



Update Pharmakotherapie bei COVID-19

Intensivmedizin-- Der Artikel gibt einen praxisrelevanten Überblick über aktuell verfügbare Medikamente zur Behandlung von COVID-19, mit Schwerpunkt auf die intensivmedizinische Therapie und orientiert sich an den S3-Leitlinien sowie den Empfehlungen der COVRIIN-Fachgruppe und der WHO.

Kontakt-- Dr. Frank Lindemann, Prof. Holger Thiele und PD Dr. Janine Pöss, Herzzentrum Leipzig – Universität Leipzig; Janine.Poess@medizin.uni-leipzig.de

VON FRANK LINDEMANN, PROF. HOLGER THIELE UND PD DR. JANINE PÖSS

Die COVID-19-Pandemie ist eine Herausforderung für die Forschung. Durch den hohen Druck nach schnell verfügbaren Ergebnissen leidet die Qualität der Evidenz, was die Erstellung von Leitlinienempfehlungen erschwert. Dieser Artikel gibt einen praxisrelevanten Überblick über aktuell verfügbare Medikamente zur Behandlung von COVID-19-Patienten mit Fokus auf der intensivmedizinischen Therapie. Dabei werden die Empfehlungen der COVRIIN-Fachgruppe der WHO und die nationalen S3-Leitlinien zugrunde gelegt. Tabelle 1 gibt einen Überblick zu den derzeit verfügbaren Medikamenten.

Passive Immunisierung: Monoklonale Antikörper (mAb)

mAb verhindern durch Interaktion mit dem Spikeprotein des Virus den Virus-eintritt in die Zelle. Die Anwendung der mAb wird für Patienten mit bestätigter, asymptomatischer bis maximal moderat symptomatischer SARS-CoV-2-Infektion und Risikofaktoren für einen schweren Verlauf in der Frühphase der Erkrankung empfohlen und erfolgt als intravenöse Einmalgabe. Zudem können die mAb Casirivimab/Imdevimab auch zur Post-expositionsprophylaxe (PEP) eingesetzt werden. In Deutschland sind die mAb Casirivimab/Imdevimab, Regdanvimab und seit Ende Januar 2022 Sotrovimab verfügbar. Die Patienten sollten nicht oder unvollständig immunisiert sein; vollständig Immunisierte sollen nur bei Verdacht auf einen unzureichenden Impfschutz behandelt werden.

Die Wirksamkeit der meisten mAb-Präparate gegenüber der Omicron-Variante ist stark herabgesetzt. Einzige Ausnahme ist Sotrovimab, dessen neutralisierende Aktivität laut vorliegender Daten zwar reduziert, aber noch gegeben ist. Intensivmedizinisch versorgte Patienten haben zumeist keinen Vorteil, da im fortgeschrittenen Krankheitsstadium bereits die Serokonversion erfolgt ist.



Für die medikamentöse Therapieentscheidung bei COVID-19-Patienten spielt auch der Hypoxämie-status eine Rolle. © Yakobchuk Olena/stock.adobe.com

Antiinflammatorische Therapie mit Dexamethason

Eine orale oder intravenöse Therapie mit Dexamethason in einer Dosis von 6 mg/Tag über maximal 10 Tage ist indiziert für alle Patienten ab einer O₂-pflichtigen Hypoxämie (Low-Flow O₂, High-Flow O₂, nicht invasive [NIV] und invasive Beatmung). Seit Publikation der randomisierten, placebokontrollierten RECOVERY-Studie, die eine Reduktion der 28-Tage-Mortalität durch die Dexamethasontherapie zeigte, ist diese Behandlung zum Standard geworden.

Immunmodulatoren JAKI und IL-6-RA

Januskinase-Inhibitoren (JAKI) üben ihre immunmodulatorische Wirkung über eine Hemmung der zytokinvermittelten Signalkaskade aus. Zwei randomisierte, placebokontrollierte Studien zeigten,



PD DR. JANINE PÖSS

Herzzentrum Leipzig – Universität Leipzig © Pöss

dass die Gabe von JAKI die Mortalität bei Low-Flow-O₂-Therapie senkt; für die Substanz Baricitinib wurde auch bei Patienten mit High-Flow-O₂-Therapie ein Benefit gezeigt. JAKI wurden gemeinsam mit Dexamethason bis zur Beendigung der O₂-Therapie bzw. bis zur Entlassung verabreicht, maximal über 14 Tage. In Deutschland sind JAKI für die

Behandlung von COVID-19 nicht zugelassen; es handelt sich um einen Off-Label-Use.

