

CME Modul: COVID-19 und verfügbare Therapieoptionen

Autoren:

Prof. Dr. med. Julian Schulze zur Wiesch

Oberarzt

Leitender Oberarzt Sektion Infektiologie

Leiter Ambulanzzentrum Virushepatologie

Facharzt für Innere Medizin und Gastroenterologie mit
Zusatzbezeichnung Infektiologie

Zentrum für Innere Medizin

UKE Hamburg

Interessenskonflikte Herr Prof. Schulze zur Wiesch:

Lecture fees Gilead, Ad board Pfizer, Gilead.

Dr. rer. nat. Kora Huber

Mikrobiologin, Consultant Infektiologie

Interessenskonflikte

Berater/Vortragshonorare:

Correio, Infectopharm, Pfizer, MSD, Astra Zeneca, Basilea

Einleitung

Anfang Januar 2020 wurde ein neuartiges Coronavirus als Erreger einer Erkrankung, welche mit schweren Pneumonien und hoher Morbidität und Mortalität einhergeht, identifiziert. Erstmals führte dies in der chinesischen Millionenstadt Wuhan zu einem Ausbruch. Für dieses Coronavirus – phylogenetisch mit dem SARS-CoV-1 (Schweres Akutes Respiratorisches Syndrom)-Virus verwandt, welches schon im Jahr 2002 eine Pandemie ausgelöst hatte – wurde im Februar 2020 der Erregernamen SARS-CoV-2 (Schweres Akutes Respiratorisches Syndrom Coronavirus-2) von einem Expert:innengremium vorgeschlagen. Für die von SARS-CoV-2 ausgelöste Erkrankung, die von Mensch zu Mensch übertragen werden kann, hat die Weltgesundheitsorganisation (WHO) den offiziellen Namen COVID-19 (Coronavirus Disease 2019) festgelegt (Helmholtz, HZI; www.who.int/publications/i/item/WHO-HSE-FOS-15.1 Accessed November 2021). COVID-19 wurde am 30. Januar 2020 zu einem internationalen Gesundheitsnotfall (PHEIC) und am 11. März 2020 zu einer Pandemie erklärt (Yu et al. 2020).

Coronaviren: SARS-CoV-2

Die unter Säugetieren und Vögeln weit verbreiteten Coronaviren sind RNA-Viren und verursachen bei immungesunden Menschen in erster Linie milde Erkältungskrankheiten. Das elektronenmikroskopische Erscheinungsbild der Virusoberfläche erinnert an eine Krone (lat. »corona«). Die Fortsätze dieser Krone werden von den viralen Glykoproteinen, sog. Spikes, gebildet, die in die Virushülle eingelagert sind (Ziehbür 2016). Unterschieden werden 6 humanpathogene Coronaviren, die entweder zum Genus Alpha-Coronavirus oder Beta-Coronavirus gehören (Subfamilie Coronavirinae, Familie Coronaviridae). Wenngleich meist problemlos verlaufende akute respiratorische Erkrankungen verursacht werden, kann es auch zu schweren Pneumonien kommen, vor allem bei bestehender Komorbidität oder bei Infektionen mit spezifischen humanen Beta-Coronaviren (Ziehbür 2016). Das neue Coronavirus SARS-CoV-2 gehört wie SARS-CoV-1, MERS-CoV (Middle East respiratory syndrome coronavirus) sowie die als „Erkältungsviren“ zirkulierenden humanen Coronaviren (HCoV) HKU1 und OC43 in die Gruppe der Beta-Coronaviren und komplettiert somit auf 7 humanpathogene Coronaviren. (RKI, Epid Bull).

Tabelle 1: Humanpathogene Coronaviren.

Alpha-Coronaviren	Beta-Coronaviren
Human CoV 229E	Human CoV HKU1
Human CoV NL63	Human CoV OC43
	Human SARS-CoV-1
	Human MERS-CoV
	Human SARS-CoV-2

