

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

Stand: 06.08.2020

Für den STAKOB erarbeitet von:

Torsten Feldt, Wolfgang Guggemos, Katrin Heim, Bettina Klug, Regine Lehnert, Christoph Lübbert, Michaela Niebank, Frieder Pfäfflin, Katja Rothfuss, Stefan Schmiedel, Miriam S. Stegemann, August Stich, Isabel Trebesch, 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: www.stakob.rki.de

Zusammenfassung der letzten Änderungen

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

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

Die Pandemie durch das neue Coronavirus SARS-CoV-2 stellt unser gesamtes Gesundheitssystem vor große Herausforderungen. Trotz der globalen Forschungsanstrengungen bestehen weiterhin erhebliche Wissenslücken in Bezug auf die durch das Virus verursachte Erkrankung COVID-19. Die Evidenzgrundlage verändert sich kontinuierlich, sodass eine regelmäßige Aktualisierung der Inhalte dieses Dokumentes sowie die ergänzenden verlinkten Quellen erfolgt. Daher sollte dieses Dokument auch nur in seiner jeweils letzten Fassung Anwendung finden.

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

Ansteckung

Infektionsquelle sind infizierte Personen mit oder ohne Symptomatik. Die Infektion erfolgt in der Regel über Tröpfcheninfektion bei engen Kontakten und Aerosole auch im gesellschaftlichen Umgang. Blut, Stuhl Urin und andere Körperflüssigkeiten gelten bei COVID-19 Patienten als nicht infektiös. Eine Übertragung über Schmierinfektionen ist nicht sicher auszuschließen (www.rki.de/covid-19-steckbrief).

Im klinischen Alltag sind alle potentiellen Übertragungswege von Bedeutung. Insbesondere Aerosol-produzierende Vorgänge, wie z. B. Intubation, Bronchoskopie oder zahnärztliche Prozeduren stellen Hochrisiko-Tätigkeiten dar. Der konsequenten Umsetzung der Basishygiene und den Personalschutzmaßnahmen kommt daher eine große Bedeutung zu (www.rki.de/covid-19-hygiene).

Klinische Symptomatik

Die Inkubationszeit beträgt nach bisherigen Erkenntnissen bis zu 14 Tage, im Mittel 5-6 Tage. Die Symptomatik von Patienten mit COVID-19 ist unspezifisch, und ähnelt der vieler anderer respiratorischer Erkrankungen. Die Erkrankung kann gelegentlich fieberfrei verlaufen. Etwa 81% der Erkrankungen verlaufen mild bis moderat. Im Verlauf der Erkrankung kann es bei etwa 14% der Erkrankten zu einer klinischen Verschlechterung kommen mit Entwicklung von Dyspnoe, und/oder Hypoxämie, typischerweise ca. 7-10 Tage nach Symptombeginn.

Dabei ist in vielen Fällen eine stille Hypoxämie zu beobachten, bei der trotz deutlich eingeschränkter Oxygenierung subjektiv keine wesentliche Dyspnoe besteht. In ca. 5% der Fälle besteht die Indikation zur intensivmedizinischen Therapie, bei einem Großteil mit Notwendigkeit einer invasiven Beatmungstherapie aufgrund eines hypoxämischen respiratorischen Versagens und ca. 0,5-1% der Infizierten versterben. Bei einem septischen Schock und Multi-Organversagen sollte an eine bakterielle (Super-)Infektion gedacht werden (www.rki.de/covid-19-steckbrief).

Zusätzlich sollten auch andere Differentialdiagnosen für die Symptomatik berücksichtigt werden (z.B. Infektionen durch seltene Erreger, Pneumocystis jirovecii bei Immunsuppression, nicht-infektiöse Ursachen).

Das Risiko einer schweren Erkrankung steigt ab 50 bis 60 Jahren stetig mit dem Alter an. Der Altersdurchschnitt der Verstorbenen liegt bei 82 Jahren. Über 85% der Todesfälle waren 70 Jahre und älter. Verschiedene Vorerkrankungen wie z.B. Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Diabetes mellitus, Adipositas, maligne Erkrankungen, chronische Lungen- und Lebererkrankungen und bestimmte Formen der Immunsuppression sowie Rauchen erhöhen das Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf unabhängig vom Alter.

Klinische Klassifikation nach Schweregrad:

- Leicht und unkompliziert (keine Pneumonie)
- Moderat (leichte Pneumonie)
- Schwer (Pneumonie, definiert durch Fieber und beidseitige Lungeninfiltrate und entweder Atemfrequenz > 30/min, schwere Luftnot oder SpO₂ <90% bei Raumluft)
- Kritisch (ARDS, Hyperinflammation mit dem klinischen Bild einer Sepsis, bzw. eines septischen Schocks mit Multiorganversagen)

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

- Häufigste Symptome
 - Fieber
 - Husten, produktiv und unproduktiv, ggf. Dyspnoe
 - Anosmie (auch ohne Rhinitis)
 - Halsschmerzen
 - Allgemeine Abgeschlagenheit und Müdigkeit
- Weitere mögliche Symptome
 - Kopf- und Gliederschmerzen
 - Rhinitis
 - Übelkeit, Erbrechen
 - Abdominale Schmerzen, passagere Diarrhoe
 - Konjunktivitis
 - Exanthem
 - Lymphknotenschwellung

CAVE

Gehäuftes Auftreten thrombembolischer 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 thrombembolische Komplikationen hinweisen und sind mit einer deutlich erhöhten Mortalität assoziiert.

Prädiktoren für einen schwereren Verlauf sind neben dem Alter (>50 Jahre), männlichem Geschlecht, Dyspnoe und Persistenz von Fieber auch eine ausgeprägte Lymphozytopenie und eine Erhöhung von Biomarkern wie CRP, D-Dimer, LDH und Troponin. Das Fieber ist durch Antipyretika häufig kaum zu beeinflussen.

Fallerkennung

Zur Fallerkennung ist vom RKI eine Orientierungshilfe für Ärztinnen und Ärzte entwickelt worden (www.rki.de/covid-19-flussschema).

Patientenversorgung

Die Testung auf eine SARS-CoV-2-Infektion **während** des normalen Betriebs in Rettungsstellen oder Praxen sollte vermieden werden, sondern nach Möglichkeit räumlich oder zeitlich getrennt erfolgen (www.rki.de/covid-19-patientenversorgung-ambulant).

