

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

Stand: 08. Februar 2023

Für den STAKOB erarbeitet von:

Torsten Feldt, Björn Jensen, Wolfgang Guggemos, Nils Kellner, Robin Kobbe, Till Koch, Christoph Lübbert, Agata Mikolajewska, Michaela Niebank, Frieder Pfäfflin, Katja Rothfuss, Stefan Schmiedel, Michael Seilmaier, Miriam S. Stegemann, Alexander Uhrig, 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

Website: <http://www.stakob.rki.de>

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.

Vorbemerkung

Die SARS-CoV-2-Pandemie stellte unser gesamtes Gesundheitssystem vor große Herausforderungen. Beispiellos 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.

Die Zusammenfassung der jeweiligen Änderungen ist am Ende des Dokumentes aufgeführt.

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.

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, Hinweise zum Umgang mit Persönlicher Schutzausrüstung/PSA, 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, je nach zirkulierender Virusvariante auch kürzer (bei Omikron 3 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).

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

- Halsschmerzen, Heiserkeit,
- Husten, produktiv und unproduktiv
- Fieber

- Schnupfen
- Störung des Geruchs- und/oder Geschmackssinns
- Dyspnoe (bei Pneumonie)

Weitere mögliche Symptome umfassen z. B.:

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:

Die schwere der beobachteten klinischen Verläufe unterscheidet sich je nach Virusvariante (z.B. Delta vs. Omikron) und betroffener Population (z.B. Geimpfte vs. Ungeimpfte, immunkompetente vs. immunsupprimierte Personen). Die meisten Erkrankungen verlaufen mild bis moderat. Im Verlauf der Erkrankung kann aber bei den Erkrankten mit vorbestehenden Risikofaktoren (v.a. Immunsuppression oder im Kontext einer SARS-CoV-2-Infektion relevante Komorbiditäten) typischerweise ca. 7-10 Tage nach Symptombeginn eine klinische Verschlechterung mit Dyspnoe, und/oder Hypoxämie auftreten. Dabei kann eine „stille Hypoxämie“ auftreten, bei der trotz deutlich eingeschränkter Oxygenierung subjektiv keine wesentliche Dyspnoe besteht. Bei einem Teil der hospitalisierten Patienten besteht die Indikation zur intensivmedizinischen Therapie mit Notwendigkeit einer Beatmung oder weiterer Organersatzverfahren. Bei schweren Verläufen mit septischem Schock und/oder Multiorganversagen sollte bei Verdacht auf eine bakterielle Ko-Infektion leitliniengerecht Diagnostik und eine antiinfektive Therapie durchgeführt werden. Die Wahrscheinlichkeit für schwere und tödliche Krankheitsverläufe steigt mit zunehmendem Alter und bei bestehenden Vorerkrankungen. In Deutschland beträgt der gesamte Fall-Verstorbenen-Anteil (case fatality rate, CFR) derzeit unter 0,1% (www.rki.de/covid-19-steckbrief). Je nach zirkulierender Virusvariante kann der Verlauf unterschiedlich sein. Klinische Daten zeigen, dass Infektionen mit der Omikronvariante im Vergleich zur Deltavariante mit einem geringeren Hospitalisierungsrisiko einhergehen (1, 2).

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, auch Pneumonie, jedoch ohne zusätzliche O2-Supplementation etc.
Schwere Erkrankung	Schwere Pneumonie	Definiert als: SpO2 < 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

Risikofaktoren für einen schweren COVID-19-Verlauf:

Das Risiko eines schweren Verlaufs von COVID-19 steigt ab dem 50. bis 60. Lebensjahr an. Verschiedene Faktoren, insbesondere Immunsuppression (durch die Grunderkrankung oder medikamentös bedingt z.B. bei rheumatologischen Erkrankungen oder Z.n. Stammzell- oder Organtransplantation), aktive Tumorerkrankung, chronische Nierenerkrankungen einschließlich Dialysepflichtigkeit, kardiovaskuläre Erkrankungen, Diabetes mellitus, chronische Lungen- und Lebererkrankungen, Sichelzellanämie oder Thalassämie, Trisomie 21 und Adipositas mit BMI >35, erhöhen das Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf unabhängig vom Alter (3).

Prädiktoren für einen schweren Verlauf sind neben dem Alter, 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 eine eingeschränkte Nierenfunktion bis hin zur Dialysepflichtigkeit, eine Beeinträchtigung der Leberfunktion, Kardiomyopathien, neurologische Symptome und gehäufte thromboembolische Ereignisse. Einige Patienten mit schwerem COVID-19-Krankheitsverlauf entwickeln ca. 8-15 Tage nach Erkrankungsbeginn ein [Hyperinflammationssyndrom](#) mit weiteren Komplikationen und Multiorganversagen, 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 Oktober 2021 als „Post-COVID-19“ bezeichnet ([A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus, 6 October 2021 \(who.int\)](#)). **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.

Für weitere Informationen zu Long/ Post-Covid inkl. Versorgungskonzepte siehe FAQ ([RKI - Coronavirus SARS-CoV-2 - Long COVID \(Stand: 19.7.2022\)](#)) bzw. www.rki.de/long-covid und die aktuelle „S1-Leitlinie Post-COVID/Long-COVID“ der AWMF (https://register.awmf.org/assets/guidelines/020-027I_S1_Post_COVID_Long_COVID_2022-08.pdf)

Fallerkennung

Als Orientierungshilfe für Ärztinnen und Ärzte steht auf der Internetseite des RKI ein Übersichtsschema zu Testkriterien und Maßnahmen zur Verfügung unter www.rki.de/covid-19-flussschema.

Patientenversorgung

Die Testung auf eine SARS-CoV-2-Infektion soll unter besonderer Berücksichtigung der Hygienemaßnahmen erfolgen, um nosokomiale Infektionen und Ausbrüche zu vermeiden (www.rki.de/covid-19-patientenversorgung).

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) und stationären (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).

Ambulante Versorgung

Bei ambulanter Versorgung wird die Isolierung infizierter Personen von nicht infizierten Personen empfohlen. 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). Eine Evaluation dieser Patienten bzgl. einer möglichen antiviralen Frühtherapie wird empfohlen. Für eine Beratung stehen die Zentren des Infektiologie-Beratungsnetzwerks des STAKOB gemeinsam mit der DGI zur Verfügung (www.rki.de/stakob-ibn).

CAVE bei ambulanter Versorgung:

Evaluation der Patienten bzgl. einer antiviralen Frühtherapie bei Personen mit Risikofaktoren für einen schweren COVID-19-Verlauf.

Kontrolle der klinischen Symptomatik insbesondere nach 7 – 10 Tagen, 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 Versorgung durch entsprechend geschultes Personal erfolgen. Um nosokomiale Übertragungen zu vermeiden, ist nach Möglichkeit eine organisatorische und räumliche Trennung der versorgten Personen (Isolierung bei Einzelfällen/ ggf. Kohortierung bei mehreren Fällen) sowie dem zugewiesenen Personal in einem gesonderten Bereich empfohlen. Krankenhäuser sollen nach Möglichkeit 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). Neben einer bereichsweisen Kohortierung wird aus Sicht der Autoren - je nach lokalen Hygienevorgaben - auch eine dezentrale Versorgung unter strikter Berücksichtigung der geltenden Hygieneregeln als möglich erachtet.

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).

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. 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 sehr häufig verwendet. 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, als sogenannte point-of-care tests (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.

Bezüglich des Nutzens der AG-Schnelltests zwecks Beendigung einer Isolation wird auf die aktuellen Empfehlungen zur Isolation im ambulanten (www.rki.de/covid-19-absonderung) sowie im stationären Bereich bzw. bei Isolierung von Bewohnerinnen und Bewohnern in Alten- und Pflegeheimen (www.rki.de/covid-19-entisolierung-stationaer) verwiesen. 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.

Die alle vom Paul-Ehrlich-Institut (PEI) in Abstimmung mit dem Robert Koch-Institut (RKI) festgelegten Mindestkriterien für SARS-CoV-2-AG-Schnelltestssind im folgenden Dokument zu finden: [Mindestkriterien für SARS-CoV-2 Antigentests im Sinne von § 1 Abs. 1 Satz 1 TestVO: Antigenschnelltests \(pei.de\)](#).

Eine gemeinsame EU-Liste der COVID-19-Antigentests ist auf der Seite der Fachgruppe zu Corona-Diagnostetests der Europäischen Kommission aufgeführt: [Corona-Diagnostetests \(europa.eu\)](#).

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, wird aber bei der Impfung mitberücksichtigt.

Häufige Labor-Befunde:

Häufig treten eine Leukozytopenie mit Lymphozytopenie, Thrombozytopenie, sowie CRP-, Transaminasen- und LDH-Wert-Erhöhen auf. Seltener, und dann meistens gering ausgeprägt, ist eine Procalcitonin-Erhöhen zu beobachten, die ggf. hinweisgebend für eine bakterielle Infektion sein kann. Troponin-Erhöhen sind bei schweren Verläufen häufig und müssen 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. ≥ 2 mg/l.

Probenmaterial:

1. Zur Diagnostik auf SARS-CoV-2 (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 Stuhl Diagnostik
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 Fall einer COVID-19-Pneumonie zeigt sich in der Thorax-Computertomografie typische Lungenveränderungen in Form 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 einer COVID-19-Pneumonie:

- 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 SpO₂ ≥ 90% bei nicht-schwangeren Erwachsenen, ≥ 92 – 95 % bei Schwangeren, > 88% bei COPD-Patienten ([Aktuelle Leitlinien und Informationen zu COVID-19 | Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. \(awmf.org\)](#), [Living guidance for clinical management of COVID-19 \(who.int\)](#))
- 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://register.awmf.org/assets/guidelines/079-001|_S3_Sepsis-Prävention-Diagnose-Therapie-Nachsorge_2020-03_01.pdf

Ergänzende Leitlinien und Therapieempfehlungen:

- S3 Leitlinie „Empfehlungen zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19“, Stand 12.09.2022 <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/113-001LG> 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: [Aktuelle Leitlinien und Informationen zu COVID-19 | Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.](#)

awmf.org) Hinweise zum klinischen Management von Patienten mit COVID-19, WHO: [WHO 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 Februar 2022 <https://dgpi.de/klinik-diagnostik-therapie-kinder-mit-covid-feb-2022/>
- 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 \(dggg.de\)](#)
- Interaktives Online-Tool [COVID-19-Therapieempfehlungen: Interaktive Orientierungshilfe für Ärztinnen und Ärzte \(dgiin.de\)](#)
- Interaktives Online-Tool: [Nirmatrelvir/Ritonavir \(Paxlovid™\) \(dgiin.de\)](#)
- COVRIIN-Therapiehinweise (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

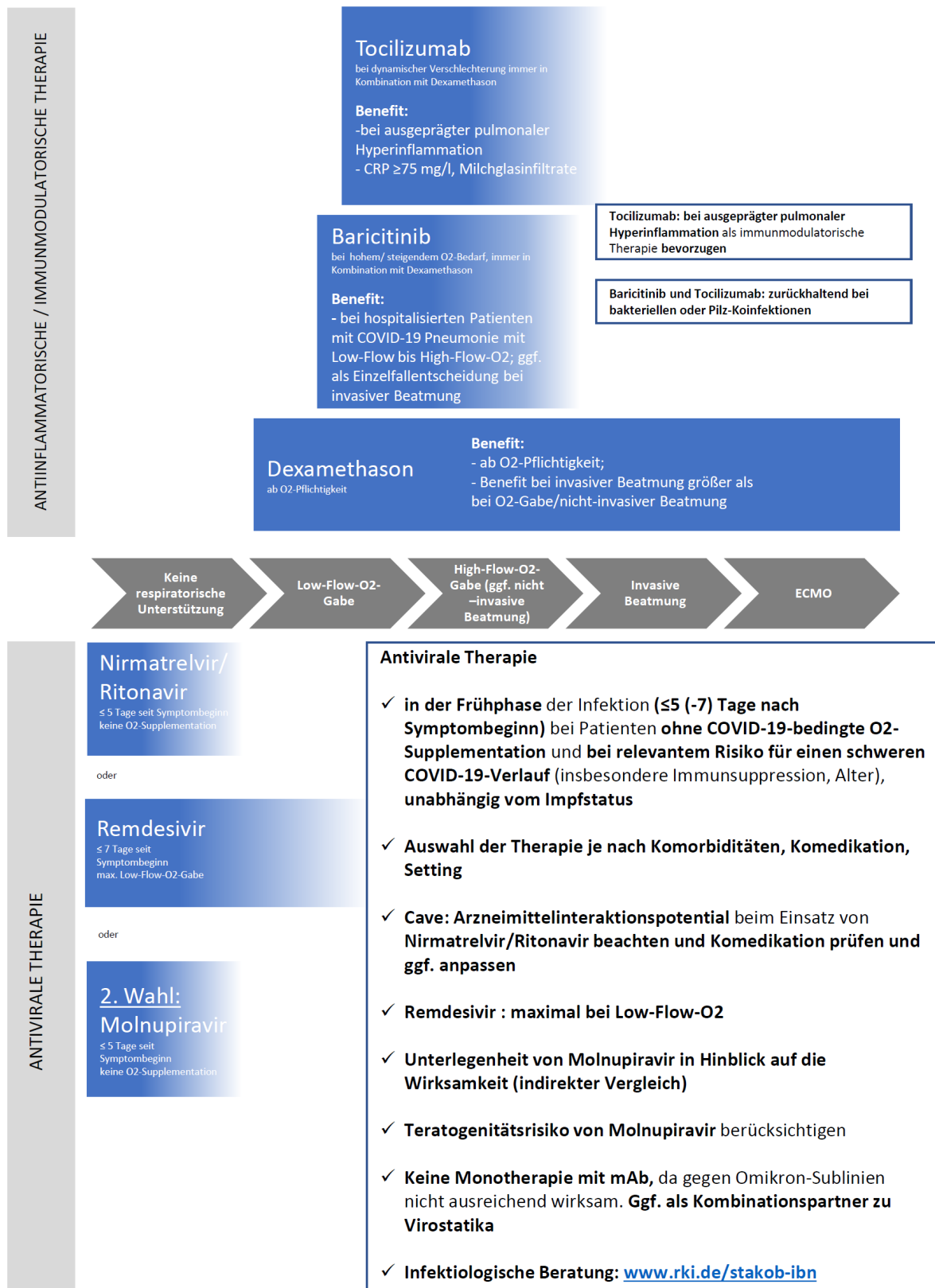
Antivirale und antiinflammatorische / immunmodulatorische Therapien im zeitlichen Kontext:

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:

Die antivirale Frühtherapie hat als übergeordnetes Ziel, das Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf bei Patientinnen und Patienten mit entsprechenden Risikofaktoren zu reduzieren. Weitere Zielwerte, wie die Verkürzung der Symptomatik oder Infektiosität sind bisher durch Daten aus klinischen Studien nicht ausreichend belegt, wenngleich „real-world-Daten“ dafür sprechen (31). 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 (4).