Quelle: adaptiert nach Ziehbür 2016

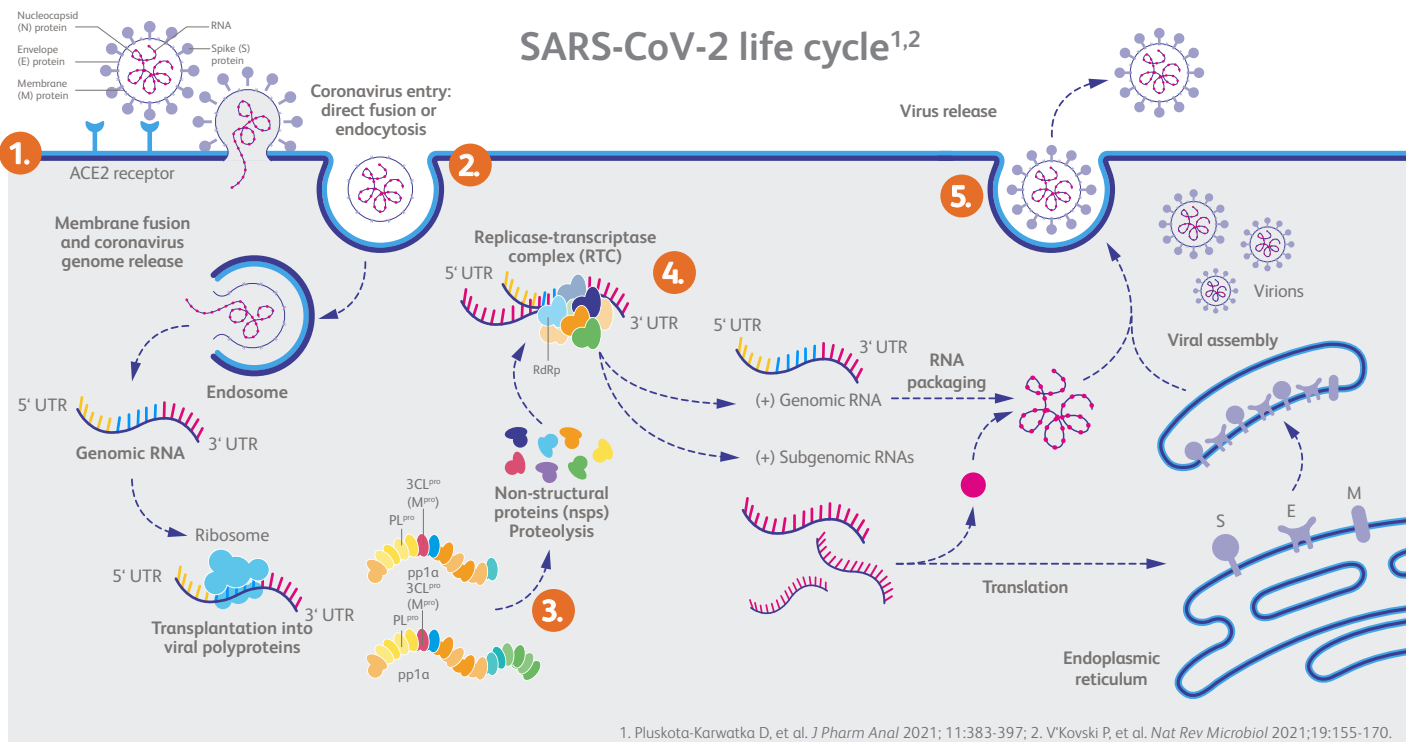
Auch SARS-CoV-2 verfügt über sogenannte „Spike-Proteine“ und verwendet das Angiotensin Converting Enzym-2 (ACE-2) als Rezeptor, um in die Wirtszellen zu gelangen. Besonders betroffen sind Bereiche mit hoher ACE-2-Dichte wie der Atemwegstrakt, der Darm, Gefäßzellen, die Nieren, der Herzmuskel und andere Organe. Das virale RNA-Genom des Coronavirus infiziert die neue Wirtszelle und „weist“ die Wirtszelle an, Polyproteine für die Replikationsmaschinerie des neuen Coronavirus bereitzustellen. Das SARS-CoV-2-Genom codiert eine Papain-ähnliche Cysteinprotease (PLPro) und eine weitere 3-Chymotrypsin-ähnliche Cysteinprotease (3CLPro), die für die Replikation wichtigste Protease. Beide Enzyme sind für die proteolytische Verarbeitung der viralen Proteine während ihrer Reifung verantwortlich (Chen et al., 2020; Krichel et al. 2020).

Stadien des Lebenszyklus von SARS-CoV-2:

1. Virus-Eintritt in die Zelle
2. Translation der viralen Replikationsmaschinerie
3. Replikation
4. Translation der viralen Struktur-Proteine
5. Zusammenlagerung der Virionen (Viruspartikel)
6. Freisetzung der Viren

Abbildung 1 zeigt den SARS-CoV-2 Replikationszyklus und Inhibitoren (Pluskota-Karwatka et al. 2021; V’Kovski P, et al. 2021)

Abbildung 1: SARS-CoV-2 Replikationszyklus und Inhibitoren



3CLpro, 3-chymotrypsin-like protease; ACE2, angiotensin-converting enzyme 2; Mpro, main protease; nsp, non-structural protein; PLpro, Papain-like protease; pp1a, polyprotein; 1a; pp1ab, polyprotein 1ab; RdRp, RNA-dependent RNA polymerase; RNA, ribonucleic acid; RTC, replicase-transcriptase complex; UTR, untranslated region.

1. **Virusbindung:** Impfstoffe und monoklonale Antikörper
2. **Viruseintritt**
3. **Proteolyse:** Nirmatrelvir
4. **RNA-Replikation:** Molnupiravir und Remdesivir
5. **Virusaustritt**

Mutationen und Virus-Varianten von SARS-CoV-2

Viren sind in der Lage, ihr Erbgut zu verändern und auch das Coronavirus SARS-CoV-2 kann unterschiedliche Mutanten hervorbringen. Das Virus erwirbt seit Beginn seiner Verbreitung eine zunehmende Anzahl von polymorphen Nukleotidpositionen, die zu Aminosäure-Austauschen führen. Anhand derer werden die Viren in verschiedene Varianten unterteilt. Die meisten Mutationen bleiben ohne gravierende Folgen, viele führen zu keinen Änderungen der Aminosäuresequenz (sogenannte stille Mutation). Viel seltener führen diese Veränderungen des Erregergenoms zu veränderten Virus-Eigenschaften, sodass besorgniserregende Varianten entstehen können. Dies ist dann der Fall, wenn Virusvarianten zum Beispiel virulenter und somit ansteckender und/oder gefährlicher sind, oder, wenn das Immun-

system von bereits genesenen oder geimpften Personen diese Virusvarianten weniger gut abwehren kann. Höhere Übertragbarkeit, veränderte Immunantwort und schwererer Krankheitsverlauf bei einer SARS-CoV-2 Virusvariante führen zu deren Einstufung als „VOC“ (engl. variant of concern), also einer besorgniserregenden Virusvariante. Varianten, die Aminosäure-Austausche im S-Protein aufweisen, wie sie auch bei VOC vorkommen, für welche aber Eigenschaften wie eine höhere Übertragbarkeit oder eine veränderte Immunantwort nicht ausreichend nachgewiesen wurden, können als „variant of interest“ (VOI) eingestuft werden und stehen unter besonderer Beobachtung (www.rki.de/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus;BA2.75 und 4.6).