Eine Patientenversorgung kann, unter Einhaltung der notwendigen strikten Isolationsmaßnahmen und je nach klinischer Ausprägung der Erkrankung, 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 muss die Isolierung infizierter Personen von nicht infizierten Personen gewährleistet sein. Zusätzlich ist eine regelmäßige klinische Verlaufskontrolle unerlässlich, um klinische Prädiktoren für einen schweren Verlauf (z. B. Weiterbestehen oder Zunahme von Fieber oder Dyspnoe) mit notwendiger Hospitalisierung des Patienten zu erkennen. Vor allem Patienten mit Risikofaktoren für einen schweren Verlauf sollten engmaschig kontrolliert und ggf. frühzeitig in eine stationäre Versorgung eingewiesen werden (www.rki.de/covid-19-ambulant).

CAVE bei ambulanter Versorgung:

Kontrolle der klinischen Symptomatik insbesondere nach 7 – 10 Tagen in der ambulanten Versorgung zwingend erforderlich; Einweisung des Patienten bei Verschlechterung der klinischen Symptomatik oder ausbleibender Besserung, insbesondere bei Weiterbestehen oder Zunahme von Fieber oder Dyspnoe.

Bei weiterbestehender Symptomatik erneute Prüfung alternativer Ursachen infektiöser oder nicht-infektiöser Genese.

Stationäre Versorgung

Im Rahmen einer stationären Versorgung der Patienten sollte eine Kohortierung der Patienten erfolgen, idealerweise in großen Kliniken stationsweise in COVID-19 positive und COVID-19 negative Patienten getrennt, um weitere Übertragungen zu vermeiden. Ggf. können auch gesamte Krankenhäuser für die Versorgung von COVID-19 Patienten ausgewiesen werden. Alle Nicht-COVID-19 Patienten versorgenden Krankenhäuser sollten die Möglichkeit haben, Verdachtsfälle getrennt vom regulären Krankenhausbetrieb bis zum Vorliegen einer aussagekräftigen Diagnostik zu versorgen (weitere Informationen unter www.rki.de/covid-19-patientenversorgung).

Diagnostik

Die weitere hier aufgeführte Diagnostik bezieht sich vor allem auf Patienten im stationären Verlauf. Je nach Ausprägung des klinischen Bilds sollten neben der Diagnostik auf SARS-CoV-2-Infektionen ggf. weitere Differentialdiagnosen berücksichtigt werden (z. B. Influenza, andere respiratorische Viren, bakterielle Infektionen). Der direkte Nachweis von SARS-CoV-2 kann aus einem tiefen Nasopharyngeal-/ Oropharyngealabstrich, Sputum (ggf. induziert) 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 getestet werden. Bei Patienten im späteren Verlauf der Erkrankung (Pneumonie, ARDS) kann der Abstrich 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. Negative Testergebnisse bedeuten bei starkem klinischem Verdacht keinen sicheren Ausschluss der Diagnose.

Serologische Diagnostik:

Die serologischen Testmöglichkeiten spielen in der initialen Diagnosestellung keine Rolle, können aber im späteren Verlauf der Erkrankung als zusätzliche Information nützlich sein und sollten weiter in Studien bzgl. ihrer Aussagekraft, z.B. auch für epidemiologische Fragestellungen, untersucht werden. Auch für die Frage nach einer bestehenden Immunität (ohne zuvor gesichert durchgemachte Erkrankung) sind diese Tests bisher nicht zuverlässig genug.

Häufige Labor-Befunde:

Häufig treten eine Leukozytopenie mit Lymphozytopenie, Thrombozytopenie, sowie CRP-, Transaminasen- und LDH-Wert-Erhöhungen auf. Seltener und dann meistens gering ausgeprägt ist eine Procalcitonin-Erhöhung zu beobachten, die ggf. hinweisgebend für eine bakterielle Infektion sein kann. Troponin-Erhöhungen sind wahrscheinlich häufig Ausdruck einer COVID-19-assoziierten Kardiomyopathie, seltener eines Myokardinfarktes und mit einer schlechteren Prognose assoziiert. Anhaltende oder zunehmende Erhöhungen der D-Dimere können ein Hinweis auf relevante thrombembolische Ereignisse sein.

Probenmaterial:

1. Zur Diagnostik auf SARS-CoV-2 (www.rki.de/covid-19-diagnostik):
 - Nachweis des Erregers mittels PCR aus tiefem Nasopharyngeal-/ Oropharyngealabstrich, (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 auch: www.nejm.org/how_to_obtain_a_nasopharyngeal_swab_specimen
 - Serologische Testverfahren sind frühestens nach 7-10 d sinnvoll und stehen bisher

nicht routinemäßig für diagnostische Fragestellungen zur Verfügung; eine Asservierung von Serumproben zur späteren Beurteilung ist ggf. sinnvoll

2. Zur differentialdiagnostischen bakteriologischen Untersuchung:
 - Abnahme von mehreren Blutkulturen (jeweils aerob + anaerob) auf E+R
 - Sputum, BAL, Tracheobronchialsekret auf E+R
 - Urin-Diagnostik auf Pneumokokken, Legionellen
3. Weitere Diagnostik:
 - Regelmäßige Blutabnahme mit Differential-Blutbild, klinischer Chemie je nach Verlaufsform der Erkrankung mit Kontrolle von CRP, LDH, Nieren- und Leberfunktionsparametern, Elektrolyten, und, je nach Verlaufsform der Erkrankung, Procalcitonin, Troponin, D-Dimer, IL-6

Bildgebung:

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

Therapie

Die Therapie richtet sich nach der Schwere der Erkrankung, wobei supportiven Maßnahmen bei jedem Verlauf eine hohe Bedeutung zukommt. Bei Zunahme der Dyspnoe, vermehrter Hypoxämie und Persistenz von Fieber sollte die mögliche Entwicklung eines schweren Verlaufs in Betracht gezogen werden. Patienten mit schwerem und kritischem Verlauf sollten frühzeitig einer intensivmedizinischen Überwachung und Versorgung zugeführt werden. Zusätzlich beachtet werden sollten klinische Hinweise auf mögliche thromboembolische Ereignisse (z. B. TVT, LAE) um ggf. eine frühzeitige Diagnostik und Therapie einzuleiten.