Als antivirale Therapeutika stehen derzeit unterschiedliche Virostatika (Polymerase- und Proteaseinhibitoren) zur Verfügung, die in den viralen Replikationszyklus eingreifen und diesen beeinträchtigen. Die klinische Effektivität dieser Substanzen wurde in klinischen Studien bewiesen, die allerdings unter anderen vorherrschende Virusvarianten (überwiegend Alpha- und Delta-Variante) durchgeführt wurden als die derzeit zirkulierende Omikron-Variante (5-7). Somit könnte sich das Ausmaß des errechneten klinischen Vorteils (z.B. die absolute bzw. relative Risikoreduktion für das Erreichen der klinischen Endpunkte wie Hospitalisierung oder Tod) sowie die sogenannte *number needed to treat* bei Infektion mit Omikron-Variante unterscheiden. Neutralisierende SARS-CoV-2-spezifische monoklonale Antikörper, die die Virusaufnahme in die Zelle verhindern, spielen derzeit keine oder lediglich eine untergeordnete Rolle- je nach Ausmaß der in-vitro-Wirksamkeitsreduktion gegen die vorherrschenden Subtypen und Sublinien der Omikron-Variante (siehe "[Möglicher Einsatz der neutralisierenden monoklonalen Antikörper in Abhängigkeit von der diagnostizierten SARS-CoV-2-Virusvariante](#)" ([rki.de](#))).

Die antivirale Frühtherapie ist in der Frühphase der Infektion, d.h. **maximal 5-7 Tage nach Symptombeginn** bzw. nach dem vermutlichen Infektionszeitpunkt zu beginnen. **Als Einzelfallentscheidung ist eine spätere Anwendung auch bei schwerer oder länger erkrankten immunsupprimierten Patientinnen und Patienten mit prolongierter Virausscheidung** zu diskutieren. **Bei komplexen Fällen ist eine individuelle infektiologische Beratung** (z.B. [www.rki.de/stakob-ibn](#)) **zu empfehlen**. Zu bedenken ist, dass eine Monotherapie möglicherweise die Entstehung von sogenannten Immune-Escape-Mutationen fördern und dies wiederum zur schlechteren Viruselimination führen könnte, wobei hierzu kaum Daten vorliegen (8, 9).

Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid™)

Hintergrund:

Für den Proteaseinhibitor Nirmatrelvir in Kombination mit dem CYP3A4 Inhibitor Ritonavir liegen Ergebnisse aus der Phase-3-Studie EPIC-HR zur frühzeitigen Therapie der SARS-CoV2-Infektion vor (5). Entsprechend der Studienergebnisse zeigte Nirmatrelvir/Ritonavir beim Einsatz ≤ 5 Tagen nach Symptombeginn bei Patienten mit Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf eine statistisch signifikante relative Risikoreduktion von Hospitalisierung oder Tod um 88% (von 6,3 auf 0,8%). Die Verträglichkeit von Nirmatrelvir/Ritonavir war in der Studie gut. Allerdings besteht durch die Kombination mit Ritonavir ein relevantes Risiko von kritischen Arzneimittelinteraktionen, vor allem mit Substraten von Cytochrom P450 (CYP) 3A4 und P-Glykoprotein. Das betrifft zahlreiche, insbesondere bei Patienten mit Risikofaktoren für einen schweren COVID-19-Verlauf häufig verwendete Medikamente wie z.B. Antiarrhythmika, Antikoagulanzen oder Statine (siehe auch Fachinformation ([Paxlovid, INN- nirmatrelvir + ritonavir \(europa.eu\)](#)) sowie ein separates Dokument der Fachgruppe COVRIIN „Hinweise zu Arzneimittelwechselwirkungen von Paxlovid™ (Nirmatrelvir/Ritonavir)“, [Hinweise zu Arzneimittelwechselwirkungen von Paxlovid® \(Nirmatrelvir/Ritonavir\) \(rki.de\)](#)).

mit dem mitbehandelnden Facharzt (z.B. bei antineoplastischer oder immunsuppressiver Therapie) oder mit einem in der Anwendung von Ritonavir erfahrenem HIV-Spezialisten wird dringend angeraten.

Unter Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid™) wird -ähnlich wie bei anderen antiviralen Arzneimitteln in seltenen Fällen ein Rebound-Phänomen beschrieben (14, 15). Meistens handelt es sich um eine milde und selbstlimitierende Symptomatik, die keine weitere medikamentöse Therapie benötigt. **Bei lange anhaltender Viruspersistenz, insbesondere bei Immunsupprimierten Personen, ist jedoch eine infektiologische Rücksprache empfehlenswert (z.B. www.rki.de/stakob-ibn), da ggf. Wiederaufnahme der Therapie oder Off-Label-Kombinationstherapie aus mehreren antiviralen Substanzen als Einzelfallentscheidung zu diskutieren ist.**

Tabelle 2: Übersicht der Dosierungsempfehlungen sowie Nebenwirkungsspektrum und Kontraindikationen von Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid™)

Patientenkategorie	Therapie mit Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid™)
Erwachsene ≥ 18 Jahre	(300 mg+100 mg) 2x/d p.o. über 5 Tage <u>Dosisreduktion:</u> bei GFR 30-59 ml/min: (150 mg + 100 mg) 2x/d p.o.
Kinder und Jugendliche <18	Bei Kindern liegen bislang keine Daten vor. Einsatz als Einzelfallentscheidung
Schwangere, Stillende ^{1, 5, 6}	<u>Schwangerschaft:</u> Es liegen keine Daten zur Anwendung von Nirmatrelvir/Ritonavir bei schwangeren Frauen vor. Frauen, die während der Schwangerschaft Ritonavir in anderen Indikationen ausgesetzt waren, zeigen keinen Anstieg der Fehlbildungsrate im Vergleich. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität von Ritonavir gezeigt, jedoch keine Hinweise auf embryo-foetale-Toxizität von Nirmatrelvir. Nirmatrelvir/Ritonavir wird in der Schwangerschaft nicht empfohlen. Frauen im gebärfähigen Alter sollen eine effektive Kontrazeption (bis zum nächsten Menstruationszyklus) anwenden inkl. mechanischer Barriere (aufgrund der möglichen Wirkungsabschwächung der hormonalen Kontrazeptiva durch Ritonavir) <u>Stillen:</u> Es ist nicht bekannt, ob Nirmatrelvir/Ritonavir in die Muttermilch übergeht. Ein Risiko für Neugeborene/Kleinkinder kann nicht ausgeschlossen werden und Nirmatrelvir/Ritonavir sollte während der Stillzeit nicht angewendet werden. Das Stillen sollte bis zu 7 Tage nach Beendigung der Therapie mit Nirmatrelvir/Ritonavir pausiert werden.
Wichtigste Nebenwirkungen und Kontraindikationen sowie notwendige Kontrollen	<ul style="list-style-type: none"> • kontraindiziert bei GFR<30 ml/min und Dialyse • kontraindiziert bei schwerer Leberinsuffizienz (Child-Pugh C) <ul style="list-style-type: none"> • Kontrolle der Leberwerte, insbesondere bei vorbestehenden Lebererkrankungen • <u>Ritonavir:</u> Dosisabhängige Hemmung („Booster“) und Metabolisierung über Cytochrom 450, v.a. Subenzymfamilie CYP3A4, in geringerem Maße CYP2D6. Dadurch viele Wechselwirkungen zu erwarten (siehe z.B. Liverpool COVID-19)

[Interactions \(covid19-druginteractions.org\)](https://www.rki.de/covid-19-druginteractions.org)), auch Wirkungsverlust von Paxlovid möglich

- kontraindiziert bei zahlreichen Medikamenten, z.B. Antiarrhythmika, zahlreiche Neuroleptika, Statine, Sedativa, Antikonvulsiva (siehe Fachinformation)

Verfügbarkeit in Deutschland:

Die Kombination aus Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid™) wurde durch das Bundesministerium für Gesundheit im Rahmen der Medizinischer Bedarf Versorgungssicherstellungsverordnung-MedBVSV zentral beschafft und ist **über den Großhandel nach ärztlicher Rezeptierung (BUND-PZN für Paxlovid™: 17 97 70 87 für personenbezogene ärztliche Verschreibungen; 18 26 89 38 für Bestellungen ohne Versichertenbezug) verfügbar**. Die öffentlichen Apotheken dürfen bis zu 20 Therapieeinheiten bevorraten, die Krankenhausapotheken und krankenhausversorgende Apotheken bis zu 50 Therapieeinheiten. Je Arztpraxis/Krankenhaus dürfen direkt bis zu fünf Packungen vorgehalten werden. Zugelassene vollstationäre Pflegeeinrichtungen dürfen bewohnerzahlabhängig bis zu fünf (bzw. bei einer Anzahl von über 150 Bewohnerinnen und Bewohnern bis zu zehn) Packungen Paxlovid™ ohne Verschreibung von der die Einrichtung in der Regel versorgenden Apotheke beziehen und bevorraten.

Die Verordnung kann basierend auf dem Ergebnis des Antigen-Schnelltests erfolgen, eine PCR-Diagnostik ist zu empfehlen, um die Indikation zu verifizieren. Eine Lieferung an den/die Patienten/die Patientin ist über den Botendienst der Apotheke vorgesehen. Erforderlich ist eine **Patientenaufklärung** (auch telefonisch möglich) sowie **Abgabe des Dokumentes „Hinweise für den Anwendenden“ in Papierform** (z.B. durch den Boten). Unerwünschte Ereignisse sind unter [BfArM - Risiken melden](#) zu melden.

Erforderliche Dokumente und genannte Informationen sind auf der Webseite www.rki.de/covid-19-arzneimittelbevorratung sowie KBV - Antivirale Arzneimitteltherapie zu finden. Die regulatorischen Prozesse sind in der Bekanntmachung der Allgemeinverfügung zum Bezug und zur Anwendung monoklonaler Antikörper und zum Bezug und zur Abgabe antiviraler, oral einzunehmender Arzneimittel gegen COVID-19 vom 11.01.2023, [BAnz AT 18.01.2023 B5.pdf \(bundesanzeiger.de\)](#), beschrieben.

Remdesivir:

Hintergrund:

Remdesivir (Veklury®) ist ein Inhibitor der RNA-abhängigen viralen RNA-Polymerase, der früh in der Pandemie auf die Wirksamkeit gegen SARS-CoV-2 geprüft wurde. Bereits im Jahr 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®) (17). Diese Zulassung in der EU beruhte 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) (18). Bei Betrachtung der Subgruppen war dieser Effekt, wie auch die 28-Tage Mortalität, für Patienten, die Low-Flow-Sauerstofftherapie sowie Remdesivir ≤ 10 Tage nach Symptombeginn erhalten haben, statistisch signifikant, jedoch nicht für Patienten ohne Sauerstoffsupplementation oder den Patienten, die bereits mechanisch beatmet wurden. Nach Bewertung der finalen Mortalitätsdaten der NIAID-ACTT1-Studie durch die EMA erfolgte eine Einschränkung der Indikation für Remdesivir auf Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren

und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit einer COVID-19-Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert (Low- oder High-Flow Sauerstofftherapie oder eine andere nicht-invasive Beatmung zu Therapiebeginn). Allerdings lässt sich die tatsächliche Subgruppe der sauerstoffpflichtigen Patienten (Low-Flow-Sauerstoff, High-Flow-Sauerstoff und nicht-invasiver Beatmung), die von einer Behandlung mit Remdesivir möglicherweise profitieren, aufgrund von methodischen Einschränkungen durch heterogene Studiendesigns nicht weiter spezifizieren (19, 20).