Die WHO listet derzeit folgende VOC: <https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/>

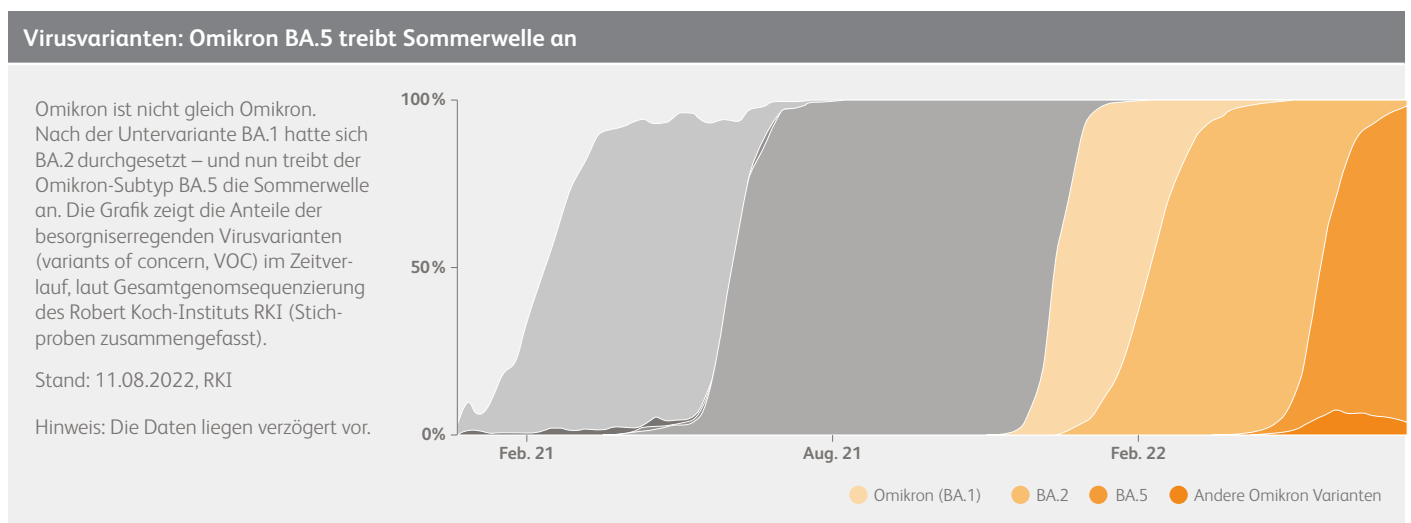
Tabelle 2: Derzeit zirkulierende variants of concern (VOC).

WHO label	Pango lineage ^o	GISAID clade	Nextstrain clade	Additional amino acid changes monitored ^o	Earliest documented samples	Date of designation
Omicron*	B.1.1.529	GR/484A	21K, 21L, 21M, 22A, 22B, 22C, 22D	+S:R346K +S:L452X +S:F486V	Multiple countries, Nov-2021	VUM: 24-Nov-2021 VOC: 26-Nov-2021

* Includes BA.1, BA.2, BA.3, BA.4, BA.5 and descendent lineages. It also includes BA.1/BA.2 circulating recombinant forms such as XE. WHO emphasizes that these descendant lineages should be monitored as distinct lineages by public health authorities and comparative assessments of their virus characteristics should be undertaken.

^o Only found in a subset of sequences

Abbildung 2: SARS-CoV-2-Varianten im zeitlichen Verlauf in Deutschland



Quelle: <https://interaktiv.morgenpost.de/corona-virus-karte-infektionen-deutschland-weltweit/CoV-2-variants/>

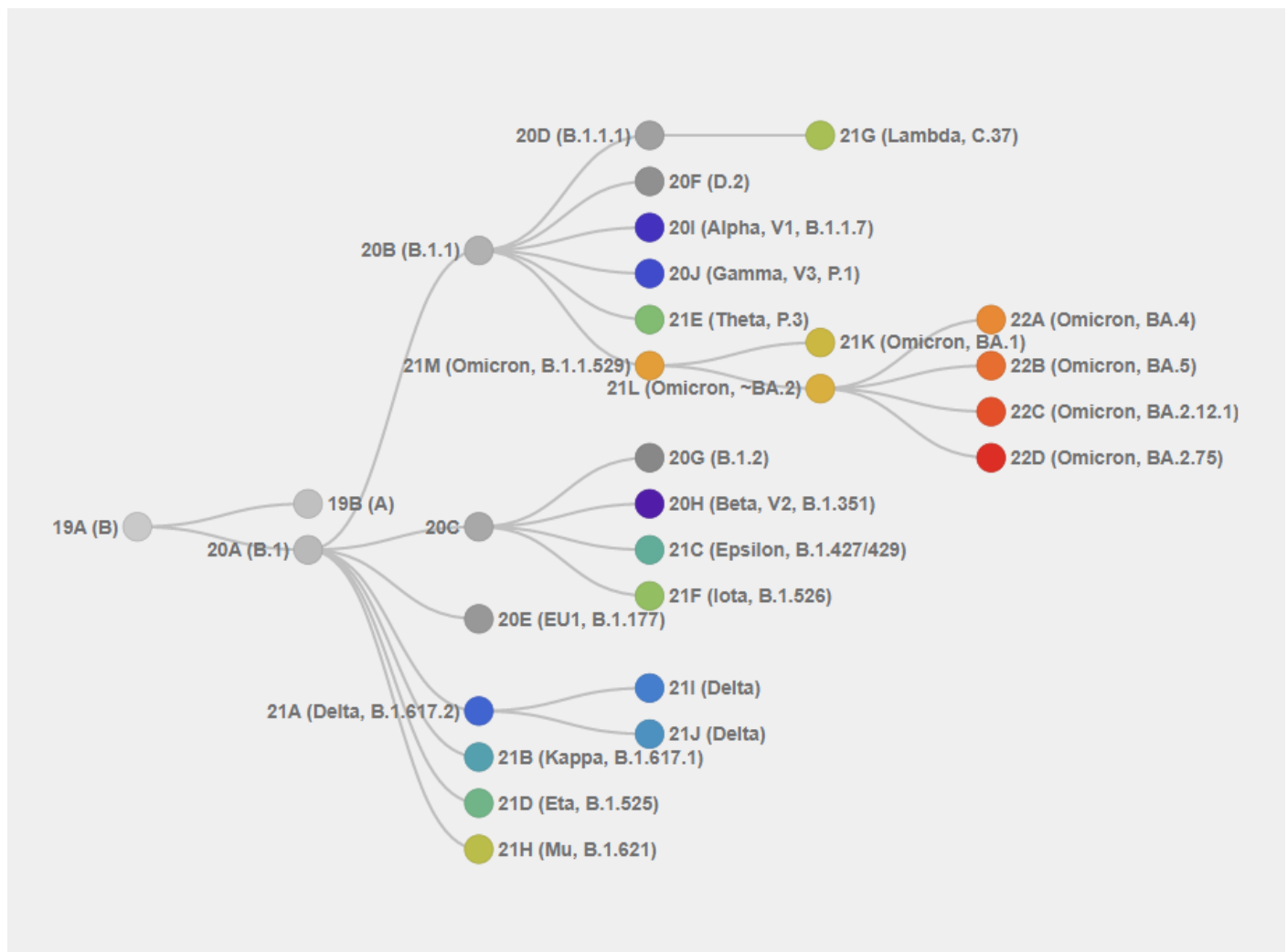
Omikron-Subvarianten

Am 26. November bezeichnete die WHO die Omikron-Variante des Coronavirus als eine neue besorgniserregende Variante. Die Variante wurde zuerst in Südafrika und Botswana identifiziert und ist inzwischen in mindestens 190 Ländern nachgewiesen worden.

