur-Sets
- Respiratorische Materialien je nach klinischem Verlauf (E+R, SARS-CoV-2-PCR, respiratorische Viren, HSV)

Bei der Behandlung von Patienten mit schweren und kritischen Verlaufsformen müssen folgende Punkte regelmäßig reevaluiert werden:

- Frühzeitige Gabe von Sauerstoff, sofern möglich bereits Bauchlagerung bei wachen Patienten („awake proning“), ggf. nasale „High-Flow“-Sauerstofftherapie, nicht-invasive oder invasive Beatmung
- Bei Bedarf ECMO, frühzeitige Kontaktaufnahme mit regionalem ECMO-Zentrum zur Beratung bei schwierigen Beatmungssituationen
- Mögliche Komplikationen frühzeitig erkennen und behandeln, insbesondere auch Hinweise für Thromboembolien
- Prävention von Sekundärinfektionen
- Sepsis-Therapie nach aktueller deutscher S3-Leitlinie zur Sepsis <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/079-001.html>

#### **Ergänzende Leitlinien und Therapieempfehlungen:**

- S3 Leitlinie „Empfehlungen zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19“, Stand 05.10.2021: [113-001LGI\\_S3 Empfehlungen-zur-stationaeren-Therapie-von-Patienten-mit-COVID-19\\_2021-10\\_1.pdf](https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/113-001LGI_S3_Empfehlungen-zur-stationaeren-Therapie-von-Patienten-mit-COVID-19_2021-10_1.pdf) ([awmf.org](https://www.awmf.org/)), Deutsche Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin (DGIIN), Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI), Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP), AWMF-Register-Nr. 113/001
- Eine Zusammenstellung der Leitlinien weiterer Fachgesellschaften ist auf den Seiten der AWMF zu finden: <https://www.awmf.org/die-awmf/awmf-aktuell/aktuelle-leitlinien-und-informationen-zu-covid-19/covid-19-leitlinien.html>
- Hinweise zum klinischen Management von Patienten mit COVID-19, WHO: [WHO Therapeutics and COVID-19: living guideline](https://www.who.int/publications-detail/therapeutics-and-covid-19-living-guideline)
- Stellungnahme der DGPI, GPP, API, GKJR, DGPK und STAKOB zur klinischen Präsentation und zur medikamentösen Behandlung von Kindern mit COVID-19 – Update 11/2020 <https://dgpi.de/stellungnahme-medikamentoesen-behandlung-kindern-covid-19/>
- Aktualisierte Empfehlungen zu SARS-CoV-2/COVID-19 in Schwangerschaft, Geburt und Wochenbett, Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe DGGG,

[Empfehlungen zu SARS-CoV-2/COVID-19 in Schwangerschaft, Geburt und Wochenbett \(dggg.de\)](#)

- COVRIIN-Therapiehinweise ([www.rki.de/covriin](http://www.rki.de/covriin))

Im Zweifelsfall sollte mit dem nächstgelegenen Universitätsklinikum, infektiologischen Zentrum oder STAKOB-Zentrum zur individuellen Falldiskussion und Beratung über mögliche Behandlungsoptionen Kontakt aufgenommen werden. Das Infektiologie-Beratungsnetzwerk des STAKOB steht gemeinsam mit den DGI-Zentren für Beratungen und Falldiskussionen zur Verfügung. Die Kontaktdaten sind unter <https://www.rki.de/stakob-ibn> zu finden.

## Medikamentöse Therapien bei stationärer Behandlung:

### *Antikoagulation:*

#### Rationale:

Zur Prävention wie auch Therapie von thromboembolischen Ereignissen ist die Datenlage zum Management der Hyperkoagulabilität aktuell noch nicht einheitlich. Die Ausbildung von Makro- und Mikrothromben in der pulmonalen Endstrombahn sind ein charakteristischer Befund des COVID-19-assoziierten ARDS. Eine direkte antiinflammatorische Wirkung der Heparine in der Frühphase der Infektion wird diskutiert, wobei die klinische Relevanz bisher in Frage gestellt werden muss (2).

#### Datenlage:

Insgesamt befassen sich 6 große randomisierte klinische Studien (RCT) mit dem Thema Antikoagulation. Die größten drei RCTs (REMAP-CAP, ACTIV-4a, ATTACC) haben sich zu einer Multiplattform-Studie zusammengefunden und berichten gemeinsam über Antikoagulation bei nicht-intensiv- und intensivpflichtigen COVID-19 Patienten (3, 4).

Die Ergebnisse der Multiplattform-Studie für **intensivpflichtige COVID-19 Patienten** unter therapeutischer Antikoagulation zeigen keinen signifikanten Unterschied der Endpunkte Beendigung der Atemunterstützung, Überleben bis zur stationären Entlassung, *any cause*-Mortalität und *major* venöse Thromboembolien (VTE) im Vergleich zu einer prophylaktischen Antikoagulation bei gleichzeitig signifikant erhöhtem Blutungsrisiko (3,8% vs. 2,3%). Die Autoren diskutieren die mögliche Zunahme alveolärer Blutungskomplikationen unter therapeutischer Antikoagulation bei intensivpflichtigen COVID-19 Patienten.

Im Gegensatz dazu zeigte sich für **nicht-intensivpflichtige COVID-19 Patienten** ein Vorteil der therapeutischen Antikoagulation gegenüber der Prophylaxe für den primären Endpunkt Überleben bis zur stationären Entlassung ohne Notwendigkeit der Organunterstützung bis d21 (80.2% versus 76.4%). Dieser günstige Effekt der Vollheparinisierung zeigte sich auch für die sekundären Endpunkte: Überleben bis Tag 28 ohne Organunterstützung oder (nicht)-invasive Beatmung, Intubation oder Tod, Auftreten einer Thrombose. Der Vorteil war unabhängig von der anfänglichen D-Dimer Konzentration. Als Erklärung dafür werden direkte antiinflammatorische und antivirale Eigenschaften der Heparine diskutiert (2) Blutungskomplikationen traten häufiger in der Gruppe mit therapeutischer Antikoagulation auf (1,9% vs. 0,9% in der Prophylaxe-Gruppe). Eine weitere Studie, die diese Ergebnisse unterstützt ist das RAPID-Trial, indem eine therapeutische Antikoagulation bei nicht intensivpflichtigen COVID-19 Patienten sich als vorteilhaft darstellte, allerdings war der Effekt abhängig von der anfänglich erhöhten D-Dimer

Konzentration. (5)

Eine andere Studie (ACTION, 6) mit direkten oralen Antikoagulantien (DOAK, Rivaroxaban) zeigte für die nicht-intensivpflichtigen Patienten keinen signifikanten Unterschied zwischen der prophylaktischen und therapeutischen Antikoagulation in Bezug auf die Endpunkte: 30d-Mortalität, Hospitalisierungsdauer und Dauer der Sauerstofftherapie bei gleichzeitig mehr relevanten Blutungsereignissen, so dass der mögliche Benefit der Antikoagulation möglicherweise auf einen spezifischen Heparin-Effekt zurückzuführen sein könnte.

Zu **intensivierter prophylaktischen (subtherapeutischen) Antikoagulation** liegen Daten aus der INSPIRATION-Studie vor, die eine prophylaktische gegen intensiviert prophylaktische Antikoagulation bei intensivpflichtigen COVID-19 Patienten verglich (7). Hier konnte **kein Vorteil einer intensivierten prophylaktischen Antikoagulation vs. einer prophylaktischen Antikoagulation** in Bezug auf 30-Tage-Mortalität, ECMO-Bedarf und Ausbildung venöser Thromboembolien (VTE) gezeigt werden.

#### Bewertung:

Aus Sicht der Autoren ist eine **frühzeitige prophylaktische Antikoagulation mit Heparinen bei allen wegen COVID-19 hospitalisierten Patienten** indiziert. Falls aufgrund einer anderen Indikation therapeutisch antikoaguliert wird ist eine Umstellung auf Heparin vorzunehmen. Dabei werden in der Routine verwendete Heparine mit bereits vorhandener Routine in der Anwendung bevorzugt. Die Dosierung soll sich nach dem Risikoprofil sowohl für VTE als auch für Blutungskomplikationen richten. Bei einer GFR<30 ml/min sind unfraktionierte Heparine zu bevorzugen.

Die Frage der therapeutischen Antikoagulation ist aufgrund der derzeitigen Datenlage nicht abschließend beantwortet. Außerhalb der klassischen Indikationen wie VTE sollte **eine therapeutische Antikoagulation bei intensivpflichtigen Patienten nicht routinemäßig** eingesetzt werden. **Bei erhöhtem Risiko für VTE** (z.B. BMI  $\geq 35\text{kg/m}^2$ , stattgehabte VTE in der Vergangenheit, Thrombophilie, D-Dimere  $\geq 2\text{ mg/l}$ ) sollte allerdings **bei nicht-ITS-Patienten** nach individueller Nutzen-Risiko-Abschätzung **frühzeitig eine therapeutische Antikoagulation erwogen werden**.

Eine prophylaktische Antikoagulation sollte **nicht routinemäßig** im ambulanten Bereich oder **nach der Entlassung fortgeführt werden**: Bei niedrigem Blutungsrisiko und weiterhin hohem VTE-Risiko (z.B. anhaltende Immobilität) soll darüber im Rahmen einer individuellen Falldiskussion entschieden werden

Sowohl für eine prophylaktische als auch therapeutische Antikoagulation sollen Heparine (UFH oder NMH) verwendet werden. Ein prophylaktischer Einsatz von Aspirin bei symptomatischen, jedoch klinisch stabilen SARS-CoV-2-infizierten Patienten wird aufgrund einer bisher nicht nachgewiesenen Effektivität nicht empfohlen (8).

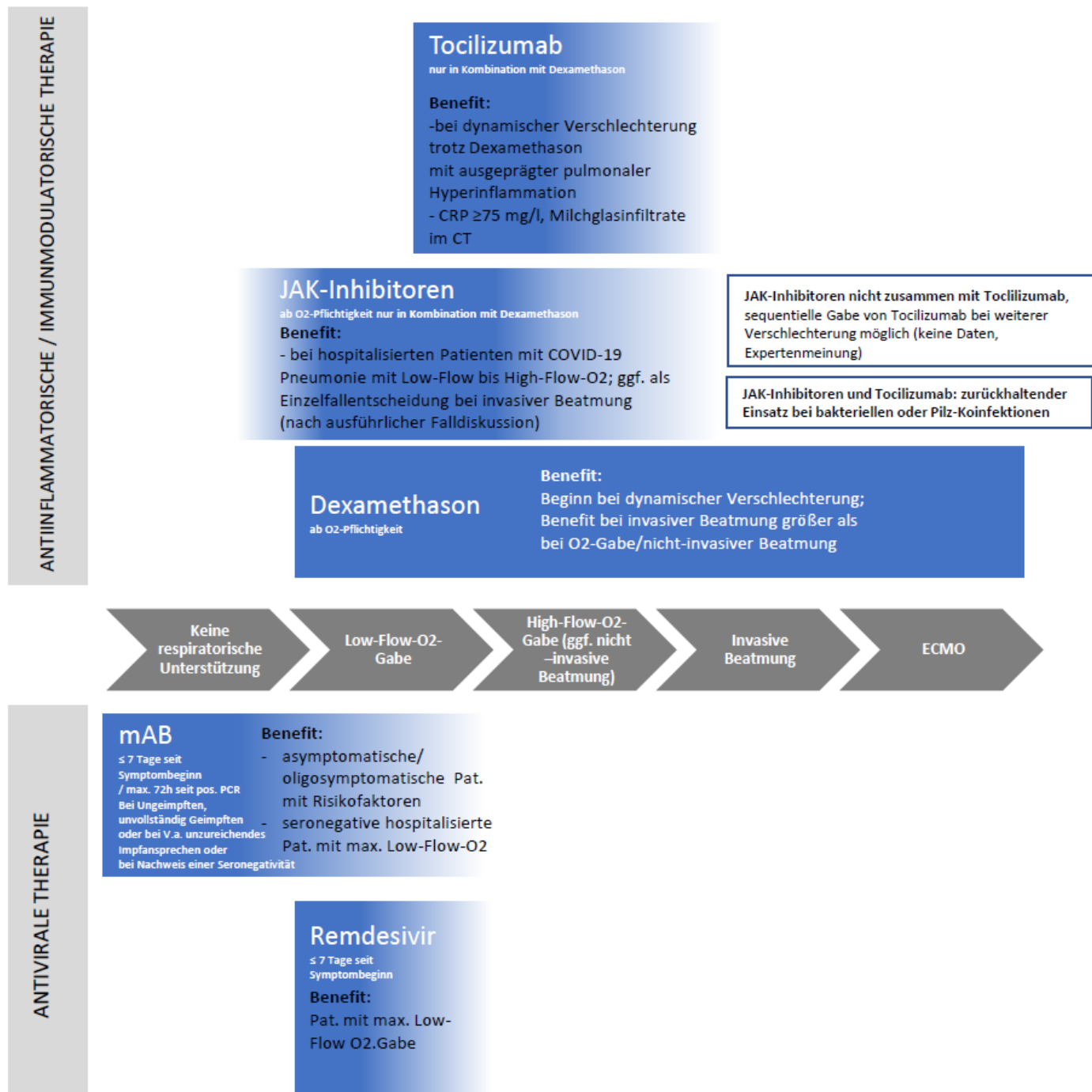
### **Antivirale und antiinflammatorische / immunmodulatorische Therapien im zeitlichen Kontext:**

Die weiteren spezifischen therapeutischen Ansätze beruhen im Wesentlichen auf 2 Säulen: einer *antiviralen* und einer *antiinflammatorischen* Therapie. Für den Einsatz der einzelnen Substanzen sind (neben der richtigen Indikation) der zeitliche Kontext und die Erkrankungsphase entscheidend.

Die Graphik 1 zeigt den möglichen Zeitpunkt für den Einsatz der wichtigsten Substanzen, bezogen auf eine Atmungsunterstützung.

Bezüglich genauer Indikation, Warnhinweisen und Einschränkungen der Evidenzgrundlage bitte unbedingt die Informationen im Text, bzw. auch die jeweilige Fachinformation beachten.

**Graphik 1:** Einsatz der ausgewählten antiviralen und antiinflammatorischen Medikamente im zeitlichen Kontext in Abhängigkeit vom Schweregrad / Atmungsunterstützung und Phase der Erkrankung. Die Details zu den jeweiligen Medikamenten sowie ausführliche Empfehlungen sind im weiteren Text zu finden.



## Antivirale Therapie:

### SARS-CoV-2 neutralisierende monoklonale Antikörper

#### Hintergrund:

SARS-CoV-2 neutralisierende monoklonale Antikörper sind antiviral wirksam und sollten mit dem Ziel einer „Virus-Neutralisierung“ frühzeitig nach Infektion angewendet werden. Verschiedene monoklonale Antikörper werden in klinischen Studien untersucht.

Sowohl für die Therapie mit Bamlanivimab (9), die Kombination Bamlanivimab und Etesevimab (10), als auch für die Kombination Casirivimab und Imdevimab (11) konnte in randomisiert kontrollierten Phase 2-Studien bei Patienten mit hohem Risiko für einen schweren Verlauf und COVID-19-assoziierten Symptomen bei Applikation < 7 Tage nach Diagnosestellung eine Reduktion der Hospitalisierungsrate und Vorstellungen in Notaufnahmen als sekundäre Endpunkte gezeigt werden. In der BLAZE-1 Phase 3-Studie (13) konnte nach der Therapie mit Bamlanivimab und Etesevimab bei ambulanten, im Median seit 4 Tagen symptomatischen Patienten mit Risikofaktoren für einen schweren COVID-19-Verlauf eine signifikante Reduktion der Hospitalisierungsrate und Mortalität (kombinierter Endpunkt) erreicht werden.

