

Evidenzbasierte Therapieoptionen

Die Fachgruppe Intensivmedizin, Infektiologie und Notfallmedizin (Fachgruppe COVRIIN), die das Robert Koch-Institut bei übergeordneten Fachfragen im Management von COVID-19-Patienten unterstützt und berät, hat eine Übersicht von Therapieoptionen bei COVID-19 zusammengestellt.

An der Fachgruppe COVRIIN sind Vertreter der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI), der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie (DGI) und des Ständigen Arbeitskreises der Kompetenz- und Behandlungszentren für Krankheiten durch hochpathogene Erreger (STAKOB) beteiligt. Das Ziel der Fachgruppe ist, Expertenwissen aus den Fachbereichen Intensivmedizin, Infektiologie und Notfallmedizin bereitzustellen und komplexe Sachzusammenhänge in der Versorgung von COVID-19-Patienten interdisziplinär zu bewerten und zu kommentieren. Die Therapieübersicht soll ex-

plizit nicht die aktuellen Leitlinien zu COVID-19 ersetzen, sondern einen praktischen Überblick über mögliche Therapeutika mit Wertung durch die Fachgruppe geben. Sie wird als „lebendes Dokument“ auf der Webseite des Robert Koch-Instituts fortgeführt (1).

Antivirale Therapie

Nach Ausbruch der SARS-CoV-2-Pandemie wurden mehrere antivirale Medikamente auf ihren Nutzen zur Behandlung von COVID-19 hin untersucht. Ausschließlich das Nucleosidanalogon Remdesivir, welches die virale RNS-Polymerase hemmt, hat sich dabei bisher als nützlich erwiesen. Indiziert ist es

in der Frühphase der Erkrankung, wenn die Virusreplikation noch hoch ist (siehe Tabelle 1) (2–6).

Als unwirksam erwiesen haben sich dagegen eine Fixkombination aus dem Proteasehemmer Lopinavir und dem Booster Ritonavir sowie die Malaria Mittel Hydroxychloroquin und Chloroquin (mit oder ohne Azithromycin). Für keine dieser Substanzen habe sich in den klinischen Studien ein Benefit im Vergleich zum Standard-of-Care gezeigt, so die Fachgruppe. Bei der Anwendung von Chloroquin und Hydroxychloroquin war darüber hinaus das Risiko schwerwiegender Nebenwirkungen (v. a. QT-Zeit-Verlängerung) erhöht und es war ein

TABELLE 1

Antivirale Therapie mit nachgewiesenem Nutzen in der Behandlung von COVID-19

Substanz	Indikation	Datenlage	Bewertung
<p>Remdesivir (2)</p> <p>Dosierung: Tag 1: 1 x 200 mg/d i.v. Ab Tag 2: 1 x 100 mg/d i.v.</p> <p>Dauer: mind. 5 Tage, max. 10 Tage</p> <p>Häufige Nebenwirkungen: Leberwert-erhöhung, Kopfschmerzen, Übelkeit, Exanthem</p> <p>Kontraindikation: ALT ≥ 5 x ULN, GFR < 30 ml/min (keine Daten zur Akkumulation von Zusatzstoff [Betadex Sulfo-butylether-Natrium] mit nephrotoxischer Wirkung), Überempfindlichkeit; Hinweis: Effektive Empfängnisverhütung sollte gewährleistet sein, Anwendung bei Schwangeren nur in Ausnahmefällen, das Stillen sollte unterbrochen werden;</p>	<p>Frühphase der Erkrankung mit hoher Virusreplikation</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Verkürzung der Krankheitsdauer um 33 %, jedoch kein Einfluss auf die Hospitalisierungsdauer (3, 6) • Kein Einfluss auf Mortalität nach 28 Tagen (6) • Benefit bei low-flow Sauerstoffpflichtigkeit, jedoch nicht bei invasiver Beatmung und/oder ECMO (3) • Benefit bei Therapiebeginn < 10 Tage nach Symptombeginn; ein späterer Einsatz kann sogar nachteilig sein (4) • Kein Benefit in der Spätphase bei invasiver Beatmung und/oder ECMO nachgewiesen • Eventueller Überlebensvorteil nach 14 Tagen (jedoch ohne statistische Signifikanz) (3) • Heterogene Ergebnisse (5 gegenüber 10 Tage Therapie), eher kein Vorteil bei moderatem oder mildem COVID-19-Verlauf (5) • Keine Daten bezüglich Verabreichung bei Dialysepatienten • Keine Daten bezüglich Verabreichung bei Schwangeren • Übertritt in die Muttermilch 	<ul style="list-style-type: none"> • Möglichst frühzeitige Indikationsstellung bei Pneumonie mit O₂-Pflichtigkeit, optimal bis 7 Tage nach Symptombeginn, danach nur in ausgewählten Fällen • Keine Empfehlung für den Einsatz bei Patienten ohne O₂-Bedarf, in der späteren Erkrankungsphase sowie bei Patienten mit mechanischer Beatmung (inkl. ECMO) • Therapiedauer soll im Regelfall 5 Tage nicht überschreiten (max. 10 Tage) • Tägliche Kontrolle der Transaminasen und Nierenfunktionsparameter • STOP bei ALT 5 x ULN sowie bei ALT-Anstieg in Kombination mit Zeichen einer Hepatitis oder gleichzeitigem Anstieg von Bilirubin, AP oder INR. Wiederbeginn bei Normalisierung der Transaminasen • Keine Gabe bei GFR < 30 ml/min • Co-Administration mit Dexamethason möglich • Neubewertung der Ergebnisse in naher Zukunft nach Vorlage der endgültigen Ergebnisse der WHO Studie

Trend zu einer erhöhten Sterblichkeit im Vergleich zum Standard-of-Care zu beobachten.