Wie in vielen Ländern entwickelte sich Anfang 2022 auch in Deutschland die Omikron Variante (B.1.1.529) rasch zur vorherrschenden Variante. Erstmals über diese Variante berichtete Ende November das südafrikanische Gesundheitsministerium. Omikron, Sublinie BA.1 wurde am 26.11.2021 von der WHO zur besorgniserregenden Virusvariante (VOC) erklärt. Im Vergleich zum ursprünglichen SARS-CoV-2 aus Wuhan verfügt Omikron über eine außergewöhnlich hohe

Anzahl von Mutationen. Es hat eine ungewöhnlich hohe Zahl von ca. 30 Aminosäureänderungen im Spike-Protein, darunter solche mit bekanntem phänotypischem Einfluss (Erhöhung der Übertragbarkeit und dem Ausweichen der (Impf-) Immunantwort gegen den SARS-CoV-2 Wild-Typ). Phylogenetische Untersuchungen zeigen, dass Omikron unabhängig von der Delta-Variante entstanden ist. Als vorherrschende Variante in Deutschland hat Omikron andere Virus-Varianten fast vollständig verdrängt. Die Ausbreitung von Omikron erfolgt deutlich schneller als die der bisherigen Virusvarianten. Es sind inzwischen eine Vielzahl Omikron-Sublinien und weitere Einzelmutationen bekannt: Unter anderem Sublinie BA.1 und der Sublinie BA.2 entstammenden BA.2.75, BA.2.75.2, BA.3 sowie BA.4 und BA.5.

Abbildung 3: Phylogenetische Abstammung der SARS-CoV-2-Varianten



Quelle: CoVariants

- ▶ BA.1: Ursprünglich war eine als BA.1 bekannte Subvariante die am häufigsten zirkulierende Version von Omikron.
- ▶ BA.2: Im April war eine genetisch unterschiedliche Subvariante, bekannt als BA.2, für mehr als die Hälfte der neuen Fälle in den Vereinigten Staaten verantwortlich und wurde zur vorherrschenden Coronavirus-Variante auf der ganzen Welt.
- ▶ BA.2.12.1: Eine neuere Subvariante, bekannt als BA.2.12.1, hat sich rasch ausgebreitet und wurde Ende Mai in den Vereinigten Staaten dominant. Die Subvariante wurde zuerst im Staat New York entdeckt.
- ▶ BA.4 und BA.5: Diese beiden Untervarianten von Omikron wurden erstmals im Januar und Februar identifiziert und im Mai mit einer Häufung von Fällen in Südafrika in Verbindung gebracht.

BA.5 scheint auch Menschen zu reinfizieren, die bereits COVID-19 hatten. "Dadurch kann sich der Erreger in der Bevölkerung weit verbreiten", so Dr. Shaffner (MD, Professor der Abteilung Infektiologie, Vanderbilt University School of Medicine in Nashville). Er vergleicht eine COVID-19-Reinfektion mit einer "relativ leichten Krankheit, wie eine schlimme Erkältung" für den durchschnittlichen, gesunden Menschen – aber die Symptome können von Person zu Person stark variieren, und selbst eine Reinfektion kann potenziell eine schwere Krankheit verursachen. Es ist noch nicht klar, ob sich die gesundheitlichen Probleme mit jeder COVID-Infektion einer Person verstärken, aber eine vorläufige Studie deutet darauf hin, dass Menschen, die mehr als zweimal infiziert wurden, ein erhöhtes Risiko für schwere Erkrankungen oder den Tod haben. Und jede COVID-Infektion birgt das Risiko, LONG-COVID zu entwickeln, so die CDC (Centers for Disease Control and Prevention) (<https://www.cdc.gov>). <https://www.self.com/story/covid-ba5-variant-symptoms-severity>

Während die Omikron-Untervarianten, die die vergangenen Wellen angetrieben haben – BA.2, BA.4 und BA.5 – abklingen, erhalten die evolutionären Nachkommen dieser Linien Mutationen, die ihnen bei der Verbreitung zu helfen scheinen (<https://www.nature.com/articles/d41586-022-03157-x>). Die neueste Variante, die Besorgnis auslöst, ist eine neue Untervariante von Omikron namens BA.2.75.2. Sie hat bereits die Fähigkeit erlangt, sich der Immunität aktueller Impfstoffe zu entziehen und kann von vielen antiviralen Medikamenten nicht neutralisiert werden. BA.2.75.2 ist, wie die Nomenklatur vermuten lässt, aus der Untervariante BA.2.75 hervorgegangen und breitet sich schnell aus, insbesondere in Indien, obwohl BA.2.75.2 bisher nur 0,5% der Fälle weltweit ausmacht. Da sie viele Ähnlichkeiten mit der bestehenden Untervariante aufweist, hat die Weltgesundheitsorganisa-

tion BA.2.75.2 nicht als neue Variante eingestuft, sondern als "Omikron-Subvariante, die überwacht wird", was bedeutet, dass die Gesundheitsbehörden der Verfolgung von Fällen Priorität einräumen sollten, um hoffentlich einen Anstieg der Infektionen zu verhindern. Anfang September berichteten japanische Wissenschaftler:innen im New England Journal of Medicine, dass Bebtelovimab die Variante neutralisieren kann und einige der ersten antiviralen Therapieoptionen, die für die COVID-Behandlung entwickelt wurden – Remdesivir und Molnupiravir sowie Nirmatrelvir; Ritonavir – ebenfalls weiterhin wirksam sind (<https://time.com/6216760/ba-2-75-2-centaurus-omicron-variant-vaccine/>).