Die Kombination aus Casirivimab und Imdevimab (Ronapreve®) wurde am 12. November 2021 nach der positiven Bewertung der Europäischen Arzneimittel Agentur (EMA) (<https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-ema-recommends-authorisation-two-monoclonal-antibody-medicines>) für die frühzeitige ( $\leq 7$  Tage nach Symptombeginn) Behandlung von Patienten  $\geq 12$  Jahre und  $\geq 40$  kg, die keine Sauerstoffsupplementation benötigen und ein Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf aufweisen sowie für die Prophylaxe (post- und prä-expositionell) zugelassen (Ronapreve®- summary of product characteristics. Stand 12.11.2021. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ronapreve-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ronapreve-epar-product-information_en.pdf)).

Der Zulassungsantrag für Bamlanivimab und Etesevimab wurde von der Herstellerfirma zurückgezogen.

Der zweite durch die EMA zugelassene monoklonale Antikörper Regdanvimab (Regkirona) ist für die frühzeitige Therapie ( $\leq 7$  Tage nach Symptombeginn, keine Sauerstoffsupplementation) von erwachsenen Patienten mit Risikofaktoren für einen schweren COVID-19-Verlauf vorgesehen. Regdanvimab ist derzeit in Deutschland nicht verfügbar.

Für Regdanvimab liegen bisher keine als peer review Publikation veröffentlichten Daten vor. Die aktuelle Zulassung basiert auf den Ergebnissen der CT-P59 3.2 Phase-3-Studie, die für frühzeitig ( $\leq 7$  Tage nach Symptombeginn) behandelte Patienten mit Risikofaktoren für einen schweren COVID-19 Verlauf einen Vorteil in Bezug auf Entwicklung klinischer Symptome mit Notwendigkeit einer Hospitalisierung, Sauerstoffsupplementation oder Tod zeigte ([https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/regkirona-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/regkirona-epar-product-information_en.pdf)).

Ein weiterer monoklonaler Antikörper Sotrovimab (Xevudy) sowie die Kombination aus Tixgevimab und Cilgavimab (AZD7442, Evusheld) befinden sich derzeit in der Bewertung der EMA ([COVID-19 treatments: under evaluation | European Medicines Agency \(europa.eu\)](https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-treatments-under-evaluation-european-medicines-agency)).

Auch für Sotrovimab konnte in der COMET-ICE Phase-3-Studie ein Vorteil einer frühzeitigen Therapie ( $\leq 5$  Tage nach Symptombeginn) in Bezug auf den kombinierten Endpunkt Hospitalisierungsrate und Mortalität nachgewiesen werden (14).

Laut Pressemeldung des Herstellers der Antikörperkombination Tixgevimab und Cilgavimab (AZD7442) wurde für die Antikörperkombination in der TACKLE Phase-3-Studie eine 50% Risikoreduktion bezüglich der Entwicklung von schwerem COVID-19 oder Tod beim Einsatz innerhalb von 7 Tagen nach Symptombeginn bzw. 67% Risikoreduktion beim Einsatz innerhalb von 5 Tagen nach Symptombeginn gezeigt (<https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2021/azd7442-phiii-trial-positive-in-covid-outpatients.html>). Die lange Halbwertszeit der Antikörperkombination kann relevant im Kontext der Prä-Expositionsprophylaxe sein. Laut Pressemeldung über die Ergebnisse der PROVENT Phase-3 wurde eine 77% Risikoreduktion bezüglich der Entwicklung von symptomatischem COVID-19 bis Tag 183 erreicht werden (<https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2021/azd7442-prophylaxis-trial-met-primary-endpoint.html>)

Bei seronegativen Patienten, die noch keine Antikörper gegen SARS-CoV-2 ausgebildet hatten und/oder eine hohe Viruslast aufwiesen, ließ sich die Viruslast in den Therapiestudien am effektivsten senken (11).

Bei Patienten, die aufgrund von COVID-19 stationär aufgenommen wurden, zeigen die Preprint-Daten aus der RECOVERY-Studie für SARS-CoV-2-seronegative Patienten mit Symptomen  $\leq 7$  Tage und maximal Low-Flow-Sauerstoffsupplementation nach höherdosierter Kombination aus Casirivimab und Imdevimab Gabe eine Reduktion der 28-Tage-Mortalität, eine Reduktion der Progression zu mechanischer Beatmung bei zuvor nicht beatmeten Patienten sowie eine Verkürzung der Hospitalisierungsdauer (13 Tage vs. 17 Tage in der Standard of Care Gruppe) (15). Bemerkenswerterweise hatten ca. 94% aller Patienten in dieser Studie eine zusätzliche Therapie mit Kortikosteroiden erhalten. Die genannten Vorteile wurden bei Patienten mit bereits eingeleiteter mechanischer Beatmung (sowohl invasiv als auch nicht-invasiv) nicht gezeigt. Ebenso konnte kein Mortalitätsvorteil bei Betrachtung der gesamten Kohorte (seropositive und seronegative Patienten) nachgewiesen werden, mit Ausnahme der Patientensubgruppe mit Symptombeginn  $\leq 7$  Tage.

Im Gegensatz zu den RECOVERY-Daten wurde in der ACTIV-3-Studie bei hospitalisierten COVID-19 Patienten mit Sauerstoffsubstitution oder Beatmung kein Nutzen einer Behandlung mit Kombination aus Casirivimab und Imdevimab beobachtet, wobei hier keine Subgruppenanalyse in Abhängigkeit vom Serostatus durchgeführt wurde. (16).

Neben den Daten zum Einsatz der monoklonalen Antikörper im Rahmen einer frühzeitigen Therapie sowohl im ambulanten als auch stationären Bereich liegen inzwischen auch Daten aus Studien zur Post-Expositionsprophylaxe (PEP) vor (17, 18). Diese Studien zeigen eine signifikante Reduktion von COVID-19 Erkrankungen und SARS-CoV2-Infektionen bei PCR-negativen und seronegativen Patienten nach subkutan applizierter PEP mit Casirivimab und Imdevimab max. 96 Stunden nach Exposition gegenüber einem SARS-CoV2- infizierten Haushaltsangehörigen (17) bzw. mit Bamlanivimab max. 7 Tage nach Exposition (18).

Das diskutierte Risiko einer Resistenzentwicklung unter Therapie mit neutralisierenden monoklonalen Antikörpern wird im Rahmen der laufenden Studien überwacht. Inwieweit die Wirksamkeit der monoklonalen Antikörper durch besorgniserregende Varianten (*Variants of Concern* [VOC]) beeinträchtigt wird, ist aktuell noch Gegenstand laufender Untersuchungen. Erste veröffentlichte Ergebnisse aus Laboruntersuchungen deuten auf eine deutlich verminderte Wirksamkeit von Bamlanivimab und Etesevimab bei den VOC Beta (B.1.351) und Gamma (P1) sowie von Bamlanivimab bei der VOC Delta (B.1.617.2) hin (19-21). Weitere Daten zur Effektivität bei auch anderen VOC (inkl. Omikron VOC) liegen in Bezug auf die klinische Relevanz bisher nicht vor.



### Verfügbarkeit und Anwendung in Deutschland:

Im Rahmen einer Initiative des BMG sind die neutralisierenden monoklonalen Antikörper Bamlanivimab, Etesevimab und die Kombination aus Casirivimab und Imdevimab in ausgewählten Apotheken in Deutschland verfügbar. Die Kombination aus den monoklonalen Antikörper Casirivimab und Imdevimab ist entsprechend der Zulassung zur Behandlung von mit SARS-CoV-2 infizierten Erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab 12 Jahren mit einem Gewicht von mindestens 40 kg sowie vorliegenden Risikofaktoren für einen schweren COVID-19-Verlauf sowie für Post- und Präexpositionsprophylaxe indiziert. Die Kombination aus Bamlanivimab und Etesevimab ist für die Behandlung in dieser Patientengruppe angezeigt, jedoch nicht zugelassen. Die rechtlichen Aspekte der Verabreichung von monoklonalen Antikörpern inklusive Regelung der Vergütung sind durch die „Medizinischer Bedarf Versorgungssicherstellungsverordnung - MedBVS“ ([gesetze-im-internet.de](http://gesetze-im-internet.de)) sowie durch die Monoklonale-Antikörper-Verordnung – MAKV ([MAKV - Verordnung zur Vergütung der Anwendung von Arzneimitteln mit monoklonalen Antikörpern \(gesetze-im-internet.de\)](http://gesetze-im-internet.de)) mit ihrer 1. Änderung vom 24.11.2021 (<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtlicher-teil?2>) geregelt. Eine Auflistung der bevorratenden Apotheken, der beteiligten Krankenhäuser (abrufbar über ein Postleitzahl-Tool [www.rki.de/mak-plz-tool](http://www.rki.de/mak-plz-tool)) sowie eine Prozessbeschreibung zum Abruf der Arzneimittel finden sich auf der Internetseite des RKI ([www.rki.de/covid-19-arzneimittelbevorratung](http://www.rki.de/covid-19-arzneimittelbevorratung)).

Aus Sicht der Autoren ist anhand der aktuellen Datenlage eine Therapie mit monoklonalen Antikörpern **für Patienten mit relevantem Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf** (siehe auch [www.rki.de/covid-19-risikogruppen](http://www.rki.de/covid-19-risikogruppen)) **in der Frühphase der Infektion vor der Serokonversion** (maximal in der Regel **bis 7 Tage nach Symptombeginn**) sinnvoll. Innerhalb dieses Zeitfensters ist **bei ungeimpften bzw. unvollständig geimpften Patienten oder bei vollständig geimpften Patienten mit Risiko für unzureichendes Impfansprechen die Bestimmung von Antikörperstatus nicht zwingend erforderlich**. Sollte sie durchgeführt werden, sollen die Ergebnisse nicht abgewartet werden, um den Therapiebeginn nicht zu verzögern.

Außerhalb dies Zeitfensters von 7 Tagen sollen monoklonale Antikörper grundsätzlich dann verabreicht werden, wenn die Patienten mit Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf **seronegativ** sind (empfohlener Parameter: Anti-Spike-Antikörper) und bei einer COVID-19-Pneumonie **maximal eine Low-Flow-Sauerstoffsupplementation** erhalten. Sollte keine tagesaktuelle Antikörperbestimmung möglich sein, sollte aufgrund des günstigen Nebenwirkungsprofils der monoklonalen Antikörper und des für den Therapieerfolg entscheidenden Zeitfaktors eher eine **großzügige Indikation für die Gabe neutralisierender monoklonaler Antikörper** gestellt werden. Dies gilt **für Patienten mit einem klaren Risikoprofil** für einen schweren Verlauf und **mit vermuteter verzögerter Serokonversion nach einer Infektion bzw. mit Wahrscheinlichkeit eines unzureichenden Impfansprechens** (z.B. wegen einer Immunsuppression, siehe auch das epidemiologische Bulletin 43/2021 [https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2021/43/Art\\_01.html](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2021/43/Art_01.html) (22)).

Als Einzelfallentscheidung ist eine Anwendung auch bei schwerer oder länger erkrankten seronegativen, immunsupprimierten Patienten mit prolongierter Virusausscheidung zu diskutieren. Aus diesem Grund empfehlen die Autoren in diesen Fällen vor Einleitung einer Therapie die Falldiskussion mit erfahrenen Experten des Infektiologie-Beratungsnetzwerks des STAKOB in Kooperation mit den DGI-Zentren oder der nächstgelegenen Universitätsklinik. Die Kontaktdaten des Infektiologie-Beratungsnetzwerks sind unter [www.rki.de/stakob-ibn](http://www.rki.de/stakob-ibn) zu finden.

Sehr sinnvoll erscheint die Anwendung im Rahmen einer **Post-Expositionsprophylaxe** bei ungeimpften, unvollständig geimpften und vollständig geimpften Personen mit Risikofaktoren für

schweren COVID-19-Verlauf (z.B. bei nosokomialen Ausbruchgeschehen) sowie **Prä-Expositionsprophylaxe bei Personen mit schwerer Immundefizienz** (22), die trotz mindestens dreifacher Immunisierung (Prime-Boost-Boost) ein als unzureichend gewertetes serologisches Ansprechen zeigen. Die medizinische Begründung und Details zu der Empfehlung sind in dem Positionspapier der Fachgesellschaften abgebildet ([20211125 Positionspapier zur passiven Immunisierung mit nMABs Konsensversion final.pdf \(awmf.org\)](#)) Für die Prophylaxe ist derzeit die Kombination aus den Antikörpern Casirivimab und Imdevimab zugelassen.

### CAVE

Prophylaktische Gabe der monoklonalen Antikörper stellt **keine Alternative zu einer aktiven Immunisierung** dar. Die Indikation zu einer Prophylaxe ist daher sehr präzise zu stellen. **Eine vollständige Impfung (Prime-Boost-Boost)** entsprechend der aktuellen STIKO-Empfehlungen **soll insbesondere bei Personen mit Risikofaktoren für einen schweren COVID-19-Verlauf unbedingt angestrebt werden.**

Aufgrund der aktuellen epidemiologischen Situation in Deutschland mit Dominanz der Delta-Variante (B.1.617.2) empfehlen die Autoren bei geeignetem klinischem Setting (s.u.) eine **Kombinationstherapie mit Casirivimab und Imdevimab**. Die Wirksamkeit der monoklonalen Antikörper gegen die Omikron-VOC ist noch unklar. **Ein Einsatz von Bamlanivimab als Monotherapie soll nicht mehr erfolgen**, da es Hinweise auf eine stark herabgesetzte Wirksamkeit bei Infektionen mit der Delta Variante und VOCs (Beta [B.1.351], Gamma [P1]) gibt. Eine Monotherapie kann unabhängig von einer schlechteren Wirksamkeit möglicherweise zur ebenfalls schlechteren Viruselimination führen und könnte daher die Entstehung von sogenannten Immune-Escape-Mutationen stärker fördern.

Siehe auch [COVRIIN - Möglicher Einsatz der monoklonalen Antikörper in Abhängigkeit von der diagnostizierten SARS-CoV-2-Virusvariante](#).