Die Fachgruppe COVRIIN gibt deshalb keine Empfehlung zur Verwendung von Lopinavir/Ritonavir zur Therapie oder Prophylaxe von SARS-CoV-2-Infektionen. Von der Anwendung von Chloroquin/Hydroxychloroquin mit oder ohne Azithromycin außerhalb von kontrollierten Studien sei ebenfalls abzuraten (6–16).

Antiinflammatorische Therapie

COVID-19 verursacht eine systemische Endothelitis. Im fortgeschrittenen Stadium stehen diese sowie immunologische Prozesse im Vordergrund – und weniger das Virus selbst.

Substanzen mit antiinflammatorischer Wirkung, deren Nutzen bei COVID-19 mittlerweile gezeigt werden konnte, sind die Glukokortikoide Dexamethason und Hydrocortison. Sie sind indiziert, wenn der Patient sauerstoffpflichtig ist und die Krankheitsdauer 7 Tage überschreitet (siehe Tabelle 2) (17–19). Auch der Interleukin-1-Rezeptorantagonist Anakinra und der Interleukin-6-Rezeptorantagonist Tocilizumab werden hinsichtlich ihrer antiinflammatorischen Wirkung bei COVID-19 untersucht. Ihr Nutzen

sei aber bei COVID-19 noch nicht in klinischen Studien nachgewiesen worden, so die Fachgruppe.

Für Anakinra kommen die Experten zu dem Schluss, dass ein Einsatz – möglichst im Rahmen von kontrollierten klinischen Prüfungen – bei kritisch kranken Patienten mit Hyperinflammationsyndrom in der späten Erkrankungsphase erwogen werden kann. Erforderlich sei dabei eine intravenöse Anwendung in ausreichender Dosierung ($\geq 2 \times 200$ mg/Tag). Während der Anwendung von Anakinra wie auch der von Anti-IL-6 seien eine fortlaufende Blutbildkontrolle und Infektionsdiagnostik erforderlich.

Was den Interleukin-6-Rezeptorantagonisten Tocilizumab angeht, rät die Fachgruppe möglichst nur in klinischen Studien zum Einsatz. Hier werden zeitnah die Ergebnisse der REMAP-CAP-Studie erwartet. Unter antiinflammatorischer Therapie sollten infektiöse Komplikationen besonders beachtet werden und eine fortlaufende Infektionsdiagnostik auf Mykosen und bakterielle Superinfektionen erfolgen (20–27).

COVID-19 begünstigt die Entstehung von Thrombosen und Lungenembolien. Die Fachgruppe empfiehlt deshalb für alle Patienten mit gesicherter Erkrankung eine pro-

phylaktische Antikoagulation – unter Berücksichtigung von Nierenfunktion und Blutungsrisiko. Bei Hochrisikokonstellationen könne eine intensiviertere Antikoagulation erwogen werden. Bei Nachweis einer Lungenembolie oder tiefen Thrombose ist zu jedem Zeitpunkt der Erkrankung eine therapeutische Antikoagulation angezeigt (siehe Tabelle 3) (28–36).

Passive Immunisierung

In der Frühphase der COVID-19-Erkrankung könnten die Patienten von einer passiven Immunisierung profitieren. Möglich ist dies zum einen durch monoklonale Antikörper, die speziell für diesen Einsatz entwickelt wurden. Therapieansätze dieser Art werden derzeit noch in klinischen Studien erforscht. Ein erster monoklonaler Antikörper – Bamlanivimab (LY-CoV555) des Herstellers Lilly – hat kürzlich in den USA eine Notfallzulassung erhalten (37). In Studien konnten die Antikörper die Viruslast reduzieren, Symptome lindern, das Risiko einer Hospitalisierung senken und erwiesen sich im Allgemeinen als gut verträglich.