Die bedingte Zulassung von Remdesivir (Veklury®) wurde im Dezember 2021 nach der Veröffentlichung der Ergebnisse der PINETREE-Studie um einen Einsatz in der frühzeitigen Therapie (innerhalb von 7 Tagen seit Symptombeginn) bei Patienten mit Risikofaktoren für einen schweren Verlauf erweitert. In dieser Studie zeigte sich für diese Patienten eine Risikoreduktion für den Endpunkt Hospitalisierung oder Tod um 87% (von 5,3% auf 0,7%) (6).

Weitere Informationen zur bedingten Zulassung von Remdesivir (Veklury®) finden sich auf der Seite der European Medicines Agency (EMA):

www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/veklury

Remdesivir ist entsprechend der In-vitro-Daten gegen die Omikron-Variante wirksam (10). Mittlerweile gibt es Daten aus Beobachtungsstudien zum Einsatz von Remdesivir als antivirale Frühtherapie bei Infektionen mit der Omikron-Variante, auch in immunisierter Population (21, 22). In einer retrospektiven Studie benötigten Patientinnen und Patienten, die frühzeitig mit Remdesivir behandelt wurden, seltener Hospitalisierung oder Vorstellung in der Rettungsstelle/Notaufnahme (adjusted OR 0,41 (95% CI 0,17-0,95), p=0,04) (21). Eine andere prospektive Kohortenstudie zeigte bei Hochrisiko-Patientinnen und Patienten mit Infektion durch die Omikron-Variante eine Risikoreduktion für den Endpunkt Hospitalisierung oder Tod um 84% (adjusted HR 0,16; 95% CI 0,06-0,44, p<0,01) (22).

Anwendungsgebiet:

Die Autoren der *Hinweise zu Erkennung, Diagnostik und Therapie von Patienten mit COVID-19* sehen aktuell den Stellenwert von Remdesivir in der **Behandlung der Frühphase der SARS-CoV-2-Infektion bzw. Frühphase von COVID-19 (d.h. maximal bis zu 7 Tagen nach Symptombeginn) bei Patienten mit Risikofaktoren** für einen schweren COVID-19-Verlauf, die **noch keine Sauerstoffsupplementation** benötigen. Bei Patienten mit COVID-19-Pneumonie ist eine zusätzliche Therapie mit Remdesivir als gerechtfertigt zu sehen, wenn die Patienten maximal eine **Low-Flow-Sauerstoffsupplementation** benötigen und sich **maximal im Zeitfenster von 7 Tagen nach Symptombeginn** befinden. 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“ ([AWMF Leitlinienregister](#)) eine starke Empfehlung **gegen den Off-Label-Einsatz von Remdesivir für bereits invasiv beatmete Patientinnen und Patienten** ausgesprochen.

Remdesivir wird nicht bei Leberfunktionsstörung (GPT \geq 5x ULN oder GPT Anstieg und Zeichen einer Hepatitis oder gleichzeitigem Anstieg von Bilirubin, AP oder INR), Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der Hilfsstoffe (z.B. Betadex Sulfobutylether Natrium) sowie formell bei Niereninsuffizienz (GFR < 30ml/min) empfohlen. Allerdings gibt es mittlerweile einige Erfahrungen und Publikationen zum Einsatz bei Niereninsuffizienz, ohne dass toxische Komplikationen beobachtet wurden (23-25).

Tabelle 3: Übersicht der Dosierungsempfehlungen sowie Nebenwirkungsspektrum und Kontraindikationen von Remdesivir (Veklury®), entsprechend Fachinformation ([Veklury® 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung \(gileadcovid19.de\)](#))

Patientenkategorie	Therapie mit Remdesivir (Veklury®)
Erwachsene Patienten	<p>Tag 1: 1 x 200 mg/d i.v. Tag 2+3: 1 x 100 mg/d i.v. (bei Patienten mit COVID-19-Pneumonie und O₂-Bedarf: Verlängerung auf 5 bis max. 10 Tage)</p> <p>Beginn ≤7 Tage nach Symptombeginn</p>
Kinder und Jugendliche >40 kg KG	<p>Tag 1: 1 x 200 mg/d i.v. Tag 2+3: 1 x 100 mg/d i.v. (bei Patienten mit COVID-19-Pneumonie und O₂-Bedarf: Verlängerung auf 5 bis max. 10 Tage)</p> <p>Beginn ≤7 Tage nach Symptombeginn</p>
Kinder ≥4 Monate und ≥3 kg (<40 kg)*	<p>Tag 1: 1x 5 mg/kg/d i.v. Tag 2-5 (max. 10)*: 1x 2.5 mg/kg/d i.v.</p> <p>*Zulassung nur für Therapie bei Pneumonie mit zusätzlicher O₂-Supplementation</p> <p>*entsprechend der Zulassung für Therapie bei Pneumonie mit zusätzlicher O₂-Supplementation. Antivirale Behandlung in der Frühphase als Einzelfallentscheidung <i>off-label</i> über 3 Tage</p> <p>Beginn ≤7 Tage nach Symptombeginn</p>
Schwangere, Stillende ¹	<p>Schwangerschaft: Es liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Remdesivir bei Schwangeren vor. Remdesivir darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung mit Remdesivir aufgrund des klinischen Zustandes der Frau erforderlich ist. Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung wirksame Verhütungsmittel anwenden.</p> <p>Stillen: Es ist nicht bekannt, ob Remdesivir in die Muttermilch übergeht. Ein Risiko für Neugeborene/Kleinkinder kann nicht ausgeschlossen werden. Remdesivir sollte während der Stillzeit nicht angewendet werden. Wenn Behandlung mit Remdesivir erforderlich, sollte das Stillen pausiert werden.</p>
Wichtigste Nebenwirkungen und Kontraindikationen sowie notwendige Kontrollen	<ul style="list-style-type: none"> • Nebenwirkungen: Leberwerterhöhung, Kopfschmerzen, Übelkeit, Exanthem • Kontraindikationen: ALT ≥ 5 x ULN, GFR < 30 ml/min (keine Daten zur Akkumulation von Zusatzstoff (Betadex Sulfobutylether-Natrium) mit nephrotoxischer Wirkung), Überempfindlichkeit; • Kontrolle Transaminasen und Nierenwerte vor und während/nach der Therapie (siehe Fachinformation); EKG²

¹Remdesivir wurde bereits bei schwangeren Frauen mit Ebola- und Marburg-Virus-Infektion angewendet, zeigte hierbei in kleinen Fallzahlen keine fetale Toxizität (26-27). Bei Neugeborenen, die Remdesivir zur Behandlung von Ebola erhielten, traten keine unerwünschten Ereignisse auf (28-29). Remdesivir passiert die Plazentaschranke. Es konnten bisher keine nachteiligen Auswirkungen auf die embryofetale Entwicklung in Tierexperimenten detektiert werden (29).

² Im Kindesalter wurden kardiovaskuläre Komplikationen (Sinusbradykardien) unter Remdesivir beobachtet (30).

Verfügbarkeit 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, die Bestände sind aber weitestgehend aufgebraucht. Mittlerweile ist Remdesivir (Veklury®) regulär über den Hersteller verfügbar.

Molnupiravir (Lagevrio®)

Hintergrund:

Zur Wirksamkeit des oralen Antinukleosids Molnupiravir (Lagevrio®) liegen Daten aus der Phase 3 MOVE-out-Studie vor (7). Die Substanz zeigte beim Einsatz ≤ 5 Tagen nach Symptombeginn bei Patienten mit Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf eine um 30% statistisch signifikante relative Risikoreduktion für Hospitalisierung oder Tod (9,6% im Placebo-Arm und 6,9% im Interventionsarm). Die Verträglichkeit von Molnupiravir war in der Studie gut. Es gibt bisher keine Hinweise auf Medikamenteninteraktionen.

Aufgrund tierexperimenteller Hinweise auf Reproduktionstoxizität ist der Einsatz bei Schwangeren kontraindiziert (31). Bei Patienten im Reproduktionsalter ist auf eine adäquate Kontrazeption bis 4 Tage (Frauen) bzw. 3 Monate (Männer) nach Therapieende zu achten. Fehlende klinische Studien bei Minderjährigen, sowie potenzielle mutagene Nebenwirkungen von Molnupiravir und die daraus resultierende Kontraindikation bei Schwangeren und Stillenden sprechen auch deutlich gegen einen individuellen Heilversuch bei Kindern. Grundsätzliche Sicherheitsbedenken und nicht-kalkulierbare unerwünschte Nebenwirkungen verbieten daher die Anwendung von Molnupiravir bei Kindern und Jugendlichen zum aktuellen Zeitpunkt.

Molnupiravir (Lagevrio®) erhielt Anfang November 2021 eine eingeschränkte Zulassung in Großbritannien ([Last updated 19/10/22 - Summary of Product Characteristics for Lagevrio - GOV.UK \(www.gov.uk\)](#)). In der Europäischen Union ist Molnupiravir nicht zugelassen, das Arzneimittel erhielt jedoch eine Empfehlung der Europäischen Arzneimittel Agentur EMA zum Einsatz als individueller Heilversuch innerhalb von 5 Tagen seit Symptombeginn bei Patienten ohne zusätzliche durch COVID-19-bedingte Sauerstoffsupplementation und mit erhöhtem Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf ([EMA issues advice on use of Lagevrio \(molnupiravir\) for the treatment of COVID-19 | European Medicines Agency \(europa.eu\)](#)).

Molnupiravir ist entsprechend der In-vitro-Daten gegen die Omikron-Variante wirksam (10). Mittlerweile gibt es Daten zum Einsatz von Molnupiravir als antivirale Frühtherapie bei Infektionen (auch in immunisierter Population) mit Omikron-Variante (32, 33). Das größte Patientinnen- und Patientenkollektiv wurde in der *open-label* randomisierten kontrollierten PANORAMIC-Studie untersucht (N=25.000). Die Studie zeigte keine Differenz zwischen den Studienarmen in Bezug auf den kombinierten Endpunkt Hospitalisierung oder Tod. Patientinnen und Patienten, die mit Molnupiravir behandelt wurden, berichteten früher eine subjektive Symptombesserung (9 vs. 15 Tage). Bei der Interpretation der Daten sind jedoch mögliche Bias durch das *Open-Label*-Charakter der Studie zu berücksichtigen (32). Eine große retrospektive Beobachtungsstudie aus Israel zeigte hingegen einen Vorteil in Bezug auf die Wahrscheinlichkeit einer Hospitalisierung bei Patientinnen und Patienten über 65 Jahre (HR 0,55 (95% CI, 0,34-0,88) oder auf die Wahrscheinlichkeit eines Todes (HR 0,26 (95% CI, 0,10-0,73) (33). Ähnlich wurde in einer retrospektiven Studie aus Hong Kong eine Reduktion der Mortalität (all-cause mortality) verzeichnet (HR 0,76 (95% CI, 0,61-0,95) 34). Eine weitere Studie zeigte Vorteile bezüglich Vorbeugung einer klinischen Verschlechterung (35).

Erforderlich ist eine **Patientenaufklärung** (auch telefonisch möglich) sowie **Abgabe des Dokumentes „Hinweise für den Anwendenden“ in Papierform** sowie das durch den Großhandel bei Anlieferung zur Verfügung gestellte **Begleitschreiben der Fa. MSD** mit Kontakthinweisen (z.B. durch den Boten). Unerwünschte Ereignisse sind unter [BfArM - Risiken melden](#) zu melden. Die aktuellen regulatorischen Prozesse und genannte Informationen sind auf der Webseite www.rki.de/covid-19-arzneimittelbevorratung zu finden.

Erforderliche Dokumente und genannte Informationen sind auf der Webseite www.rki.de/covid-19-arzneimittelbevorratung sowie KBV - Antivirale Arzneimitteltherapie zu finden. Die regulatorischen Prozesse sind in der Bekanntmachung der Allgemeinverfügung zum Bezug und zur Anwendung monoklonaler Antikörper und zum Bezug und zur Abgabe antiviraler, oral einzunehmender Arzneimittel gegen COVID-19 vom 11.01.2023, [BANz AT 18.01.2023 B5.pdf \(bundesanzeiger.de\)](#), beschrieben.

SARS-CoV-2 neutralisierende monoklonale Antikörper

Hintergrund:

SARS-CoV-2 neutralisierende monoklonale Antikörper (mAB) richten sich gegen unterschiedliche Epitope des Spike-Proteins und verhindern dadurch die Bindung an den ACE2-Rezeptor und somit den Eintritt des Virus in die Zelle. Verschiedene mAB wurden in klinischen Studien untersucht und erhielten zum Teil zur Therapie in der Frühphase der Infektion oder zur Prophylaxe eine Zulassung in der Europäischen Union, wie z.B. die Kombination aus Casirivimab und Imdevimab (Ronapreve®), Sotrovimab (Xevudy®), Regdanvimab (Regkirona®) sowie die Kombination aus Tixagevimab und Cilgavimab (Evusheld®) (36-39). Den Studienergebnissen zufolge senkte der Einsatz von SARS-CoV-2 neutralisierenden monoklonalen Antikörpern bei **früher Verabreichung bei Patienten mit hohem Risiko für einen schweren Verlauf** die Rate schwerer Verläufe, gemessen an der Notwendigkeit von Vorstellungen in Notaufnahmen und Krankenhausaufnahmen sowie der Mortalitätsrate (40-44). Die Antikörper Tixagevimab und Cilgavimab (Evusheld®) verfügen über eine besonders lange Halbwertszeit und erwiesen sich in einer randomisierten Placebo-kontrollierten Studie wirksam in der Prä-Expositionsprophylaxe mit 82,8% Risikoreduktion bezüglich des Auftretens einer symptomatischen Infektion bei Patienten mit Risikofaktoren für einen schweren COVID-19-Verlauf (95% CI, 65,8-91,4), Follow-up 6 Monate) (45).