Allgemeine Maßnahmen bei stationärer Behandlung:

- Restriktive Flüssigkeitstherapie (da diese die Oxygenierung verschlechtern kann), Ernährungsoptimierung
- Engmaschige Überwachung der Vital-Parameter um schwere Verläufe 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 ([WHO Clinical Management](#))
- 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), gemäß WHO-Empfehlung alle 2-4 Tage Diagnostik bzgl. COVID-19

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 Thrombembolien
- Prävention von Sekundärinfektionen
- Sepsis-Therapie nach aktueller deutscher [S3-Leitlinie](#)

Ergänzende Leitlinien und Therapieempfehlungen:

- Hinweise zur praktischen Umsetzung der apparativen Differenzialtherapie der akuten respiratorischen Insuffizienz bei COVID-19, aktuelles Positionspapier der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin ([DGP](#))
- S1-Leitlinie „[Empfehlungen zur intensivmedizinischen Therapie von Patienten mit COVID-19](#)“, Deutsche Gesellschaft für internistische Intensivmedizin ([DGIIN](#)), Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin ([DIVI](#))
- Hinweise zum klinischen Management von Patienten mit COVID-19, WHO: <https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-covid-19>

Spezifische Maßnahmen:

Verschiedenste Arzneimittel (direkt antiviral wirksam, immunmodulatorisch wirksam) wurden und werden im Verlauf der Pandemie durch SARS-Cov-2 in Studien untersucht. Für zwei dieser Arzneimittel konnte bisher ein Benefit durch die Behandlung gezeigt werden. Daraus resultierte die bedingte Zulassung des ersten antiviral wirksamen Arzneimittels bei Infektion durch SARS-CoV-2, Remdesivir (Veklury®)..

Antivirale Therapie mit Remdesivir:

Am 03. Juli 2020 hat die Europäische Kommission die bedingte Zulassung für Remdesivir (Veklury®) erteilt (weitere Informationen finden sich auf der Seite der EMA: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines-covid-19#remdesivir-section>)

Eine bedingte Zulassung ist möglich für Arzneimittel, die:

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

Die bedingte Zulassung ist an Auflagen geknüpft. Der Zulassungsinhaber muss beispielsweise bestimmte Studien einleiten oder abschließen, um nachzuweisen, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis positiv ist, und um offene Fragen zu Qualität, Unbedenklichkeit und Wirksamkeit des Arzneimittels zu beantworten (weitere Informationen finden sich auf der Seite des BfArM über „[bedingte Zulassung](#)“).

Indikation und Anwendung von Remdesivir:

Remdesivir ist für die Behandlung von COVID-19 in Erwachsenen und Jugendlichen (ab einem Alter von 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit einer **Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert**, indiziert.

Bei Vorliegen einer COVID-19-Pneumonie mit Sauerstoffpflichtigkeit sollte die **Therapie möglichst frühzeitig eingeleitet werden**. Bei Patienten unter nicht-invasiver oder invasiver Beatmungstherapie inkl. ECMO wurde kein Nutzen gezeigt (siehe Grafik 1 unten).

Tabelle 1: Übersicht der Therapieindikationen und Dosierungen für Remdesivir

Patientenkategorie	Therapie mit Remdesivir
Erwachsene und Jugendliche (> 12 Jahre) mit einem Körpergewicht von mind. 40 kg ^{1,2,3,4,5}	<p>Tag 1: Aufsättigungsdosis 200 mg Remdesivir intravenös als Einzeldosis</p> <p>Ab Tag 2: 100 mg Remdesivir intravenös als tägliche Einzeldosis</p> <p>Die Behandlung mit Remdesivir sollte über mindestens 5 Tage und nicht länger als 10 Tage erfolgen.</p>
Kinder (bis 12 Jahre) ^{3,4}	<p>Zur Sicherheit und Wirksamkeit einer Therapie mit Remdesivir bei Kindern unter 12 Jahren und einem Körpergewicht von <40 kg sind keine Daten vorhanden. Es besteht keine Zulassung für diese Personengruppe.</p> <p>In einer Stellungnahme der DGPI (www.dgpi.de/stellungnahme-medikamentose-behandlung-von-kindern-mit-covid-19/) wie auch der amerikanischen Fachgesellschaft PIDS werden Dosierungsempfehlungen für Kinder unter 12 Jahren gegeben. Diese beruhen auf Erfahrungen aus dem Einsatz von Remdesivir zur Behandlung von Ebola.</p>
Schwangere, Stillende ^{1,3,4,5}	<p>Schwangerschaft: In Ermangelung aussagekräftiger Daten in Mensch oder Tier: Anwendung bei Schwangeren nur, wenn unbedingt erforderlich.</p> <p>Stillen: Im Tiermodell wurde Übertritt von Remdesivir in die Muttermilch gezeigt. Stillen sollte während einer Remdesivirtherapie unterbrochen werden.</p>

¹ COVID-19-Pneumonie und Sauerstoffpflichtigkeit.

² Für Patienten älter als 65 Jahre ist keine Dosisanpassung erforderlich.

³ Die Pharmakokinetik von Remdesivir bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist nicht bekannt. Patienten mit einer GFR < 30ml/min sollten nicht mit Remdesivir behandelt werden.

⁴ Die Pharmakokinetik von Remdesivir bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist nicht bekannt. Es ist nicht bekannt, ob eine Dosisanpassung für diese Patienten erforderlich ist. Die Anwendung sollte nur nach strenger Indikationsprüfung erfolgen.

⁵ Frauen im gebärfähigen Alter sollten eine effektive Empfängnisverhütung praktizieren.

Die hier zusammenfassend aufgeführten Hinweise ersetzen nicht die genaue Beachtung der Fachinformation. Eine englischsprachige Fachinformation, die auch für Deutschland gilt und welche die Kriterien für den Einsatz von Remdesivir beschreibt, ist verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/veklury-product-information-approved-chmp-25-june-2020-pending-endorsement-european-commission_en.pdf.