Aus Sicht der Autoren werden folgende Indikationen und der Zeitpunkte für die Therapie und Auswahl der neutralisierenden monoklonalen Antikörper als sinnvoll erachtet:

**Tabelle 2:** Möglicher Einsatz der neutralisierenden monoklonalen Antikörperkombination Casirivimab und Imdevimab (Ronapreve®)

Zeitpunkt		Indikation in Abhängigkeit vom Impfstatus (jeweils bei vorliegenden Risikofaktoren für einen schweren COVID-19-Verlauf oder bereits mit schwerem COVID-19 und max. Low-Flow-O2-Supplementation)	mAb
Ambulante (asymptomatisch milde bis Symptome) und Personen (asymptomatisch bzw. moderate bis Vorliegen)	≤ 7 Tage seit Symptombeginn	<b>Ungeimpfte, unvollständig geimpfte sowie geimpfte Personen mit Risiko für unzureichendes Impfansprechen</b> , z.B. bei	<b>Casirivimab und Imdevimab 600 mg/ 600 mg i.v.</b> (s.c. wenn i.,v.-Gabe zeitnah nicht möglich)

<p>von Risikofaktoren für einen schweren Verlauf</p> <p><i>entsprechend Zulassung</i></p>		<p>Immunsuppression (22): Innerhalb des genannten Zeitfensters ist ein negativer Antikörperstatus anzunehmen. Die Serologie (bevorzugt Anti-Spike-IgG) kann abgenommen werden, das Ergebnis soll aber nicht abgewartet werden (Zeitfaktor).</p> <p><u>Vollständig geimpfte Personen ohne Risiko für unzureichendes Impfansprechen (22):</u> Als Einzelfallentscheidung nur bei nachgewiesener Seronegativität (anti-Spike-IgG)</p>	<p>(Zulassungsdosierung (23))</p> <p>Aktuell zur Verfügung stehende Ampullen: <b>1,2g / 1,2g i.v.</b></p> <p>Beide Dosierungen wurden in klinischen Studien untersucht, <b>Dosis 600 mg / 600 mg als gleichwertig anzusehen (12)</b></p>
<p>Nosokomiale Infektion, Personen asymptomatisch bzw. milde bis moderate Symptome und Vorliegen von Risikofaktoren für einen schweren Verlauf</p> <p><i>entsprechend Zulassung</i></p>	<p><b>Max. 72 Stunden</b> nach dem positiven PCR-Test</p>	<p><b>Ungeimpfte, unvollständig geimpfte sowie geimpfte Personen mit Risiko für unzureichendes Impfansprechen</b>, z.B. bei Immunsuppression (22): Innerhalb des genannten Zeitfensters ist ein negativer Antikörperstatus anzunehmen. Die Serologie (bevorzugt Anti-Spike-IgG) kann abgenommen werden, das Ergebnis soll aber nicht abgewartet werden (Zeitfaktor).</p> <p><u>Vollständig geimpfte Personen ohne Risiko für unzureichendes Impfansprechen (22):</u> Als Einzelfallentscheidung nur bei nachgewiesener Seronegativität (anti-Spike-IgG)</p>	<p><b>Casirivimab und Imdevimab 600 mg/ 600 mg i.v.</b> (s.c. wenn i.,v.-Gabe zeitnah nicht möglich) (Zulassungsdosierung (23))</p> <p>Aktuell zur Verfügung stehende Ampullen: <b>1,2g / 1,2g i.v.</b></p> <p>Beide Dosierungen wurden in klinischen Studien untersucht, <b>Dosis 600 mg / 600 mg als gleichwertig anzusehen (12)</b></p>
<p>Hospitalisierte Patienten aufgrund von COVID-19 (max. Low-Flow-Sauerstoffsupplementation)</p> <p><i>Off-Label-Use</i></p>	<p><b>≤ 7 Tage</b> seit Symptombeginn</p>	<p><b>Ungeimpfte, unvollständig geimpfte sowie geimpfte Patienten mit Risiko für unzureichendes Impfansprechen</b>, z.B. bei Immunsuppression (22): Innerhalb des genannten Zeitfensters ist ein negativer Antikörperstatus anzunehmen. Die Serologie (bevorzugt Anti-Spike-IgG) kann abgenommen werden, das Ergebnis soll aber nicht abgewartet werden</p>	<p><b>Casirivimab und Imdevimab 4 g/ 4 g i.v.</b></p> <p>Dosierung <b>entsprechend der RECOVERY-Studie (15)</b>.</p> <p>Keine publizierten Vergleichsdaten bei hospitalisierten Patienten und <b>wahrscheinlich kein Dosis-abhängiger Effekt</b> analog der Daten</p>

		(Zeitfaktor).  <u>Vollständig geimpfte Patienten ohne Risiko für unzureichendes Impfansprechen (22):</u> Als Einzelfallentscheidung nur bei nachgewiesener Seronegativität (anti-Spike-IgG)	für ambulante Patienten (12), <b>so dass eine niedrigere Dosierung im Hinblick auf begrenzte Verfügbarkeit und entsprechend individueller Entscheidung möglich ist</b>
<b>Hospitalisierte Patienten mit COVID-19-Pneumonie (max. Low-Flow-Sauerstoffsupplementation)</b>  <i>Off-Label-Use</i>	> 7 Tage nach Symptombeginn	<b>Ungeimpfte, unvollständig geimpfte sowie geimpfte Patienten mit Risiko für unzureichendes Impfansprechen</b> , z.B. bei Immunsuppression (22): Die Serologie (bevorzugt Anti-Spike-IgG) soll abgenommen werden. Gabe von mAB <b>grundsätzlich bei negativem Antikörperstatus</b> . Bei verzögerter Diagnostik eine <b>Indikation für Risikopatienten eher großzügig stellen</b> (Details s. Text)  <u>Vollständig geimpfte Patienten ohne Risiko für unzureichendes Impfansprechen (22):</u> Als Einzelfallentscheidung nur bei nachgewiesener Seronegativität (anti-Spike-IgG)	<b>Casirivimab und Imdevimab 4 g/ 4 g i.v.</b>  Dosierung <b>entsprechend der RECOVERY-Studie (15)</b> .  Keine publizierten Vergleichsdaten bei hospitalisierten Patienten und <b>wahrscheinlich kein Dosis-abhängiger Effekt</b> analog der Daten für ambulante Patienten (12), <b>so dass eine niedrigere Dosierung im Hinblick auf begrenzte Verfügbarkeit und entsprechend individueller Entscheidung möglich ist</b>
<b>Hospitalisierte Patienten mit COVID-19-Pneumonie und High-Flow-Sauerstoffsupplementation oder NIV oder IMV</b>  <i>Off-Label-Use</i>	<b>Keine Indikation zur Therapie mit monoklonalen Antikörpern, in ausgewählten Situationen (z.B. prolongierte Virusausscheidung) als Einzelfallentscheidung</b>		
<b>Postexpositionsprophylaxe (PEP)</b>  <i>entsprechend Zulassung</i>	Bis max. 96 Stunden nach Exposition	<b>Ungeimpfte, unvollständig geimpfte sowie geimpfte Personen mit Risiko für unzureichendes Impfansprechen</b> , z.B. bei Immunsuppression (22): aktueller negativer SARS-CoV-2-PCR oder negativer SARS-CoV-2-Antigen-Schnelltest ohne COVID-19-Anamnese oder neg. SARS-CoV-2-NC-Gesamtantikörper	<b>Casirivimab und Imdevimab 600 mg / 600 mg s.c./i.v. (23)</b>

		<u>Vollständig</u> <u>geimpfte</u> <u>Personen ohne Risiko für</u> <u>unzureichendes</u> <u>Impfansprechen (22):</u> Keine Indikation	
<b>Prä-Expositionsprophylaxe (PrEP)</b>  <i>entsprechend Zulassung</i>	Loading dose und anschließend alle 4 Wochen Erhaltungsdosis (max. 24 Wochen)	<b>Geimpfte Personen mit Risiko für unzureichendes Impfansprechen</b> , z.B. bei Immunsuppression (22): aktueller negativer SARS-CoV-2-PCR oder negativer SARS-CoV-2-Antigen-Schnelltest ohne COVID-19-Anamnese oder neg. SARS-CoV-2-NC-Gesamtantikörper	<u>Loading dose:</u> <b>Casirivimab und Imdevimab 600 mg / 600 mg s.c./i.v. (23)</b>  <u>Erhaltungsdosis:</u> <b>Casirivimab und Imdevimab 300 mg / 300 mg s.c./i.v. alle 4 Wochen (max. 24 Wochen) (23)</b>

Bei Patienten mit Hochrisikofaktoren, insbesondere Patienten mit B-Zell-depletierender Therapie und Verdacht auf unzureichende eigene spezifische SARS-CoV-2-Antikörper-Produktion kann ein Einsatz auch in der späteren Krankheitsphase erwogen werden, insbesondere bei hoher Viruslast. In dieser Situation sollten die Anti-Spike-Antikörper bestimmt werden, der Befund muss jedoch nicht abgewartet werden.

Schwangere Frauen sollten als Risikogruppe betrachtet werden, da sie ein erhöhtes Risiko für schwere Erkrankungen und ungünstige Schwangerschaftsergebnisse haben. Von einer erhöhten Mortalität muss derzeit ausgegangen werden. **Diese Therapieoption mit monoklonalen Antikörpern sollte nach gleichen Prinzipien auch Schwangeren mit weiteren Risikofaktoren für einen schweren Verlauf** (BMI >25, Diabetes mellitus, chronische Lungen-, Nieren- oder kardiovaskuläre Erkrankungen, arteriellem Hypertonus) **nicht vorenthalten werden**. In Analogie zu anderen monoklonalen IgG-Antikörpern ist zu erwarten, dass monoklonale Anti-SARS-CoV-2-Antikörper die Plazenta passieren. Obwohl bisher keine schwangerschaftsspezifischen Daten zur Anwendung dieser monoklonalen Antikörper vorliegen, wurden andere IgG-Produkte bei Schwangeren schon sicher verabreicht, wenn ihre Verwendung angezeigt ist. Wenn möglich, sollten Schwangere und Stillende in klinische Studien einbezogen werden, in denen die Anwendung monoklonaler Anti-SARS-CoV-2-Antikörper untersucht wird.

Für eine Definition von bestimmten Hochrisikogruppen verweisen wir auch auf die Mitteilung der STIKO zur COVID-19-Impfempfehlung, in der die Risiken für eine erhöhte COVID-19 assoziierte Mortalität gesondert dargestellt werden (22).

**Die Therapie mit monoklonalen Antikörpern hat sich sowohl in klinischen Studien als auch in den bisherigen Anwendungen als sehr sicher erwiesen. Das potentielle Auftreten allergischer Reaktionen auf die neutralisierenden monoklonalen Antikörperpräparate ist jedoch in Betracht zu ziehen, so dass ihre Anwendung nur unter klinischer Kontrolle erfolgen sollte.** Die systemischen Zeichen von Unverträglichkeiten (meistens in Form von infusionsbedingten systemischen Reaktionen wie z.B. Übelkeit, Urtikaria, Schwindel) sind insgesamt sehr selten. Etwas häufiger werden lokale Reaktionen an der Injektionsstelle berichtet.

## CAVE

Monoklonale Antikörper sollen unter Bedingungen angewendet werden, unter denen die Behandlung einer allergischen Reaktion (inkl. eines anaphylaktischen Schocks) möglich ist. Diese Nebenwirkung sowie weitere

Die neutralisierenden monoklonalen Antikörper Casirivimab und Imdevimab werden in Kombination als einmalige intravenöse Infusion (Infusionsdauer 20-30 min bei Dosierung je 600 mg bzw. 1 h bei Dosierung je 1,2 g) oder als subkutane Gabe verabreicht, wenn eine intravenöse Gabe zeitnah nicht möglich ist. Die Nachbeobachtungszeit soll ca. 30min bis 1 Stunde bei der Erstgabe und individuell lange bei den Folgegaben dauern. Für die Prä- bzw. Postexpositionsprophylaxe ist eine subkutane Gabe möglich. Die Autoren empfehlen im Fall einer Prä-Expositionsprophylaxe- wenn möglich- die Erstdosis wegen dem schnelleren Erzielen eines wirksamen Plasmaspiegels intravenös und die Erhaltungsdosen (bei Prä-Expositionsprophylaxe) subkutan zu verabreichen. Generell werden jedoch intravenöse und subkutane Applikation in Bezug auf ihre Wirksamkeit als gleichwertig gewertet.

Es gibt derzeit keine Hinweise auf eine relevante Dosis-Wirksamkeit-Abhängigkeit. Die in der Tabelle 2 aufgeführten Dosierungen entsprechenden den Dosierungen aus der Fachinformation von Ronapreve® (23) sowie der Dosierungen aus den publizierten Studien (12, 15, 17). Die lokale Verfügbarkeit und vorhandene Formulierung (aktuell 1,2 g pro Durchstechflasche) sollen berücksichtigt werden.

### Dokumentation:

Unerwünschte Ereignisse sollen an das PEI mittels eines den Arzneimitteln beigelegten Meldebogens übermittelt werden. Eine Aufnahme der Patienten in ein Register und Dokumentation der klinischen Daten (wenn möglich auch mit Dokumentation der Virus-Variante) sind sinnvoll. Es stehen hierfür verschiedene Datenbanken und Studien zur Verfügung (z.B. [NAPKON](#), [LEOSS.net](#), <https://studycenter.charite.de/corona/>, [WHO/ISARIC](#), [www.CAPNETZ.de](http://www.CAPNETZ.de))

### Impfung nach einer Therapie mit neutralisierenden monoklonalen Antikörpern:

Aktuell gibt es keine Daten über die Sicherheit und Effektivität von Impfstoffen bei Patienten, die zuvor eine Therapie mit monoklonalen Antikörpern erhalten haben. Nach den bisher vorliegenden Daten scheint eine Reinfektion mit SARS-CoV-2 in den ersten 6 Monaten nach erster Infektion sehr selten zu sein. Basierend auf diesem niedrigen Risiko einer Reinfektion und der geschätzten Halbwertszeit der monoklonalen Antikörper wird ein Zeitfenster von mindestens 30 Tagen nach einer Therapie mit monoklonalen Antikörpern bis zu einer Impfung empfohlen (entsprechend der CDC (Centers for Disease Control and Prevention) Empfehlung: 30 Tage nach einer prophylaktischen und 90 Tage nach einer therapeutischen Gabe von monoklonalen Antikörpern, ([Interim Clinical Considerations for Use of COVID-19 Vaccines | CDC](#)).

### **Remdesivir:**

#### Hintergrund:

Am 03. Juli 2020 erteilte die Europäische Kommission die bedingte Zulassung (siehe Abschnitt „Informationen zur Bedingten Zulassung sowie zum Einsatz der Medikamente außerhalb der Zulassung“) für Remdesivir (Veklury®). Diese Zulassung in der EU beruht im Wesentlichen auf

einer Studie mit etwa 1000 Patienten, in der für hospitalisierte Patienten für Remdesivir eine Verkürzung der Zeit bis zur Besserung der Symptome (primärer Endpunkt der Studie) gezeigt wurde (10 Tage vs. 15 Tage). Bei Betrachtung der Subgruppen war dieser Effekt, wie auch die 28-Tage Mortalität, für Patienten, die Low-Flow-Sauerstofftherapie sowie Remdesivir  $\leq$  10 Tage nach Symptombeginn erhalten haben, statistisch signifikant, jedoch nicht für Patienten ohne Sauerstoffsupplementation oder diese, die bereits mit High-Flow-Sauerstoffsubstitution versorgt oder mechanisch beatmet wurden (24).