Interleukin-6-Rezeptorantagonisten (IL-6-RA) wirken antiinflammatorisch, indem sie die Interleukin-6-Wirkung hemmen. Die Studien RECOVERY und REMAP-CAP zeigten einen Benefit der IL-6-RA-Therapie hinsichtlich Beendigung der Atemunterstützung sowie eine Mortalitätsreduktion vor allem für Patienten mit Low-Flow und High-Flow O₂. IL-6-RA werden empfohlen für Patienten mit einer Sauerstoffsättigung unter Raumluft von ≤ 92 %, pulmonaler Hyperinflammation (CRP ≥ 75 mg/l), bipulmonalen Infiltraten und schneller Zunahme des O₂-Bedarfs, bzw. bei raschem Progress zu NIV/High-Flow trotz Dexamethason. In Deutschland ist nur die Substanz Tocilizumab für diese Indikation zugelassen. Tocilizumab wird gewichtsadaptiert intravenös als Einmalgabe verabreicht. Der Einsatz von IL-6-RA sollte früh (innerhalb von 72 h) erfolgen; von einer Anwendung bei Patienten mit seit > 48 h bestehender NIV/High-Flow-Therapie oder > 24 h bestehender invasiver Beatmung wird abgeraten.

Typische Nebenwirkungen von Immunmodulatoren sind Infektneigung inklusive Reaktivierung von Hepatitis-B-/Tuberkulose-/Herpes-Infektionen sowie Zytopenien. Daher sollten sie bei bakteriellen oder fungalen Infekten zurückhaltend eingesetzt werden. JAKI können zu Thrombo-

embolien führen, IL-6-RA sind hepatotoxisch. Da Patienten mit vorbestehender Immunsuppression oder aktiver Tumorerkrankung von den Studien ausgeschlossen waren, sollte bei diesen die Gabe im Einzelfall und nach Beratung durch ein erfahrenes Zentrum erfolgen.

Direkte Vergleichsstudien von IL-6-RA und JAKI liegen nicht vor. Bei einer ausgeprägten Inflammation bzw. schnellem Anstieg des O₂-Bedarfs empfiehlt die COVRIIN-Fachgruppe präferenziell eine Therapie mit IL-6-RA. Bei klinischer Verschlechterung unter JAKI kann sequenziell eine IL-6-RA-Therapie

erfolgen, von einer gleichzeitigen Therapie wird abgeraten.

Antivirale Therapie: Remdesivir

Das Nukleosidanalogon Remdesivir kann bei Patienten mit Low- bzw. High-Flow O₂-Pflichtigkeit bzw. NIV frühzeitig (maximal 7 Tage nach Symptombeginn) über 5 bis 10 Tage eingesetzt werden. Es verkürzt nach aktueller Datenlage (ACTT-I-Studie) die Genesungszeit, insbesondere bei Patienten mit O₂-Bedarf. Es gibt keinen gesicherten Vorteil in Bezug auf die Sterblichkeit. Bei Patienten mit mechanischer Beatmung konnte in den durchgeführten Studien kein Vorteil gezeigt werden.

Neue orale Medikamente für die ambulante Therapie

Seit Anfang des Jahres stehen zwei neue orale Medikamente zur Verfügung: der Proteaseinhibitor Paxlovid und Molnupiravir, das die Virusvermehrung durch Induktion von Kopierfehlern bei der RNA-Replikation hemmt. Die Medikamente können bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf in den ersten 5 Tagen nach positivem Testergebnis bzw. Symptombeginn eingesetzt werden. Die Therapiedauer beträgt 5 Tage.

In jeweiligen Studien der Hersteller konnte eine Reduktion der Hospitalisierungs- bzw. Sterberate von 89 % (Paxlovid) bzw. von 30 % (Molnupiravir) beobachtet werden. Paxlovid hat Ende Januar 2022 eine EMA-Zulassung erhalten; Molnupiravir wurde im November 2021 eine Notfallzulassung erteilt ■

FAZIT

- Das Spektrum der Therapieoptionen für COVID-19-Patienten umfasst monoklonale Antikörper, Dexamethason, Immunmodulatoren und antivirale Substanzen.
- Die Therapieentscheidung für Intensivpatienten richtet sich u. a. nach dem O₂-Bedarf der Patienten und sollte hinsichtlich Immunmodulatoren in spezialisierten Zentren erfolgen.