COVID-19

Die Erkrankung, die von SARS-CoV-2 ausgelöst wird, wird als COVID-19 (Coronavirus Disease 2019) bezeichnet (Helmholtz, HZI). Eine Infektion wird meist über Aerosole übertragen. SARS-CoV-2-haltige Partikel werden in erster Linie über den Respirationstrakt aufgenommen (RKI-Steckbrief). Man unterscheidet größere Tröpfchen und kleinere Aerosole, die über längere Zeit in der Luft schweben und sich in geschlossenen Räumen verteilen können. Abstand halten zu anderen Personen, Einhalten von Hygieneregeln, Masken und Lüften (AHA+L) vermindern das Risiko einer Übertragung dieser Partikel durch infizierte Personen (RKI-Steckbrief). Eine Übertragung durch kontaminierte Oberflächen ist insbesondere in der unmittelbaren Umgebung der infektiösen Person nicht auszuschließen, was epidemiologisch jedoch nicht sehr relevant ist (ECDC 2020; RKI-Steckbrief), da vermehrungsfähige SARS CoV-2-Viren unter Laborbedingungen auf Flächen nur einige Zeit infektiös bleiben können (Liu et al. 2021; RKI-Steckbrief). Bei positiv getesteten Personen sind die schnelle Isolierung und die Identifikation, sowie die empfehlungsgerechte frühzeitige Quarantäne enger Kontaktpersonen wirksam. (RKI-Steckbrief; https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Steckbrief.html?sessionid=8ACA760306E69BA99667A2BF4FDE1FD8.internet0).

SARS-CoV-2-Infektionen traten initial 2020 etwa gleich häufig bei Männern und Frauen auf, wobei Männer damals häufiger schwer erkrankten und, laut einer Übersichtsarbeit, doppelt so häufig wie Frauen starben (Ortolan et al. 2020; RKI-Steckbrief). Husten, Fieber, Schnupfen, sowie Geruchs- und

Geschmacksverlust sind die häufigsten Symptome (Abb. 2), wobei der Krankheitsverlauf von symptomlosen Infektionen bis hin zu schweren Pneumonien mit Lungenversagen und Tod in der Symptomatik und der Schwere sehr unterschiedlich sein kann (RKI-Steckbrief).

Tabelle 3: Erfasste Symptome für die erste COVID-19-Welle in Deutschland basierend auf den Meldungen gemäß Infektionsschutzgesetz (RKI Steckbrief).

Husten	42 %
Fieber	26 %
Schnupfen	31 %
Störung des Geruchs- und/oder Geschmackssinns*	19 %
Weitere Symptome: Halsschmerzen, Atemnot, Kopf- und Gliederschmerzen, Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust, Übelkeit, Bauchschmerzen, Erbrechen, Durchfall, Konjunktivitis, Hautausschlag, Lymphknotenschwellung, Apathie, Somnolenz.	

* In Deutschland werden seit der 17. KW 2020 für die COVID-19-Fälle Geruchs- und Geschmacksverlust als Symptome erfasst. In vielen internationalen Studien wurde bei über der Hälfte der Probanden ein Geruchs- und/oder Geschmacksverlust beschrieben (43–45). Diese deutlich höhere Prävalenz resultiert vermutlich aus der intensiveren Ermittlung solcher Symptome unter Studienbedingungen im Vergleich zu den im Meldewesen übermittelten Angaben.

Krankheitsverlauf:

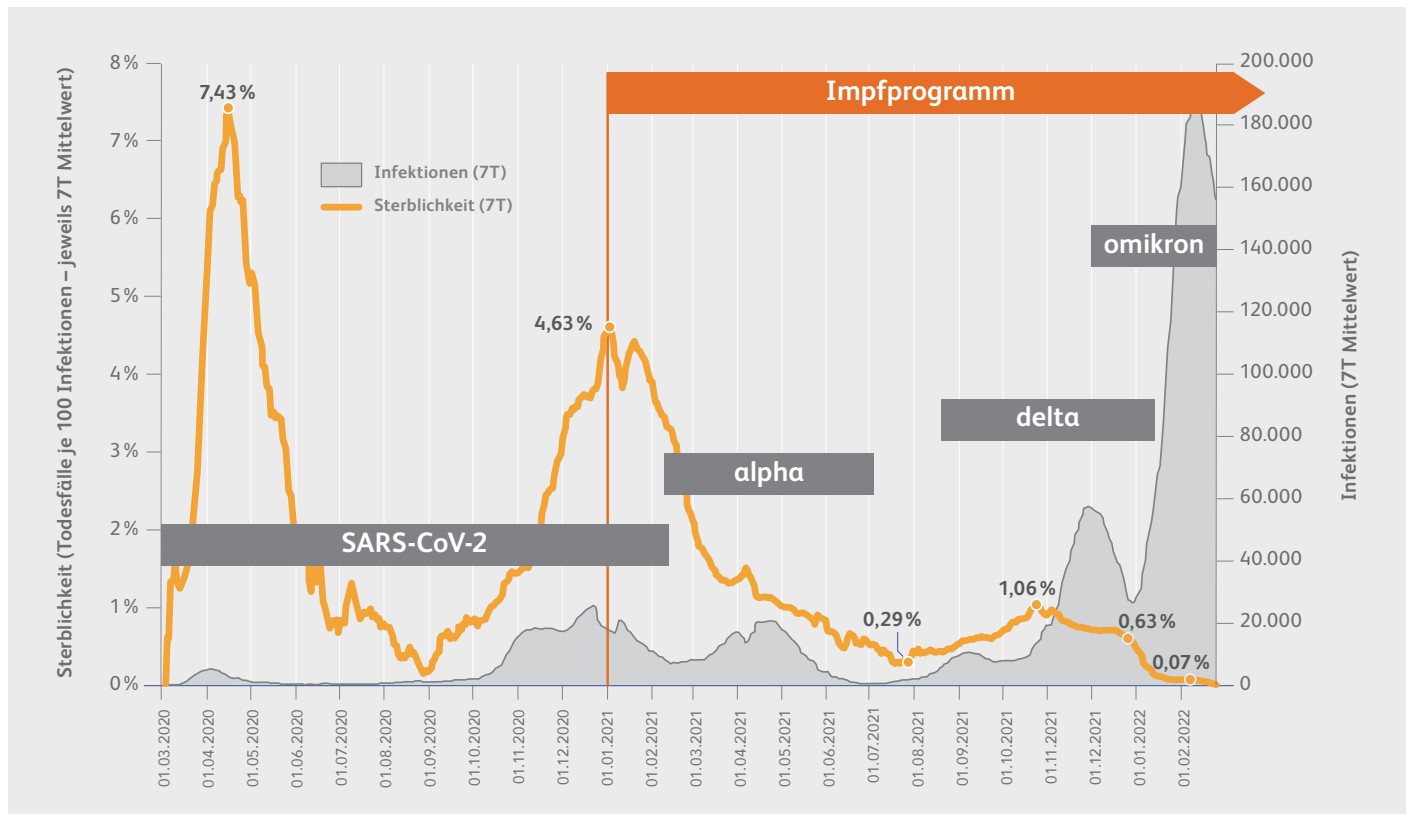
Bei der Mehrzahl der Patient:innen verläuft COVID-19 mild bis moderat als ambulant behandelbarer grippaler Infekt. Bei einigen Patient:innen kann eine klinische Verschlechterung mit Dyspnoe und/oder Hypoxämie mit der Notwendigkeit der Krankenhausbehandlung oder sogar Intensivbehandlung, auftreten. Besonders hohes Alter, Komorbiditäten (Bluthochdruck, Adipositas, Diabetes, Herz- und Lungenerkrankungen) sowie Immunsuppression sind besondere Risikofaktoren für einen schweren Verlauf. Aufgrund der mittlerweile durch-