Weitere Informationen finden sich auf der Seite der European Medicines Agency (EMA):

[www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/veklury](http://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/veklury)

Die WHO hat sich am 20.11.2020 mit einer schwachen, bzw. bedingten Empfehlung in ihrer Leitlinie ([Therapeutics and COVID-19: living guideline](#)) gegen die Anwendung von Remdesivir ausgesprochen, unabhängig vom klinischen Stadium der COVID-19 Erkrankung. Diese Empfehlung beruht maßgeblich auf den Ergebnissen der SOLIDARITY-Studie (25) und einer Meta-Analyse der Daten aus allen kontrollierten Studien. Die Ergebnisse konnten keinen positiven Effekt von Remdesivir auf die Sterblichkeit zeigen. Ergebnisse aus Untergruppen werden hierbei nicht berücksichtigt bzw. sind aus kontrollierten Studien nicht ausreichend vorhanden. Nach Bewertung der finalen Mortalitätsdaten der NIAID-ACTT1-Studie durch die EMA erfolgte am 10.12.2020 eine Einschränkung der Indikation für Remdesivir auf Erwachsene und Jugendlichen (im Alter von 12 bis unter 18 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert (Low- oder High-Flow Sauerstofftherapie oder eine andere nicht-invasive Beatmung zu Therapiebeginn)(<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/veklury>).

#### Verfügbarkeit und Anwendung in Deutschland:

Remdesivir gehört zu den Arzneimitteln, die bereits früh in der Pandemie im Rahmen einer Initiative des BMG und der Europäischen Kommission beschafft und in ausgewählten Apotheken in Deutschland bevorratet wurden. Mittlerweile ist das Remdesivir auch regulär über den Hersteller verfügbar.

Die im Weiteren zusammenfassend aufgeführten Hinweise ersetzen nicht die genaue Beachtung der Fachinformation (siehe z.B.: [www.ema.europa.eu/documents/product-information/veklury-epar-product-information\\_de.pdf](http://www.ema.europa.eu/documents/product-information/veklury-epar-product-information_de.pdf)).

Remdesivir ist für die Behandlung von COVID-19 bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab einem Alter von 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert (Low- oder High-Flow Sauerstofftherapie oder nicht-invasive Beatmung) zugelassen.

Die Autoren der *Hinweise zu Erkennung, Diagnostik und Therapie von Patienten mit COVID-19* teilen diese Sichtweise zum eingeschränkten Stellenwert von Remdesivir in der Behandlung von COVID-19, sehen aber die **Indikation für Remdesivir bei Patienten, die in der Frühphase der Infektion (d.h. maximal bis zu 7 Tagen nach Symptombeginn) einen Low-Flow-Sauerstoffsupplementation** benötigen, als gerechtfertigt an. Bei Patienten unter nicht-invasiver oder invasiver Beatmungstherapie einschließlich ECMO wurde kein Nutzen gezeigt. In Zusammenschau aller derzeit verfügbaren Daten haben die Autoren der deutschen S3-Leitlinie zur „Stationären Therapie von COVID-19-Patienten“ (veröffentlicht durch die [Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften \(AWMF\)](#), [AWMF: COVID-19 Leitlinien](#)) eine starke Empfehlung gegen den off-label Einsatz von Remdesivir bei Patienten ohne zusätzlichen Sauerstoffbedarf oder für bereits invasiv beatmete Patienten ausgesprochen. Die Frage nach dem Stellenwert bei Patienten mit Low-Flow-O<sub>2</sub>-Substitution kann aus der Sicht der Autoren anhand der Daten nicht abschließend beantwortet

werden, da hierzu nur Daten aus einer Studie vorliegen (24, 26). Darüber hinaus wird Remdesivir bei Leberfunktionsstörung (GPT  $\geq$  5x ULN oder GPT Anstieg und Zeichen einer Hepatitis oder gleichzeitigem Anstieg von Bilirubin, AP oder INR), Niereninsuffizienz (GFR  $<$  30ml/min) oder Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der Hilfsstoffe (z.B. Betadex Sulfobutylether Natrium) nicht empfohlen.

Bei bestehender Indikation wird folgende Dosierung empfohlen:

Tag 1: **Aufsättigungsdosis 200 mg Remdesivir** i.v. als Einzeldosis

Ab Tag 2: **100 mg Remdesivir** i.v. als **tägliche Einzeldosis**

Die Therapiedauer beträgt im Regelfall **5 Tage**. Eine Verlängerung der Therapiedauer bis zu 10 Tage ist nur in ausgewählten Situationen zu erwägen, eine infektiologische Beratung vorab wird aber empfohlen ([www.rki.de/stakob-ibn](http://www.rki.de/stakob-ibn)).

Zur Sicherheit und Wirksamkeit einer Therapie mit Remdesivir bei Kindern unter 12 Jahren und einem Körpergewicht von  $<$ 40 kg liegen nur begrenzte Erfahrungen vor (27, 18). Es besteht keine Zulassung für diese Personengruppe. In einer Stellungnahme der DGPI (<https://dgp.de/stellungnahme-medikamentoesen-behandlung-kindern-covid-19/>) wie auch der amerikanischen Fachgesellschaft PIDS werden Dosierungsempfehlungen für Kinder unter 12 Jahren gegeben. Diese beruhen auf Erfahrungen aus dem Einsatz von Remdesivir zur Behandlung von Ebola. Bisher liegen auch keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Remdesivir bei Schwangeren vor. Allerdings wurde Remdesivir bereits bei schwangeren Frauen mit Ebola- und Marburg-Virus-Infektion angewendet, zeigte hierbei in kleinen Fallzahlen keine fetale Toxizität (29, 30). Bei Neugeborenen, die Remdesivir zur Behandlung von Ebola erhielten, traten keine unerwünschten Ereignisse auf (29, 31). Remdesivir passiert die Plazentaschranke. Es konnten bisher keine nachteiligen Auswirkungen auf die embryofetale Entwicklung in Tierexperimenten detektiert werden (32).

Aufgrund der begrenzten Datenlage darf Veklury während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung mit Remdesivir aufgrund des klinischen Zustandes der Schwangeren erforderlich ist. Frauen im gebärfähigen Alter müssen eine effektive Empfängnisverhütung praktizieren. Stillen sollte während einer Remdesivirtherapie unterbrochen werden.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen bei der Anwendung von Remdesivir:

- Tägliche Kontrolle der Leberfunktionsparameter und **Verzicht auf bzw. Unterbrechung der Behandlung mit Remdesivir bei folgenden Laborkonstellationen:**
  - o Ausgangswert oder Anstieg der ALT  $\geq$  dem 5-Fachen der normalen Obergrenze (ggf. Wiederaufnahme der Remdesivirtherapie möglich, wenn ALT wieder  $<$  dem 5-Fachen der normalen Obergrenze)
- ODER
  - o ALT Anstieg in Kombination mit Zeichen einer Hepatitis oder gleichzeitigem Anstieg von Bilirubin, AP oder INR
- Tägliche Kontrolle der Nierenfunktionsparameter empfohlen und **keine Behandlung mit Remdesivir bei einer GFR  $<$  30ml/min**; dies auch aufgrund des renal ausgeschiedenen und potenziell nephrotoxischen Hilfsstoffs Betadex Sulfobutylether Natrium. Über die Anwendung bei Dialysepflichtigkeit liegen bisher nur wenige Daten vor. Diese ist ggf. im Einzelfall zu evaluieren unter Überwachung der Wirkstoffspiegel (TDM).
- Hypersensitivitätsreaktionen (einschließlich infusionsbedingter Reaktionen) und



anaphylaktische Reaktionen; Reduktion der Infusionsgeschwindigkeit bis zu einer maximalen Infusionsdauer von 120min; Unterbrechung der Behandlung mit Remdesivir bei klinisch relevanter Überempfindlichkeitsreaktion.

- Es wurden Fälle von z.T. schwerer Sinusbradykardie berichtet (33).
- Die Verwendung von starken Induktoren von P-Glykoproteinen (z. B. Rifampicin), welche die Plasmakonzentrationen von Remdesivir senken könnten, wird nicht empfohlen.

### **Immunmodulatorische Therapie:**

#### **Kortikosteroide**

##### Hintergrund:

Es wird keine routinemäßige Kortikosteroid-Gabe ohne eindeutige Indikation empfohlen. In einer Datenauswertung des Therapiearmes mit Dexamethason im Vergleich zu „Usual care“ der RECOVERY-Studie (34) konnte unter Dexamethason-Therapie insgesamt eine Reduzierung der 28-Tage-Mortalität gezeigt werden. Dieser Effekt war am stärksten ausgeprägt in der Gruppe der Patienten mit invasiver Beatmung und einer bei Einschluss vorliegenden Krankheitsdauer von > 7 Tagen. In der Gruppe der Patienten mit Sauerstoff-Therapie oder nicht-invasiver Beatmung war der Effekt weniger ausgeprägt, jedoch konnte auch hier eine signifikante Reduktion der Mortalität gezeigt werden. In der Gruppe der Patienten ohne Sauerstoff-Therapie zeigte sich kein Benefit. Die Auswertungen deuten sogar auf einen nachteiligen Effekt mit Erhöhung der Mortalität hin, so dass Dexamethason für Patienten ohne Sauerstoffbedarf nicht empfohlen wird. Kinder und Jugendliche waren in den bisherigen Studien stark unterrepräsentiert, so dass keine evidenzbasierte Empfehlung möglich ist.

Ein systematisches Cochrane Review mit Metaanalyse von 9 randomisierten kontrollierten Studien mit insgesamt 7930 Patienten (35). zeigt für die Therapie von stationären COVID-19-Patienten mit systemischen Kortikosteroiden eine geringe Verminderung der Sterblichkeit bis zum Tag 28 (RR 0,89, 95% CI 0,80 – 1,00, absolute Sterblichkeitsreduktion von 27.5% auf 24.5%) sowie einen signifikanten Vorteil in Bezug auf den Endpunkt *Ventilator-free days* innerhalb von 28 Tagen bei initial beatmeten Patienten (4 Tage vs. 2,6 Tage). Für Patienten ohne Sauerstoffsupplementation zeigt die Metaanalyse ein Signal zuungunsten der Kortikosteroide (RR 1.27, 95% CI 1,00-1,60).

Dexamethason ist für die Behandlung von COVID-19 bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Gewicht von mindestens 40 kg), die eine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigen zugelassen.

##### Verfügbarkeit und Anwendung in Deutschland:

Aufgrund dieser Daten und der zwischenzeitlich weiteren veröffentlichten Studien, halten die Autoren eine Therapie mit Kortikosteroiden bei Patienten mit schwerer oder kritischer COVID-19 (Beatmung oder Sauerstoff-Therapie) für indiziert. Ob der Beginn der Kortikosteroidbehandlung auch weniger als 7 Tage nach Krankheitsbeginn sinnvoll sein kann, wird intensiv diskutiert. In Übereinstimmung mit den Empfehlungen der WHO sowie der Deutschen S3-Leitlinie zur „Stationären Therapie von COVID-19-Patienten“ (veröffentlicht durch die [Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften \(AWMF\)](#), [AWMF: COVID-19 Leitlinien](#)) befürworten die Autoren den Einsatz von Kortikosteroiden insbesondere bei kritisch kranken Patienten, selbst wenn sich keine genaue Erkrankungsdauer eruieren lässt. Bei

Patienten ohne Atmungsunterstützung sehen die Autoren nach den vorliegenden Daten keine Indikation für eine Therapie mit Kortikosteroiden.

**Tabelle 3:** Indikation für den Einsatz von Dexamethason

Klassifikation	Definition	Einsatz von Kortikosteroiden
Leichte Erkrankung	Keine Pneumonie	Keine Indikation
Moderate Erkrankung Pneumonie	Keine Symptome einer schweren Pneumonie (kein O <sub>2</sub> -Bedarf)	Keine Indikation
Schwere Erkrankung Schwere Pneumonie	Atemfrequenz > 30/min, Klinische Zeichen schwerer Luftnot oder SpO <sub>2</sub> <90-94 % bei Raumluft <b>PLUS</b> Notwendigkeit einer Atmungsunterstützung oder Sauerstoff-Gabe	Indikation gegeben
Kritische Erkrankung ARDS	Notwendigkeit einer Atmungsunterstützung	Indikation gegeben
Kritische Erkrankung Hyperinflammation	klinisches Bild einer Sepsis, bzw. eines septischen Schocks mit Multiorganversagen	Indikation gegeben

**Tabelle 4:** Übersicht der Dosierungsempfehlungen von Kortikosteroiden

Patientenkategorie	Therapie mit Kortikosteroiden
Erwachsene <sup>1,7</sup>	Dexamethason 6 mg/ Tag per os oder intravenös für max. 10 Tage <sup>3</sup> Hydrocortison 50 mg intravenös alle 8 Stunden für 7 bis max.10 Tage <sup>4</sup>
Kinder und Jugendliche bis zum 18. Lebensjahr <sup>1,2</sup>	Dexamethason <sup>6</sup> 0,2-0,4 mg/kg Körpergewicht (max. Tagesdosis: 6 mg) intravenös oder per os einmal täglich (für 7 bis max. 10 Tage <sup>4</sup> ) oder Methylprednisolon <sup>6</sup> intravenös 1-2 mg/kg Körpergewicht (max. Tagesdosis: 80 mg) intravenös für 3 Tage, dann Reduktion oder Ggf. Hydrocortison <sup>5</sup>
Schwangere, Stillende <sup>1</sup>	Prednisolon 40 mg/Tag per os oder Hydrocortison 80 mg BID intravenös für max. 10 Tage <sup>3</sup>

<sup>1</sup> Keine spezifische Zulassungsindikation für COVID-19, aber Zulassung von Dexamethason und Prednisolon für „schwere Infektionskrankheiten mit toxischen Zuständen“

<sup>2</sup> Studieneinschluss von Kindern und Jugendlichen < 18 Jahre ab 09. Mai 2020 möglich

<sup>3</sup> Verwendete Dosierung aus RECOVERY-Studie <https://www.recoverytrial.net/results/study-protocol-archive>

<sup>4</sup> WHO-Empfehlung spezifiziert den Gebrauch Dexamethason oder Hydrocortison, <https://www.who.int/publications/i/item/therapeutics-and-covid-19-living-guideline>.

<sup>5</sup> Die Wirksamkeit bei schwer kranken Kindern und Jugendlichen ist nicht erwiesen, da sie in den vorhandenen Studien unterrepräsentiert, bzw. nicht vertreten waren, eine genaue Dosis-Empfehlung ist daher nicht möglich

<sup>6</sup> Dosierung gilt für das pädiatrische Hyperinflammationssyndrom (PIMS/MIS-C, siehe unten)

<sup>7</sup> Eine einmal tägliche Steroidgabe (Dexamethason oder Methylprednisolon) kann die Adhärenz erhöhen. Die Dosis von 6 mg Dexamethason entspricht (in Bezug auf die Glukokortikoide Wirkung) 150 mg Hydrocortison (z. B. 50 mg alle 8 Stunden) oder 40 mg Prednison oder 32 mg Methylprednisolon (z. B. 8 mg alle 6 Stunden oder 16) mg alle 12 Stunden). Es wird empfohlen, den Blutzuckerspiegel bei Patienten mit schwerem und kritischem COVID-19 zu überwachen.

### Gleichzeitige Anwendung mit Remdesivir

Dexamethason gilt als moderater Induktor von CYP3A und P-gp. Die Induktion erfolgt dosisabhängig und nach mehreren Gaben. Gemäß Fachinformation von Veklury® (Remdesivir) ist es unwahrscheinlich, dass Dexamethason einen klinisch signifikanten Effekt auf Remdesivir hat aufgrund der kurzen Behandlungsdauer bei COVID-19 und seines moderaten bis hohen hepatischen Extraktionsverhältnisses. Ob die gleichzeitige Anwendung beider Substanzen die virale Clearance beeinflusst, ist nicht bekannt.