Die bisherigen Zulassungen der mAB basierten auf den Ergebnissen von klinischen Studien bei Infektionen durch den Wildtyp, Alpha oder Delta-Virusvarianten. Die monoklonalen Antikörper haben jedoch in vitro unterschiedlich neutralisierendes Potenzial gegen die SARS-CoV-2-Virusvarianten, die z.T. zahlreiche Fluchtmutationen im Spike-Protein aufweisen (46-50). **Die Substanzauswahl ist daher von der aktuellen epidemiologischen Situation abhängig** (siehe [RKI - Coronavirus SARS-CoV-2 - Wochenberichte zu COVID-19](#)), sofern keine Sequenzierung oder Mutationsanalyse vorliegen. Eine Übersicht zur In-vitro-Wirksamkeit der einzelnen mAB-Präparate bietet die Zusammenstellung der Fachgruppe COVRIIN ([Möglicher Einsatz der neutralisierenden monoklonalen Antikörper in Abhängigkeit von der diagnostizierten SARS-CoV-2-Virusvariante \(rki.de\)](#)). **Die aktuell verfügbaren mAB sind anhand der in-vitro Neutralisationsdaten gegen mehrere Sublinien der Omikron-Virusvariante als stark herabgesetzt gewertet** (siehe auch die Stellungnahme der EMA: [ETF warns that monoclonal antibodies may not be effective against emerging strains of SARS-CoV-2 | European Medicines Agency \(europa.eu\)](#)).

Die Übertragbarkeit der In-vitro-Daten in klinische Wirksamkeit ist allerdings nur eingeschränkt möglich, da auch Spike Protein-unabhängige Mechanismen wie z.B. Fc-abhängige

Effektorfunktionen eine Rolle spielen (51). Die Ergebnisse der zum Teil als Pre-Print veröffentlichten OpenSAFELY-Studie, die zwischen 16.12.2021 und 10.02.2022 (Vorherrschen von Omikron BA.1/BA.2) bzw. zwischen 11.02.2022 und 01.10.2022 (Vorherrschen von Omikron BA.2/BA.5) in England durchgeführt wurde und die Wirksamkeit von Sotrovimab gegenüber Molnupiravir bzw. Paxlovid in der Frühphase der Infektion untersucht hat, zeigten unter der Behandlung mit Sotrovimab ein geringeres Risiko für den Endpunkt Hospitalisierung oder Tod im Vergleich zu Molnupiravir (HR 0,50, 95% CI, 0,33-0,88, $p=0,014$) bzw. ein vergleichbares Risiko für diesen Endpunkt im Vergleich zu Paxlovid (HR=1.14, 95% CI: 0.62 to 2.08; $P=0.673$) (52, 53). Ob dieser Effekt Spike-Protein-unabhängigen Mechanismen zuzuschreiben ist und auf weitere Sublinien der Omikron-Virusvariante übertragbar sein könnte, bleibt derzeit unklar.

Entsprechend den aktuell vorliegenden In-vitro-Daten **scheint keiner der aktuell in Deutschland verfügbaren monoklonalen Antikörper gegen die derzeit vorherrschenden Sublinien der Omikron-Variante ausreichend wirksam zu sein, um eine Monotherapie zu rechtfertigen**. Eine Fc-vermittelte Effektivität von Sotrovimab könnte der beobachteten klinischen Wirksamkeit gegenüber BA.2/BA.5-Subtypen der Omikron-Variante zugrunde liegen (OpenSAFELY-Studie, (52, 53)). Es gibt keine klinischen Wirksamkeitsdaten gegenüber weiteren Sublinien (z.B. XBB, BQ1.1, BF.7).

Anwendungsgebiet:

Aufgrund der reduzierten oder fehlenden In-vitro-Neutralisation der derzeit vorherrschenden Sublinien der Omikron-Variante ist **von einer Monotherapie mit monoklonalen Antikörpern grundsätzlich abzuraten**. Die Virostatika (Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid™) oder Remdesivir (Veklury®) sind zu bevorzugen.

Ein Einsatz in der frühzeitigen Therapie (bis max. 5-7 Tage nach Symptombeginn bzw. nach vermutetem Infektionszeitpunkt) kann aus Sicht der Autoren der Therapiehinweise nur in individuellen Situationen gerechtfertigt werden, z.B. bei hochgradig immunsupprimierten oder gefährdeten Patienten, bei nachgewiesener oder vermuteter Infektion mit einer (noch) empfindlichen Virusvariante oder wenn die Gabe der Virostatika Paxlovid™ oder Remdesivir aufgrund von Kontraindikationen nicht in Frage kommt. Aktuelle Neutralisations- und Wirksamkeitsdaten sollen berücksichtigt werden, eine Rücksprache mit einem infektiologischen Zentrum (z.B. www.rki.de/stakob-ibn) wird angeraten. Als Kombinationspartner zu Virostatika (z.B. bei ausgeprägter humoraler Immundefizienz) sind zum Zeitpunkt der Publikation der Therapiehinweise die neutralisierenden monoklonalen Antikörper Sotrovimab (Xevudy®) oder Tixagevimab/Cilgavimab (Evusheld®) als Einzelfallentscheidung zu diskutieren. Erste positive Erfahrungen zum *Off-Label*-Gebrauch monoklonaler Antikörper bei Hochrisikokindern wurden publiziert und die klinische Anwendung zur Therapie und Präexpositionsprophylaxe sollte im Einzelfall geprüft werden (54-57).

Tabelle 5: Übersicht von Zulassungsstatus, Dosierungsempfehlungen, Nebenwirkungsspektrum und In-vitro-Wirksamkeit gegen Omikron-Sublinien (46-50)

	Sotrovimab (Xevudy®)	Tixagevimab/Cilgavimab (Evusheld®)
Zulassung	Therapie bei Patienten >12 Jahre und 40 kg ohne O2-Pflichtigkeit und mit erhöhtem Risiko, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln.	1) Präexpositionsprophylaxe von COVID-19 bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht. 2) Therapie bei Patienten >12 Jahre und 40 kg ohne O2-Pflichtigkeit und mit erhöhtem Risiko, schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln
In-vitro-Neutralisation der Omikron-Subtypen und Sublinien	bei BA.2 und BA.4, BA.5 deutlich reduziert, bei BF.7 und BQ.1.1 nicht vorhanden In-vitro-Daten und Tierexperimente zur Fc-vermittelten Wirkung (51)	bei BA.1 und BA.4, BA.5 deutlich reduziert, bei BF.7 und BQ.1.1 nicht vorhanden
Dosierung	<ul style="list-style-type: none"> • einmalig 500 mg (1000 mg) i.v. • Beginn ≤5-7 Tage nach Symptombeginn • Bei Infektion mit Virusvariante mit reduzierter Empfindlichkeit: Dosiserhöhung auf einmalig 1000mg i.v. erwägen und mit Virostatika kombinieren (Cave! <i>Off-Label-Use</i>, keine klinischen Daten zur Wirksamkeit und keine direkten Sicherheitsdaten) • Gabe i.v.: 30 min Nachbeobachtung gemäß lokaler medizinischer Praxis 	<ul style="list-style-type: none"> • einmalig 300 mg/300 mg i.m. (jeweils 2 Vials je 150 mg Tixagevimab und 2 Vials je 150 mg Cilgavimab) • Beginn ≤5-7 Tage nach Symptombeginn • Bei Infektion mit Virusvariante mit reduzierter Empfindlichkeit: mit Virostatika kombinieren (Cave! <i>Off-Label-Use</i>, keine klinischen Daten zur Wirksamkeit) • Nachbeobachtung gemäß lokaler medizinischer Praxis
Wichtigste Nebenwirkungen und Kontraindikationen sowie notwendige Kontrollen	Nebenwirkungen (37, 43): selten Hypersensitivitätsreaktion, Hypotension	Nebenwirkungen (39, 44, 45): Reaktionen an der Injektionsstelle, Überempfindlichkeit. In der PROVENT-Studie (45) mehr schwerwiegende kardiovaskuläre unerwünschte Ereignisse im Vgl. zu Placebo-Arm (0,7 % gegenüber 0,3 %), insbesondere koronare Ereignisse (z. B. Myokardinfarkt) sowie thromboembolische Ereignisse (0,8 % gegenüber 0,6 %), v.a. bei Studienteilnehmern mit kardiovaskulären Risikofaktoren. Ein kausaler Zusammenhang wurde nicht festgestellt.

Verfügbarkeit in Deutschland:

Im Rahmen einer Initiative des BMG wurden die neutralisierenden monoklonalen Antikörper Sotrovimab (Xevudy®), die Kombination Casirivimab/Imdevimab (Ronapreve®) sowie Tixagevimab/Cilgavimab (Evusheld®) beschafft. Mittlerweile sind alle 3 Antikörperpräparate auch regulär verfügbar, wobei Restbestände der zentralen Beschaffung von Sotrovimab (Xevudy®) und von der Kombination Casirivimab/Imdevimab (Ronapreve®) noch in ausgewählten Apotheken in Deutschland erfragt werden können. Eine Auflistung der

bevorratenden Apotheken sowie eine Prozessbeschreibung zum Abruf der Arzneimittel und zugrunde liegenden gesetzlichen Regelungen finden sich auf der Internetseite des RKI (www.rki.de/covid-19-arzneimittelbevorratung).

Immunmodulatorische Therapie:

Kortikosteroide

Hintergrund:

Es wird keine routinemäßige Kortikosteroidtherapie ohne eindeutige Indikation empfohlen. In einer Datenauswertung des Therapiearmes mit Dexamethason im Vergleich zu „usual care“ der RECOVERY-Studie (58) konnte unter Dexamethason-Therapie (6 mg/Tag über 10 Tage) 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 11 randomisierten kontrollierten Studien mit insgesamt 8019 Patienten (59) zeigt für die Therapie von stationären COVID-19-Patienten mit systemischen Kortikosteroiden eine geringe Verminderung der Sterblichkeit bis zum Tag 28 (0,90, 95% CI 0,84 – 0,97). Für Patienten ohne Sauerstoffsupplementation zeigt die Metaanalyse ein Signal zuungunsten der Kortikosteroide (RR 1,27, 95% CI 1,00 – 1,61).

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

Anwendungsgebiet:

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“ ([113-001LGI_S3 Empfehlungen-zur-stationaeren-Therapie-von-Patienten-mit-COVID-19_2022-09_1.pdf \(awmf.org\)](https://www.awmf.org/uploads/tx_amlb/113-001LGI_S3_Empfehlungen-zur-stationaeren-Therapie-von-Patienten-mit-COVID-19_2022-09_1.pdf)) befürworten die Autoren den Einsatz von Kortikosteroiden insbesondere bei kritisch kranken Patienten, auch 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 6: 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 O2-Bedarf)	Keine Indikation
Schwere Erkrankung Schwere Pneumonie	Atemfrequenz > 30/min, Klinische Zeichen schwerer Luftnot oder SpO2 <90-94 % bei Raumluft PLUS 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 7: Übersicht der Dosierungsempfehlungen von Kortikosteroiden

Patientenkategorie	Therapie mit Kortikosteroiden
Erwachsene ^{1,7}	Dexamethason 6 mg/ Tag per os oder intravenös für max. 10 Tage ³ Hydrocortison 50 mg intravenös alle 8 Stunden für 7 bis max.10 Tage ⁴
Kinder und Jugendliche bis zum 18. Lebensjahr ^{1,2}	Dexamethason ⁶ 0,2-0,4 mg/kg Körpergewicht (max. Tagesdosis: 6 mg) intravenös oder per os einmal täglich (für 7 bis max. 10 Tage ⁴) oder Methylprednisolon ⁶ intravenös 1-2 mg/kg Körpergewicht (max. Tagesdosis: 80 mg) intravenös für 3 Tage, dann Reduktion oder Ggf. Hydrocortison ⁵
Schwangere, Stillende ¹	Prednisolon 40 mg/Tag per os ⁸ oder Hydrocortison 80 mg BID intravenös für max. 10 Tage ³
Wichtigste Nebenwirkungen und Kontraindikationen sowie notwendige Kontrollen	Nebenwirkungen: Leukozytose, Lymphopenie, Hyperglykämie; Bei höheren Dosen bzw. über längeren Zeitraum: opportunistische Infektionen, Magen-Darm-Ulcera, gastrointestinale Blutungen, Cushing-Syndrom, sekundäre Nebennierenrindeninsuffizienz

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

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

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

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

⁵ 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

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

⁷ 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.

⁸ zwischen 23+5 und 34+0 SSW: Zusatznutzen der antenatalen Steroidprophylaxe („Lungenreife“): d1-d2 Dexamethason 6 mg oder Prednisolon 40 mg, jeweils 2x/d i.v., anschließend weiter 1x/d p.o./i.v. (keine intramuskulären Gaben wg. Blutungsrisiko unter Antikoagulation)

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 Remdesivir (Veklury®) ist es unwahrscheinlich, dass Dexamethason einen klinisch signifikanten Effekt auf Remdesivir haben könnte, 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 (JAK-I) hauptsächlich in Kombination mit Dexamethason gezeigt (siehe dort). **Die Therapie mit Kortikosteroiden soll deshalb bei zusätzlichem Einsatz von IL-6-RA oder JAK-I unbedingt fortgeführt oder initiiert werden, wenn es sich um Patienten mit mindestens Low-Flow-Sauerstoffbedarf handelt** (Vergleiche Empfehlung zu JAK-I und IL-6-RA).

