

Thema **Neue Therapiealgorithmen**

COVID-19 von leicht bis schwer richtig behandeln

Die Fachgruppe COVRIIN (Infektiologie, Intensivmedizin und Notfallmedizin) am Robert Koch-Institut (RKI) gibt aufgrund von aktueller Evidenz und klinischer Erfahrung der Fachgruppenmitglieder Handlungsempfehlungen zu medikamentöser und nichtmedikamentöser Therapie von COVID-19.

Diese COVRIIN-Handlungsempfehlungen sollen behandelnden Ärzten eine praktische Hilfestellung für alltägliche Entscheidungen in der Klinik sein. Sie sind als lebendes Dokument zu verstehen und unter www.rki.de/covid-19-covriin detailliert beschrieben. Sie werden hier unter dem Aspekt der Zuordnung der Substanzen zur Erkrankungsphase und ihrer Schwere erläutert (*Grafik*).

Frühe Erkrankungsphase

Für nicht oder nur unvollständig immunisierte Personen, die nach der aktuellen RKI-Definition engen Kontakt mit einem infektiösen Indexfall haben oder hatten, reduziert eine frühzeitige SARS-CoV-2-Postexposition prophylaxe (PEP) mit neutralisierenden monoklonalen Antikörpern (mAb) die Wahrscheinlichkeit einer symptomatischen Erkrankung (1–3).

Schwer immunsupprimierten Patienten mit absehbar unzureichender Impfantwort kann nach Auffassung der Fachgruppe auch nach abgeschlossener Immunisierung eine SARS-CoV-2-PEP im Rahmen eines individuellen Heilversuches angeboten werden. Diese haben neben einer erhöhten Wahrscheinlichkeit einer verminderten Impfeffektivität ein erhöhtes Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf (4).

Grundsätzlich kommen mAb zur passiven Immunisierung in der Frühphase der Erkrankung für seronegative Patienten mit laborbestätigter SARS-CoV-2-Infektion und Risikofaktoren für einen schweren COVID-19-Verlauf ebenfalls infrage. Da sich mAb in Deutschland aktuell im Zulassungsverfahren

finden, werden sie noch als individueller Heilversuch angewendet, für den eine Aufklärung erfolgen muss. Die Verträglichkeit der Präparate ist sehr gut (3). Eine Liste der Apotheken, die mAb vorhalten, ist auf www.rki.de/covid-19-arzneimittelbevorratung aufgeführt.

Bei asymptomatischen Patienten oder jenen mit milden bis moderaten Symptomen und nennenswerten Risikofaktoren, die nichtimmunisiert oder unvollständig immunisiert sind, können mAb ohne Abwarten des Serologiebefundes verabreicht werden (3, 5). Der Einsatz von mAb sollte jedoch unbedingt frühzeitig innerhalb der ersten 3 bis maximal 7 Tage nach Symptombeginn oder innerhalb der ersten 3 Tage nach PCR-Nachweis bei asymptomatischen Patienten erfolgen (3, 5). Auch für vollständig Geimpfte, die schwer immunsupprimiert sind oder bei denen begründeter Verdacht für einen unzureichenden Impfschutz besteht, ist ebenfalls der Einsatz von mAb in der frühen Krankheitsphase gerechtfertigt.

Für die Wirksamkeit anderer Substanzen wie inhalative Kortikosteroide oder Fluvoxamin gibt es in dieser frühen Infektions- oder Erkrankungsphase bisher keine ausreichende Evidenz. Andere – zum Beispiel Azithromycin, Ivermectin oder Vitamin D3 – haben eine evidenzbasierte Negativempfehlung erhalten (6, 7). Zeitnah werden Daten einer Phase-3-Studie zu dem oral verabreichten Ribonukleosid-Analogen Molnupiravir bei ambulanten COVID-19-Patienten erwartet. Laut

den Zwischenauswertungen und einer Pressemeldung versprechen die Ergebnisse eine sehr gute Wirksamkeit, weshalb die Studie vorzeitig beendet wurde (8, 9).