Medikamentöse Therapieoptionen für COVID-19-Patienten

| Monoklonale Antikörper | | Antiinflammatorische Therapie | | | | | Antivirale Therapie | | | | |
|---|-------------------------------------|---------------------------------------|--|---|---|--|--|--|--|--|---|
| Casirivimab/Imdevimab (Ronapreve®; Regeneron/Roche) | Regdanvimab (Regkirona®; Celltrion) | Sotrovimab (Xevudy®; GlaxoSmithKline) | Dexamethason | Januskinase-Inhibitoren (JAKI) | Baricitinib (Olumiant®; Lilly) | Tofacitinib (Xeljanz®; Pfizer) | Interleukin-6-Rezeptorantagonisten | Tocilizumab (RoActemra®; Roche) | Remdesivir (Veklury®, Gilead) | Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid®; Pfizer) | Molnupiravir (Lagevrio®, Merck Sharp & Dohme) |
| Dosierung: Ambulant/PEP: einmalig 600 mg/600 mg s.c./i.v. (nach Zulassung) Hospitalisiert: einmalig 4 g/4 g i.v. (nach RECOVERY-Studie)* | Einmalig 40 mg/kg KG i.v. | Einmalig 500 mg i.v. | 6 mg p.o. oder i.v. 1×/Tag über max. 10 Tage | | 4 mg p.o. 1×/Tag über maximal 14 Tage kombiniert mit Dexamethason | 10 mg p.o. 2×/Tag über maximal 14 Tage kombiniert mit Dexamethason | | Nach Zulassung: einmalig 8 mg/kg KG, max. 800 mg i.v. Nach RECOVERY-Studie: KG ≤ 40 kg: 8 mg/kg KG i.v. KG 41–64 kg: 400 mg i.v. KG 65–89 kg: 600 mg i.v. KG > 90 kg: 800 mg i.v. | Tag 1: 1× 200 mg/Tag i.v. ab Tag 2: 1× 100 mg/Tag i.v. Dauer: 5 Tage, max. 10 Tage | Nirmatrelvir: 300 mg 2×/Tag; Ritonavir: 100 mg 2×/Tag Dauer: 5 Tage | 800 mg p.o. Dauer: 5 Tage |
| Wichtige Nebenwirkungen (NW)/Kontraindikationen (KI): In allen Studien gute Verträglichkeit geringes Risiko für Überempfindlichkeitsreaktion/Anaphylaxie | | | typische bekannte Steroid-NW: Infektionen, Leukozytose, Lymphopenie, Hyperglykämie, Magen-Darm-Ulcera, gastrointestinale Blutungen | NW: Infektneigung, Reaktivierung Hepatitis B/Tuberkulose/Herpesinfektionen, Neutropenien, Thromboembolien KI: Niereninsuffizienz, Schwangerschaft/Stillzeit, aktive bakterielle oder mykotische Infektion, Leberzirrhose (CHILD Pugh C), Blutbildveränderungen, Thromboembolie | | | NW: Infektneigung inkl. Reaktivierung Hepatitis B/Tuberkulose/Herpesinfektionen, Zytopenien, Hepatotoxizität, arterielle Hypertonie KI: Überempfindlichkeit, schwere unbehandelte Infektion, Transaminasen > 10-fach erhöht, Neutrophile < 1000/μl, Thrombopenie < 50.000/μl, Schwangerschaft | KI: Transaminasen ≥ 5-fach erhöht, GFR < 30 ml/min | KI: Schwangerschaft/Stillzeit, GFR < 30 ml/min | NW: Diarrhöe, Übelkeit, Schwindel, Cephalgien, Thrombopenien, Leberschädigung KI: Schwangerschaft/Stillzeit, GFR < 30 ml/min, Neutrophile < 500/μl, Thrombozyten < 100.000/μl | |
| Besonderheiten: Anwendung unter klinischer Kontrolle | | Wirksamkeit gegen Omicron-Variante | | Off-Label-Use | | Rote-Hand-Brief: Risiko für Thromboembolien | | | EMA-Zulassung seit 27.1.2022 | Notfallzulassung seit November 2021 | |