Januskinase-Inhibitoren (JAK-I):

Hintergrund:

Für die Behandlung von COVID-19 sind Daten aus randomisierten kontrollierten Studien zum Einsatz von Baricitinib, Tofacitinib und Ruxolitinib verfügbar (60-61).

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 (60), in der COVID-19-Patientinnen und Patienten mit einem schweren Verlauf auf eine Behandlung mit Remdesivir plus Baricitinib 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% vs. 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 (61), in der Baricitinib plus Standardtherapie bei hospitalisierten Patienten (Low-Flow-Sauerstoffs substitution, High-Flow-Sauerstoffs substitution, 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.

Eine ergänzende kleine Folgestudie (N=101 Patienten) derselben Arbeitsgruppe berichtete für COVID-19-Patienten mit IMV (+/- ECMO) über ein Benefit der Therapie mit Baricitinib verglichen mit Placebo in Bezug auf die 28-Tage-Mortalität (39% vs. 58%; HR=0,54 [95%CI 0,31–0,96]; p=0,030, NNT=6) sowie die 60-Tage-Mortalität (45% vs. 62%; HR=0,56 [95%CI 0,33–0,97]; p=0,027) (62). 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 die Anzahl der Tage ohne mechanische Beatmung (8,1 vs. 5,5 Tage, p=0,21).

Die RECOVERY-Studie (63) zeigte einen etwas kleineren, jedoch signifikanten Vorteil in Bezug auf die 28-Tage-Mortalität für die Gesamtheit der eingeschlossenen Population (12% vs. 14%; RR 0,87; 95% CI 0,77-0,99; p=0,028). In der Subgruppenanalyse profitierten Patienten mit nicht-invasiver Beatmung sowohl in Hinblick auf diesen Endpunkt als auch auf den kombinierten Endpunkt Notwendigkeit einer neuen invasiver Beatmung oder Tod.

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, (64)), in der Tofacitinib (+ Standardbehandlung) gegen Standardbehandlung + Placebo bei Patienten mit maximal High-Flow-O₂-Supplementation verglichen wurde. 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. 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]).

Ruxolitinib (Jakavi®) wird eingesetzt in der Hämatookologie zur Behandlung der Myelofibrose oder essentiellen Thrombozytämie. In der Behandlung von COVID-19 gibt es Daten nur aus einer kleinen Placebo (Vitamin C)- kontrollierten Studie mit Patienten mit überwiegend Low-Flow-O₂-Supplementation (65). 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.

Anwendungsgebiet:

Eine Zulassung zur Anwendung in Deutschland im Kontext SARS-CoV-2 besteht bisher für keinen der genannten JAK-Inhibitoren. Laut der US-amerikanischen Behörde FDA besteht die Notfallzulassung (EUA) für Erwachsene und Kinder ab 2 Jahren zur Behandlung einer COVID-19-Pneumonie bei Patienten, die zusätzlichen Sauerstoff benötigen oder bei denen eine mechanische Beatmung oder eine extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) durchgeführt wird (<https://pi.lilly.com/eua/baricitinib-eua-factsheet-hcp.pdf>).

Die robusteren Daten liegen für Baricitinib vor, so dass diese Substanz bevorzugt eingesetzt werden sollte (60-63). Nach Meinung der Autoren der Therapiehinweise sowie entsprechend der aktuellen S3-Leitlinie zur „Stationären Therapie von COVID-19-Patienten“ ([113-001LGI S3 Empfehlungen-zur-stationaeren-Therapie-von-Patienten-mit-COVID-19 2022-09 1.pdf \(awmf.org\)](#)) ist eine *Off-Label*-Anwendung von Baricitinib bei **COVID-19-Pneumonie mit Low-Flow- bzw. High-Flow-O2-Supplementation oder nicht invasiver Beatmung zusätzlich zu Dexamethason** sinnvoll. Der Stellenwert bei Patienten mit bereits begonnener invasiver Beatmung ist nicht gesichert, wobei es hier aus den einzelnen Studien positive Signale für diese Patientengruppen gibt (62, 63). **In fortgeschrittenen Krankheitsstadien könnte ein Einsatz von Baricitinib nach einer ausführlichen Falldiskussion mit dem Infektiologie-Beratungsnetzwerk (www.rki.de/stakob-ibn) erwogen werden.** Die Indikation für den 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 Tocilizumab anstatt mit Baricitinib** erwogen werden (siehe IL-6-RA)

Bei Patienten mit **Verschlechterung unter Baricitinib** (zunehmende Inflammation, zunehmender O2-Bedarf/High-Flow/NIV) **kann sequenziell eine Therapie mit Tocilizumab** erfolgen (Cave! **KEINE** publizierten Studiendaten dazu).

Tabelle 8: Übersicht der Dosierungsempfehlungen für Baricitinib

Patientenkategorie	Therapie mit Baricitinib bei COVID-19
Erwachsene (<75 Jahre) ^{1, 2, 3, 4}	<p><u>1x 4 mg / Tag p.o. (61, 63)</u></p> <p>Therapiedauer max. 14 Tage oder bis zur Entlassung/Beendigung der O2-Therapie, infektiologische Beratung vorab dringend empfohlen⁴.</p>
Kinder <18 Jahre ¹	<p>Die Sicherheit und Wirksamkeit von Baricitinib bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor. Es besteht keine Zulassung für diese Personengruppe in der klassischen Indikation.</p> <p>Es gibt keine pädiatrischen Studien zum Einsatz von Baricitinib im Kontext von COVID-19.</p>
Schwangere, Stillende ^{1, 5, 6}	<p>Schwangerschaft: Es liegen keine adäquaten Daten zur Anwendung von Baricitinib bei schwangeren Frauen vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt. Baricitinib ist während einer Schwangerschaft kontraindiziert.</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 Baricitinib sollte während der Stillzeit nicht angewendet werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen oder die Behandlung mit Baricitinib zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.</p>
Wichtigste Nebenwirkungen und Kontraindikationen sowie notwendige Kontrollen	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Nebenwirkungen:</u> Infektneigung, Tuberkulose-Reaktivierung, HBV-Reaktivierung, Herpes-Reaktivierung (Herpes zoster, HSV), Neutropenie, Thromboembolie, Hyperlipidämie, Transaminaseerhöhung • <u>Empfohlene Kontrollen:</u> Überwachung der Patienten im Hinblick auf diese potenziellen UAW⁷; vor Einleitung der Therapie HBV-/HCV-Serologie und Quantiferon-Tests (Der Therapiebeginn sollte wegen ausstehender Ergebnisse nicht verzögert werden. Diese sind jedoch bei der Entscheidung über die Fortführung der Therapie unbedingt zu berücksichtigen); zurückhaltender Einsatz bei nachgewiesenen oder vermuteten bakteriellen Superinfektionen oder Pilzinfektionen

¹ Olumiant, INN-baricitinib (europa.eu)

² Für Patienten **≥ 75 Jahre** oder mit wiederkehrenden Infekten in der Vorgeschichte ist eine **Dosisanpassung** erforderlich (siehe Fachinformation).

³ Die Behandlung sollte unterbrochen werden, wenn die absolute Neutrophilenzahl (ANC) weniger als 1×10^9 Zellen/l und die absolute Lymphozytenzahl (ALN) weniger als $0,5 \times 10^9$ Zellen/l beträgt

⁴ Bei **GFR<60ml/min, schwerer Leberfunktionsstörung, OAT3-Inhibitoren:** Dosisanpassung auf **2 mg/ Tag p.o.** (siehe Fachinformation).

⁵ infektiologische Beratung, z. B. über das Infektiologie-Beratungsnetzwerk des STAKOB gemeinsam mit den DGI-Zentren (www.rki.de/stakob-ibn) jederzeit möglich

⁶ Frauen im gebärfähigen Alter müssen **während der Anwendung von Baricitinib und nach**

Beendigung der Behandlung mindestens eine weitere Woche eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden

⁷ In den bisherigen Studien keine Häufung der unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) bei Behandlung von COVID-19 mit JAK-I

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. Im Dezember 2021 erfolgte eine Erweiterung der Zulassung um die Behandlung von COVID-19-Pneumonie bei erwachsenen Patienten mit Sauerstoffsupplementation oder mechanischer Beatmung (66).

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 (67). Ergebnisse weiterer Studien zu Tocilizumab wurden ebenfalls veröffentlicht, in Bezug auf Mortalität konnte keine Verbesserung gezeigt werden (68, 69). Eine Veröffentlichung zu einem weiteren Interleukin-6-Rezeptor-Blocker (Sarilumab) zeigte ähnliche Ergebnisse (70).

Erst die 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 (71, 72).

Die Ergebnisse der RECOVERY-Studie (71) ergaben Hinweise auf eine reduzierte Mortalität bei hospitalisierten Patienten mit Sauerstoffbedarf und klinischer Inflammation, insbesondere in der frühen Erkrankungsphase Gabe (≤ 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.

Anwendungsgebiet:

Die Zulassung für Tocilizumab wurde im Dezember 2021 erweitert um die Behandlung von Patienten mit COVID-19-Pneumonie mit Notwendigkeit einer Sauerstoffsupplementation oder

mechanischer Beatmung zusätzlich zu Dexamethason (66). In der AWMF S3-Leitlinie zur stationären Therapie von COVID-19 wird Tocilizumab 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_2022-09_1.pdf \(awmf.org\)](#)). Aus Sicht der Autoren sind als Indikatoren für den richtigen Zeitpunkt der Therapie mit Tocilizumab das erhöhte **CRP ≥ 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.

Tabelle 8: Übersicht der Dosierungsempfehlungen von Tocilizumab

Patientenkategorie	Therapie mit Tocilizumab bei COVID-19
Erwachsene ≥ 18 Jahre ^{1, 2, 3, 4}	Dosierungsvorschlag für Erwachsene ¹ : i.v. (Einmalgabe über 60 min): > 90kg: 800 mg; ≤ 90 kg: 600 mg; ≤ 65 kg: 400 mg; ≤ 40 kg: 8 mg/kg KG einmalige Wiederholung nach 8-24 Stunden möglich: klinische Einzelfallentscheidung bei hoher entzündlicher Aktivität
Kinder <18 Jahre ^{1, 6}	Es gibt keine pädiatrischen Studien zum Einsatz von Tocilizumab im Kontext von COVID-19. Einsatz analog zu klassischer Indikation (systemische juvenile idiopathische Arthritis und polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis) nach Fachinformation kann diskutiert werden. ⁵ Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tocilizumab bei Kindern und Jugendlichen im Alter <2 Jahre ist bisher noch nicht erwiesen.
Schwangere, Stillende ^{1, 5, 6}	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 sollte nicht während der Schwangerschaft angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich. Stillen: Es ist nicht bekannt, ob Tocilizumab beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Die Entscheidung, weiter zu stillen oder abzustillen oder die Behandlung mit Tocilizumab weiterzuführen oder abzubrechen, sollte auf der Basis des Nutzens des Stillens für das Kind und des Nutzens der Therapie mit Tocilizumab für die Frau getroffen werden

<p>Wichtigste Nebenwirkungen und Kontraindikationen sowie notwendige Kontrollen</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Nebenwirkungen: Infektneigung durch Immunsuppression, Leukopenie, Neutropenie, Thrombopenie, Exanthem, Nausea, Diarrhöen, Kopfschmerzen, Vertigo, arterielle Hypertonie, Hepatotoxizität • Empfohlene Kontrollen: Überwachung der Patienten im Hinblick auf diese potenziellen UAW⁷; vor Einleitung der Therapie HBV-/HCV-Serologie und Quantiferon-Tests (Der Therapiebeginn sollte wegen ausstehender Ergebnisse nicht verzögert werden. Diese sind jedoch bei der Entscheidung über die Fortführung der Therapie unbedingt zu berücksichtigen); zurückhaltender Einsatz bei nachgewiesenen oder vermuteten bakteriellen Superinfektionen oder Pilzinfektionen; Vorsicht ist geboten bei Patienten mit Z.n. Divertikulitis und intestinalen Ulzerationen aufgrund von seltener Gefahr von Perforationen.
<p>¹ RoActemra, INN-tocilizumab (europa.eu) ² Für Patienten ≥ 65 Jahre keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Fachinformation). ³ Gemäß der Fachinformation ist der Beginn der Therapie nicht empfohlen bei Patienten mit absoluter Neutrophilenzahl < 1 x 10⁹ /L sowie mit Thrombozytenzahl < 50 x 10³ /µL¹ ⁴ 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. Kein Therapiebeginn bei Leberenzymen >10x ULN¹ ⁵ Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und während 3 Monaten danach eine wirksame Kontrazeption anwenden ⁶ infektiologische Beratung, z. B. über das Infektiologie-Beratungsnetzwerk des STAKOB gemeinsam mit den DGI-Zentren (www.rki.de/stakob-ibn) jederzeit möglich ⁷ In den bisherigen Studien keine Häufung der unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) bei Behandlung von COVID-19 mit IL-6-RA</p>	

Blockade des Interleukin-1 (IL-1)-Rezeptors

Hintergrund:

Der rekombinante humane Interleukin-1-Rezeptorantagonist **Anakinra** (Kineret®) erhielt in der Europäischen Union Ende Dezember 2021 eine Erweiterung der Zulassung um die Behandlung von Patienten mit Low- oder High-Flow-O₂-Supplementation mit erhöhtem Risiko eines weiteren schweren Verlaufs und mit erhöhtem Serumspiegel des löslichen Urokinase-Plasminogen-Aktivator-Rezeptors (suPAR) von ≥6ng/ml (73).