Kontraindikationen für den Einsatz von Remdesivir:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der Hilfsstoffe (z.B. Betadex Sulfobutylether Natrium)

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen bei der Anwendung von Remdesivir:

- Tägliche Kontrolle der Leberfunktionsparameter und **Verzicht auf bzw. Unterbrechung der Behandlung mit Remdesivir bei folgenden**

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

Stand. 06.08.2020, DOI 10.25646/6539.14;

Veröffentlicht unter: www.rki.de/covid-19-therapie-stakob

Laborkonstellationen:

- Ausgangswert oder Anstieg der ALT $\geq 5 \times \text{ULN}$ (ggf. Wiederbeginn von Remdesivir-Gabe möglich, wenn ALT wieder $< 5 \times \text{ULN}$)

ODER

- ALT Anstieg in Kombination mit Zeichen einer Hepatitis oder gleichzeitigem Anstieg von Bilirubin, AP oder INR
- Tägliche Kontrolle der Nierenfunktionsparameter und **keine Behandlung mit Remdesivir bei einer GFR $< 30 \text{ml/min}$** ; dies auch aufgrund des renal ausgeschiedenen und potenziell nephrotoxischen Hilfsstoffs Betadex Sulfobutylether Natrium
 - Hypersensitivitätsreaktionen (einschließlich infusionsbedingter Reaktionen) und anaphylaktische Reaktionen; Reduktion der Infusionsgeschwindigkeit bis zu einer maximalen Infusionsdauer von 120min; Unterbrechung der Behandlung mit Remdesivir bei klinisch relevanter Überempfindlichkeitsreaktion.
 - **Keine Koadministration mit Chloroquin oder Hydroxychloroquin** wegen potenziell antagonistischer Effekte dieser Substanzen auf die antivirale Wirksamkeit von Remdesivir

Nebenwirkungen bei der Anwendung von Remdesivir:

Eine Übersicht über aufgetretene Nebenwirkungen bei der Anwendung von Remdesivir findet sich in der folgenden Tabelle:

Tabelle 2: Übersicht der Nebenwirkungen von Remdesivir*

Nebenwirkung	Frequenz
Leberwerterhöhung	Sehr häufig ($\geq 1/10$)
Kopfschmerz	Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)
Übelkeit	Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)
Exanthem	Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)
Hypersensitivität	Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)
Infusions-bedingte Reaktion	Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)

*https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/veklury-product-information-approved-chmp-25-june-2020-pending-endorsement-european-commission_en.pdf

Immunmodulatorische Therapie mit Kortikosteroiden:

Es wird keine routinemäßige Kortikosteroid-Gabe ohne eindeutige Indikation empfohlen, da bisher vorliegende Erkenntnisse zur Therapie von SARS oder MERS auf einen nachteiligen Effekt von Kortikosteroiden hinweisen. In einer Studie aus der VR China bei Erwachsenen mit COVID-19 und ARDS zeigten Patienten unter Steroidtherapie einen klinischen Benefit. Dagegen reduzierte in einem systematischen Review zum Einsatz von Kortikosteroiden bei Infektionen mit SARS-CoV-2, SARS-CoV und MERS-CoV die Behandlung mit Kortikosteroiden nicht die Dauer des Krankenhausaufenthaltes, die Intensivpflichtigkeit oder Beatmungspflicht und verbesserte auch nicht das Überleben der Patienten, zudem verzögerte sich die Virus-Clearance. Verschiedene weitere Studien zum Einsatz von Kortikosteroiden bei COVID-19 sind initiiert, erste Vorergebnisse wurden jetzt veröffentlicht.

In einer Datenauswertung des Therapie-Armes mit Dexamethason im Vergleich zu „Standard-of-care“ der RECOVERY-Studie (Veröffentlichung im New England Journal of Medicine vom 17.07.2020, Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 — Preliminary Report, <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2021436>) konnte in der Gruppe der Patienten mit Dexamethason-Therapie insgesamt eine Reduzierung der 28-Tage Mortalität gezeigt werden. Dieser Effekt war am stärksten ausgeprägt in der Gruppe der Patienten mit invasiver Beatmung und einer bei Einschluss vorliegenden Krankheitsdauer von mehr als 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.

Aufgrund dieser veröffentlichten Daten halten die Autoren eine Therapie mit Dexamethason bei Patienten mit invasiver Beatmung oder Sauerstoff-Therapie mit einer Krankheitsdauer von mind. 7 Tagen für indiziert. Bei Patienten ohne Atmungsunterstützung sehen die Autoren nach den vorliegenden Daten weiterhin keine Indikation einer Therapie mit Dexamethason, nach den Auswertungen der RECOVERY-Studie könnte hier sogar ein nachteiliger Effekt mit Erhöhung der Mortalität vorliegen.

Tabelle 3: Übersicht der Dosierungen aus der RECOVERY-Studie

Patientenkategorie	Therapie mit Kortikosteroiden
Erwachsene ¹	Dexamethason 6 mg/ Tag per os oder intravenös für maximal 10 Tage ³
Kinder und Jugendliche bis zum 18. Lebensjahr ^{1,2}	Prednisolon 1 mg/kg Körpergewicht QD per os oder via Magensonde (maximale Tagesdosis: 40 mg) ³ oder Methylprednisolon-Natriumsuccinat 0.8 mg/kg Körpergewicht QD intravenös (maximale Tagesdosis: 32 mg) ³ oder Dexamethason 150 µg/kg Körpergewicht QD per os oder via Magensonde oder intravenös (maximale Tagesdosis: 6 mg) ³ Frühgeborene < 40 Schwangerschaftswochen: Hydrocortison 0.5 mg/kg Körpergewicht BID über 7 Tage dann 0.5mg/kg Körpergewicht QD über 3 Tage intravenös ³
Schwangere, Stillende ¹	Prednisolon 40 mg/Tag per os oder Hydrocortison 80 mg BID intravenös für maximal 10 Tage ³
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 ³ Verwendete Dosierung aus RECOVERY-Studie: https://www.recoverytrial.net/results/study-protocol-archive	