Optionen für Schwererkrankte

Auch bei hospitalisierten COVID-19-Patienten, die maximal eine Low-Flow-O₂-Supplementation benötigen, können mAb bei Seronegativität (Anti-Spike-IgG) innerhalb der ersten 7 Symptomtage eingesetzt werden (10). Sind SARS-CoV-2-Anti-Spike-Antikörper nicht tagesaktuell bestimmbar, empfiehlt die Fachgruppe unabhängig vom Impfstatus eine großzügige Indikationsstellung innerhalb dieses Zeitfensters. Nach Ablauf der ersten 7 Tage nach Symptombeginn oder wenn der Symptombeginn unklar ist, sind mAb nur bei nachgewiesener Seronegativität gerechtfertigt (10).

Werden Patienten bereits intensivmedizinisch versorgt, haben sie keinen Vorteil von einer mAb-Gabe zu erwarten, da im fortgeschrittenen Krankheitsstadium im Allgemeinen die Serokonversion erfolgt ist (10, 11). Eine Einzelfallentscheidung für den Einsatz von mAb in der späten Erkrankungsphase sollte nur für seronegative Patienten erwogen werden. Hier stehen Zentren mit Expertise etwa über das STAKOB-Beraternetzwerk (www.rki/stakob-ibn) für Falldiskussionen zur Verfügung.

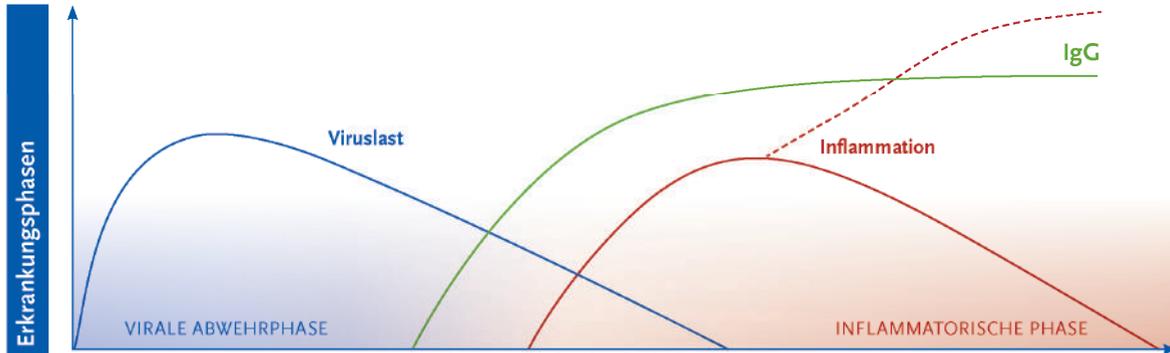
Schwere hypoxämische COVID-19-Verläufe sind durch eine komplexe Immunreaktion gekennzeichnet, die noch während oder zum Ende der viralen Phase einsetzt und durch eine Sekretion von Zytokinen