Die Erweiterung der Zulassung basiert auf den Ergebnissen der SAVE-MORE-Studie, die Vorteile der Therapie mit Anakinra (100 mg s.c. über 7-10 Tage, bei 86% der Patienten zusätzlich zu Dexamethason) bei Patienten mit überwiegend schwerer COVID-19 nach WHO-Kriterien (<https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2022.1>) (91,6% der Studienpopulation) zeigte, d.h. bei Patienten mit respiratorischer Insuffizienz, jedoch ohne nicht-invasive oder invasive Beatmung (74). In dem Interventionsarm erreichten signifikant weniger Patienten unter der Therapie mit Anakinra den Endpunkt invasive mechanische Ventilation oder Tod als im Kontrollarm. Andere Studien konnten keinen Vorteil von Anakinra für die Behandlung von COVID-19-Pneumonie zeigen, wobei der suPAR-Serumspiegel bei den eingeschlossenen Patienten nicht bestimmt wurde (75, 76).

Anwendungsgebiet:

Die Therapie mit Anakinra (zusätzlich zu Dexamethason) stellt eine **Therapieoption für Patienten mit Low-/High-Flow Sauerstoffsupplementation und suPAR≥6 ng/ml** dar,

sofern eine Bestimmung von suPAR möglich ist. Für eine breitere Anwendung für die Behandlung von COVID-19, insbesondere bei mechanisch beatmeten Patienten und ohne genannte Erhöhung von suPAR, fehlt derzeit eine Evidenzgrundlage. Es fehlen auch Vergleichsdaten zu Baricitinib oder Tocilizumab.

Unabhängig davon bleibt der Einsatz von Anakinra gemäß der Leitlinie für MAS-HLH bei kritisch kranken Patienten mit Hyperinflammationssyndrom (77).

Tabelle 9: Übersicht der Dosierungsempfehlungen von Anakinra

Patientenkategorie	Therapie mit Anakinra
Erwachsene ≥ 18 Jahre ^{1, 2, 3}	1x 100 mg/d s.c. über 10 Tage (bei Krea-Cl < 30 ml/min oder Dialyse: 1x 100 mg alle 2 Tage) ¹
Kinder < 18 Jahre ^{1, 3}	Es gibt keine pädiatrischen Studien zum Einsatz von Anakinra im Kontext von COVID-19. Einsatz analog zu klassischer Indikation nach Fachinformation kann diskutiert werden: 2-4 mg/kg/d s.c. in 2-3 ED (max. 100 mg/Gabe; ggf. 400 mg/d)
Schwangere, Stillende ¹	Schwangerschaft: Es liegen keine hinreichenden Daten zur Verwendung von Anakinra bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben kein erhöhtes direktes oder indirektes Risiko für Toxizität. Anakinra sollte nicht während der Schwangerschaft angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich. Stillen: Es ist nicht bekannt, ob Anakinra beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Das Stillen sollte während der Therapie mit Anakinra abgebrochen werden.
Wichtigste Nebenwirkungen und Kontraindikationen sowie notwendige Kontrollen	<u>Nebenwirkungen:</u> Neutropenie, erhöhte Leberfunktionswerte, Kopfschmerzen, Thrombopenie, Infektion durch Immunsuppression, Reaktivierung von Tbc, Herpes Zoster, Hepatitis, bei s.c. Anwendung: Ausschlag und Reaktionen an der Einstichstelle (Daten zu Nebenwirkungen bei Patienten mit COVID-19 limitiert, Sicherheitsprofil aus anderen Anwendungen bekannt) Kontraindikationen: Neutropenie (ANZ $< 1,5 \times 10^9$ /l), schwere unbehandelte Infektionen
<p>¹ Kineret, INN-anakinra (europa.eu)</p> <p>² Für Patienten ≥ 65 Jahre keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Fachinformation).</p> <p>³ Gemäß der Fachinformation ist der Beginn der Therapie ist nicht empfohlen bei Patienten mit absoluter Neutrophilenzahl $< 1,5 \times 10^9$ /L sowie bei schweren unbehandelten Infektionen ¹</p> <p>⁴ Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und während 3 Monaten danach eine wirksame Kontrazeption anwenden</p> <p>⁵ infektiologische Beratung, z. B. über das Infektiologie-Beratungsnetzwerk des STAKOB gemeinsam mit den DGI-Zentren (www.rki.de/stakob-ibn) jederzeit möglich</p>	

CAVE

Die Indikationsstellung zur Therapie mit immunmodulatorischen Substanzen sollte sehr sorgfältig erfolgen. Bei komplexen klinischen Situationen wird eine **infektiologische Beratung**, z. B. über das Infektiologie-Beratungsnetzwerk des STAKOB gemeinsam mit den DGI-Zentren (www.rki.de/stakob-ibn) angeraten.

Bei Patienten, bei denen initial eine immunmodulatorische Therapie mit Baricitinib begonnen wurde und die sich unter dieser Therapie verschlechtern, kann bei der genannten Indikation auf die Therapie mit Tocilizumab umgestellt werden (Cave! **KEINE publizierten Daten** zur sequenziellen immunmodulatorischen Therapie!). **Eine parallele Gabe von JAK-I und IL-6-RA sollte in der Regel nicht stattfinden**, ebenso wie eine Umstellung von IL-6-RA auf JAK-I.

Anakinra kann erwogen werden, **wenn Therapeutika mit besserer Evidenzlage (Tocilizumab, Baricitinib) nicht verfügbar sind** und ein Serumspiegel von **suPAR \geq 6 ng/ml** vorliegt.

Antikoagulation:

Hintergrund:

Zur Prävention wie auch Therapie von thromboembolischen Ereignissen ist die Datenlage zum Management der Hyperkoagulabilität nicht einheitlich. Die Ausbildung von Makro- und Mikrothromben in der pulmonalen Endstrombahn sind ein charakteristischer Befund des COVID-19-assoziierten ARDS. Eine direkte antivirale Wirkung der Heparine in der Frühphase der Infektion wird diskutiert, wobei die klinische Relevanz bisher in Frage gestellt werden muss (78, 79).

Insgesamt befassen sich mehrere 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 (80, 81).

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%) (80). 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%) (81). 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 (78, 79) 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 (82).

Eine andere Studie (ACTION, 83) 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 Benefit der Antikoagulation möglicherweise auf einen spezifischen Heparin-Effekt zurückzuführen sein könnte.

Zur **intensivierten prophylaktischen (subtherapeutischen) Antikoagulation** liegen Daten aus der INSPIRATION-Studie vor, die eine prophylaktische gegen eine intensiviert prophylaktische Antikoagulation bei intensivpflichtigen COVID-19 Patienten verglich (84). 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.

Anwendungsgebiet:

Aus Sicht der Autoren ist eine **frühzeitige prophylaktische Antikoagulation mit Heparinen bei allen wegen COVID-19 hospitalisierten Patienten** indiziert. Falls aufgrund einer anderen Indikation eine therapeutisch Antikoagulation durchgeführt wird, ist eine Umstellung auf (niedermolekulares) 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 (85).

In Untersuchung befindliche weitere Arzneimittel:

Aktuell befinden sich mehrere hundert Substanzen in verschiedenen Stadien der Forschung.

Für alle diese Arzneimittel vertreten die Autoren dieser Therapiehinweise die einstimmige Meinung, dass COVID-19-Patienten mit diesen Substanzen nicht oder nur im Rahmen klinischer Studien behandelt werden sollten. Ein Einsatz von Rekonvaleszenten-Plasma ist nur als

Einzelfallentscheidung in ausgewählten Fällen zu diskutieren (siehe dort).

Budesonid / inhalative Kortikosteroide

In der STOIC-Studie 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 (86, 867). 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 (88). Nach Einschätzung der Autoren sind die Ergebnisse aufgrund verschiedener Limitationen der Studien 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) sowie auf die gemeinsame [Stellungnahme der FG COVRIIN, STAKOB und DGI](#).

Colchicin

Zur Anwendung von Colchicin liegen Daten aus mehreren randomisierten kontrollierten Studien zu hospitalisierten und ambulanten Patienten vor sowie ein Cochrane-Review (89-93). Basierend auf den Erkenntnissen aus den Studien hat die Anwendung von Colchicin bei Patienten, die mit mittelschwerem bis schwerem COVID-19 stationär behandelt wurden, wahrscheinlich wenig bis keinen Einfluss auf die Mortalität oder den klinischen Verlauf im Vergleich zu Placebo oder der Standardversorgung allein. Die bei weitem größte RECOVERY-Studie (11.340 Patienten, *Open-Label-Design*) zeigte keinen Unterschied der 28-Tage-Mortalität oder Notwendigkeit der Einleitung einer invasiven Beatmung (90). 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 seiner antiinflammatorischen und möglicherweise auch antiviralen Wirkung für den Einsatz im Frühstadium der SARS-CoV-2-Infektion untersucht. Die Ergebnisse aus 2 randomisierten Placebo-kontrollierten Studien wurden im Cochrane-Review analysiert (94-96). Die Mortalitätsrate bis Tag 28 war vergleichbar zwischen den Studienarmen (Odds Ratio 0,68, 95% CI 0,36-1,27). Eine der Studien zeigte Vorteile zugunsten Fluvoxamin im Hinblick auf Notwendigkeit von Vorstellungen in der Notaufnahme, die über 6 Stunden dauerten (HR 0,19, 95% CI, 0,08-0,41), jedoch ohne Unterschied in der Hospitalisierungsrate (OR 0,76, 95% CI, 0,58-1,04) (95). Aus Sicht der Autoren sind die bisher vorliegenden Daten 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“ bei gleichzeitig fehlendem Einfluss auf die Hospitalisierungsrate ungenügend für den Beweis der Vorteile dieser Substanz zu sein. **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 11 randomisierten klinischen Studien (N=3409 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 mechanischen Beatmung, O₂-Supplementation bis Tag 28 oder Virus Clearance am Tag 7 (97). Bei vermehrter Anwendung, insbesondere in den USA, wurden sogar Überdosierungen mit toxischen Effekten berichtet (98). **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 (SARS-CoV1, 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 (99). Auch eine retrospektive Analyse aus dem größten US-Register zeigte eine Korrelation zwischen klinischem Benefit und dem Titer der neutralisierenden Antikörper im RKP (100). Eine Cochrane-Metaanalyse von 9 randomisierten kontrollierten Studien bei hospitalisierten Patienten (N= 12.875) hat keinen Einfluss auf Mortalität bis zum Tag 28 gezeigt (RR 0,98, 95% CI 0,92 – 1,05) sowie einen geringen bis fehlenden Einfluss auf klinische Verbesserung, definiert als Beendigung der Beatmung (RR 1,04, 95% CI 0,57 -1,93). Es konnte keine Reduktion der Notwendigkeit einer invasiven Beatmung nachgewiesen werden (RR 0,98, 95% CI 0,89 -1,08; hoher Evidenzgrad) (101).

Ein Einsatz von **Rekonvaleszentenplasma wird bei hospitalisierten Patientinnen und Patienten generell nicht empfohlen.** Es fehlen auch klinische Daten zum Einsatz von Rekonvaleszentenplasma in der Frühphase bei Infektionen mit Omikron-Variante. Die meisten verfügbaren Plasmen stammen von Rekonvaleszenten nach einer Infektion mit der Alpha- oder Delta-Virusvariante, was die Wirksamkeit gegen die Omikron-Virusvariante noch unsicherer macht. Die Ergebnisse der In-vitro-Neutralisationstests sind divergent und von der früheren Vakzinierung und dem Subtyp der Omikron-Variante bei der vorausgehenden Infektion des Spenders abhängig (46, 48, 49).

Allerdings zeigte eine Metaanalyse der Daten zum Einsatz bei immunsupprimierten Patientinnen und Patienten einen Vorteil in Bezug auf Mortalität (RR 0.63 [95% CI, 0.50-0.79]) (102).

Diese Behandlungsoption bleibt deshalb im individuellen Heilversuch bei kritisch kranken und/oder immunsupprimierten Patientinnen und Patienten zu diskutieren, z.B. bei nicht verfügbarer bzw. nicht wirksamer alternativer antiviraler Therapieoption (siehe dort), insbesondere bei Patientinnen und Patienten mit B-Zell-depletierender Therapie und fehlender eigener spezifischer SARS-CoV-2-Antikörper-Produktion.

Antibiotikatherapie:

Bakterielle Ko-Infektionen bei COVID-19-Patienten sind selten (103). 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 Post-Expositionsprophylaxe

In der **Prä-Expositionsprophylaxe** steht **Patientinnen und Patienten mit schwerer Immundefizienz** (3) mit nachgewiesenem oder wahrscheinlichem unzureichendem Ansprechen auf die aktive Immunisierung eine zugelassene **Kombination aus den neutralisierenden monoklonalen Antikörpern Tixagevimab und Cilgavimab (Evusheld®)** zur Verfügung (s.o.).