### Gleichzeitige Anwendung mit anderen immunmodulatorischen Substanzen

Die Wirksamkeit der Therapien mit anderen immunmodulatorischen Substanzen wurden für Interleukin-6-Rezeptorantagonisten (IL-6-RA) in Kombination mit Dexamethason und für Janus-Kinase-Inhibitoren (JAKI) hauptsächlich in Kombination mit Dexamethason gezeigt (siehe dort). Die Therapie mit Kortikosteroiden soll deshalb bei zusätzlichem Einsatz von IL-6-RA oder JAKI unbedingt fortgeführt oder initiiert werden, wenn es sich um Patienten mit mindestens Low-Flow-Sauerstoffbedarf handelt (Vergleiche Empfehlung zu JAKI und IL-6-RA).

### **Januskinase-Inhibitoren:**

#### Hintergrund:

Für die Behandlung von COVID-19 sind Daten aus 5 randomisierten kontrollierten Studien verfügbar: 3 Studien zu Baricitinib (36-38), 1 Studie zu Tofacitinib (39) und 1 zu Ruxolitinib (40).

Baricitinib (*Olumiant*®) ist in Europa für die Therapie der rheumatoiden Arthritis zugelassen. Baricitinib wirkt antiinflammatorisch und immunmodulierend. Die Substanz erhielt in November 2020 eine Notfallzulassung („[emergency use authorization](#)“ EUA) durch die FDA in Kombination mit dem Virustatikum Remdesivir. Grundlage der Entscheidung waren die Ergebnisse der ACTT-2-Studie (36), in der COVID-19-Patienten mit einem schweren Verlauf auf eine Behandlung mit Remdesivir plus Baricitinib (4 mg/Tag p.o., an bis zu 14 Tagen) oder auf Remdesivir plus Placebo randomisiert wurden. Die Kombination mit Baricitinib verkürzte die mediane Zeit bis zur Genesung von 8 auf 7 Tage (bei Patienten mit High-Flow-Sauerstoffsupplementation und nicht-invasiver Beatmung von 18 auf 10 Tage), beschleunigte die klinische Erholung, verringerte den Anteil der Patienten, die am 29. Tag noch beatmet wurden (23%) gegenüber der Gruppe der Patienten, die nur Remdesivir erhielten (28%). Auch die Sterberate bis zum 29. Tag war in der Baricitinib plus

Remdesivir-Gruppe gegenüber der Remdesivirgruppe numerisch etwas niedriger (5.1% vs. 7.8%), jedoch statistisch nicht signifikant.

In der COV-BARRIER-Studie (37), in der Baricitinib (4 mg/Tag p.o., an bis zu 14 Tagen) plus Standardtherapie bei hospitalisierten Patienten (Low-Flow-Sauerstoffsubstitution, High-Flow-Sauerstoffsubstitution, NIV) mit alleiniger Standardbehandlung verglichen wurde, konnte kein signifikanter Unterschied für den primären kombinierten Endpunkt, Progress zu High-Flow-O2/NIV/IMV oder Tod bis Tag 28, gezeigt werden. Allerdings zeigte diese Studie einen signifikanten Unterschied für den sekundären Endpunkt: 28-Tage-Mortalität (RR 0,57, 95% CI (0,41-0,78)). In der Subgruppenanalyse war dieser Effekt bei Patienten mit High-Flow-Therapie bzw. nicht-invasiver Beatmung signifikant, jedoch nicht bei Patienten ohne oder lediglich mit einer Low-Flow-Sauerstoffsupplementation. Zu beachten ist, dass in dieser Studie ca. 80% der Patienten systemische Kortikosteroide und etwa 20% Remdesivir im Rahmen der Standardbehandlung erhalten haben.

Eine ergänzende kleine Folgestudie (N=101 Patienten) derselben Arbeitsgruppe, die bisher nur als Preprint publiziert wurde, berichtete für COVID-19-Patienten mit IMV (+/- ECMO) über Benefit der Therapie mit Baricitinib verglichen mit Placebo in Bezug auf 28-Tage-Mortalität (39,2% vs 58,0%; HR=0,54 [95%CI 0,31–0,96]; p=0,030, NNT=6) sowie 60-Tage-Mortalität (45,1% vs 62,0%; HR=0,56 [95%CI 0,33–0,97]; p=0,027). Diese Patientengruppe profitierte numerisch (jedoch statistisch nicht signifikant) von der Therapie mit Baricitinib auch im Hinblick auf die Dauer der Hospitalisierung (23,7 vs 26,1 Tage, p=0,050) und Anzahl der Tage ohne mechanische Beatmung (8,1 vs 5,5 Tage, p=0,21) (38).

Aktuell werden die Ergebnisse der doppelt verblindeten ACTT-4-Studie ausgewertet, in der die Kombination Baricitinib plus Remdesivir mit Dexamethason plus Remdesivir verglichen wurde.

Tofacitinib (Xeljanz®) hat die Zulassung für die Behandlung von Erwachsenen mit rheumatoider Arthritis, Psoriasisarthritis sowie Colitis ulcerosa. Zur Behandlung von COVID-19 gibt es publizierte Daten aus einer randomisierten Placebo-kontrollierten, brasilianischen Studie (STOP-COVID, 39), in der Tofacitinib (+ Standardbehandlung) gegen Standardbehandlung + Placebo bei Patienten mit maximal High-Flow-O2-Supplementation verglichen wurde. 89% der Patienten in dieser Studie erhielten Glukokortikoide. Die Therapie (2x 10 mg/Tag p.o.) wurde insgesamt 14 Tage (bzw. bis zur Entlassung oder Beendigung der O2-Therapie) durchgeführt. Die Studie zeigte für die gesamte Kohorte einen signifikanten Vorteil in Bezug auf den kombinierten Endpunkt Tod oder respiratorisches Versagen bis Tag 28 (18,1% vs. 29,0%, RR 0,63, 95% CI 0,41-0,97). In der Subgruppenanalyse zeigte sich dieses Ergebnis signifikant für Patienten mit Low-Flow-O2-Supplementierung, jedoch nicht für Patienten ohne oder mit High-Flow-O2-Supplementierung zu Baseline (RR 0,71 [95% CI 0,21- 2,00] bzw. RR 0,62 (95% CI 0,15 – 1,79)). Vor allem die Patienten, die eine zusätzliche Therapie mit Glukokortikosteroiden erhalten haben, profitierten stärker von der Tofacitinib-Therapie (RR 0,50 [0,27–0,93] vs. 0,71 [0,20–2,55]).

Ruxolitinib (Jakavi®) wird eingesetzt in der Hämatonkologie zur Behandlung der Myelofibrose oder essentiellen Thrombozytämie. In der Behandlung von COVID-19 gibt es Daten nur aus einer kleinen (N=58 Patienten) Placebo (Vitamin C)-kontrollierten Studie mit Patienten mit überwiegend Low-Flow-O2-Supplementation (40). Der Einsatz von Ruxolitinib war assoziiert mit numerisch schnellerer, jedoch statistisch nicht signifikanter Symptombesserung.

In keiner der Studien zeigten sich negative Sicherheitssignale beim Einsatz der JAK-Inhibitoren, insbesondere keine Unterschiede in der Häufigkeit von infektiösen Komplikationen oder Thromboembolien.

Indikation für Baricitinib laut FDA:

Anwendung bei Erwachsenen und Kindern ab 2 Jahren zur Behandlung von COVID-19-Pneumonie bei Patienten, die Sauerstoff benötigen oder bei denen eine mechanische Beatmung oder eine extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) durchgeführt wird ([Baricitinib Letter of Authorization Revised July 28 2021 \(fda.gov\)](#); [Microsoft Word - proposed-eua-factsheet-hcp-FDA edits WORKING VERSION 10.4.21.docx](#)).

Verfügbarkeit und Anwendung in Deutschland:

Eine Zulassung zur Anwendung in Deutschland im Kontext SARS-CoV-2 besteht bisher für keine der genannten JAK-Inhibitoren. Die robusteren Daten aus 3 randomisierten kontrollierten Studien liegen für Baricitinib vor, so dass diese Substanz bevorzugt eingesetzt werden sollte (36-38). Nach Meinung der Autoren ist eine *Off-Label*-Anwendung von JAK-Inhibitoren bei **COVID-19-Pneumonie mit Low-Flow- bzw. High-Flow-O2-Supplementation zusätzlich zu Dexamethason** sinnvoll. Bei Patienten mit **klinischer und radiologisch bestätigter Pneumonie, jedoch noch keinem Bedarf an einer zusätzlichen O2-Supplementation, ist der Einsatz von JAK-Inhibitoren aus Sicht der Autoren ebenso gerechtfertigt**. Der Stellenwert bei Patienten mit bereits begonnener nicht-invasiver/invasiver Beatmung ist nicht gesichert, wobei hier aus den einzelnen Studien positive Signale für diese Patientengruppen gibt (37, 38). **In fortgeschrittenen Krankheitsstadien könnte ein Einsatz von Baricitinib nach einer ausführlichen Falldiskussion mit den Kollegen des Infektiologie-Beratungsnetzwerks ([www.rki.de/stakob-ibn](http://www.rki.de/stakob-ibn)) erwogen werden.** Die Indikation für IL-6 Rezeptorantagonisten Tocilizumab sollte im Vorfeld geprüft werden.

**CAVE**

Bei Patienten mit **ausgeprägter Inflammation zu Beginn der O2-Pflichtigkeit** (mit hohen CRP-Werten+ ausgedehnten Infiltraten) und **schnellem Anstieg des O2-Bedarfs/High-Flow-O2/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)

Dosierungsempfehlungen für JAK-Inhibitoren und Gegenanzeigen:

Tabelle 5: Übersicht der Dosierungsempfehlungen für Baricitinib

Patientenkategorie	Therapie mit Baricitinib bei COVID-19
Erwachsene (<75 Jahre) <sup>1, 2, 3, 4</sup>	<u>1x 4 mg / Tag p.o.<sup>7</sup></u> Therapiedauer max. 14 Tage oder bis zur Entlassung/Beendigung der O2-Therapie, infektiologische Beratung vorab dringend empfohlen <sup>4</sup> .

Kinder <18 Jahre <sup>1</sup>	<p>Die Sicherheit und Wirksamkeit von Olumiant® bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor. Es besteht <b>keine Zulassung für diese Personengruppe in der klassischen Indikation.</b></p> <p>Es gibt keine pädiatrischen Studien zum Einsatz von Baricitinib im Kontext von COVID-19.</p>
Schwangere, Stillende <sup>1, 5, 6</sup>	<p>Schwangerschaft: Es liegen keine adäquaten Daten zur Anwendung von Baricitinib bei schwangeren Frauen vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt. <b>Baricitinib ist während einer Schwangerschaft kontraindiziert.</b></p> <p>Stillen: Es ist nicht bekannt, ob Baricitinib/seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für Neugeborene/Kleinkinder kann nicht ausgeschlossen werden und <b>Baricitinib sollte während der Stillzeit nicht angewendet werden.</b> Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen oder die Behandlung mit Baricitinib zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl <b>der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.</b></p>
<p><sup>1</sup> <a href="http://Olumiant.com">Olumiant, INN-baricitinib (europa.eu)</a></p> <p><sup>2</sup> Für Patienten <b>≥ 75 Jahre</b> oder mit wiederkehrenden Infekten in der Vorgeschichte ist eine <b>Dosisanpassung</b> erforderlich (siehe Fachinformation).</p> <p><sup>3</sup> Die Behandlung sollte unterbrochen werden, wenn die absolute Neutrophilenzahl (ANC) weniger als <math>1 \times 10^9</math> Zellen/l und die absolute Lymphozytenzahl (ALN) weniger als <math>0,5 \times 10^9</math> Zellen/l beträgt</p> <p><sup>4</sup> Bei <b>GFR&lt;60ml/min, schwerer Leberfunktionsstörung, OAT3-Inhibitoren</b>: Dosisanpassung auf <b>2 mg/ Tag p.o.</b> (siehe fachinformation).</p> <p><sup>5</sup> infektiologische Beratung, z. B. über das Infektiologie-Beratungsnetzwerk des STAKOB gemeinsam mit den DGI-Zentren (<a href="http://www.rki.de/stakob-ibn">www.rki.de/stakob-ibn</a>) jederzeit möglich</p> <p><sup>6</sup> Frauen im gebärfähigen Alter müssen <b>während der Anwendung von Baricitinib und nach Beendigung der Behandlung mindestens eine weitere Woche eine zuverlässige Verhütungsmethode</b> anwenden</p> <p><sup>7</sup> 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</p>	

Zu den wichtigsten Nebenwirkungen von JAKI gehören Infektneigung, Tuberkulose-Reaktivierung, HBV-Reaktivierung, Herpes-Reaktivierungen (Herpes zoster, HSV), Neutropenie, Thromboembolien, Hyperlipidämien, Transaminaseerhöhungen (siehe auch Fachinformationen). Auch wenn in den bisherigen Studien keine Häufung der unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) bei Behandlung von COVID-19 mit JAKI im Vergleich zu Placebo beobachtet wurde, sollen die Patienten im Hinblick auf diese potenziellen UAW unbedingt überwacht werden. Vor Einleitung der Therapie sollten HBV-/HCV-Serologie und Quantiferon-Tests erfolgen. Der Therapiebeginn sollte wegen ausstehender Ergebnisse nicht verzögert werden. Diese sind jedoch bei der

Entscheidung über die Fortführung der Therapie unbedingt zu berücksichtigen. Bei nachgewiesenen oder vermuteten bakteriellen Superinfektionen oder Pilzinfektionen ist ein zurückhaltender Einsatz geboten.

### **Blockade des Interleukin-6 (IL-6)-Rezeptors**

#### Hintergrund:

Bei einem Teil der Patienten entwickelt sich im Verlauf der Erkrankung eine Situation, die einer sekundären, virusgetriggerten hämophagozytischen Lymphohistiozytose ähnelt (sHLH, „Zytokinsturm“). Diese Patienten zeigen eine massive Inflammation, hohes Fieber, meist deutlich erhöhte IL-6 und Ferritin-Spiegel. Als möglicher Therapie-Ansatz wird in dieser Situation eine Blockade des Interleukin-6 (IL-6)- Rezeptors diskutiert. Auch bei Verläufen mit Pneumonie und eingeschränktem arteriellem Sauerstoff- Partialdruck wird die Wirksamkeit einer Blockade des IL-6 Signalweges, z. B. mit IL-6-Rezeptorantagonisten (IL-6-RA) Tocilizumab, Sarilumab oder Siltuximab untersucht.

Tocilizumab (RoActemra®) ist zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis (RA) und bei Morbus Still sowie bei schwerem oder lebensbedrohlichem Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS) nach CAR-T-Zell-Therapie zugelassen.

Sarilumab (Kevzara®) ist zur Therapie Erwachsener mit rheumatoider Arthritis zugelassen.

Siltuximab (Sylvant®) ist als „Orphan“-Arzneimittel zur Behandlung von multizentrischer Castleman-Krankheit bei Erwachsenen, die nicht mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) und dem humanen Herpesvirus-8 (HHV-8) infiziert sind, zugelassen.