geführten COVID-19 Impfkampagnen hat sich der relative Anteil der Patient:innen mit schweren Infektionsverläufen, mit der Notwendigkeit der Krankenhausaufnahme, sehr deutlich reduziert. Im September 2022 sind 85,4 % der erwachsenen Bevölkerung ab 18 Jahren grundimmunisiert. Darüber hinaus erhielten bisher 72,4 % dieser Altersgruppe eine erste und 11,2 % dieser Menschen eine zweite Auffrischimpfung (RKI Monatsbericht, 29.09.2022). Es zeigt sich ein Rückgang der Verweildauer in der Klinik von 18 Tagen in der ers-

ten Pandemiewelle auf 13 Tage in der dritten Pandemiewelle. Auffallend ist hier insbesondere das niedrigere Durchschnittsalter mit 62 Jahren. In den ersten beiden Pandemiewellen lag das Durchschnittsalter noch bei 68 beziehungsweise 70 Jahren. Mit dem geringeren Durchschnittsalter geht auch eine geringere Häufigkeit von Komorbiditäten einher. Der Anteil der Patient:innen, die eine Dialyse benötigen, ging zurück. Die Krankenhaussterblichkeit sank von

22% (1. Pandemiewelle – PW) auf 15% (3. PW). Die Sterblichkeit bei beatmeten Intensivpatient:innen ist jedoch weiter hoch. Insgesamt ist aber eine deutliche Verschiebung bei den Beatmungsverfahren hin zur nicht-invasiven Beatmung zu beobachten. Im Laufe der Pandemie ist es durch die rechtzeitige Gabe von spezifischen Medikamenten gelungen, schwere Verläufe abzumildern (Karagiannidis et al. 2022).

Abbildung 4: COVID-19 Fallsterblichkeit im zeitlichen Verlauf



Quelle: CoVariants

Tabelle 4: Klinische Klassifikation der SARS-CoV-2-Infektion (adaptiert nach WHO-Publikation „Therapeutics and COVID-19: living guideline“)

Klassifikation	Definition	Symptome
Asymptomatische SARS-CoV-2-Infektion	Positiver SARS-CoV-2- PCR Test oder positive Antigen-Schnelltest im passenden klinischen und epidemiologischen Kontext	keine
Leichte/moderate Erkrankung	Keine Kriterien einer schweren oder kritischen COVID-19	Vielfältige Symptome möglich, z.B. respiratorische Symptome, die keine Kriterien einer schweren oder kritischen COVID-19 erfüllen, Erkältungssymptome, Geschmack und/oder Geruchsänderung, Diarrhoe, auch Pneumonie, jedoch ohne zusätzliche O2- Supplementation etc.
Schwere Erkrankung	Schwere Pneumonie	Definiert als: SpO2 < 90–94% unter Raumluft, Atemfrequenz > 30/min, radiologische Zeichen einer Pneumonie
Kritische Erkrankung	ARDS, Sepsis, septischer Schock +/- Multiorganversagen	Notwendigkeit einer mechanischen Beatmung oder anderer Art von Organunterstützung oder Vasopressoren-Gabe

Manifestationen, Komplikationen und Langzeitfolgen

Abhängig von der Dichte der ACE2-Rezeptoren in den Geweben, die dem Virus den Eintritt in die Zelle ermöglichen, kann sich COVID-19 in der Lunge sowie in anderen Organsystemen manifestieren. Die histopathologische Untersuchung von Geweben von SARS-CoV-2-infizierten Patient:innen zeigte eine durch das Virus verursachte zytopathische Wirkung mit Anzeichen eines akuten Atemnotsyndroms in den Lungenzellen (Kumar et al. 2019). Des Weiteren werden überschießende Immunreaktionen sowie Durchblutungsstörungen in Folge einer gesteigerten Blutgerinnung (Hyperkoagulabilität) beobachtet (Sardu et al. 2020; Tang et al. 2020; RKI-Steckbrief).