Eine reduzierte Wirksamkeit der Antikörperkombination gegen unterschiedliche Sublinien der Omikron-Variante sind jedoch zu berücksichtigen (siehe: [Möglicher Einsatz der neutralisierenden monoklonalen Antikörper in Abhängigkeit von der diagnostizierten SARS-CoV-2-Virusvariante \(rki.de\)](#)).

Details zu dem Stellenwert der Prä-Expositionsprophylaxe sind aus der aktuellen Empfehlung der STIKO und ihrer wissenschaftlichen Begründung zu entnehmen (siehe [RKI - Impfungen A - Z - STIKO-Empfehlung zur COVID-19-Impfung](#)).

CAVE

Die prophylaktische Gabe der monoklonalen Antikörper stellt **keine Alternative zur aktiven Immunisierung** dar. Die Indikation zu einer Prophylaxe ist daher sehr präzise zu stellen, insbesondere im Hinblick auf die reduzierte Wirksamkeit von Tixagevimab/Cilgavimab gegenüber mehreren Sublinien der Omikron-Variante. **Weitere Impfungen** entsprechend der aktuellen STIKO-Empfehlungen **sollen unabhängig von der Prä-Expositionsprophylaxe mit Tixagevimab/Cilgavimab durchgeführt werden.**

Eine Einnahme oder Verabreichung anderer Substanzen wird aktuell weder für Kontaktpersonen noch für medizinisches Personal empfohlen.

Aktuell liegen keine Daten zum Einsatz von antiviralen Medikamenten in der **Postexpositionsprophylaxe** vor. Aufgrund der mittlerweile vorhandenen differenzierten antiviralen Therapieoptionen in der Frühphase der Infektion (s.o.) wird im Fall einer relevanten Exposition von Patienten mit Risikofaktoren für einen schweren COVID-19-Verlauf **ein klinisches und ggf. virologisches Monitoring** (z.B. bei nosokomialer Exposition) präferiert, um **im Fall einer Infektion eine frühzeitige antivirale Therapie** einleiten zu können.

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 <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/conditional-marketing-authorisation>).

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-Haftan> (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 unbekannt 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, <https://studycenter.charite.de/corona/>, WHO/ISARIC).

Entisolierung und Entlassmanagement

Hinweise zu Entisolierung und Entlassmanagement im stationären Bereich und Alten- und Pflegeheimen finden sich auf der RKI-Webseite unter www.rki.de/covid-19-entisolierung-stationaer

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 Hygiene-Maßnahmen 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 (104). Infektiologische Empfehlungen zum Umgang mit COVID-19 in der Schwangerschaft, um den Geburtszeitpunkt und im Wochenbett wurden von den beteiligten Fachgesellschaften zusammengestellt (<https://www.dggg.de/stellungnahmen/empfehlungen-zu-sars-cov-2-covid-19-in-schwangerschaft-geburt-und-wochenbett-november-2021>).

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 (105)

In Zusammenhang mit COVID-19 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. In Anlehnung an die WHO Klassifikation (<https://www.who.int/publications/i/item/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>), spricht man von PIMS-TS bzw. MIS-C, wenn folgende Kriterien erfüllt sind (<https://dqpi.de/pims-survey-anleitung/>):

- Eine Person im Alter von <20 Jahren mit Fieber (>48h) und mindestens 2 der folgenden Kriterien:
 - Beidseitige nicht purulente Konjunktivitis oder Exanthem oder andere Zeichen der haut-/Schleimhaut-Inflammation

- Arterielle Hypotension oder Schock
- Myokardiale Dysfunktion oder Perikarditis oder Valvulitis oder Koronarpathologien
- Vorliegen einer Koagulopathie
- Akute gastrointestinale Probleme

UND

- erhöhte Inflammationsparameter ohne das gleichzeitige Vorliegen einer anderen eindeutigen Ätiologie

UND

- positiv für eine aktuelle oder kürzlich erfolgte SARS-CoV-2-Infektion ist (Nachweis durch RT-PCR oder Antigentest innerhalb der letzten 3 Monate vor der akuten PIMS-Episode).

Diese schwere akute Erkrankung kann selten letal verlaufen, wenn sie nicht frühzeitig erkannt und anti-inflammatorisch und intensivmedizinisch behandelt wird (106, 107). In einem systematischen Review zu bislang über 650 publizierten MIS-C Fällen waren 71% der Patienten intensivpflichtig (106). Ein überwiegender Anteil hatte gastrointestinale Symptome und eine kardiale Beteiligung. Die Therapie erfolgte überwiegend mit intravenösen Immunglobulinen und systemischen Steroiden (108, 109). Erfreulicherweise sind unter der Omikron-Variante kaum mehr PIMS-TS bzw. MIS-C Fälle aufgetreten.

Bezüglich weiterer Therapieempfehlungen bei Kindern mit COVID-19 verweisen wir auf die Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für pädiatrische Infektiologie von Februar 2022 (<https://dgpi.de/klinik-diagnostik-therapie-kinder-mit-covid-feb-2022/>).

Quellenverzeichnis und weitere Literatur

1. Wang et al., Comparison of outcomes from COVID infection in pediatric and adult patients before and after the emergence of Omicron. <https://doi.org/10.1101/2021.12.30.21268495>; this version posted January 2, 2022.
2. Lewnard JA et al. Clinical outcomes among patients infected with Omicron (B.1.1.529) SARS-CoV-2 variant in southern California. <https://doi.org/10.1101/2022.01.11.22269045>; this version posted January 11, 2022
3. [Epidemiologisches Bulletin 19/2021 \(rki.de\)](#)
4. STIKO-Empfehlung zur COVID-19-Impfung bei Personen mit Immundefizienz (ID). Aktualisierung vom 24. September 2021. [Epidemiologisches Bulletin 39/2021 \(rki.de\)](#)
5. Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, et al; EPIC-HR Investigators. Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med*. 2022 Feb 16. doi: 10.1056/NEJMoa2118542. Epub ahead of print. PMID: 35172054.
6. Gottlieb RL, Vaca CE, Paredes R, et al; GS-US-540-9012 (PINETREE) Investigators. Early Remdesivir to Prevent Progression to Severe Covid-19 in Outpatients. *N Engl J Med*. 2021 Dec 22. doi: 10.1056/NEJMoa2116846. Epub ahead of print. PMID: 34937145.
7. Bernal AJ, Gomes da Silva MM, Musungaie DB, et al.: Molnupiravir for Oral Treatment of COVID19 in Nonhospitalized Patients. *NEJM*: 2021. DOI: 10.1056/NEJMoa2116044
8. Fountain-Jones NM, Vanhaefen R, Williamson J et al., Antiviral treatments lead to the rapid accrual of hundreds of SARS-CoV-2 mutations in immunocompromised patients. This version posted December 22, 2022, <https://doi.org/10.1101/2022.12.21.22283811> medRxiv preprint (zuletzt aufgerufen am 25.01.2023)
9. Gandhi, S., Klein, J., Robertson, A.J. *et al.* De novo emergence of a remdesivir resistance mutation during treatment of persistent SARS-CoV-2 infection in an immunocompromised patient: a case report. *Nat Commun* **13**, 1547 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41467-022-29104-y>
10. Vangeel L, Chiu W, De Jonghe S, et al. Remdesivir, Molnupiravir and Nirmatrelvir remain active against SARS-CoV-2 Omicron and other variants of concern. *Antiviral Res*. 2022 Feb;198:105252. doi: 10.1016/j.antiviral.2022.105252. Epub 2022 Jan 24. PMID: 35085683; PMCID: PMC8785409.
11. Ganatra S, Dani SS, Ahmad J, et al. Oral Nirmatrelvir and Ritonavir in Non-hospitalized Vaccinated Patients with Covid-19, *Clinical Infectious Diseases*, 2022; ciac673, <https://doi.org/10.1093/cid/ciac673>
12. Najjar-Debbiny R, Gronich N, Weber G, et al. Effectiveness of Paxlovid in Reducing Severe Coronavirus Disease 2019 and Mortality in High-Risk Patients, *Clinical Infectious Diseases*, 2022; ciac443, <https://doi.org/10.1093/cid/ciac443>
13. Arbel R, Wolff Sagy Y, Hoshen M, et al. Nirmatrelvir Use and Severe Covid-19 Outcomes during the Omicron Surge. *N Engl J Med*. 2022 Aug 24. doi: 10.1056/NEJMoa2204919. Epub ahead of print. PMID: 36001529.
14. Charness ME, Gupta K, Stack G, et al. Rebound of SARS-CoV-2 Infection after Nirmatrelvir-Ritonavir Treatment. *N Engl J Med*. 2022 Sep 15;387(11):1045-1047. doi: 10.1056/NEJMc2206449. Epub 2022 Sep 7. PMID: 36069968; PMCID: PMC9511633.
15. Ranganath N, O'Horo JC, Challener DW, et al. Rebound Phenomenon after Nirmatrelvir/Ritonavir Treatment of Coronavirus Disease-2019 in High-Risk Persons. *Clin Infect Dis*. 2022 Jun 14:ciac481. doi: 10.1093/cid/ciac481. Epub ahead of print. PMID: 35698452; PMCID: PMC9384250.
16. Paxlovid: summary of product characteristics. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/paxlovid-epar-product-information_en.pdf (zuletzt aufgerufen am 25.01.2023)
17. Veklury- product information. Veklury, INN-remdesivir (europa.eu). (zuletzt aufgerufen am 15.01.2023)
18. 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

19. 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
20. Grundeis F, Ansems K, Dahms K, Thieme V, Metzendorf MI, Skoetz N, Benstoem C, Mikolajewska A, Griesel M, Fichtner F, Stegemann M. Remdesivir for the treatment of COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023 Jan 25;1:CD014962. doi: 10.1002/14651858.CD014962.pub2. PMID: 36695483.
21. Piccicacco N, Zeitler K, Ing A, et al. Real-world effectiveness of early remdesivir and sotrovimab in the highest-risk COVID-19 outpatients during the Omicron surge. *J Antimicrob Chemother.* 2022 Sep 30;77(10):2693-2700. doi: 10.1093/jac/dkac256. PMID: 35913836; PMCID: PMC9384598.
22. Rajme-López S, Martinez-Guerra BA, Zalapa-Soto J, et al. Early Outpatient Treatment With Remdesivir in Patients at High Risk for Severe COVID-19: A Prospective Cohort Study. *Open Forum Infect Dis.* 2022 Oct 6;9(10):ofac502. doi: 10.1093/ofid/ofac502. PMID: 36285176; PMCID: PMC9585545.
23. Stancampiano F, Jhawar N, Alsafi W, Valery J, Harris DM, Kempaiah P, Shah S, Heckman MG, Siddiqui H, Libertin CR. Use of remdesivir for COVID-19 pneumonia in patients with advanced kidney disease: A retrospective multicenter study. *Clin Infect Pract.* 2022 Nov; 16:100207. doi: 10.1016/j.clinpr.2022.100207. Epub 2022 Oct 13. PMID: 36268055; PMCID: PMC9557110.
24. Shah MK, Parikh M, Prajapati D, Kute VB, Bhende P, Prajapati A, Chhajwani SH, Yajnik K, Ganjiwale J, Mannari JG, Vaishnav B. Safety and Tolerability of Remdesivir in Patients with End-stage Renal Disease on Maintenance Hemodialysis. *Indian J Crit Care Med.* 2022 May;26(5):619-625. doi: 10.5005/jp-journals-10071-24168. PMID: 35719430; PMCID: PMC9160629.
25. Wang S, Huynh C, Islam S, Malone B, Masani N, Joseph D. Assessment of Safety of Remdesivir in Covid – 19 Patients with Estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR) < 30 ml/min per 1.73 m². *Journal of Intensive Care Medicine.* 2022;37(6):764-768. doi:10.1177/08850666211070521
26. 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
27. 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.
28. 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
29. 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
30. 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.
31. Zhou, S, CS Hill, S Sarkar, et, 2021, β -d-N4-Hydroxycytidine inhibits SARS-CoV-2 through lethal mutagenesis but is also mutagenic to mammalian cells, *The Journal of infectious diseases*, 224(3):415-419
32. Butler CC, Hobbs FDR, Gbinigie OA, et al; PANORAMIC Trial Collaborative Group. Molnupiravir plus usual care versus usual care alone as early treatment for adults with COVID-19 at increased risk of adverse outcomes (PANORAMIC): an open-label, platform-adaptive randomised controlled trial. *Lancet.* 2022 Dec 22:S0140-6736(22)02597-1. doi: 10.1016/S0140-6736(22)02597-1. Epub ahead of print. PMID: 36566761; PMCID: PMC9779781.
33. Arbel R, Sagy YW, Battat E et al.: Molnupiravir Use and Severe Covid-19 Outcomes During the Omicron Surge. Preprint <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs2115769/v1> (zuletzt aufgerufen 25.01.2023)
34. Wong CKH, Au ICH, Lau KTK, et al. Real-world effectiveness of molnupiravir and nirmatrelvir plus ritonavir against mortality, hospitalisation, and in-hospital outcomes among community-dwelling, ambulatory patients with confirmed SARS-CoV-2 infection during the omicron wave in Hong Kong: an observational study. *Lancet.* 2022 Oct 8;400(10359):1213-1222. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01586-0. PMID: 36216007; PMCID: PMC9539539.