In einer placebokontrollierten Phase III-Studie bei COVID-19 Patienten mit schweren Pneumonien konnte kein positiver Effekt in Bezug auf klinische Verbesserung (primärer Endpunkt) oder Sterblichkeit (sekundärer Endpunkt) gezeigt werden. Neue Sicherheitssignale bzgl. der Verwendung von Tocilizumab wurden nicht identifiziert (41). Erste Ergebnisse weiterer Studien zu Tocilizumab wurden ebenfalls zwischenzeitlich veröffentlicht, in Bezug auf Mortalität konnte keine Verbesserung gezeigt werden (42, 43). Eine erste Veröffentlichung zu einem weiteren Interleukin-6-Rezeptor-Blocker (Sarilumab) zeigte ähnliche Ergebnisse (<https://www.sanofi.com/en/media-room/press-releases/2020/2020-09-01-07-00-00>).

Neuere Daten aus den großen *Open-Label*-Studien konnten bei einer Anwendung von IL-6-Rezeptor-Blockern (Tocilizumab und Sarilumab) in Kombination mit Kortikosteroiden ein verbessertes Outcome bei kritisch kranken Patienten zeigen (44, 45).

Kürzlich veröffentlichte Ergebnisse der RECOVERY-Studie (44) ergaben Hinweise auf eine reduzierte Mortalität bei hospitalisierten Patienten mit Sauerstoffbedarf und klinischer Inflammation, insbesondere in der frühen Erkrankungsphase Gabe ( $\leq 2$  Tage nach stationärer Aufnahme) bei zusätzlicher Gabe von Kortikosteroiden. Dieser Effekt war tendenziell am stärksten bei Patienten, die noch keine invasive mechanische Beatmung benötigten. In dieser Patientengruppe reduzierte der Einsatz von Tocilizumab das Risiko für eine invasive Beatmung (RR 0.79 (95% CI 0.69-0.92)). Patienten, die Tocilizumab erst nach der Intubation erhielten, hatte die Gabe von Tocilizumab keinen Effekt auf die Beendigung der invasiven Beatmung.

#### Verfügbarkeit und Anwendung in Deutschland:

Eine Zulassung zur Anwendung in Deutschland im Kontext SARS-CoV-2 besteht bisher nicht. Aufgrund der genannten Ergebnisse wird Tocilizumab derzeit in der AWMF S3-Leitlinie zur Behandlung von Patienten mit **rasch progredienter schwerer Erkrankung** empfohlen, sollte

jedoch **nicht bei Erkrankung ohne oder mit niedrigem Sauerstoffbedarf sowie bei bestehender invasiver Beatmung** eingesetzt werden ([113-001LGI S3 Empfehlungen-zur-stationaeren-Therapie-von-Patienten-mit-COVID-19 2021-05.pdf \(awmf.org\)](#)). Aus Sicht der Autoren sind als Indikator für den Zeitpunkt der Therapie mit Tocilizumab das erhöhte **CRP  $\geq 75$  mg/l, beidseitige Milchglasinfiltrate und gleichzeitig rapide Zunahme des Sauerstoffbedarfes bei Low-Flow-O2-Therapie trotz Dexamethason bzw. Progress zu NIV/High-Flow-O2-Therapie** zu sehen. Ein Einsatz in späteren Krankheitsphasen bei Patienten mit protrahierten Verläufen ohne Zeichen einer Hyperinflammation sowie ein Einsatz als Ultima Ratio kurz vor drohender Intubation, nach bereits längerer NIV/High-Flow-O2-Therapie ist aus Sicht der Autoren nicht mehr sinnvoll.

Dosierungsempfehlungen für Tocilizumab und Gegenanzeigen:

Tabelle 6: Übersicht der Dosierungsempfehlungen von Tocilizumab

Patientenkategorie	Therapie mit Tocilizumab bei COVID-19
Erwachsene $\geq 18$ Jahre <sup>1, 2, 3, 4</sup>	<p>Dosierungsvorschlag für Erwachsene<sup>7</sup>:  i.v. (Einmalgabe):  KG &gt;90kg: 800 mg  KG <math>\leq 90</math>kg: 600mg  KG <math>\leq 65</math>kg: 400 mg  KG <math>\leq 40</math>kg: 8mg/kgKG</p> <p><u>Dauer:</u> i.R. klinischer Studien einmalige Gabe i.v., einmalige Wiederholung nach 12-24 Stunden möglich: Klinische Einzelfallentscheidung bei hoher entzündlicher Aktivität</p>
Kinder <18 Jahre <sup>1, 6</sup>	<p>Es gibt keine pädiatrischen Studien zum Einsatz von Tocilizumab im Kontext von COVID-19.</p> <p>Einsatz analog zu klassischer Indikation (systemische juvenile idiopathische Arthritis und polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis) nach Fachinformation kann diskutiert werden.<sup>5</sup> Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tocilizumab bei Kindern und Jugendlichen im Alter &lt;2 Jahre ist bisher noch nicht erwiesen.</p>
Schwangere, Stillende <sup>1, 5, 6</sup>	<p>Schwangerschaft: Es liegen keine hinreichenden Daten zur Verwendung von Tocilizumab bei Schwangeren vor. Eine tierexperimentelle Studie hat bei einer hohen Dosierung ein erhöhtes Risiko für Spontanaborte/embryonal-fetalen Tod gezeigt. Tocilizumab <b>sollte nicht während der Schwangerschaft angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich.</b></p> <p>Stillen: Es ist nicht bekannt, ob Tocilizumab beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Die Entscheidung, weiter zu stillen oder abzustillen oder die Behandlung mit RoActemra weiterzuführen oder abubrechen, sollte auf der <b>Basis des Nutzens des Stillens für das Kind und des Nutzens der Therapie mit Tocilizumab für die Frau</b> getroffen werden</p>



<sup>1</sup> RoActemra, INN-tocilizumab ([europa.eu](http://europa.eu))

<sup>2</sup> Für Patienten **≥ 65 Jahre keine Dosisanpassung** erforderlich (siehe Fachinformation).

<sup>3</sup> Gemäß der Fachinformation ist der Beginn der Therapie ist nicht empfohlen bei Patienten mit absoluter Neutrophilenzahl  $< 2 \times 10^9 /L$  sowie mit Thrombozytenzahl  $< 50 \times 10^3 /\mu L$

<sup>4</sup> Bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. RoActemra wurde bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Nierenfunktionsstörung nicht untersucht. Engmaschige Kontrollen der Nierenfunktion. Tocilizumab wurde bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen nicht untersucht. Daher kann keine Dosierungsempfehlung gegeben werden.

<sup>5</sup> Frauen im gebärfähigen Alter müssen **während der Behandlung und während 3 Monaten danach eine wirksame Kontrazeption** anwenden

<sup>6</sup> infektiologische Beratung, z. B. über das Infektiologie-Beratungsnetzwerk des STAKOB gemeinsam mit den DGI-Zentren ([www.rki.de/stakob-ibn](http://www.rki.de/stakob-ibn)) jederzeit möglich

<sup>7</sup> 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

Zu den wichtigsten Nebenwirkungen von IL-6-RA gehören Infektneigung durch Immunsuppression, Leukopenie, Neutropenie, Thrombopenie, Exanthem, Nausea, Diarrhöen, Kopfschmerzen, Vertigo, arterielle Hypertonie, Hepatotoxizität (siehe auch Fachinformationen). Auch wenn in den bisherigen Studien keine Häufung der unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) bei Behandlung von COVID-19 mit IL-6-RA im Vergleich zu Placebo beobachtet wurde, sollen die Patienten im Hinblick auf diese potenziellen UAW unbedingt überwacht werden. Vor Einleitung der Therapie sollte Abnahme HBV-/HCV-Serologie und Quantiferon-Tests erfolgen. Die Therapie sollte dadurch nicht verzögert werden, die Ergebnisse sind jedoch zeitnah zu würdigen. Bei nachgewiesenen oder vermuteten bakteriellen Infektionen oder Pilzinfektionen ist ein zurückhaltender Einsatz geboten.

#### CAVE

**Die Indikationsstellung zur Therapie mit immunmodulatorischen Substanzen sollte sehr sorgfältig erfolgen.** Eine **infektiologische Beratung**, z. B. über das Infektiologie-Beratungsnetzwerk des STAKOB gemeinsam mit den DGI-Zentren ([www.rki.de/stakob-ibn](http://www.rki.de/stakob-ibn)) wird empfohlen.

Bei Patienten, die initial eine immunmodulatorische Therapie mit JAKI begonnen haben und sich unter dieser Therapie verschlechtern, sollten bei der genannten Indikation auf die Therapie mit IL-6-RA umgestellt werden. **Eine parallele Gabe von JAKI und IL-6-RA soll nicht stattfinden**, ebenso wie eine Umstellung von IL-6-RA auf JAKI.

#### *In Untersuchung befindliche weitere Arzneimittel:*

Aktuell befinden sich mehrere hundert Substanzen in verschiedenen Stadien der Forschung. Eine kleine Auswahl von Substanzen wird auf der Seite der Fachgruppe COVRIIN am RKI kommentiert (<http://www.rki.de/covriin>). Dieses Dokument wird regelmäßig überarbeitet. Für alle diese Arzneimittel vertreten die Autoren dieser Therapiehinweise die einstimmige Meinung, dass COVID-19-Patienten vorzugsweise im Rahmen klinischer Studien behandelt werden sollten.

### **Orale antivirale Medikamente in der frühen Infektionsphase**

Aus einer Reihe von Medikamenten, die für die antivirale Therapie von SARS-CoV-2-Infektion geprüft wurden, liegen für zwei orale Medikamente (der Polymerasehemmer Molnupiravir sowie der Proteaseinhibitor Paxlovid® (PF-07321332 in Kombination mit Ritonavir)) Pressemeldungen zu den Daten aus Phase-3-Studien MOVE-out und EPIC-HR zur frühzeitigen Therapie vor (<https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizers-novel-covid-19-oral-antiviral-treatment-candidate>; [Merck and Ridgeback Biotherapeutics Provide Update on Results from MOVE-OUT Study of Molnupiravir, an Investigational Oral Antiviral Medicine, in At Risk Adults With Mild-to-Moderate COVID-19 - Merck.com](https://www.merck.com/news/merck-and-ridgeback-biotherapeutics-provide-update-on-results-from-move-out-study-of-molnupiravir-an-investigational-oral-antiviral-medicine-in-at-risk-adults-with-mild-to-moderate-covid-19-merck-com)). Beide Substanzen zeigten beim Einsatz  $\leq 5$  Tagen nach Symptombeginn bei Patienten mit Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf eine statistisch signifikante relative Reduktion der klinischen Verschlechterungsrate definiert als Hospitalisierung oder Tod (um 30% bei Molnupiravir bzw. 86% bei Paxlovid). Zu beachten ist, dass die Ergebnisse dieser Studien noch nicht veröffentlicht wurden und viele Details zu Patientencharakteristika, Komedikation oder unerwünschten Ereignissen nicht bekannt sind. Ebenso ist es zu beachten, dass beide Studien bei ungeimpften Patienten durchgeführt wurden, so dass der potenzielle Einfluss einer Impfung auf die Endpunkte nicht beurteilbar ist. Das Molnupiravir erhielt Anfang November 2021 eine eingeschränkte Zulassung in Großbritannien ([Summary of Product Characteristics for Lagevrio - GOV.UK \(www.gov.uk\)](https://www.gov.uk/government/news/summary-of-product-characteristics-for-lagevrio)) und befindet sich derzeit in Bewertung von der Europäischen Arzneimittel Agentur EMA ([COVID-19 treatments: under evaluation | European Medicines Agency \(europa.eu\)](https://www.ema.europa.eu/en/covid-19-treatments-under-evaluation)). Eine Antragstellung für Paxlovid® (PF-07321332 in Kombination mit Ritonavir) steht seitens des Herstellers Fa. Pfizer noch aus.

### **Budesonid / inhalative Kortikosteroide**

In der STOIC-Studie<sup>1</sup> und der PRINCIPLE-Studie wurde die Wirksamkeit von inhalativem Budesonid im Hinblick auf die klinischen Endpunkte wie Rate der notfallmäßigen medizinischen Konsultationen (inkl. Hospitalisierung), Symptombdauer und -intensität, Sauerstoffsättigung und Viruslast untersucht (46, 47). Im November 2021 wurde die erste verblindete Placebo-kontrollierte Studie zur Wirkung einer Therapie mit Ciclesonid bei Patienten mit COVID-19 (im Frühstadium: Beginn der Therapie spätestens 3 Tage nach positivem SARS-CoV-2-Test) veröffentlicht (48). Nach Einschätzung der Autoren sind die Ergebnisse aufgrund verschiedener Limitationen der Studien bisher nicht ausreichend für eine Empfehlung und sie sehen daher derzeit **keine Indikation für einen Off-label-Einsatz von Budesonid oder anderen inhalativen Steroiden, weder bei ambulanten noch bei bereits hospitalisierten Patienten.** Für eine ausführliche Bewertung der genannten Studien sowie Einschätzung zum Einsatz von Budesonid bzw. Ciclesonid bei COVID-19 verweisen wir auf die aktuelle Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP), der Österreichischen Gesellschaft für Pneumologie (ÖGP) und der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI), des Bundesverbandes der Pneumologen (BdO) und der Deutschen Lungenstiftung ([https://pneumologie.de/fileadmin/user\\_upload/COVID-19/20211130\\_S\\_Cov\\_ICs\\_DGP\\_OeGP\\_DGAKI\\_BdP\\_DLS.pdf](https://pneumologie.de/fileadmin/user_upload/COVID-19/20211130_S_Cov_ICs_DGP_OeGP_DGAKI_BdP_DLS.pdf)) sowie auf die gemeinsame [Stellungnahme der FG COVRIIN, STAKOB und DGI](#).