Sinnvoll ist die Antikörpertherapie in der Frühphase der Erkrankung mit hoher Virusreplikation bei seronegativen Patienten, eine Zulas-

TABELLE 2

Antiinflammatorische Substanzen mit nachgewiesenem Nutzen in der Behandlung von COVID-19

Substanz	Indikation	Datenlage	Bewertung
<p>Dexamethason Dosierung: 1 x 6 mg/d i.v. oder p.o. Dauer: max. 10 Tage (17, 18) Nebenwirkungen: typische bekannte Steroid-Nebenwirkungen, Infektionen (insb. Pilzinfektionen), mäßige Leukozytose, Lymphopenie, Hyperglykämie, Magen-Darm-Ulcera, gastrointestinale Blutungen</p>	<p>Ab Sauerstoffpflichtigkeit in der frühen Phase und bei einer Krankheitsdauer ≥ 7 Tagen (früherer Einsatz nicht von Vorteil, möglicherweise sogar nachteilig)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Reduktion der 28-Tage-Mortalität (18) ● Stärkster Benefit bei invasiver Beatmung (18) ● Benefit bei Therapiebeginn ≥ 7 Tage nach Symptombeginn (18) ● Weniger ausgeprägte Senkung der Mortalität bei nichtinvasiver Beatmungs- oder Sauerstofftherapie (18) ● Eventuell negativer Effekt bei Patienten ohne Sauerstoffgabe (18) 	<ul style="list-style-type: none"> ● Indiziert bei jeder Form der Sauerstoffgabe (insbesondere bei nichtinvasiver und invasiver Beatmung) ● Früherer Einsatz möglicherweise nachteilig ● Co-Administration mit Remdesivir möglich ● Die Beeinflussung der viralen Clearance ist unbekannt ● Sorgfältige Beobachtung der Sekundärinfektionen
<p>Hydrocortison Dosierung: 200 mg i.v./24 h kontinuierlich oder fraktioniert als Bolus Dauer: 7 Tage Nebenwirkungen: analog zu Dexamethason</p>	<p>Grundsätzlich wie bei Dexamethason; in bisherigen Studien Einschluss bei: mind. 6 l O₂/min oder Beatmungspflichtigkeit</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Reduktion der 21- bis 28-Tage-Mortalität (19, 61) ● Relative Risikoreduktion 0,46–0,71(61) ● In einer Metaanalyse Vorteile der Steroide gegenüber Placebo, sofern Patienten mind. sauerstoffpflichtig (61) 	<ul style="list-style-type: none"> ● Analog zu Dexamethason

TABELLE 3

Gerinnungshemmende Substanzen mit nachgewiesenem Nutzen in der Behandlung von COVID-19

Substanz	Indikation	Datenlage	Bewertung
<p>Prophylaktische Antikoagulation</p> <p>Antikoagulantien: alle zugelassenen Präparate (bevorzugte Verwendung von Antikoagulantien mit vorhandener Routine in der Anwendung), bei Kreatinin-Clearance < 30 ml/min UFH bevorzugen</p> <p>Nebenwirkungen: Blutungsrisiko, siehe entsprechende Wirkstoff- bzw. Fachinformationen.</p> <p>Kontraindikation: Schwere aktive Blutung (Thrombozytopenie bzw. eine verlängerte aPTT oder Prothrombinzeit ohne Blutungsstigmata stellen per se keine Kontraindikation dar) (32)</p>	<p>Großzügige Indikationsstellung bei gesicherter COVID-19-Infektion (unter Berücksichtigung von Nierenfunktion und Blutungsrisiko) (31, 32)</p> <p>Ambulant: bei erhöhtem Thrombembolie-risiko Hospitalisiert: alle Patienten bei Fehlen von Kontraindikationen (31, 32)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Eine übermäßige Gerinnungsaktivierung mit thrombembolischen Ereignissen ist bei akut erkrankten COVID-19-Patienten häufig (28, 29) • Ausbildung von Mikrothromben in der pulmonalen Endstrombahn ist ein charakteristischer Befund des COVID-19-assoziierten ARDS (30) • Erwägung einer Hospitalisierung bei erhöhten D-Dimeren ($\geq 1,0$–$2,0$ mg/l) (32, 33) 	<ul style="list-style-type: none"> • Frühzeitige prophylaktische Antikoagulation für den gesamten Krankheitsverlauf (unter Berücksichtigung von Nierenfunktion und Blutungsrisiko) • Risikostratifizierung und laborchemisches Monitoring (bei Hospitalisierung alle 24–48 Stunden): klinischer Verlauf, Bestimmung der D-Dimer-Konzentration sowie Gerinnungsparameter wie Thrombozyten, aPTT, Prothrombinzeit (Quick/INR), Antithrombin und Fibrinogen