35. Suzuki Y, Shibata Y, Minemura H, et al. Real-world clinical outcomes of treatment with molnupiravir for patients with mild-to-moderate coronavirus disease 2019 during the Omicron variant pandemic. *Clin Exp Med.* 2022 Dec 5. doi: 10.1007/s10238-022-00949-3. Epub ahead of print. PMID: 36469171.
36. Ronapreve- summary of product characteristics. Stand 12.11.2021. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ronapreve-epar-product-information_en.pdf (zuletzt aufgerufen am 25.01.2023)
37. Xevudy- summary of product characteristics, Stand 16.12.2021 <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xevudy#authorisation-details-section> (zuletzt aufgerufen am 25.01.2023)
38. Regkirona- summary of product characteristics. Stand 12.11.2021. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/regkirona-epar-product-information_en.pdf (zuletzt aufgerufen am 25.01.2023)
39. Evusheld- summary of product characteristics. Stand 24.03.2022. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/evusheld-epar-product-information_en.pdf (zuletzt aufgerufen am 25.01.2023)
40. Dougan M, Nirula A, Azizad M et al.: Bamlanivimab plus Etesevimab in Mild or Moderate COVID-19. *N Engl J Med.* 2021; July 14: DOI: 10.1056/NEJMoa2102685
41. 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
42. Eom JA, Ison M, Streinu-Cercel A, et al. Efficacy and safety of CT-P59 plus standard of care: a phase 2/3 randomized, double-blind, placebocontrolled trial in outpatients with mild-to-moderate SARS-CoV-2 infection. *Research Square* Posted Date: March 15th, 2021, DOI: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-296518/v1> (zuletzt aufgerufen am 25.01.2023)
43. 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
44. Montgomery H, Hobbs FDR, Padilla F, et al; TACKLE study group. Efficacy and safety of intramuscular administration of tixagevimab-cilgavimab for early outpatient treatment of COVID-19 (TACKLE): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2022 Jun 7:S2213-2600(22)00180-1. doi: 10.1016/S2213-2600(22)00180-1. Epub ahead of print. PMID: 35688164; PMCID: PMC9173721.
45. Levin MJ, Ustianowski A, De Wit S, et al; PROVENT Study Group. Intramuscular AZD7442 (Tixagevimab-Cilgavimab) for Prevention of Covid-19. *N Engl J Med.* 2022 Jun 9;386(23):2188-2200. doi: 10.1056/NEJMoa2116620. Epub 2022 Apr 20. PMID: 35443106; PMCID: PMC9069994.
46. Planas D, Saunders N, Maes P, et al. Considerable escape of SARS-CoV-2 Omicron to antibody neutralization. *Nature.* 2022 Feb;602(7898):671-675. doi: 10.1038/s41586-021-04389-z. Epub 2021 Dec 23. PMID: 35016199.
47. Iketani, S. et al. Antibody evasion properties of SARS-CoV-2 Omicron sublineages. *Nature* <https://doi.org/10.1038/s41586-022-04594-4> (2022).
48. Cao Y, Yisimayi A, Jian F, et al. BA.2.12.1, BA.4 and BA.5 escape antibodies elicited by Omicron infection. *Nature.* 2022 Aug;608(7923):593-602. doi: 10.1038/s41586-022-04980-y. Epub 2022 Jun 17. PMID: 35714668; PMCID: PMC9385493.
49. Planas D, Bruel T, Staropoli I, et al. Resistance of Omicron subvariants BA.2.75.2, BA.4.6 and BQ.1.1 to neutralizing antibodies. *bioRxiv* [Preprint]. 2022 Nov 21:2022.11.17.516888. doi: 10.1101/2022.11.17.516888. PMID: 36415455; PMCID: PMC9681044. (zuletzt aufgerufen am 25.01.2023)
50. Arora P, Kempf A, Nehlmeier I, Schulz SR, Jäck HM, Pöhlmann S, Hoffmann M. Omicron sublineage BQ.1.1 resistance to monoclonal antibodies. *Lancet Infect Dis.* 2022 Nov 18:S1473-3099(22)00733-2. doi: 10.1016/S1473-3099(22)00733-2. Epub ahead of print. PMID: 36410372.

51. Addetia A, Piccoli L, Case JB et al. Therapeutic and vaccine-induced cross-reactive antibodies with effector function against emerging Omicron variants. <https://doi.org/10.1101/2023.01.17.52379>; bioRxiv preprint. This version posted January 17, 2023. (zuletzt aufgerufen am 08.02.2023)
52. Zheng B, Green ACA, Tazare J, et al. Comparative effectiveness of sotrovimab and molnupiravir for prevention of severe covid-19 outcomes in patients in the community: observational cohort study with the OpenSAFELY platform. *BMJ*. 2022 Nov 16;379:e071932. doi: 10.1136/bmj-2022-071932. PMID: 36384890; PMCID: PMC9667468.
53. Zheng B, Tazare J, Nab L, et al. Comparative effectiveness of Paxlovid versus sotrovimab and molnupiravir for preventing severe COVID-19 outcomes in non-hospitalised patients: observational cohort study using the OpenSAFELY platform. This version posted January 22, 2023; <https://doi.org/10.1101/2023.01.20.2328484>, medRxiv preprint (zuletzt aufgerufen am 25.01.2023)
54. Vora SB, Englund JA, Trehan I, et al. Monoclonal Antibody and Antiviral Therapy for Mild-to-Moderate COVID-19 in Pediatric Patients. *Pediatr Infect Dis J*. 2023 Jan 1;42(1):32-34. doi: 10.1097/INF.0000000000003740. Epub 2022 Oct 21. PMID: 36476522; PMCID: PMC9725736.
55. Bahakel H, Murphy C, Frenck RW Jr, et al. Single Site Experience of the use of Monoclonal Antibodies for the Treatment of COVID-19 in High-risk Pediatric and Young Adult Patients. *Pediatr Infect Dis J*. 2022 Dec 1;41(12):985-988. doi: 10.1097/INF.0000000000003703. Epub 2022 Oct 11. PMID: 36219876; PMCID: PMC9645449.
56. Rau C, Auer-Hackenberg L, Deubzer HE, et al. Treatment of Infants and Children With SARS-CoV-2 Monoclonal Antibodies: A European Case Series. *Pediatr Infect Dis J*. 2023 Feb 1;42(2):125-129. doi: 10.1097/INF.0000000000003773. Epub 2022 Nov 21. PMID: 36638398; PMCID: PMC9838597.
57. Butzer SK, Habbig S, Mehler K et al. Use of Sotrovimab in 14 Children with COVID-19: A Single-Center Experience. *Pediatr Infect Dis J* 2022;XX:00–00, November 29, 2022. DOI: 10.1097/INF.0000000000003781
58. 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
59. Wagner C, Griesel M, Mikolajewska A, et al. Systemic corticosteroids for the treatment of COVID-19: Equity-related analyses and update on evidence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022 Nov 17;11(11):CD014963. doi: 10.1002/14651858.CD014963.pub2. PMID: 36385229; PMCID: PMC9670242.
60. 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.
61. 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.
62. Ely EW, Ramanan AV, Kartman CE, et al; COV-BARRIER Study Group. Efficacy and safety of baricitinib plus standard of care for the treatment of critically ill hospitalised adults with COVID-19 on invasive mechanical ventilation or extracorporeal membrane oxygenation: an exploratory, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2022 Apr;10(4):327-336. doi: 10.1016/S2213-2600(22)00006-6. Epub 2022 Feb 3. Erratum in: *Lancet Respir Med*. 2022 Feb 11;: PMID: 35123660; PMCID: PMC8813065.
63. RECOVERY Collaborative Group. Baricitinib in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial and updated meta-analysis. *Lancet*. 2022 Jul 30;400(10349):359-368. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01109-6. Erratum in: *Lancet*. 2022 Oct 1;400(10358):1102. PMID: 35908569; PMCID: PMC9333998.
64. Guimaraes PO, Quirk D, Furtado RH, et al.: Tofacitinib in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med*: 2021; 385:406-415
65. 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]
66. RoActemra: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/roactemra-epar-product-information_de.pdf (zuletzt aufgerufen am 25.01.2023)

67. Rosas IO, Bräu N, Waters M, et al. Tocilizumab in Hospitalized Patients with Severe Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med*. 2021 Apr 22;384(16):1503-1516. doi: 10.1056/NEJMoa2028700. Epub 2021 Feb 25. PMID: 33631066; PMCID: PMC7953459.
68. Salama C, Han J, Yau L et al. Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med*: 2021; 384:20-30,
69. 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.
70. Lescure FX, Honda H, Fowler RA, et al; Sarilumab COVID-19 Global Study Group. Sarilumab in patients admitted to hospital with severe or critical COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2021 May;9(5):522-532. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00099-0. Epub 2021 Mar 4. PMID: 33676590; PMCID: PMC8078879.
71. 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
72. 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
73. Anakinra- summary of product characteristics. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kineret-epar-product-information_en.pdf (zuletzt aufgerufen am 25.01.2023)
74. Kyriazopoulou E, Poulakou G, Milionis H, et al. Early treatment of COVID-19 with anakinra guided by soluble urokinase plasminogen receptor plasma levels: a double-blind, randomized controlled phase 3 trial. *Nat Med*. 2021 Sep 3. doi: 10.1038/s41591-021-01499-z
75. CORIMUNO-19 Collaborative group. Effect of anakinra versus usual care in adults in hospital with COVID-19 and mild-to-moderate pneumonia (CORIMUNO-ANA-1): a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2021 Mar;9(3):295-304. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30556-7
76. The REMAP-CAP Investigators, Lennie P.G. Derde, Anthony C. Gordon, Paul R. Mouncey et al. Effectiveness of Tocilizumab, Sarilumab, and Anakinra for critically ill patients with COVID-19 The REMAP-CAP COVID-19 Immune Modulation Therapy Domain Randomized Clinical Trial. medRxiv 2021.06.18.21259133; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.06.18.21259133> (zuletzt aufgerufen am 25.01.2023)
77. La Rosée P, Horne A, Hines M, et al. Recommendations for the management of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Blood*. 2019 Jun 6;133(23):2465-2477. doi: 10.1182/blood.2018894618. Epub 2019 Apr 16. PMID: 30992265.
78. Shi C, Tingting W, Li JP, et al. Comprehensive Landscape of Heparin Therapy for COVID-19. *Carbohydr Polym*. 2021 Feb 15; 254:117232. doi: 10.1016/j.carbpol.2020.117232. Epub 2020 Oct 22. PMID: 33357843; PMCID: PMC7581413.
79. 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.
80. 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
81. 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
82. Sholzberg M, Tang GH, Rahhal H, et al.; RAPID trial investigators. Effectiveness of therapeutic heparin versus prophylactic heparin on death, mechanical ventilation, or intensive care unit admission in moderately ill patients with covid-19 admitted to hospital: RAPID randomised clinical trial. *BMJ*. 2021 Oct 14; 375: n2400. doi: 10.1136/bmj.n2400. PMID: 34649864; PMCID: PMC8515466.

83. 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)
84. 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
85. Connors JM, Brooks MM, Sciruba 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
86. 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.
87. 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
88. 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
89. 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 2019: The GRECCO-19 Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*: 2020; 3(6): e2013136.
90. RECOVERY Collaborative Group. Colchicine in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet Respir Med*. 2021 Dec;9(12):1419-1426. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00435-5. Epub 2021 Oct 18. PMID: 34672950; PMCID: PMC8523117.
91. 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.
92. 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)
93. Mikolajewska A, Fischer AL, Piechotta V, et al. Colchicine for the treatment of COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Oct 18;10(10):CD015045. doi: 10.1002/14651858.CD015045. PMID: 34658014; PMCID: PMC8521385.
94. 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
95. 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
96. Nyirenda JL, Sofroniou M, Toews I, Mikolajewska A, et al. Fluvoxamine for the treatment of COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022 Sep 14;9(9):CD015391. doi: 10.1002/14651858.CD015391. PMID: 36103313; PMCID: PMC9473347.
97. Popp M, Reis S, Schießler S, et al. Ivermectin for preventing and treating COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022 Jun 21;6(6):CD015017. doi: 10.1002/14651858.CD015017.pub3. PMID: 35726131; PMCID: PMC9215332.

98. 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.
99. 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.
100. 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.
101. 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
102. Senefeld JW, Franchini M, Mengoli C, et al. COVID-19 Convalescent Plasma for the Treatment of Immunocompromised Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2023 Jan 3;6(1):e2250647. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.50647. PMID: 36633846.
103. 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
104. 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.
105. 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.
106. 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.
107. 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.
108. 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
109. 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.

Zusammenfassung der letzten Änderungen:

Änderung vom 08.02.2023:

Ausführliche Aktualisierung der Informationen im Abschnitt „Therapie“ (hier insbesondere im Unterabschnitt „Antivirale Therapie“), Aktualisierung der Abschnitte „Prä- und Post-Expositionsprophylaxe“, „Hinweise zu Schwangeren und Kindern“. Überarbeitung der Grafik 1, Aktualisierung der Literaturangaben.

Änderung vom 06.04.2022:

Aktualisierung der Informationen in den Abschnitten „Klinische Symptomatik, Krankheitsverlauf und Komplikationen“, „Patientenversorgung“ sowie in den Abschnitten über monoklonale Antikörper und Remdesivir. Ergänzung um Informationen über Anakinra, Ergänzung und Aktualisierung der Informationen über Nirmatrelvir/Ritonavir und Molnupiravir, Überarbeitung der Grafik 1

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