### **Colchicin**

Zur Anwendung von Colchicin liegen Daten aus 3 randomisierten kontrollierten Studien zu hospitalisierten (49-51) und einer Studie zu ambulanten Patienten vor (52). Die bei weitem größte RECOVERY-Studie (11.340 Patienten, Open-Label Design) zeigte bei überwiegend moderat bis schwer Erkrankten (69% ohne O<sub>2</sub> oder Low-Flow-O<sub>2</sub>, 27% nicht-invasiv, 5% invasiv beatmete Patienten) keinen Unterschied der 28-Tage-Mortalität oder Notwendigkeit der Einleitung einer invasiven Beatmung (50). In der randomisierten Placebo-kontrollierten COLCORONA-Studie bei 4488 ambulanten Patienten konnte ebenso kein signifikanter Unterschied in Bezug auf den

kombinierten Endpunkt Hospitalisierung oder Tod innerhalb von 30 Tagen gezeigt werden (52). Aufgrund dieser Daten besteht nach Ansicht der Autoren derzeit **keine Empfehlung zum Einsatz von Colchicin bei ambulanten oder stationären Patienten mit COVID-19.**

### **Fluvoxamin**

Das Antidepressivum Fluvoxamin aus der Gruppe der selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer wurde aufgrund von seiner antientzündlichen und möglicherweise auch antiviralen Wirkung für den Einsatz im Frühstadium der SARS-CoV-2-Infektion untersucht. Bisher wurden Ergebnisse aus 2 randomisierten Placebo-kontrollierten Studien publiziert. In der kleineren Studie aus den USA (53) wurden 152 ambulante Patienten mit leichtem COVID-19 auf eine 15-tägige Behandlung mit 3x/d 100 mg Fluvoxamin oder Placebo randomisiert. Keiner der mit Fluvoxamin behandelten Patienten entwickelte eine Atemnot oder musste wegen einer Verschlechterung im Krankenhaus behandelt werden gegenüber 6 von 72 Patienten (8,3 %) in der Placebogruppe ( $p=0,009$ ). Die Ergebnisse der im Oktober 2021 publizierten brasilianischen TOGETHER-Studie ( $N=1497$ ; 54) zeigten zwar keinen signifikanten Unterschied in der Hospitalisierungsrate, unter einer frühzeitigen Therapie mit Fluvoxamin (2x/d 100 mg über 10 Tage, max. 7 Tage nach Symptombeginn) traten allerdings weniger Vorstellungen in der Notaufnahme, die länger als 6 Stunden dauerten (7/741 vs. 36/756; RR 0,19 (95% CI 0,08-0,41)). Die Mortalitätsrate bis Tag 28 war vergleichbar zwischen den Studienarmen (17/741 Patienten (2 %) vs. 25/756 Patienten (3 %), Odds Ratio 0,68 (95% CI 0,36-1,27)). Keine der Studien gibt Details zu Virusvarianten. Auch der Impfstatus der Teilnehmer der TOGETHER-Studie ist nicht bekannt, so dass der Einfluss dieser Variablen auf die Ergebnisse nicht bewertet werden kann. Aus Sicht der Autoren sind die bisher vorliegenden Daten noch zu limitiert, um einen generellen Einsatz von Fluvoxamin im Kontext von COVID-19 zu empfehlen. Insbesondere scheint der unscharfe Endpunkt „Vorstellung über mehr als 6 Stunden in der Notaufnahme“ in Reis 2021 bei gleichzeitig fehlendem Einfluss auf die Hospitalisierungsrate ungenügend für den Beweis der Vorteile dieser Substanz zu sein. Ergebnisse weiterer Studien sind abzuwarten. **Fluvoxamin als frühzeitige Therapie (max. 7 Tage nach Symptombeginn) kann im Einzelfall nach individueller Abwägung diskutiert werden, ohne den Einsatz anderer, zugelassener Medikamente, zu erschweren.**

### **Ivermectin (Scabiora®)**

Das Anti-Parasitikum Ivermectin wurde und wird in verschiedenen klinischen Studien bei COVID-19 untersucht. Eine Metaanalyse von 14 randomisierten klinischen Studien ( $N=1678$  Patienten, ambulante sowie hospitalisierte Patienten in separaten Analysen) erbrachte keinen Hinweis auf eine Wirksamkeit in Bezug auf die untersuchten klinischen Endpunkte wie 28-Tage-Mortalität, klinische Verschlechterung mit Notwendigkeit einer NIV/IMV\*, O<sub>2</sub>-Supplementation bis Tag 28 oder Virus Clearance am Tag 7: Hinsichtlich klinischer Verbesserung bis Tag 28 wurde ein fehlender bzw. eringer Effekt gezeigt. Der Evidenzgrad ist dabei als niedrig bis sehr niedrig bewertet (55). Bei vermehrter Anwendung, insbesondere in den USA, wurden sogar Überdosierungen mit toxischen Effekten berichtet (56, 57). **Ein Einsatz von Ivermectin wird nicht empfohlen.**

### **Rekonvaleszenten-Plasma (RKP)**

Ein weiterer möglicher Therapie-Ansatz stellt die Verwendung von Rekonvaleszenten-Plasma dar. Der Einsatz bei verschiedenen anderen viralen Infektionen (durch SARS-CoV, MERS-CoV, Ebolavirus) führte zu unterschiedlichen Ergebnissen. Die Wirksamkeit von Rekonvaleszenten-Plasma wird in der Literatur daher kritisch und divergent diskutiert. Mehrere Therapiestudien sind initiiert, einige davon bereits abgeschlossen. In einer Studie mit ambulanten Patienten konnte bei frühem Einsatz (72 h nach Symptombeginn) eines hochtitrigen RKP bei mild erkrankten älteren

Patienten eine verringerte Progression der Erkrankung gezeigt werden (58)). Auch eine retrospektive Analyse aus dem größten US-Register zeigte eine Korrelation zwischen klinischem Benefit und dem Titer der neutralisierenden Antikörper im RKP (59)). Eine Cochrane- Metaanalyse von 9 randomisierten kontrollierten Studien bei hospitalisierten Patienten (N= 12.875) hat kein Einfluss auf Mortalität bis zum Tag 28 gezeigt (RR 0,98, 95% CI 0,92 – 1,05; hoher Evidenzgrad) sowie einen geringen bis fehlenden Einfluss auf klinische Verbesserung, definiert als Beendigung der Beatmung (RR 1,04, 95% CI 0,57 -1,93; geringer Evidenzgrad). Es konnte keine Reduktion der Notwendigkeit einer invasiven Beatmung nachgewiesen werden (RR 0,98, 95% CI 0,89 -1,08; hoher Evidenzgrad) (60).

Ein Einsatz von **Rekonvaleszentenplasma wird bei hospitalisierten Patienten nicht empfohlen**. Im individuellen Heilversuch kann bei kritisch kranken Patienten oder Patienten mit Hochrisikofaktoren der Einsatz erwogen werden, z.B. bei nicht verfügbarer Therapieoption mit monoklonalen Antikörpern (siehe dort), insbesondere Patienten mit B-Zell-depletierender Therapie und fehlender eigener spezifischer SARS-CoV-2-Antikörper-Produktion. In der Frühphase der Infektion bei ambulanten Patienten (asymptomatisch oder milde/moderate Symptomatik) sollte der Einsatz von monoklonalen Antikörpern favorisiert werden (siehe dort).

### **Antibiotikatherapie:**

Bakterielle Ko-Infektionen bei COVID-19-Patienten sind selten (61). Bei Patienten mit Verdacht auf eine bakterielle Superinfektion und/oder septischem Verlauf sollte unmittelbar, leitliniengerecht eine kalkulierte antibiotische Therapie initiiert werden, bei septischem Schock innerhalb einer Stunde. Bei fehlendem Erregernachweis und normwertigem Procalcitonin soll die antibiotische Therapie innerhalb von 48h wieder beendet werden. **Eine prophylaktische Antibiotika-Gabe ohne Hinweis auf bakterielle Infektion wird nicht empfohlen.**

## **Prä- und Postexpositionsprophylaxe**

Bis auf die Daten zum Einsatz von neutralisierenden monoklonalen Antikörpern Casirivimab und Imdevimab in der Postexpositionsprophylaxe (s.o.), liegen bisher keine weiteren publizierten Daten zur Wirksamkeit einer medikamentösen Prä- oder Postexpositionsprophylaxe vor. **Der Einsatz von monoklonalen Antikörpern Casirivimab und Imdevimab ist für diese Indikationen zugelassen und erscheint aus der Sicht der Autoren bei Risikopatienten sinnvoll** (siehe Tabelle 7). Eine Einnahme oder Verabreichung anderer Substanzen wird aktuell weder für Kontaktpersonen noch für medizinisches Personal empfohlen. Verschiedene klinische Studien werden aktuell dazu durchgeführt, Ergebnisse sind ausstehend.

## **Informationen zur Bedingten Zulassung sowie zum Einsatz der Medikamente außerhalb der Zulassung:**

### Bedingte Zulassung

Eine bedingte Zulassung ist möglich für Arzneimittel, die:

- zur Behandlung, Vorbeugung oder ärztlichen Diagnose von zu schwerer Invalidität führenden oder lebensbedrohenden Krankheiten bestimmt sind
- in Krisensituationen gegen eine Bedrohung der öffentlichen Gesundheit eingesetzt werden sollen
- zur Behandlung von seltenen Leiden eingesetzt werden

Die bedingte Zulassung ist an Auflagen geknüpft. Der Zulassungsinhaber muss beispielsweise bestimmte Studien einleiten oder abschließen, um nachzuweisen, dass das Nutzen-Risiko-

Verhältnis positiv ist, und um offene Fragen zu Qualität, Unbedenklichkeit und Wirksamkeit des Arzneimittels zu beantworten (weitere Informationen finden sich auf der Seite des BfArM über [„bedingte Zulassung“](#)).

### Klinische Studien

Informationen zu den vom BfArM und PEI genehmigten klinischen Prüfungen finden Sie im Europäischen Studienregister <https://www.clinicaltrialsregister.eu/> sowie auf der Internet-Seite des Deutschen Zentrums für Infektionsforschung <https://dzif.clinicalsite.org/de/cat/2084>. Eine internationale Übersicht bietet das Forschungsnetzwerk Cochrane unter <https://covid-nma.com/dataviz/>.

### Individueller Heilversuch

Der Paragraph 34 StGB („rechtfertigender Notstand“) und die Therapiefreiheit des Arztes können den individuellen Heilversuch begründen. Es handelt sich hierbei um eine Anwendung eines zulassungspflichtigen, aber noch nicht (oder nur außerhalb Deutschlands) zugelassenen Arzneimittels im Einzelfall und mit Zustimmung des betreffenden Patienten, wenn alle übrigen Therapieoptionen ausgeschöpft sind und der behandelnde Arzt basierend auf wissenschaftlichen Erkenntnissen einen Nutzen für den Patienten vermutet. Im Vordergrund steht die Heilung des einzelnen Patienten, nicht der systematische Erkenntnisgewinn im Sinne einer Forschungsstudie. Die Verantwortung für die Anwendung liegt beim behandelnden Arzt und erfordert einen deutlich höheren Sorgfaltsmaßstab im Vorgehen des Arztes.

### Off-Label-Use

Neben individuellen Heilversuchen mit noch nicht zugelassenen Substanzen, die in der Regel nur in geringen Mengen verfügbar sind, werden auch für andere Erkrankungen zugelassene Arzneimittel in Therapieversuchen bei COVID-19 Patienten angewendet. Dieser Ansatz findet in einem sogenannten „Off-Label-Use“ statt, d.h. die verwendeten Arzneimittel sind grundsätzlich in Deutschland zugelassen und damit arzneimittelrechtlich verkehrsfähig, werden aber nicht in der zugelassenen Indikation, Population und/oder Dosierung verwendet. In solchen Fällen wird zu einer erweiterten dokumentierten Aufklärung geraten, die auch über das Wesen einer solchen Behandlung informieren sollte, insbesondere darüber, dass das Arzneimittel nicht zur Behandlung von COVID-19 zugelassen ist und keine gesicherten Daten über Wirksamkeit und Sicherheit bei diesem Off-Label-Use vorliegen.

### Empfehlungen für den behandelnden Arzt

Für den behandelnden Arzt empfiehlt sich im Rahmen eines individuellen Heilversuchs oder Off-Label-Use:

- eine regelmäßige Prüfung gleichwertiger Alternativen, falls zugelassene Arzneimittel oder andere therapeutische Methoden verfügbar sind oder werden, die zur Behandlung geeignet bzw. noch nicht ausgeschöpft sind.
- eine besonders sorgfältige Aufklärung über bekannte oder vermutete Nebenwirkungen des Patienten oder dessen gesetzlichen Vertreters mit Hinweis auf noch unbekannt Risiken und Möglichkeiten unerwünschter Wirkungen mit schriftlicher Dokumentation (analog der schriftlichen Einwilligungserklärung von Studienpatienten nach § 40 ff AMG).
- Einholung des Einverständnisses des Patienten oder dessen gesetzlichen Vertreters (informed consent)
- eine regelmäßige und aktive systematische Suche in kurzen Abständen nach Informationen über Risiken und unerwünschte Wirkungen des verwendeten Arzneimittels, am besten ebenfalls mit schriftlicher Dokumentation, im positiven Fall mit umgehender Information des Patienten.

- eine sorgfältige und kontinuierliche Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses für den Patienten, insbesondere bei Auftreten neuer Beschwerden.
- eine ausführliche Dokumentation in der Patientenakte einschließlich des angewendeten Arzneimittels und seines Wirkstoffs, des Therapieplans, der Dosierung, des Auftretens unerwünschter Wirkungen und des klinischen Behandlungsverlaufs.

Entnommen aus:

1. <https://www.vfa.de/de/patienten/artikel-patienten/behandlung-mit-medikamenten-die-noch-nicht-zugelassen-sind.html> (letzter Zugriff 28.04.2021)
2. <https://www.aerzteblatt.de/archiv/59353/Behandlung-mit-noch-nicht-zugelassenen-Medikamenten-Zwischen-Hoffen-und-Haften> (letzter Zugriff 28.04.2021)

### Arzneimittelhärtefallprogramme

Unter bestimmten Voraussetzungen können noch nicht zugelassene Arzneimittel im Rahmen so genannter Arzneimittelhärtefallprogramme an schwer erkrankte Patienten abgegeben werden. Härtefallprogramme werden von den Bundesoberbehörden veröffentlicht (z.B. <http://www.bfarm.de/haertefallprogramme>).

### Auftreten von Neben- und Wechselwirkungen

Obwohl für einen Teil dieser in Untersuchung befindlichen Arzneimittel langjährige Erfahrungen zum Sicherheitsprofil aus den Indikationen, für die sie zugelassen sind, existieren, können bei der Behandlung von COVID-19, bislang unbekannte unerwünschte Wirkungen neu auftreten. Diese sollten unbedingt an den pharmazeutischen Unternehmer, die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft und der zuständigen Bundesoberbehörde: dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte oder dem Paul-Ehrlich-Institut gemeldet werden (<https://humanweb.pei.de/>).

Unter dem folgenden Link sind Arzneimittelinteraktionen der verschiedenen antiviralen Arzneimittel einsehbar: <https://www.covid19-druginteractions.org/>

### Dokumentation der klinischen Daten

Aufgrund der bisher sehr begrenzten Datenlage ist bei Einsatz nicht zugelassener Arzneimittel bei COVID-19 eine Dokumentation der klinischen Daten der Patienten empfohlen. Es stehen verschiedene Datenbanken und Studien zur Verfügung (z.B. <https://leoss.net/>, [www.CAPNETZ.de](http://www.CAPNETZ.de), <https://studycenter.charite.de/corona/>, WHO/ISARIC).

## Entisolierung und Entlassmanagement

Hinweise zu Entisolierung und Entlassmanagement finden sich auf der RKI-Webseite unter [www.rki.de/covid-19-entlassungskriterien](http://www.rki.de/covid-19-entlassungskriterien).

## Nachsorge und Nachkontrolle

Routinemäßige klinische Nachuntersuchungen nach Entlassung aus der stationären Versorgung werden nicht regelhaft empfohlen, sondern sollten je nach klinischem Verlauf erfolgen. Bei erneuter Zunahme der Beschwerden sollte auf jeden Fall eine erneute ärztliche Vorstellung erfolgen.

Patientenhinweise nach Entlassung:

Vorübergehend kann ein erhöhtes Risiko für weitere Infektionen bestehen, daher ist für 14 Tage ein klinisches Selbst-Monitoring empfohlen. Zusätzlich sollten die allgemeinen Hygienemaßnahmen weiter beachtet werden.

## Hinweise zu Schwangeren und Kindern

SARS-CoV-2 infizierte Schwangere haben ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 gegenüber nicht schwangeren Frauen mit gleichem Gesundheitsstatus, zudem ein erhöhtes Risiko für Schwangerschaftskomplikationen (Präeklampsie, Frühgeburtlichkeit, Totgeburt). Die SARS-CoV2-Impfung wird deshalb allen Schwangeren im 2. und 3. Trimenon empfohlen. Zudem bietet sie dem Neugeborenen einen Nestschutz.