Erkrankungen der Lunge

Atemwegsinfektionen, die meist in der zweiten COVID-19-Krankheitswoche auftreten, sind sehr häufig und können zu einer Pneumonie werden und schlimmstenfalls zu einem beatmungspflichtigen ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrome) führen, was u. U. eine Sauerstoffaufsättigung des Blutes außerhalb des Körpers (ECMO) notwendig machen kann (Yang et al. 2020; RKI-Steckbrief). SARS-CoV-2 kann Lungenzellen besonders gut angreifen, weil es dort viele ACE2-Rezeptoren gibt. Der Prozess des Eindringens sowie das Vorhandensein des Virus in den Wirtszellen löst verschiedene Schutzreaktionen aus, die letztendlich die Lungenentzündung und das akute Atemnotsyndrom auslösen können. Zhou et al. berichteten über den potenziell immunpathologischen Mechanismus, durch den CD4+ T-Lymphozyten bei einer Virusinfektion aktiviert werden und zu pathogenen T-Helfer (Th) 1-Zellen werden, welche u. a. GM-CSF sekretieren. Eine große Menge Interleukin-6 wird von entzündlichen CD14+CD16+ Monozyten ausgeschüttet, wodurch sich die Entzündung beschleunigt. Diese übermäßigen, nicht wirksamen Immunreaktionen des Wirts, die in den Lungenkreislauf gelangen, spielen eine immunologisch schädigende Rolle bei der Lungenpathologie (Zhou Y. et al. 2020).

Neurologische Symptome und Erkrankungen

Riech- und Geschmacksstörungen, Kopfschmerzen, Schwindel, Verwirrtheit und andere Beeinträchtigungen sind neurologische Symptome einer SARS-CoV-2-Infektion. Beschrieben werden weiterhin neuropsychiatrische Symptome bzw. Krankheitsbilder, SARS-CoV-2-assoziierte (Meningo-) Enzephalopathien sowie Schlaganfälle, Fälle von Guillain-Barré- und Miller-Fisher-Syndrom (RKI-Steckbrief; Woo et al. 2020).

Gastrointestinale Symptome

Übelkeit, Erbrechen, abdominelle Schmerzen, Appetitlosigkeit, Durchfälle sowie Leberfunktionsstörungen können ebenfalls im Rahmen einer SARS-CoV-2-Infektion auftreten (RKI-Steckbrief).

Leber

Wanner et al. lieferten klinische, histopathologische, molekulare und bioinformatische Beweise für den hepatischen Tropismus von SARS-CoV-2. In zwei unabhängigen Kohorten von Patient:innen mit COVID-19, die ins Krankenhaus eingeliefert werden mussten, wurde festgestellt, dass Leberschäden, angezeigt durch eine hohe Häufigkeit von abnormen Leberfunktionstests, ein häufiges klinisches Merkmal von COVID-19 sind. Anhand von Autopsie-Proben konnte der Lebertropismus von SARS-CoV-2 nachgewiesen werden, einschließlich des Nachweises viraler RNA in 69% der Autopsie-Leberproben und der Isolierung von infektiösem SARS-CoV-2 aus Lebergewebe nach dem Tod (Wanner et al. 2022).

Herz-Kreislauf-Symptome und Erkrankungen

Insbesondere bei schwer verlaufenden Atemwegsinfektionen kommt es bei einigen Patient:innen zu kardiovaskulären Erkrankungen, einschließlich Myokardschädigungen, Myokarditis, akutem Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen und venösen thromboembolischen Ereignissen (Driggin et al. 2020; Long et al. 2020; RKI Steckbrief). Die pathologisch erhöhte Blutgerinnung geht bei schweren COVID-19 Verläufen mit einem erhöhten Risiko für Thromboembolien, u. a. in den unteren Extremitäten, sowie Lungenarterien- und zerebrovaskulären Embolien und daraus resultierenden möglichen Folgeschäden einher (Zou et al. 2020; Middeldorp et al. 2020).

Nierenerkrankungen

Insbesondere bei Patient:innen mit akutem oder dialysepflichtigem Nierenversagen wurden schwere beatmungspflichtige COVID-19-Verläufe beobachtet (Yang et al. 2020; RKI-Steckbrief).

Dermatologische Manifestationen

Dermatologischen Manifestationen treten selten auf (0,2–1,2 %), können dann aber sehr unterschiedlich sein (RKI-Steckbrief). Es gibt juckende morbilliforme Ausschläge, Papeln, Rötungen und Nesselsucht-ähnliche Hautreaktionen sowie Hautbläschen und Frostbeulen-ähnliche Hautläsionen. Selten beschrieben werden auch schwere Durchblutungsstörungen in den Akren bis hin zum Gangrän (RKI-Steckbrief).

Hyperinflammationssyndrom

Etwa 8–15 Tage nach Erkrankungsbeginn kann es bei einigen Patient:innen mit schwerem Krankheitsverlauf zu einer Verschlechterung in Form eines Hyperinflammationssyndroms mit Multiorganversagen kommen, das mit hoher Mor-

Langzeitfolgen – „Post-COVID-Syndrom“, „Long-COVID-Syndrom“

Nach den ersten Leitlinienempfehlungen des britischen National Institute for Health and Care Excellence (NICE) zu Diagnostik und Therapie werden Krankheitssymptome, die über mehr als 4 Wochen seit der SARS-CoV-2-Infektion bzw. des COVID-19-Krankheitsbeginns hinaus bestehen, als „Long COVID“ bezeichnet (NICE 2020; RKI Steckbrief). Nach neueren Daten wird der Zeitraum mit 12 Wochen oder mehr angegeben. Zudem haben 16 medizinische Fachgesellschaften unter Federführung der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP) eine Leitlinie zu Long- und Post-COVID für medizinisches Fachpersonal erstellt. Anhand dessen konnte eine Patient:innen-Leitlinie entwickelt werden, die häufige Symptome von Long- und Post-COVID beschreibt und erklärt, wie Betroffene sich verhalten können, wenngleich vieles noch unbekannt ist (<https://www.zusammengegegen corona.de/covid-19/long-covid-langzeitfolgen-einer-covid-19-erkrankung/>).