<p>Intensivierte Antikoagulation</p> <p>Antikoagulantien: alle zugelassenen Präparate (bevorzugt Antikoagulantien mit vorhandener Routine in der Anwendung), bei Kreatinin-Clearance < 30 ml/min: UFH bevorzugen</p> <p>Nebenwirkungen: Blutungsrisiko, siehe entsprechende Wirkstoff- bzw. Fachinformationen.</p> <p>Kontraindikation: Schwere aktive Blutung (Thrombozytopenie bzw. eine verlängerte aPTT oder Prothrombinzeit ohne Blutungsstigmata stellen per se keine Kontraindikation dar) (32)</p>	<p>Kann bei Hochrisikokonstellation*erwogen werden</p> <p>*Klassische Risikofaktoren, schwere Infektion mit erhöhten D-Dimeren ($\geq 1,0$ mg/l) oder rascher Anstieg der D-Dimere, Z. n. Thrombose, Thrombophilie, Adipositas, kritisch Kranke bzw. intensivpflichtige Patienten (31–33)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Ergebnisse mehrerer klinischer Studien zu verschiedenen Dosierungen der Antikoagulantien ausstehend (34) • Die Entwicklung einer DIC ist selten, allenfalls im fortgeschrittenen Krankheitsstadium zu beobachten und meist ohne Blutungsstigmata (35) 	<ul style="list-style-type: none"> • Unter Berücksichtigung von Nierenfunktion und Blutungsrisiko kann primär eine höhere subtherapeutische Dosierung der medikamentösen Thromboseprophylaxe erwogen werden • Risikostratifizierung und laborchemisches Monitoring (alle 24 h): klinischer Verlauf, Bestimmung der D-Dimer-Konzentration sowie Gerinnungsparameter wie Thrombozyten, aPTT, Prothrombinzeit (Quick/INR), Antithrombin und Fibrinogen • Verschiedene Gerinnungsparameter, insbesondere die aPTT, können einer Reihe von Einflussfaktoren unterliegen, die hinsichtlich der Ergebnisinterpretation beachtet werden müssen
<p>Therapeutische Antikoagulation</p> <p>Antikoagulantien: alle zugelassenen Präparate (bevorzugt Antikoagulantien mit vorhandener Routine in der Anwendung), bei Kreatinin-Clearance < 30 ml/min: UFH bevorzugen</p> <p>Nebenwirkungen: Blutungsrisiko, siehe entsprechende Wirkstoff- bzw. Fachinformationen.</p> <p>Kontraindikation: Schwere aktive Blutung (Thrombozytopenie bzw. eine verlängerte aPTT oder Prothrombinzeit ohne Blutungsstigmata stellen per se keine Kontraindikation dar) (32)</p>	<p>Zu jedem Zeitpunkt der Erkrankung bei Nachweis einer Lungenembolie oder einer tiefen Thrombose mit niederschwelliger Testung</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Reduktion der Mortalität für prophylaktische und therapeutische Antikoagulation, Studien zur therapeutischen Antikoagulation auch ohne Nachweis von Thrombosen oder Embolien ausstehend (62) 	<ul style="list-style-type: none"> • Bei beatmeten Intensivpatienten (Mikrothromben bei COVID-19-assoziiertem ARDS) kann eine therapeutische Antikoagulation unter individueller Nutzen-Risiko-Abwägung auch ohne Embolienachweis erwogen werden (36) • Risikostratifizierung und laborchemisches Monitoring (mind. alle 24 h): klinischer Verlauf, D-Dimer-Konzentration, Gerinnungsparameter (Thrombozyten, aPTT, Prothrombinzeit, Antithrombin und Fibrinogen) • Frühzeitige HIT-Diagnostik (stark prothrombotischer Zustand), insbesondere bei Verwendung von UFH • Bestimmung der Anti-X-Aktivität für UFH bei Nichtansprechen der aPTT