In den allermeisten Fällen tritt keine intrauterine oder perinatale Übertragung von SARS-CoV-2 auf (62). Infektiologische Empfehlungen zum Umgang mit COVID-19 in der Schwangerschaft, um den Geburtszeitpunkt und im Wochenbett wurden von den beteiligten Fachgesellschaften zusammengestellt ([Empfehlungen zu SARS-CoV-2/COVID-19 in Schwangerschaft, Geburt und Wochenbett \(dggg.de\)](#)).

Die Infektion durch SARS-CoV-2 bei pädiatrischen Patienten verläuft überwiegend als unkomplizierte Erkrankung der oberen und unteren Atemwege. Selten kann es jedoch bei Kindern zu schweren Komplikationen oder Todesfällen kommen (63)

Seit Ende April 2020 wurden Berichte von Kindern mit schweren multisystemischen hyperinflammatorischen Zuständen in Zusammenhang mit der aktuellen Pandemie (Pediatric inflammatory multisystem syndrome temporarily associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS) oder synonym Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) publiziert. Nach der CDC Klassifikation, spricht man von einem MIS-C, wenn folgende Kriterien erfüllt sind:

- Eine Person im Alter von <21 Jahren mit Fieber, Entzündungserscheinungen im Labor  
**UND**
- Anzeichen einer klinisch schweren Erkrankung, die einen Krankenhausaufenthalt erfordert, mit Multisystem (>2) Organbeteiligung (kardial, renal, respiratorisch, hämatologisch, gastrointestinal, dermatologisch oder neurologisch)  
**UND**
- keine alternativen plausiblen Diagnosen vorliegen  
**UND**
- positiv für eine aktuelle oder kürzlich erfolgte SARS-CoV-2-Infektion ist (Nachweis durch RT-PCR, Serologie oder Antigentest oder eine COVID-19-Exposition innerhalb der 4 Wochen vor dem Auftreten der Symptome).

Diese schwere akute Erkrankung kann selten letal verlaufen, wenn sie nicht frühzeitig erkannt und anti-inflammatorisch und intensivmedizinisch behandelt wird (64-66). In einem systematischen Review zu bislang über 650 publizierten MIS-C Fällen waren 71% der Patienten intensivpflichtig. Ein überwiegender Anteil hatte gastrointestinale Symptome und eine kardiale Beteiligung. Die Therapie erfolgte überwiegend mit intravenösen Immunglobulinen und systemischen Steroiden (67).

Bezüglich weiterer Therapieempfehlungen bei Kindern mit COVID-19 verweisen wir auf die aktuelle Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für pädiatrische Infektiologie (<https://dipi.de/stellungnahme-medikamentoesen-behandlung-kindern-covid-19/>). Die wird derzeit aktualisiert und in Kürze publiziert.

## Quellenverzeichnis und weitere Literatur

1. Augustin M, Schommers P, Stecher M, et al. Post-COVID syndrome in non-hospitalised patients with COVID-19: a longitudinal prospective cohort study. *Lancet Reg Health Eur.* 2021 Jul;6:100122. doi: 10.1016/j.lanepe.2021.100122. Epub 2021 May 18. PMID: 34027514; PMCID: PMC8129613.
2. Clausen TM, Sandoval DR, Spliid 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.
3. 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
4. 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
5. Sholzberg M, Tang GH, Hassan Rahhal H, et al. The RAPID Trial Investigators. Heparin for Moderately Ill Patients with Covid-19. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2021.07.08.21259351>; this version posted July 12, 2021. (letzter Zugriff: 06.12.2021)
6. 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)
7. INSPIRATION Investigators, Sadeghipour P, et al.: Effect of Intermediate-Dose vs Standard-Dose Prophylactic Anticoagulation on Thrombotic Events, Extracorporeal Membrane Oxygenation Treatment, or Mortality Among Patients With COVID-19 Admitted to the Intensive Care Unit: The INSPIRATION Randomized Clinical Trial. *JAMA:* 2021 March, 18: doi:10.1001/jama.2021.4152
8. Connors JM, Brooks MM, Sciurba FC, et al; ACTIV-4B Investigators. Effect of antithrombotic therapy on clinical outcomes in outpatients with clinically stable symptomatic COVID-19: the ACTIV-4B randomized clinical trial. *JAMA.* Published online October 11, 2021. doi:10.1001/jama.2021.17272
9. 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
10. 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
11. Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T et al. REGN-COV2, a Neutralizing Antibody Cocktail, in Outpatients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021 Jan 21;384(3):238-251. doi: 10.1056/NEJMoa2035002. Epub 2020 Dec 17. PMID: 33332778; PMCID: PMC7781102.
12. Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T et al.: REGEN-COV Antibody Combination and Outcomes in Outpatients with Covid-19. *N Engl J Med,* Online vorab veröffentlicht am 29 September 2021. DOI: 10.1056/NEJMoa2108163
13. 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
14. Gupta A, Gonzalez-Rojas Y, Juarez E, et al. COMET-ICE Investigators. Early Treatment for Covid-19 with SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody Sotrovimab. *N Engl J Med.* 2021 Nov 18;385(21):1941-1950. doi: 10.1056/NEJMoa2107934. Epub 2021 Oct 27. PMID: 34706189
15. 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> (Zuletzt aufgerufen am 14.11.2021)
16. 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
17. O'Brien MP, Forleo-Neto E, Musser BJ, et al.: Subcutaneous REGEN-COV Antibody Combination to Prevent Covid-19. *N Engl J Med* 2021 ; 385:1184-1195. DOI: 10.1056/NEJMoa2109682
18. Cohen MS et al. Effect of Bamlanivimab vs Placebo on Incidence of COVID-19 Among Residents and Staff of Skilled Nursing and Assisted Living Facilities: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2021;326(1):46–55. doi:10.1001/jama.2021.8828
19. Wang et al, Antibody resistance of SARS-CoV-2 variants B.1.351 and B.1.1.7, doi



- <https://www.nature.com/articles/s41586-021-03398-2>; 08.03.2021 (letzter Zugriff: 06.12.2021);
20. Planas 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> (letzter Zugriff: 06.12.2021);
  21. Widera et al. Limited neutralization of authentic SARS-CoV-2 variants carrying E484K in vitro. *J Infect Dis.* 2021 Jul 5;jiab355. doi: 10.1093/infdis/jiab355
  22. Beschluss der STIKO zur 12. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung *Epidemiologisches Bulletin* 43/2021 (rki.de) ( Zuletzt aufgerufen am 06.12.2021)
  23. Ronapreve- summary of product characteristics. Stand 12.11.2021. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ronapreve-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ronapreve-epar-product-information_en.pdf) (letzter Zugriff: 06.12.2021)
  24. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. *N Engl J Med.* 2020 Nov 5;383(19):1813-1826. doi: 10.1056/NEJMoa2007764. Epub 2020 Oct 8. PMID: 32445440; PMCID: PMC7262788.
  25. 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
  26. 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
  27. Goldman DL, Aldrich ML, Hagmann SHF, et al. Compassionate use of remdesivir in children with severe COVID-19. *Pediatrics.* 2021;147:e2020047803.
  28. Rau C, Apostolidou S, Singer D, Avataneo V, Kobbe R. Remdesivir, Sinus Bradycardia and Therapeutic Drug Monitoring in Children With Severe COVID-19. *Pediatr Infect Dis J.* 2021 Aug 24. doi: 10.1097/INF.0000000000003309. Epub ahead of print. PMID: 34591799.
  29. Mulangu S, Dodd LE, Davey RT, et al. A Randomized, Controlled Trial of Ebola Virus Disease Therapeutics. *N Engl J Med.* 2019;381(24):2293-303
  30. Dashraath P, Wong JLJ, Lim MXK, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;222(6):521-31.
  31. Dornemann J, Burzio C, Ronsse A, et al. First Newborn Baby to Receive Experimental Therapies Survives Ebola Virus Disease. *J Infect Dis.* 2017;215(2):171-4
  32. Cavalcante MB, Cavalcante C, Braga ACS, et al. COVID-19 Treatment: Drug Safety Prior to Conception and During Pregnancy and Breastfeeding. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2021;81(1):46-60
  33. Touafchia A, Bagheri H, Carrié D, et al. Serious bradycardia and remdesivir for coronavirus 2019 (COVID-19): a new safety concerns *Clin Microbiol Infect.* 2021;26:S1198-743X(21)00094-X
  34. 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
  35. Wagner C, Griesel M, Mikolajewska A, et al. Systemic corticosteroids for the treatment of COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021 Aug 16;8(8):CD014963. doi: 10.1002/14651858.CD014963. PMID: 34396514; PMCID: PMC8406706.
  36. 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)
  37. 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.
  38. Ely EW, Ramanan AV, Kartman CE, et al. Baricitinib plus Standard of Care for Hospitalised Adults with COVID-19 on Invasive Mechanical Ventilation or Extracorporeal Membrane Oxygenation: Results of a Randomised, Placebo-Controlled Trial *medRxiv* 2021.10.11.21263897; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.10.11.21263897>
  39. Guimaraes PO, Quirk D, Furtado RH, et al.: Tofacitinib in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med:* 2021; 385:406-415
  40. Cao Y, Wei J, Zou L, et al. Ruxolitinib in treatment of severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A multicenter, single-blind, randomized controlled trial. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2020;146(1):137-46.e3. [DOI: 10.1016/j.jaci.2020.05.019]

41. 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> (letzter Zugriff: 06.12.2021)
42. Salama C, Han J, Yau L et al. Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med*: 2021;384:20-30,
43. 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.
44. 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
45. 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
46. Yu LM, Bafadhel M, Dorward J, et al. Inhaled budesonide for COVID-19 in people at high risk of complications in the community in the UK (PRINCIPLE): a randomised, controlled, open-label, adaptive platform trial. *Lancet*. 2021 Sep 4;398(10303):843-855. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01744-X. Epub 2021 Aug 10. Erratum in: *Lancet*. 2021 Aug 18;: PMID: 34388395; PMCID: PMC8354567.
47. Ramakrishnan S, Nicolau DV Jr, Langford B, et al.: Inhaled budesonide in the treatment of early COVID-19 (STOIC): a phase 2, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2021 Apr 9:S2213-2600(21)00160-0. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00160-0. Epub ahead of print. PMID: 33844996
48. Clemency BM, Varughese R, Gonzalez-Rojas Y, et al. Efficacy of Inhaled Ciclesonide for Outpatient Treatment of Adolescents and Adults With Symptomatic COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA internal medicine* 2021
49. Devereux 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.
50. 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> (letzter Zugriff: 06.12.2021)
51. Lopes MI, Bonjorno LP, Giannini MC, et al. Beneficial effects of colchicine for moderate to severe COVID-19: a randomised, double-blinded, placebo-controlled clinical trial. *RMD Open*. 2021 Feb;7(1):e001455. doi: 10.1136/rmdopen-2020-001455. PMID: 33542047; PMCID: PMC7868202.
52. 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)
53. Lenze EJ, Mattar C, Zorumski CF, et al. Fluvoxamine vs Placebo and Clinical Deterioration in Outpatients With Symptomatic COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020;324(22):2292–2300. doi:10.1001/jama.2020.22760
54. Reis G, Dos Santos Moreira-Silva EA, Silva DCM, et al. Effect of early treatment with fluvoxamine on risk of emergency care and hospitalisation among patients with COVID-19: the TOGETHER randomised, platform clinical trial. *Lancet Glob Health*. 2021 Oct 27:S2214-109X(21)00448-4. doi: 10.1016/S2214-109X(21)00448-4. Epub ahead of print. PMID: 34717820; PMCID: PMC8550952
55. 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
56. Temple C, Hoang R, Hendrickson RG. Toxic Effects from Ivermectin Use Associated with Prevention and Treatment of Covid-19. *N Engl J Med*. 2021 Oct 20. doi: 10.1056/NEJMc2114907. Epub ahead of print. PMID: 34670041.
57. 5 Oregonians hospitalized after attempting to treat COVID-19 with roundworm killing drug - OPB [last accessed 06. December 2021]
58. Libster R, Pérez Marc G, Wappner D, et al; Fundación INFANT–COVID-19 Group. Early High-Titer Plasma Therapy to Prevent Severe Covid-19 in Older Adults. *N Engl J Med*. 2021 Feb 18;384(7):610-618. doi: 10.1056/NEJMoa2033700. Epub 2021 Jan 6. PMID: 33406353; PMCID: PMC7793608.
59. Joyner MJ, Carter RE, Senefeld JW, et al. Convalescent Plasma Antibody Levels and the Risk of Death from Covid-19. *N Engl J Med*. 2021 Mar 18;384(11):1015-1027. doi: 10.1056/NEJMoa2031893. Epub 2021 Jan 13. PMID: 33523609; PMCID: PMC7821984.
60. 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
61. Russel et al. Co-infections, secondary infections, and antimicrobial use in patients hospitalised with COVID-19 during the first pandemic wave from the ISARIC WHO CCP-UK study: a multicentre, prospective cohort study. *Lancet Microbe.* 2021 Jun 2. doi: 10.1016/S2666-5247(21)00090-2. Epub ahead of print. PMID: 34100002; PMCID: PMC8172149
  62. Yang Z, Liu Y. Vertical Transmission of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2: A Systematic Review. *Am J Perinatol.* 2020 Aug;37(10):1055-1060. doi: 10.1055/s-0040-1712161. Epub 2020 May 13. PMID: 32403141; PMCID: PMC7416189.
  63. Hoang A, Chorath K, Moreira A, et al. COVID-19 in 7780 pediatric patients: A systematic review. *EClinicalMedicine.* 2020 Jun 26;24:100433. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100433. PMID: 32766542; PMCID: PMC7318942.
  64. Kaushik A, Gupta S, Sood M, et al. A Systematic Review of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS-CoV-2 Infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2020 Nov;39(11):e340-e346. doi: 10.1097/INF.0000000000002888. PMID: 32925547.
  65. Dufort EM, Koumans EH, Chow EJ, et al; New York State and Centers for Disease Control and Prevention Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Investigation Team. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in New York State. *N Engl J Med.* 2020 Jul 23;383(4):347-358. doi: 10.1056/NEJMoa2021756. Epub 2020 Jun 29. PMID: 32598830; PMCID: PMC7346766.
  66. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, et al; Overcoming COVID-19 Investigators; CDC COVID-19 Response Team. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *N Engl J Med.* 2020 Jul 23;383(4):334-346. doi: 10.1056/NEJMoa2021680. Epub 2020 Jun 29. PMID: 32598831; PMCID: PMC7346765.
  67. Ahmed M, Advani S, Moreira A, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review. *EClinicalMedicine.* 2020 Sep;26:100527. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100527. Epub 2020 Sep 4. PMID: 32923992; PMCID: PMC7473262.

### **Hinweis**

*Der STAKOB veröffentlicht als unabhängiges Gremium eigenverantwortlich Stellungnahmen zu klinischen Fragestellungen bei Erkrankungen durch hochpathogene und lebensbedrohliche Erreger. Die Stellungnahmen beruhen auf dem aktuellen wissenschaftlichen Kenntnisstand, Informationen renommierter Gesundheitsinstitutionen und den Erfahrungswerten des STAKOB. Ihre Anwendbarkeit ist individuell zu prüfen.*