Stand: 15.10.2021

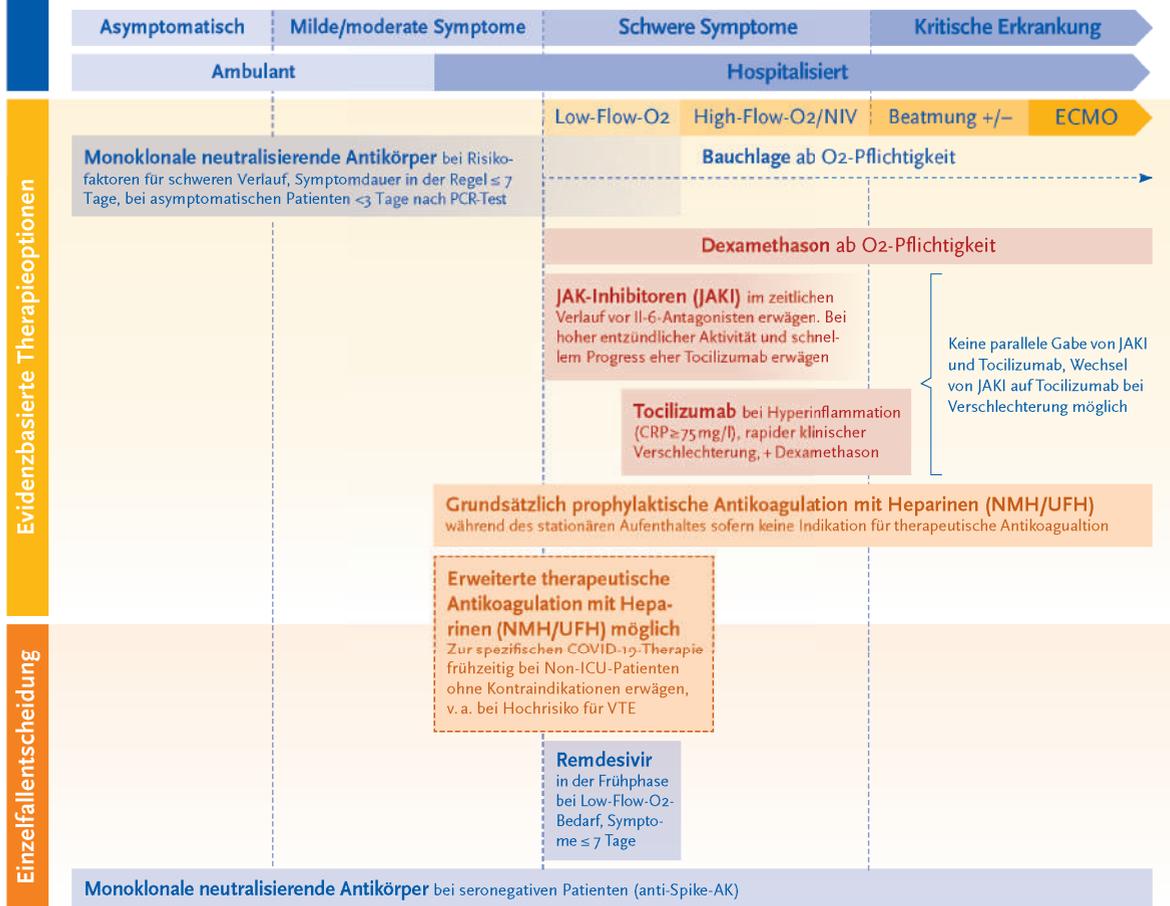
FACHGRUPPE COVRIIN

COVID-19: Medikamentöse und nicht-medikamentöse Therapieempfehlungen nach Erkrankungsphase

Orientierungshilfe für Ärztinnen und Ärzte



Zeit nach Infektion: Dauer und Übergänge in weitere Schweregrade verlaufen individuell.



Weitere Informationen

Diese Übersicht ordnet die aktuell etablierte Therapie von COVID-19 im Kontext der Erkrankungsphase und stellt weitere Therapieoptionen für Einzelfälleentscheidungen vor. Dabei wurden nur Substanzen bzw. Maßnahmen ausgewählt, für die eine positive Empfehlung anhand der vorliegenden Evidenz ausgesprochen werden kann. Die Studiendatenlage sowie Details zur Empfehlung für einzelne Substanzen sind in einem Praxisbericht der Fachgruppe COVRIIN aufgeführt: kfi.de/covriin-therapieuebersicht.



Impressum: Robert Koch-Institut, ZB57@kfi.de; Text: COVRIIN@kfi.de; Grafik: Geebel-Greener.de; DOI:10.23666/9141

aus infizierten Alveolar- und Endothelzellen getriggert wird (12). Dexamethason ist seit Veröffentlichung der RECOVERY-Studie im Juni 2020 zur Standardtherapie für alle Patienten ab O₂-pflichtiger Hypoxämie aufgrund einer COVID-19-Pneumonie geworden (6, 13, 14).