sung für Europa gibt es bislang nicht (38–41).

Auch die Behandlung mit Rekonvaleszentenplasma setzt auf eine passive Immunisierung mittels Antikörpern. Die Gabe von Rekonvaleszentenplasma könne in der Frühphase der Erkrankung (innerhalb von 72 Stunden nach Symptombeginn) sinnvoll sein, so die Fachgruppe. Al-

lerdings empfiehlt sie den Einsatz möglichst im Rahmen von kontrollierten klinischen Prüfungen. Ein Einsatz im individuellen Heilversuch könne bei kritisch kranken Patienten erwogen werden (42–48).

Supportive Therapie

Untersucht wird derzeit auch, ob eine Supplementation mit den Vitami-

nen C und D Vorteile bei einer COVID-19-Erkrankung haben könnten. In Studien mit ARDS-Patienten hatte Vitamin C zu widersprüchlichen Daten hinsichtlich Entzündungsmarkern und Organfunktion geführt, aber es gab Hinweise auf eine Verkürzung der Intensivpflichtigkeit. Evidenz für die Wirksamkeit und Sicherheit von Vitamin C bei

TABELLE 4

Passive Immunisierung zur Behandlung von COVID-19

Substanz	Indikation	Datenlage	Bewertung
<p>Rekonvaleszentenplasma (RKP) Dosierung: Je 250–500 ml, AK-Titer unterschiedlich je nach Methode der Bestimmung (Titer der neutralisierenden AK 1:160 entspricht 1:1350 für das spezifische IgG) Dauer: Im Rahmen klinischer Studien wiederholte Gaben, unterschiedliche Schemata (z. B. an 3 aufeinanderfolgenden Tagen) Nebenwirkungen: allergische Exantheme, selten transfusionsassoziierte kardiale Belastung (TACO), transfusionsassoziierte Lungeninsuffizienz (TRALI), schwere allergische Transfusionsreaktion Potenzielle Nebenwirkungen: Antibody-Dependent Enhancement (ADE), erhöhtes thromboembolisches Risiko</p>	<p>Bisher keine Zulassung für die Behandlung von COVID-19</p> <p>Sinnvoll in der Frühphase der Erkrankung (innerhalb von 72 h nach Symptombeginn)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Hinweise auf eine mögliche schnellere klinische Verbesserung und geringere Mortalität bei schwerer COVID-19-Erkrankung (42–46) • Korrelation zwischen klinischem Benefit und Titer der neutralisierenden Antikörper (45–47) • Möglicher Vorteil in Bezug auf 7- und 30-Tage-Mortalität beim Einsatz innerhalb von 3 Tagen nach Diagnose (46) • Frühere Virusnegativität nach Verabreichung von RKP (44) • Derzeit geringe Inzidenz von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen innerhalb von 4 Stunden nach Verabreichung von RKP (<1 %) (48) 	<ul style="list-style-type: none"> • Einsatz im Rahmen von kontrollierten klinischen Prüfungen • Ein Einsatz im individuellen Heilversuch kann bei kritisch kranken Patienten erwogen werden • Ausreichend hohe Titern von neutralisierenden Antikörpern und wiederholte Gaben erforderlich (42–44) • Möglichst in der Frühphase der Erkrankung bei erwartetem schwereren Verlauf • Klinische Überwachung der Patienten während und einige Stunden nach der Behandlung mit RKP • nebenwirkungsarme und sichere Therapie, aber hoher logistischer Aufwand
<p>Antikörpertherapie (monoklonale Antikörper, mAb)</p> <p>REGN-COV2 (Kombination von 2 mAb gegen das Spike-Protein [REGN10933, REGN10987]; Hersteller: Regeneron Pharmaceuticals)</p> <p>Dosierung: Klinische Studie mit hoher (1 x 8 mg) und niedriger Dosis (1 x 2,4 g) (38)</p> <p>LY-CoV555 (Bamlanivimab)/LY-CoV016 (Etesevimab) (neutralisierende IgG1-mAb gegen das Spike-Protein); Hersteller: Lilly zusammen mit AbCellera</p> <p>Dosierung: Klinische Studie mit Dosis von 1 x je 2,8 g (39, 40)</p> <p>Dauer: einmalige Gabe Nebenwirkungen: selten (milde) Hypersensitivitätsreaktion</p>	<p>Aktuell noch keine Zulassung für Behandlung von COVID-19 in Europa</p> <p>Frühphase der Erkrankung mit hoher Virusreplikation bei seronegativen Patienten (ambulante Therapie, Postexpositionsprophylaxe)</p>	<p>REGN-COV2 (38)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schnelle Reduktion der Viruslast an Tag 7 bei seronegativen Patienten, insbesondere bei einer hohen Baseline-Viruslast (um 99 % Reduktion bei Baseline-Viruslast >107 Kopien/ml) • Symptomlinderung bei seronegativen Patienten mit hoher Viruslast • Reduktion der Notwendigkeit medizinischer Versorgung versus Placebo • Gute Verträglichkeit <p>LY-CoV555/LY-CoV016 (39, 40, 41)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reduktion der Viruslast an Tag 11 • Symptombesserung • Reduktion des Risikos für Hospitalisierung oder notfallmäßige medizinische Vorstellung um 72–85% • Gute Verträglichkeit 	<ul style="list-style-type: none"> • Einsatz im Rahmen von kontrollierten klinischen Prüfungen • Vielversprechende Therapieoption (individueller Heilversuch) in der frühen (viralen) Phase von COVID-19 bzw. als Prophylaxe nach Exposition gegenüber SARS-CoV-2

COVID-19 gibt es der Fachgruppe zufolge bislang nicht. Die Ergebnisse mehrerer klinischer Studien zu Vitamin C bei COVID-19 stehen noch aus (49–53).

Die postulierte Rationale für die Anwendung von Vitamin D beruht auf dessen antiinflammatorischen antifibrotischen und immunmodulatorischen Eigenschaften. Bei ARDS Patienten ist eine Vitamin-D-Defizienz nachgewiesen worden, allerdings sind alle großen Substitutionsstudien bisher negativ ausgefallen (54–60). Weder Vitamin C noch Vitamin D sollten zur Therapie oder Prophylaxe von SARS-CoV-2-Infektionen außerhalb von kontrollierten Studien an-

gewendet werden, empfiehlt die Fachgruppe.

Sina Mager, Prof. Dr. med. Christian Karagiannidis

ARDS und ECMO Zentrum Köln-Merheim, Universität Witten/Herdecke, Lungenklinik, Abteilung Pneumologie, Intensiv- und Beatmungsmedizin; Kontakt: COVRIIN@rki.de

Dr. med. Agata Mikolajewska,

Dr. med. Alexander Uhrig
Charité – Universitätsmedizin Berlin, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Infektiologie und Pneumologie

Priv. Doz. Dr. med. Torsten Feldt

Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie, Universitätsklinikum Düsseldorf

Dr. med. Björn Weiß

Charité – Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin

Prof. Dr. med. Jan-Thorsten Gräsner

Institut für Rettungs- und Notfallmedizin Campus Kiel und Campus Lübeck, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein

Interessenkonflikt: Prof. Karagiannidis, Dr. Uhrig und Prof. Gräsner haben als Mitglieder der Fachgruppe COVRIIN Fördermittel für Wissenschaftliche Mitarbeiter seitens des RKI erhalten. Prof. Karagiannidis ist Principle Investigator von Studien der Firma Bayer und Xenios zum akuten Lungenversagen. PD Dr. Feldt ist Leiter der Klinischen Prüfung der Gilead SIMPLE Studien zu Remdesivir und Teilnehmer nationaler COVID-19/Remdesivir Advisory Boards ohne Honorar. Die weiteren Autoren erklären, dass kein Interessenskonflikt besteht.