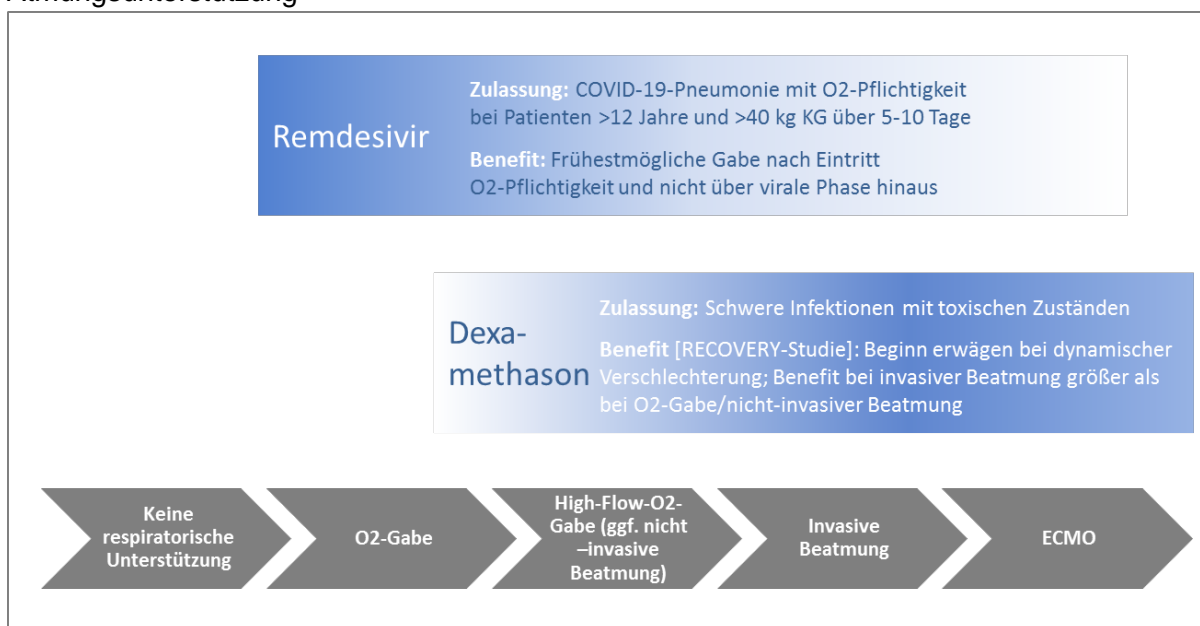
Koadministration mit Remdesivir

Dexamethason gilt als moderater Induktor der CYP3A und P-gp. Die Induktion erfolgt dosisabhängig und nach mehreren Gaben. Gemäß Fachinformation ist es unwahrscheinlich, dass Dexamethason einen klinisch signifikanten Effekt auf Remdesivir hat aufgrund der kurzen Behandlungsdauer mit Remdesivir bei COVID-19 und seines moderaten bis hohen

hepatischen Extraktionsverhältnisses. Die Beeinflussung der viralen Clearance bei Koadministration beider Substanzen ist unbekannt.

Einen möglichen Einsatz von Remdesivir und Dexamethason im zeitlichen Kontext des Erkrankungsverlaufs bezogen auf eine Atmungsunterstützung kann auch der folgenden Grafik entnommen werden. Bzgl. genauer Indikation, Warnhinweisen und Einschränkungen der Evidenzgrundlage bitte unbedingt die Informationen im Text, bzw. auch die jeweilige Fachinformation beachten.

Grafik 1: Gabe von Remdesivir und Dexamethason in zeitlicher Relation zur Atmungsunterstützung



In Untersuchung befindliche antivirale Arzneimittel:

Unter den antiviralen Arzneimitteln gibt es bislang nur für Remdesivir eine hinreichende Datengrundlage für die Anwendung bei COVID-19 (siehe oben). Für alle anderen antiviralen Arzneimittel vertreten die Autoren dieser Therapiehinweise die einstimmige Meinung, dass Patienten mit COVID-19 mit diesen vorzugsweise im Rahmen klinischer Studien behandelt werden sollten. Sofern dies nicht möglich sein sollte, kann bei schweren Verläufen ein individueller Heilversuch bzw. Off-Label-Use im Einzelfall nach sehr sorgfältiger individueller Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses durch die behandelnden Ärzte erwogen werden.

Aufgrund einer Initiative des Bundesministeriums für Gesundheit stehen verschiedene in Untersuchung befindliche Arzneimittel (Hydroxychloroquin, Lopinavir/Ritonavir, Camostat, Favipiravir) in deutschen Krankenhäusern zur Verfügung für die Anwendung im Rahmen von Studien, für einen individuellen Heilversuch/ Off-Label-Use im Einzelfall oder im Rahmen ihrer Zulassung (Remdesivir). Eine Auflistung der bevorratenden Apotheken sowie eine Erläuterung des prinzipiellen Prozederes zum Abruf der Arzneimittel finden sich auf der Internetseite des RKI unter www.rki.de/covid-19-arzneimittelbevorratung.

Angaben zu möglichen Dosierungen und Hinweise auf Nebenwirkungen sowie die zugrundeliegenden Studien befinden sich im Anhang. Eine ausführlichere Information zu einigen der seitens des Gesundheitsministeriums bevorrateten und hier aufgelisteten Arzneimittel mit weiteren sicherheitsrelevanten Hinweisen ist auf den Seiten des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte ([BfArM](http://www.bfarm.de)) und vollständig in der jeweiligen

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

Stand: 06.08.2020, DOI 10.25646/6539.14;

Veröffentlicht unter: www.rki.de/covid-19-therapie-stakob

Fachinformation bei den für andere Indikationen zugelassenen Arzneimitteln zu finden.

Die sich im Anhang befindliche Auflistung der verschiedenen Arzneimittel beinhaltet **KEINE** Therapie-Empfehlung. Eine Entscheidung über den Einsatz einer der folgenden Substanzen liegt im Ermessen und der Verantwortung des behandelnden Arztes. Eine Kombinationstherapie verschiedener experimenteller Therapieansätze sollte nicht durchgeführt werden.

Im Zweifelsfall sollte bei schwer erkrankten Patienten mit dem nächstgelegenen Universitätsklinikum, infektiologischen Zentrum oder STAKOB-Zentrum zur individuellen Falldiskussion und Beratung über mögliche weitere Behandlungsoptionen Kontakt aufgenommen werden. Die Kontaktdaten aller STAKOB-Zentren sind unter www.stakob.de zu finden, die Kontaktdaten der infektiologischen Zentren unter www.dgi-net.de. Eine Versorgung mit experimentellen Arzneimitteln für einen individuellen Heilversuch kann im Notfall über das Robert Koch-Institut/IBBS initiiert werden.

Hydroxychloroquin

Aufgrund von Hinweisen auf schwerwiegende Nebenwirkungen bei bisher fehlendem Wirksamkeitsnachweis halten die Autoren eine Verwendung von Hydroxychloroquin zur Therapie oder Prophylaxe von SARS-CoV-2-Infektionen außerhalb von kontrollierten Studien für nicht gerechtfertigt. Sowohl die Europäische Arzneimittelagentur ([EMA](http://www.ema.europa.eu)) als auch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte ([BfArM](http://www.bfarm.de)) haben ihre Sicherheitshinweise zu Hydroxychloroquin entsprechend aktualisiert.