Mehrere Studiengruppen untersuchten im letzten Jahr, ob andere Immunmodulatoren einen zusätzlichen Nutzen für schwerer Erkrankte haben könnten. Für die 2 JAK-Inhibitoren Baricitinib und Tofacitinib wurde in 2 randomisierten, placebokontrollierten Studien gezeigt, dass die Gabe die 28- und 60-Tage-Mortalität bei Low-Flow-O₂-Therapie signifikant senkt (15, 16). Für Baricitinib wurde zudem auch bei Patienten mit High-Flow-O₂-Therapie ein Überlebensvorteil gezeigt (15). JAK-Inhibitoren wurden in diesen Studien bei O₂-Pflichtigkeit bis zur Beendigung der Sauerstoffsufflation, jedoch nicht länger als 14 Tage in Kombination mit Dexamethason verabreicht (15, 16).

IL-6 RA und JAK-Inhibitoren

Als weiterer Immunmodulator kann der Interleukin-6-Rezeptor-Antagonist Tocilizumab bei schwer erkrankten Patienten unter bestimmten Voraussetzungen sinnvoll eingesetzt werden. In den großen prospektiven Open-Label- adaptiven Plattformstudien RECOVERY und REMAP-CAP konnte eine frühere Beendigung der Atemunterstützung und Mortalitätsreduktion vor allem bei Low- und High-Flow-O₂-Therapie gezeigt werden (17, 18). Tocilizumab wurde hier innerhalb von 1–2 Tagen nach stationärer Aufnahme appliziert.

Die Fachgruppe empfiehlt eine einmalige Infusion innerhalb von 72 Stunden nach Beginn der O₂-Pflichtigkeit für Patienten mit High-Flow-O₂-Bedarf oder rascher Zunahme des Low-Flow-O₂-Bedarfs unter Dexamethasontherapie. Verschlechtern sich Patienten unter Dexamethason und JAK-Inhibitor weiter pulmonal, ist eine Umstellung auf Tocilizumab nach Absetzen des JAK-Inhibitors prinzipiell möglich, bedarf aber ei-

ner individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung. Die Gabe von Tocilizumab setzt einen CRP-Wert ≥ 75 mg/l und SpO₂ < 92 % unter Raumluft sowie einen Nachweis bipulmonaler Milchglasinfiltrate und/oder eines schnellen klinischen Progress voraus (17).

Alle bisherigen Studien mit JAK-Inhibitoren und Tocilizumab schlossen Patienten mit vorbestehender Immunsuppression oder aktiver Tumorerkrankung aus. Für sie sollte daher die Gabe der Substanzen nur im Rahmen von Einzelfallentscheidungen und möglichst nach Beratung durch ein erfahrenes Zentrum erfolgen. Von einer gleichzeitigen Verabreichung von JAK-Inhibitoren und Tocilizumab wird aufgrund fehlender Daten dringend abgeraten. Ebenso wird bei gleichzeitig vorliegender schwerer bakterieller oder fungaler Super-/Koinfektion von einer Eskalation der immunmodulatorischen Therapie über Dexamethason hinaus abgeraten. Sowohl JAK-Inhibitoren als auch Tocilizumab können für COVID-19 nur Off-Label eingesetzt werden.

Seit Kurzem gibt es evidenzbasierte Daten im Hinblick auf eine therapeutische Antikoagulation bei COVID-19 (19, 20). Für hospitalisierte COVID-19-Patienten wird eine prophylaktische Antikoagulation mit Heparinen für den gesamten stationären Aufenthalt empfohlen (6). Orale Antikoagulanzen (NOAK/DOAK) kommen in diesem Kontext als Alternative explizit nicht in Betracht.

Zwei große, aussagekräftige Studien haben die therapeutische Antikoagulation bei COVID-19-Patienten, die normalstationär in der Frühphase oder auf Intensiv behandelt wurden, untersucht. Intensivpflichtige Patienten hatten durch eine therapeutische Antikoagulation keinen Vorteil im klinischen Verlauf, aber vermehrte Blutungskomplikationen (19). Jene, die in der Frühphase auf der Normalstation therapeutisch antikoaguliert wurden, hatten zwar einen Überlebensvorteil (20). Allerdings war auch die Blutungsrate leicht erhöht, sodass die Entscheidung zur thera-

peutischen Antikoagulation bei COVID-19 nach gründlicher Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen sollte (20). D-Dimere > 2 mg/L können hier eine wichtige Hilfestellung geben.