Dieser Artikel unterliegt nicht dem Peer-Review-Verfahren.

Literatur im Internet:
www.aerzteblatt.de/lit4820
 oder über QR-Code.



Evidenzbasierte Therapieoptionen

Die Fachgruppe Intensivmedizin, Infektiologie und Notfallmedizin (Fachgruppe COVRIIN), die das Robert Koch-Institut bei übergeordneten Fachfragen im Management von COVID-19-Patienten unterstützt und berät, hat eine Übersicht von Therapieoptionen bei COVID-19 zusammengestellt.

Literatur

1. Robert Koch-Institut: Zeitpunkt einer antiviralen Therapie bei COVID-19; 27. Juli 2020 www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/COVRIIN_Dok/Therapieuebersicht.html (last accessed on 17 November 2020).
2. European Medical Agency (EMA) Product Information as approved by the CHMP; 25 June 2020: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/veklury-product-information-approved-chmp25-june-2020-pending-endorsement-european-commission_en.pdf. (last accessed on 17 November 2020).
3. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al.: Remdesivir for the Treatment of Covid-19 – Final Report. *NEJM* 2020; 383: 1813–26.
4. Wang, Y, Zhang D, Du G, et al.: Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2020; 395 (10236): 1569–78.
5. Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, et al.: Effect of Remdesivir vs Standard Care on Clinical Status at 11 Days in Patients With Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2020; 324 (11): 1048–57.
6. Pan H, Peto R, Karim QA, et al.: Repurposed antiviral drugs for COVID-19-interim WHO SOLIDARITY trial results. *medRxiv preprint*. 15 Oct 2020 doi: <https://doi.org/10.1101/2020.10.15.20209817> (last accessed on 17 November 2020).
7. Cao B, Wang Y, Wen D, et al.: A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 382 (19): 1787–99.
8. The RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Mafham M, Linsell L, et al.: Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 18. Oktober 2020; doi: 10.1056/NEJMoa2022926 (last accessed on 17 November 2020).
9. Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T, et al.: Association of Treatment With Hydroxychloroquine or Azithromycin With In-Hospital Mortality in Patients With COVID-19 in New York State. *JAMA* 2020; 3; 323 (24): 2493–502.
10. Horby P, Mafham M, Linsell L, et al.: Effect of hydroxychloroquine in hospitalized patients with COVID-19: preliminary results from a multi-centre, randomized, controlled trial. *medRxiv*. 15 Jul 2020; <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.07.15.20151852v1> (last accessed on 17 November 2020).
11. Cavalcanti AB, Zampieri FG, Rosa RG, et al.: Hydroxychloroquine with or without azithromycin in mild-to-moderate COVID-19. *N Engl J Med* 2020 Jul 23; doi: 10.1056/NEJMoa2019014.
12. Magagnoli J, Narendran S, Pereira F, et al.: Outcomes of Hydroxychloroquine Usage in United States Veterans Hospitalized with COVID-19. *Med (NY)* 5. Juni 2020; doi:10.1016/j.medj.2020.06.001.
13. Borba MGS, Val FFA, Sampaio VA, et al.: Chloroquine diphosphate in two different dosages as adjunctive therapy of hospitalized patients with severe respiratory syndrome in the context of coronavirus (SARS-CoV-2) infection: Preliminary safety results of a randomized, double-blinded, phase IIb clinical trial (CloroCovid-19 Study). *JAMA Netw Open* 2020; 3 (4): e208857.
14. Lane JCE, Weaver J, Kosta K, et al.: Safety of hydroxychloroquine, alone and in combination with azithromycin, in light of rapid wide-spread use for COVID-19: a multinational, network cohort and self-controlled case series study. *medRxiv*; doi: 10.1101/2020.04.08.20054551 (last accessed on 17 November 2020).
15. Chorin E, Dai M, Shulman E, et al.: The QT interval in patients with COVID-19 treated with hydroxychloroquine and azithromycin. *Nat Med*. 2020; 26 (6): 808–9.