Lopinavir/Ritonavir

In einer Datenauswertung des Therapie-Arms Lopinavir/Ritonavir im Vergleich zu standard-of-care der RECOVERY-Studie und der WHO Solidarity Studie konnte kein klinischer Benefit in der Gruppe der Patienten mit Lopinavir/Ritonavir-Therapie gezeigt werden

(<https://www.recoverytrial.net/news/no-clinical-benefit-from-use-of-lopinavir-ritonavir-in-hospitalised-covid-19-patients-studied-in-recovery>; <https://www.who.int/news-room/detail/04-07-2020-who-discontinues-hydroxychloroquine-and-lopinavir-ritonavir-treatment-arms-for-covid-19>). Bei bisher fehlendem Wirksamkeitsnachweis halten die Autoren eine Verwendung von Lopinavir/Ritonavir zur Therapie oder Prophylaxe von SARS-CoV-2-Infektionen außerhalb von kontrollierten Studien für nicht gerechtfertigt.

Informationen zu klinischen Studien

Informationen zu den vom BfArM und PEI genehmigten klinischen Prüfungen finden Sie im Europäischen „[Clinical Trials Register](http://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 unbekannte 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 Behandlungsverlauf.

Entnommen aus:

1. [Behandlung mit Medikamenten, die noch nicht zugelassen sind](#) (24.06.2020)
2. [Behandlung mit noch nicht zugelassenen Medikamenten: Zwischen Hoffen und Haften](#) (24.06.2020)

Arzneimittelhärtefallprogramme

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

Auftreten von Neben- und Wechselwirkungen

Obwohl für einen Teil dieser in Untersuchung befindlichen Arzneimittel langjährige Erfahrungen zum Sicherheitsprofil aus den Indikationen, für die sie zugelassen sind, existieren, können bei der Behandlung von COVID-19, bislang unbekannte unerwünschte Wirkungen neu auftreten. Diese sollten unbedingt an den pharmazeutischen Unternehmer, die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft und der zuständigen Bundesoberbehörde: dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte oder dem

Paul-Ehrlich-Institut gemeldet werden (<https://humanweb.pei.de/>).

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

Dokumentation der klinischen Daten

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

Weitere Therapieansätze:

Rekonvaleszenten-Plasma

Ein anderer möglicher Therapie-Ansatz stellt die Verwendung von Rekonvaleszenten-Plasma dar. Der bisherige Einsatz bei verschiedenen anderen viralen Infektionen (SARS-CoV, MERS-CoV, Ebolavirus) hat unterschiedliche Ergebnisse gezeigt, die Wirksamkeit von Rekonvaleszenten-Plasma wird in der Literatur daher kritisch und divergent diskutiert. Mehrere Therapie-Studien dazu sind initiiert, die Evidenz ist bisher nicht ausreichend. Ein Einsatz im individuellen Heilversuch kann bei kritisch kranken Patienten erwogen werden.

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

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 eingeschränkter PaO₂ wird aktuell die Wirksamkeit einer Blockade des IL-6 Signalweges, z. B. mit Tocilizumab, Sarilumab oder Siltuximab untersucht. Tocilizumab 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.

Nach einer Pressemeldung der Fa. Roche vom 29.07.2020 wurde in einer placebokontrollierten Phase III-Studie bei COVID-19 Patienten mit schweren Pneumonien kein positiver Effekt in Bezug auf klinische Verbesserung (primärer Endpunkt) oder Sterblichkeit (sekundärer Endpunkt) gezeigt. Neue Sicherheitssignale bzgl. der Verwendung von Tocilizumab wurden nicht identifiziert. (COVACTA trial of Actemra/RoActemra (Tocilizumab) in hospitalised patients with severe COVID-19 associated pneumonia, www.roche.com/investors/updates/inv-update-2020-07-29.htm). Ergebnisse weiterer Studien stehen noch aus. Aufgrund dieser ersten Ergebnisse ist aus Sicht der Autoren ein Einsatz von Interleukin-6 Rezeptor-Blockern als Off-Label-Use kritisch zu sehen und sollte möglichst nur im Rahmen von Studien erfolgen.

Antibiotische Therapie:

Bei Patienten mit Verdacht auf eine bakterielle Superinfektion und/oder septischem Verlauf sollte eine kalkulierte antibiotische Therapie unmittelbar leitliniengerecht initiiert werden, bei Sepsis innerhalb einer Stunde. Bei fehlendem Erregernachweis und normwertigem Procalcitonin soll die antibiotische Therapie innerhalb von 48h wieder beendet werden. Eine prophylaktische Antibiotika-Gabe ohne Hinweis auf bakterielle Infektion wird nicht empfohlen.

Prä- und Postexpositionsprophylaxe

Daten zur Wirksamkeit einer medikamentösen Prä- oder Postexpositionsprophylaxe liegen bisher nicht vor. Eine Einnahme wird aktuell weder für Kontaktpersonen noch für medizinisches Personal empfohlen. Verschiedene klinische Studien werden aktuell dazu durchgeführt, Ergebnisse sind ausstehend.

Entsorgung und Entlassmanagement

Hinweise zu Entsorgung und Entlassmanagement finden sich auf der RKI-Webseite unter www.rki.de/covid-19-entlassungskriterien.

Nachsorge und Nachkontrolle

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

Patientenhinweise nach Entlassung:

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

Hinweise zu Schwangeren und Kindern

Schwangere scheinen nach bisherigen Erkenntnissen kein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf gegenüber nicht schwangeren Frauen mit gleichem Gesundheitsstatus zu haben.

Bei Kindern wurde bislang ebenfalls kein erhöhtes Risiko für einen schweren Erkrankungsverlauf berichtet, insgesamt scheint die Erkrankung bei Kindern milder zu verlaufen. Allerdings wurde inzwischen auch über schwere Verläufe berichtet, dieses wird in weiteren Studien beobachtet. Bezüglich der Therapie bei Kindern mit COVID-19 ist eine Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrie verfügbar (dgpi.de/stellungnahme-medikamentose-behandlung-von-kindern-mit-covid-19)