Die Rolle von Remdesivir

Remdesivir ist aktuell das einzige antivirale Medikament, das in der Europäischen Union zur COVID-19-Behandlung bedingt zugelassen ist (21). Die Anwendungsempfehlung nach Einzelfallentscheidung ist beschränkt auf die Low-Flow-O₂-Pflichtigkeit. Diese Subgruppe profitierte in der ACTT-1 Studie von der frühzeitigen Behandlung mit Remdesivir (22). Eine Reduktion der Sterblichkeit wurde allerdings in anderen Studien nicht bestätigt (23–25). Die Empfehlungen der Fachgruppe für den Einsatz von Dexamethason, mAB und JAK-Inhibitoren gelten unabhängig von einer eventuellen Remdesivir-Therapie.

Neben der medikamentösen Therapie empfiehlt die Fachgruppe für alle COVID-19-Patienten eine Bauchlagerung (prone position), sobald diese Zeichen einer respiratorischen Insuffizienz zeigen und mindestens eine Low-Flow-O₂-Supplementation notwendig ist. Bauchlagerung kann evidenzbasiert die Intubationsrate bei pulmonal insuffizienten Patienten mit COVID-19-Pneumonie senken (26).

Agata Mikolajewska, Zentrum für Biologische Gefahren und Spezielle Pathogene am RKI, Charité – Universitätsmedizin Berlin,

Susanne Weber, Miriam Songa Stegemann, Charité – Universitätsmedizin Berlin,

Margarethe Konik, Westdeutsches Zentrum für Infektiologie, Universitätsklinikum Essen,

Björn Jensen, Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie, Universitätsklinikum Düsseldorf,

Prof. Dr. med. Christian Karagiannidis, ARDS und ECMO Zentrum Köln-Merheim, Universität Witten/Herdecke

Die Autoren erklären, dass keine Interessenkonflikte vorliegen.

Der Artikel unterliegt keinem Peer-Review-Verfahren

Literatur im Internet:
www.aerzteblatt.de/lit4421
 oder über QR-Code.



Zusatzmaterial Heft 44/2021, zu:

Neue Therapiealgorithmen

COVID-19 von leicht bis schwer richtig behandeln

Die Fachgruppe COVRIIN (Infektiologie, Intensivmedizin und Notfallmedizin) am Robert Koch-Institut (RKI) gibt aufgrund von aktueller Evidenz und klinischer Erfahrung der Fachgruppenmitglieder Handlungsempfehlungen zu medikamentöser und nichtmedikamentöser Therapie von COVID-19.

Literatur:

1. Robert Koch-Institut: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Kontaktperson/Management.html: Stand 15. September 2021 (last accessed on 25 September 2021).
2. 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: 1184–95. DOI: 10.1056/NEJMoa2109682.
3. 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.
4. Robert Koch-Institut: Epidemiologisches Bulletin 39/2021: STIKO-Empfehlung zur COVID-19-Impfung: Personen mit Immundefizienz | Koadministration mit Totimpfstoffen. 30. September 2021. https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2021/Ausgaben/39_21.pdf?__blob=publicationFile (last accessed on 2 October 2021).
5. Dougan M, Nirula A, Azizad M, et al.: Bamlanivimab plus Etesevimab in Mild or Moderate COVID-19. *N Engl J Med*, online vorab veröffentlicht: 14 Juli 2021. DOI: 10.1056/NEJMoa2102685.
6. AWMF: S3-Leitlinie-Empfehlungen zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19. Stand 5. Oktober 2021. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/113-001LGI_S3_Empfehlungen-zur-stationaeren-Therapie-von-Patienten-mit-COVID-19_2021-10_1.pdf (last accessed on 18 October 2021).
7. Evidenzbericht für die S3-Leitlinie: Empfehlungen zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19. Stand 5. Oktober 2021. 113-001LGe_S3_Empfehlungen-zur-stationaeren-Therapie-von-Patienten-mit-COVID-19_2021-10.pdf (awmf.org) (last accessed on 18 October 2021).
8. Pressemitteilung Merck and Ridgeback's Investigational Oral Antiviral Molnupiravir Reduced the Risk of Hospitalization or Death by Approximately 50 Percent Compared to Placebo for Patients with Mild or Moderate COVID-19 in Positive Interim Analysis of Phase 3 Study – Merck.com (last accessed on 18 October 2021).
9. Fischer W, Eron J, Holman W, et al.: Molnupiravir, an Oral Antiviral Treatment for COVID-19. *medRxiv*. 2021. Epub 2021/06/24. DOI: 10.1101/2021.06.17.21258639 (last accessed on 18 October 2021).
10. RECOVERY Collaborative Group, Horby PW, Mafam M, et al.: Casirivimab and imdevimab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *medRxiv* (preprint): <https://doi.org/10.1101/2021.06.15.21258542> (last accessed on 25 September 2021).
11. Longchamp A, Longchamp J, Croxatto A, et al.: Serum antibody response in critically ill patients with COVID-19. *Intensive Care Med* 2020; 46 (10): 1921–3. DOI:10.1007/s00134-020-06171-7.
12. Osuchowski MF, Winkler MS, Skirecki T, et al.: COVID-19: Pathophysiology of Acute Disease 1: The COVID-19 puzzle: deciphering pathophysiology and phenotypes of a new disease entity. *Lancet Respir Med* 2021; 9: 622–42. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00218-6.
13. 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.
14. World Health Organization: Therapeutics and COVID19: living guideline: Stand 24. September 2021. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2021.3> (last accessed on 2 October 2021).
15. Marconi VC, Ramanan AV, de Bono S, et al.: 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*. Online veröffentlicht am 1 September 2021. DOI:[https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00331-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00331-3).
16. Guimaraes PO, Quirk D, Furtado RH, et al.: Tofacitinib in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med*; 2021; 385: 406–15. DOI: 10.1056/NEJMoa2101643.
17. RECOVERY Collaborative Group: Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet* 2021; 397: 1637–45. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00676-0.
18. The REMAP-CAP Investigators: Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021; 384: 1491–502. DOI:10.1056/NEJMoa210433.
19. The REMAP-CAP, ACTIV-4a, and ATTACC Investigators: Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021; 385: 777–89. DOI: 10.1056/NEJMoa2103417.
20. The REMAP-CAP, ACTIV-4a, and ATTACC Investigators: Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Noncritically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med*; 2021; 385: 790–802. DOI: 10.1056/NEJMoa2105911.
21. European Medicines Agency: [EMA/676677/2020. https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/vekluryepar-medicine-overview_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/vekluryepar-medicine-overview_de.pdf) (last accessed on 18 October 2021).
22. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al.: Remdesivir for the Treatment of Covid-19 – Final Report. *N Engl J Med*; 2020; 383: 1813–26. DOI: 10.1056/NEJMoa2007764.
23. WHO Solidarity Trial Consortium, et al.: Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 – Interim WHO Solidarity Trial Results. *N Engl J Med* 2021; 384: 497–511. DOI: 10.1056/NEJMoa2023184.
24. Wang Y, Zhang D, Du G, et al.: Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*; 2020; 395: 1569–78. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31022-9.
25. Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, et al.: Effect of Remdesivir vs Standard Care on Clinical Status at 11 Days in Patients With Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*; 2020; 324 (11): 1048–57. DOI:10.1001/jama.2020.16349.
26. Ehrmann S, Li J, Ibarra-Estrada M, et al.: Awake prone positioning for COVID-19 acute hypoxaemic respiratory failure: a randomised, controlled, multinational, open-label meta-trial. *Lancet Respir Med*. Online veröffentlicht 20. August 2021. DOI:10.1016/s2213-2600.