16. Cipriani A, Zorzi A, Ceccato D, et al.: Arrhythmic profile and 24-hour QT interval variability in COVID-19 patients treated with hydroxychloroquine and azithromycin. *Int J Cardiol* 2020; 316: 280–4.
17. Verwendete Dosierung aus RECOVERY-Studie. Protokoll vom 18. September 2020; <https://www.recoverytrial.net/files/recovery-protocol-v9-1-2020-09-18.pdf>.
18. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, et al.: Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 – Preliminary Report. *N Engl J Med* 17. Juli 2020; doi: 10.1056/NEJMoa2021436.
19. Dequin P, Heming N, Meziani F, et al.: Effect of Hydrocortisone on 21-Day Mortality or Respiratory Support Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2020; 324 (13):1298–306.
20. Aouba A, Baldolli A, Geffray L, et al.: Targeting the inflammatory cascade with anakinra in moderate to severe COVID-19 pneumonia: case series. *Ann Rheum Dis* 2020; 79 (10): 1381–2.
21. Huet T, Beaussier H, Voisin O, et al.: Anakinra for severe forms of COVID-19: a cohort study. *Lancet Rheumatol* 2020; 2 (7): e393-400.
22. Cavalli G, De Luca G, Campochiaro C, et al.: Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID-19, acute respiratory distress syndrome, and hyperinflammation: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2020; 2 (6): e325-31.
23. U.S. National Library of Medicine: Efficacy and Safety of Emapalumab and Anakinra in Reducing Hyperinflammation and Respiratory Distress in Patients With COVID-19 Infection (NCT04324021); <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04324021?term=NCT04324021&draw=2&rank=1> (last accessed on 17 November 2020).
24. Shakoory B, Carcillo JA, Chatham WW, et al.: Interleukin-1 Receptor Blockade Is Associated With Reduced Mortality in Sepsis Patients With Features of Macrophage Activation Syndrome: Reanalysis of a Prior Phase III Trial. *Crit Care Med* 2016; 44 (2): 275–81.
25. Hermine O, Mariette X, Tharaux PL, et al.: Effect of tocilizumab vs usual care in adults hospitalized with COVID-19 and moderate or severe pneumonia: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2020 Oct 20; doi:10.1001/jamainternmed.2020.6820.
26. Roche: Roche provides an update on the phase III COVACTA trial of Actemra/RoActemra in hospitalised patients with severe COVID-19 associated pneumonia; <https://www.roche.com/investors/updates/inv-update-2020-07-29.htm> (last accessed on 17 November 2020).
27. Roche: Roche's phase III EMPACTA study showed Actemra/RoActemra reduced the likelihood of needing mechanical ventilation in hospitalised patients with COVID-19 associated pneumonia; <https://www.roche.com/media/releases/med-cor-2020-09-18.htm> (last accessed on 17 November 2020).
28. Wichmann D, Sperhake JP, Lütgehetmann M, et al.: Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19. *Ann Intern Med* 2020; 173 (4): 268–77.
29. Langer F, Kluge S, Klamroth R, et al.: Coagulopathy in COVID-19 and Its Implication for Safe and Efficacious Thromboprophylaxis. *Hamostaseologie* 2020; 40 (3): 264–9.
30. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, et al.: Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med*; 383 (2): 120–8.
31. Deutsche Gesellschaft für Angiologie (DGA): COVID-19-Infektion und Risiko für thromboembolische Komplikationen – Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Angiologie – Gesellschaft für Gefäßmedizin (DGA); https://www.dga-gefaessmedizin.de/fileadmin/content/PDFs/Stellungnahmen/DGA-Stellungnahme_zu_COVID-19-Infektion_und_VTE-Risiko_.pdf (last accessed on 17 November 2020).
32. Gesellschaft für Thrombose- und Hamostaseforschung e.V. (GTH): Aktualisierte Empfehlungen zur Thromboseprophylaxe bei SARS-CoV-2 (COVID-19); <http://gth-online.org/wp-content/uploads/>