Quellenverzeichnis und weitere Literatur

1. WHO: **Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)**. 2020.
2. Cai Jiehao^{1†} XJ, Lin Daojiong^{3†}, Yang zhi⁴, Xu Lei⁵, Qu Zhenghai⁵, Zhang Yuehua⁶, Zhang Hua⁷, Jia Ran², Liu pengcheng², Wang Xiangshi¹, Ge Yanling¹, Xia Aimei¹, Tian He¹, Chang Hailing¹, Wang Chuning¹, Li Jingjing¹, Wang Jianshe¹, Zeng Mei¹: **A Case Series of children with 2019 novel coronavirus infection: clinical and epidemiological features**. 2020.
3. Chaolin Huang* YW, Xingwang Li*, Lili Ren*, Jianping Zhao*, Yi Hu*, Li Zhang, Guohui Fan, Jiuyang Xu, Xiaoying Gu,, Zhenshun Cheng TY, Jiaan Xia, Yuan Wei, Wenjuan Wu, Xuelei Xie, Wen Yin, Hui Li, Min Liu, Yan Xiao, Hong Gao, Li Guo, Jungang Xie,, Guangfa Wang RJ, Zhancheng Gao, Qi Jin, Jianwei Wang[†], Bin Cao[†]: **Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China**. 2020.
4. Qifang Bi 1, Yongsheng Wu 2,# , Shujiang Mei 2,# , Chenfei Ye 3,4,# , Xuan Zou 2 , Zhen Zhang 2 ,, Xiaojian Liu 2 LW, Shaun A. Truelove 1 , Tong Zhang 4 , Wei Gao 2 , Cong Cheng 2 , Xiujuan, Tang 2 XW, Yu Wu 2 , Binbin Sun 3,4 , Suli Huang 2 , Yu Sun 4 , Juncen Zhang 4 , Ting Ma, 3, *, Justin Lessler 1, *, Tiejian Feng 2, *: **Epidemiology and Transmission of COVID-19 in Shenzhen China: Analysis of 391 cases and 1,286 of their close contacts**. 2020.
5. RKI: **SARS-CoV-2 Steckbrief zur Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19)**.
6. Wei-jie Guan 1* PD, Zheng-yi Ni 2*, M.D., Yu Hu 3*, M.D., Wen-hua Liang 1,4*, Ph. D., Chun-quan Ou 5*, MSc., Jian-xing He 1,6*, M.D., Lei Liu 7,8*, M.D., Hong Shan 9*, M.D., Chun-liang Lei 10*, M.D., David S.C. Hui 11*, M.D., Bin Du 12*, M.D., Lan-juan Li 13*, M.D., Guang Zeng 14*, MSc., Kwok-Yung Yuen 15*, Ph.D., on behalf of China Medical Treatment Expert Group for 2019-nCoV: **Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China** 2020.
7. Fei Zhou*, Ting Yu*, Ronghui Du*, Guohui Fan*, Ying Liu*, Zhibo Liu*, Jie Xiang*, Yeming Wang, Bin Song, Xiaoying Gu, Lulu Guan, Yuan Wei, Hui Li, Xudong Wu, Jiuyang Xu, Shengjin Tu, Yi Zhang, Hua Chen, Bin Cao: **Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study** 2020
8. Waleed Alhazzani, Morten Hylander Møller, [...]Andrew Rhodes: **Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)** Intensive Care Medicine (2020)
9. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, Huang H, Zhang L, Zhou X, Du C, et al: **Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China**. JAMA Intern Med 2020)
10. Beigel John H. et al: **Remdesivir for the Treatment of Covid-19— Preliminary Report**. doi: 10.1056/NEJMoa2007764.
11. Li H, Chen C, Hu F, Wang J, Zhao Q, Gale RP, Liang Y: **Impact of corticosteroid therapy on outcomes of persons with SARS-CoV-2, SARS-CoV, or MERS-CoV infection: a systematic review and meta-analysis**. *Leukemia* 2020
12. Peter Horby, Martin J Landray et al, RECOVERY Collaborative Group: **Dexamethasone in Hospitalized Patients with COVID-19: Preliminary Report**, NEJM 17.07.2020 DOI: 10.1056/NEJMoa2021436

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.

Anhang 1: Es liegen (Stand 09.07.2020) keine hinreichenden klinischen Daten als Grundlage für eine evidenz-basierte Therapieempfehlung der unten gelisteten Arzneimittel für COVID-19 vor. Eine Therapie sollte vorzugsweise im Rahmen von klinischen Studien erfolgen. Die nachfolgende Auflistung von Arzneimitteln ist somit **KEINE** Therapieempfehlung. Die Entscheidung über den Einsatz der Arzneimittel liegt im Ermessen und in der Verantwortung des behandelnden Arztes/Ärztin. Ausführliche Informationen zu den Arzneimitteln inkl. Nebenwirkungen, Gegenanzeigen sind entsprechend der vorhandenen Fachinformationen dringend zu berücksichtigen.

Tabelle Anhang 1: In Untersuchung befindliche antivirale und immunmodulatorische Arzneimittel bei COVID-19 (Auswahl von Arzneimitteln)

Substanz	Substanzart/Target/ Zulassung	Applikationsform, Dosierung, Dauer	Wirksamkeit/Safety/NW/KI	Studien	Kommentare
Hydroxychloroquin	Antiprotozoikum hemmt lysosomale Proteasen in Plasmodien Target: Parasit Zulassung für Malaria quartana, Chronische PA, SLE, Porphyria cutanea tarda	Oral i.R. klinischer Studien: d1 400 mg po, q12h, ab d2 200 mg, q12h Therapiedauer über 7-10 Tage, genaue Dauer noch unklar	Bisher keine Evidenz für Wirksamkeit für Einsatz bei COVID-19 NW: (Chloroquin> Hydroxychloroquin)QT Zeit- Verlängerung! Appetitlosigkeit, Gastrointestinale und abdominale Schmerzen, Durchfälle, Übelkeit, Erbrechen, Gewichtsverlust KI: Retinopathie, Porphyrie , Myasthenia gravis, Glucose- 6-Phosphat-Dehydrogenase- Mangel, Prophyrie, Schwangerschaft, Stillzeit	NCT04286503 NCT04307693 NCT04303299 NCT04303507 (Prävention) NCT04304053 (+PEP) NCT04315896 NCT04308668 (PEP) NCT04321993 NCT04323631 NCT04318444 (PEP) NCT04324463 NCT04322396 NCT04321278 NCT04321616 NCT04325893 NCT04332094 NCT04333732 (HCW Prävention) NCT04328272 NCT04328493 NCT04333914 NCT04349371 PEP bei HCW NCT04345419 NCT04343092 NCT04351347 NCT04351919 NCT04350281 COVID-19 EFC16858 NCT04335084 (PEP bei HCW) NCT04347889 PEP HCW NCT04328961 PEP NCT04354428 NCT04326725 PEP	In vitro Aktivität gegen SARS- und SARS-CoV-2 (Aktivität in vitro Hydroxychloroquin > Chloroquin) CAVE: EKG- Kontrolle vor Beginn und im Verlauf der Therapie