- 2020/04/Aktualisierte-GTH-Empfehlungen-COVID-19-1.pdf.
33. Spyropoulos AC, Levy JH, Ageno W, et al.: Scientific and Standardization Committee communication: Clinical guidance on the diagnosis, prevention, and treatment of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020; 18 (8): 1859–65.
 34. U.S. National Library of Medicine: NCT04505774 (ACTIV-4), NCT04512079 (FREEDOM), NCT04406389 (IMPACT), NCT04486508 (INSPIRATION), NCT04373707 (COVI-DOSE), NCT04372589 (ATTACC), NCT04345848 (COVID-HEP); <http://www.clinicaltrials.gov>. (last accessed on 17 November 2020).
 35. Connors JM, Levy JH.: COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood* 2020; 135 (23): 2033–40.
 36. AWMF: S1-Leitlinie Empfehlungen zur intensivmedizinischen Therapie von Patienten mit COVID-19; https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/113-001I_S1_Intensivmedizinische-Therapie-von-Patienten-mit-COVID-19_2020-07.pdf (last accessed on 17 November 2020).
 37. Meyer, R.: COVID-19: Erste Antikörperbehandlung erhält Notfallzulassung in den USA. *Deutsches Ärzteblatt online*; <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/118232/COVID-19-Erste-Antikoerperbehandlung-erhaelt-Notfallzulassung-in-den-USA> (last accessed on 17 November 2020).
 38. Regeneron: Regeneron's REGN-COV2 Antibody Cocktail Reduced Viral Levels and Improved Symptoms in Non-Hospitalized COVID-19 Patients; <https://investor.regeneron.com/news-releases/news-release-details/regenerons-regn-cov2-antibody-cocktail-reduced-viral-levels-and/> (last accessed on 17 November 2020).
 39. Eli Lilly and Company: Lilly announces proof of concept data for neutralizing antibody LY-CoV555 in the COVID-19 outpatient setting; <https://investor.lilly.com/news-releases/news-release-details/lilly-announces-proof-concept-data-neutralizing-antibody-ly> (last accessed on 17 November 2020).
 40. Eli Lilly and Company: Lilly provides comprehensive update on progress of SARS-CoV-2 neutralizing antibody programs; <https://investor.lilly.com/news-releases/news-release-details/lilly-provides-comprehensive-update-progress-sars-cov-2> (last accessed 2020 Nov 17).
 41. Chen P, Nirula A, Heller B, et al.: SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody LY-CoV555 in Outpatients with Covid-19. *N Engl J Med* 8. Oktober 2020; doi: 10.1056/NEJMoa2029849.
 42. Liu, STH, Lin HM., Baine I, et al.: Convalescent plasma treatment of severe COVID-19: a propensity score-matched control study. *Nat Med* 2020; 26: 1708–13.
 43. Abolghasemi H, Eshghi P, Cheraghali AM, et al.: Clinical efficacy of convalescent plasma for treatment of COVID-19 infections: Results of a multicenter clinical study. *Transfus Apher Sci* 2020 Jul 15; 59 (5): 102875.
 44. Li L, Zhang W, Hu Y et al. Effect of convalescent plasma therapy on time to clinical improvement in patients with severe and life-threatening COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2020; 324 (5):460–70. Erratum in: *JAMA* 2020; 324 (5): 519.
 45. Salazar E, Christensen PA, Graviss EA, et al.: Treatment of COVID-19 Patients with Convalescent Plasma Reveals a Signal of Significantly Decreased Mortality. *Am J Pathol* 2020;190 (11): 2290–303.
 46. Joyner MJ, Senefeld JW, Klassen SA et al.: Effect of Convalescent Plasma on Mortality among Hospitalized Patients with COVID-19: Initial Three-2 Month Experience. medRxiv 2020.08.12.20169359; <https://doi.org/10.1101/2020.08.12.20169359> (last accessed on 21 November 2020).
 47. Duan K, Liu B, Li C, et al. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. *Proc Natl Acad Sci USA* 2020; 117 (17): 9490–6
 48. Joyner MJ, Bruno KA, Klassen SA, et al.: Safety update: COVID-19 convalescent plasma in 20,000 hospitalized patients. *Mayo Clin Proc* 2020; 95 (9): 1888–97.
 49. Fowler AA, Truwit JD, Hite RD, et al: Effect of Vitamin C Infusion on Organ Failure and Biomarkers of Inflammation and Vascular Injury in Patients With Sepsis and Severe Acute Respiratory Failure: The CITRIS-ALI Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019; 322 (13):1261–70.
 50. Fowler AA, Syed AA, Knowlson S, et al.: Phase I safety trial of intravenous ascorbic acid in patients with severe sepsis. *J Transl Med* 2014; 12: 32.
 51. Hemilä H, Chalker E. Vitamin C can shorten the length of stay in the ICU: a meta-analysis. *Nutrients* 2019; 11 (4): 708.
 52. Carr AC. A new clinical trial to test high-dose vitamin C in patients with COVID-19. *Crit Care* 2020; 24 (1): 133.
 53. Baladia E, Pizarro AB, Ortiz-Muñoz L, et al.: Vitamin C for COVID-19: A living systematic review. *Medwave* 2020; 20 (6): e7978.
 54. Chung C, Silwal P, Kim I, et al.: Vitamin D-Cathelicidin Axis: at the Crossroads between Protective Immunity and Pathological Inflammation during Infection. *Immune Netw* 2020; 20 (2): e12.
 55. The National Heart, Lung, and Blood Institute PETAL Clinical Trials Network. Early High-Dose Vitamin D 3 for Critically Ill, Vitamin D-Deficient Patients. *N Engl J Med* 2019; 381 (26): 2529–40.
 56. Zabetakis I, Lordan R, Norton C, et al.: COVID-19: The Inflammation Link and the Role of Nutrition in Potential Mitigation. *Nutrients* 2020; 12 (5): 1466.
 57. Calder PC, Carr AC, Gombart AF, et al: Optimal Nutritional Status for a Well-Functioning Immune System Is an Important Factor to Protect against Viral Infections. *Nutrients* 2020; 12 (4): 1181.
 58. Ebadi M, Montano-Loza AJ: Perspective: improving vitamin D status in the management of COVID-19. *Eur J Clin Nutr* 2020; 74 (6): 856–9.
 59. Grant WB, Lahore H, McDonnell SL, et al.: Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths. *Nutrients* 2020; 12 (4): 988.
 60. Martín Giménez VM, Inserra F, Tajer CD, et al.: Lungs as target of COVID-19 infection: Protective common molecular mechanisms of vitamin D and melatonin as a new potential synergistic treatment. *Life Sci* 2020; 254: 117808.
 61. Sterne JAC, Murthy S, Diaz JV, et al.: Association between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality among Critically Ill Patients with Covid-19: A Meta-Analysis. *JAMA* 2020; 324 (13): 1330–41.
 62. Nadkarni GN, Lala A, Bagiella E, et al.: Anticoagulation, Bleeding, Mortality, and Pathology in Hospitalized Patients with Covid-19. [In eng]. *J Am Coll Cardiol* 2020; 76 (16): 1815–26.