				NCT04336748 PEP bei HCW NCT04331834 (PEP bei HCW) EudraCT: 2020-001224-33 EudraCT: 2020-001010-38 EudraCT: 2020-001113-21 EudraCT: 2020-000890-25 EudraCT:2020-000982-18 NCT04365582 NCT04328285 PEP NCT04382625 NCT04384380 NCT04372017 PEP NCT04374552 NCT04372082 NCT04371406 NCT04370782 NCT04390594 NCT04377646 NCT04379492 NCT04389359 NCT04371926 NCT04385264	
Lopinavir/Ritonavir	Proteaseinhibitor hemmt virale Transkripton Target: Virus-Protease Zulassung für HIV	oral i.R. klinischer Studien: 400 mg Lopinavir mg/100 mg Ritonavir po q12h Therapiedauer über 7-10 Tage, genaue Dauer noch unklar	Bisher keine Evidenz für Wirksamkeit für Einsatz bei COVID-19, Berichte über klinische Besserung nur anekdotisch NW: Hepatotoxizität (V. a Verstärkung bei zusätzl. COVID-19-Begleithepatitis), Durchfälle, abdominale Beschwerden, Lipiderhöhungen, Übelkeit	NCT04307693 NCT04261907 NCT04286503 NCT04295551 NCT04303299 NCT04315948 ChiCTR2000030187 ChiCTR2000029603 ChiCTR2000029548 ChiCTR2000029541 ChiCTR2000029539 ChiCTR2000029468 ChiCTR2000029387 EudraCT: 2020-001113-21 NCT04321993 NCT04321174 NCT04365582 NCT04330690 NCT04346147 NCT04328285 PEP NCT04328012 NCT04321174 PEP	

				NCT04364022 PEP NCT04276688 komplett	
Favipiravir	RNA-Virustatikum Pyrazincarboxamid, hemmt RNA- Polymerase Target: Virus Zulassung in Japan für Influenza	oral i.R. klinischer Studien: LD1600mg po d1, dann 600 mg po q12h Therapiedauer über 7 -14 d, genaue Dauer noch unklar	Bisher keine Evidenz für Wirksamkeit und Sicherheit für Einsatz bei COVID-19 NW: Teratogenität KI: Schwangerschaft	NCT04310228 NCT04303299 NCT04273763 NCT04336904 NCT04345419 NCT04351295 NCT04346628 NCT04359615 NCT04310228 NCT04333589 NCT04358549 NCT04349241 NCT04356495 NCT04361461 ChiCTR2000029600 ChiCTR2000029544 ChiCTR2000030113 ChiCTR2000029548 NCT04373733	Experimentell: SARS-CoV-2, EBOV, WNV, hämorrhagische Fiebertviren, Bornaviren
Camostat	Proteaseinhibitor Serin-Protease TMPRSS2 Target: Host ,Zulassung in Japan bei Pankreatitis	oral i.R. klinischer Studien: 2x100 mg po q8h Therapiedauer über 7-10 Tage, genaue Dauer noch unklar Bei chron. Pankreatitis 200 mg po q8h	Bisher keine Evidenz für Wirksamkeit für Einsatz bei COVID-19 NW: Pruritis, Benommenheit, vermehrter Durst u. Hunger, Fallbericht: Akute eosinophile Pneumonie	Keine präklin. Studien zu COVID-19 NCT04321096 NCT04338906 (randomisierte Phase IV-Studie UKE&UK Düsseldorf) NCT04355052 NCT04353284	
Tocilizumab	Monoklonaler Antikörper Target: Interleukin-6 (IL-6)-Rezeptor Target: Host Zulassung für Rheumatoiden Arthritis (RA), Morbus Still, Cytokine Release	Intravenös, subcutan i.R. klinischer Studien einmalig ca 4 - 8mg/kg, meist 400mg i.v., maximal 800mg iv oder Einzeldosis 8 mg/kg KG i.v. oder 2 x 162 mg s.c.	Bisher keine Evidenz für Wirksamkeit und Sicherheit für Einsatz bei COVID-19 NW: Infektneigung durch Immunsuppression, Leukopenie, Neutropenie, Exanthem, Kopfschmerzen, Vertigo, art. HTN, Hepatotoxizität	NCT04306705 NCT04310228 NCT04317092 NCT04320615 ChiCTR2000030894 NCT04322773 EudraCT: 2020-001110-38 EudraCT:2020-001246-18 NCT04332094	

	Syndrome	Dosierung bei RA: 162 mg s.c./Woche		NCT04333914 NCT04331795 NCT04335305 NCT04331808 NCT04315480 NCT04330638 NCT04335123 NCT04339712 NCT04345445 NCT04331795 NCT04361032 NCT04359667 NCT04346355 NCT04335071 NCT04356937 NCT04332913 NCT04363853 NCT04363736 NCT04361552 NCT04366206 NCT04359095 NCT04347031 NCT04365764 NCT02735707 NCT04349410 NCT04346693 NCT04335123 NCT04366245 NCT04377750 NCT04377659	
Rekonvaleszenten plasma	Plasma von Genesenen Target: Virus Keine Zulassung	Intravenös i.R. klin. Studie 250-300 mL Rekonvaleszentenplasma Tag 1, Tag 3 und Tag5 (Tag 3 u.5 je nach Verträglichkeit und Zustand Pat. oder 200-250 mL Rekonvaleszentenplasma und AK-Titer > 1:64	Bisher keine Evidenz für Wirksamkeit und Sicherheit für Einsatz bei COVID-19 NW: unklar, ggf. allergische Reaktionen	NCT04292340 NCT04321421 NCT04323800 NCT04325672 NCT04333355 NCT04354831 NCT04348877 NCT02735707 REMAP-CAP ChiCTR2000030702 ChiCTR2000030627 ChiCTR2000030179 ChiCTR2000030046 ChiCTR2000030039 ChiCTR2000030010 ChiCTR2000029850 ChiCTR2000029757 ChiCTR2000030929 NCT04345991 NCT04338360 NCT04343261	

				NCT04346446		
				NCT04347681		
				CAPSID		
				NCT04366245		
				NCT04345679		
				NCT04353206		
				NCT04343755		
				NCT04365439		
				NCT04356534		
				NCT04383535		
				NCT04383548		
				NCT04384497		
				NCT04388527		
				NCT04385043		
				NCT04390178		
				NCT04373460		
				NCT04377568		
				NCT04375098		
				NCT04374526		
				NCT04389944		
				NCT04388410		
				NCT04372979		
				NCT04392232		
				NCT04377672		
				NCT04389710		
				NCT04392414		