Nach aktuellen Leitlinien und WHO ist je nach Zeitraum, in dem die Beschwerden bestehen, die Definition wie folgt: Post-COVID-19 tritt bei Personen mit einer wahrscheinlichen oder bestätigten SARS-CoV-2-Infektion auf – in der Regel drei Monate nach der Diagnose von COVID-19 mit Symptomen, die mindestens 2 Monate andauern und nicht durch eine andere Diagnose erklärt werden können. Häufige Sym-

ptome einhergeht. (https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coro-navirus/Steckbrief.html;jsessionid=8ACA760306E69BA99667A2BF4FDE1FD8.)

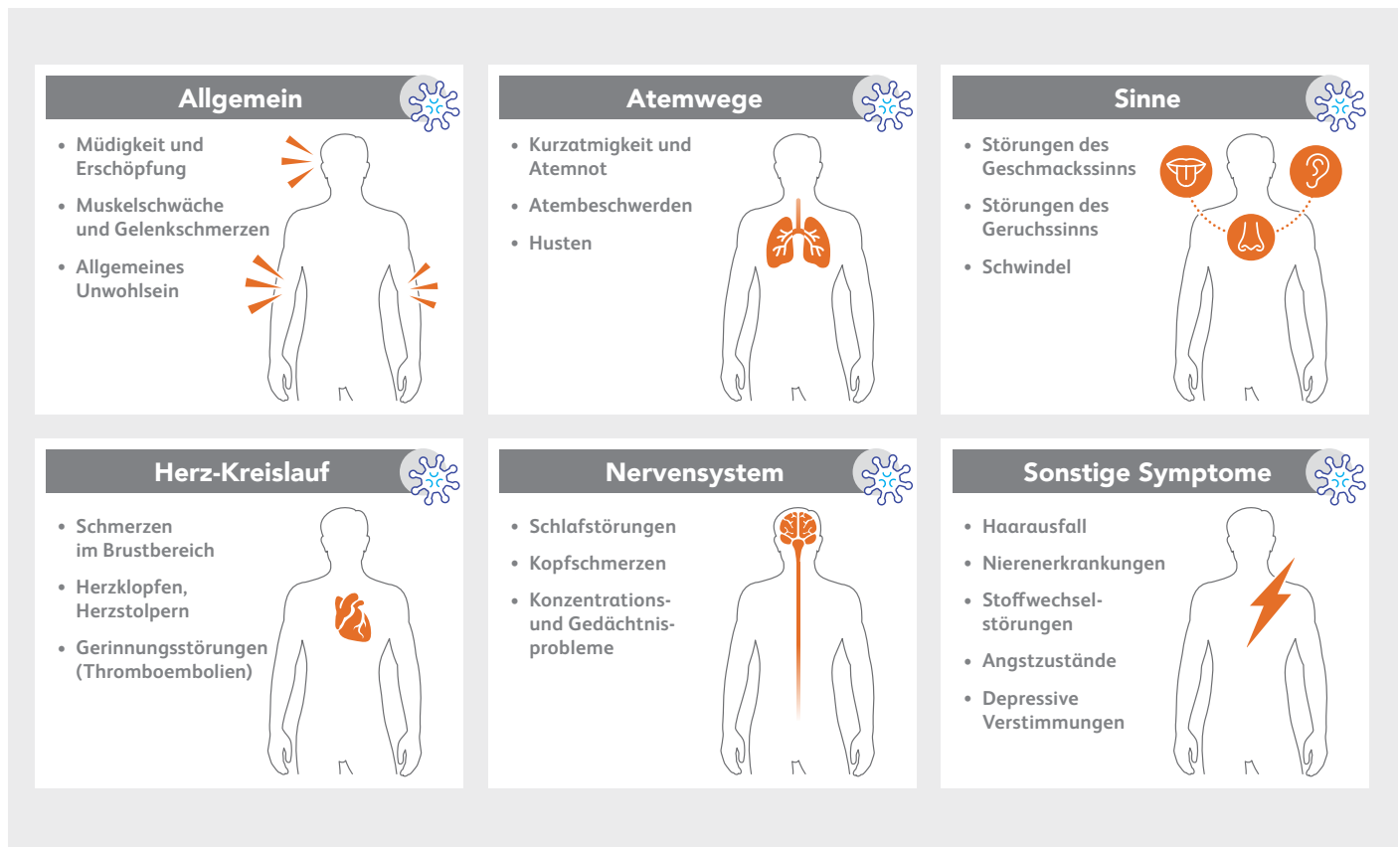
Ko-Infektionen mit Pilzen und Bakterien

Bei schweren COVID-19-Verläufen mit längeren Intensivaufenthalten kann es besonders unter der angewandten Immunsuppression zu Ko-Infektionen (Yang et al. 2020; Zhou et al. 2020; Lai et al. 2020; RKI-Steckbrief) mit Pilzen wie *Aspergillus* spp. oder *Candida albicans* oder bakteriellen Infektionen durch *Mycoplasma pneumoniae* sowie zu Superinfektionen mit multiresistenten Bakterien (z. B. resistente Varianten von *Klebsiella pneumoniae* (Langford et al. 2020; RKI-Steckbrief) oder *Acinetobacter baumannii* (RKI-Steckbrief) kommen.

ptome sind Müdigkeit, Kurzatmigkeit, kognitive Funktionsstörungen, aber auch andere und haben im Allgemeinen Auswirkungen auf das tägliche Leben. Die Symptome können neu auftreten, nachdem zunächst eine Genesung einer akuten COVID-19-Episode erfolgt ist oder seit der Ersterkrankung bestehen bleiben. Die Symptome können auch schwanken oder es kann im Laufe der Zeit Rückfälle geben (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/345824>). Eine allgemeingültige Definition für Long-COVID und Post-COVID gibt es noch nicht, denn die Spätfolgen sind komplex, in ihrer Intensität und Dauer oft sehr unterschiedlich und manchmal nur schwer von anderen Krankheitsbildern abzugrenzen (<https://www.bmbf.de/bmbf/shareddocs/faq/long-covid-langzeitfolgenforschung.html>; 23.08.2022).

- ▶ „Long-COVID“: mehr als vier, in anderen Untersuchungen mehr als 12, Wochen nach Infektion oder Erkrankung fortbestehende Symptome (Abb. 5)
- ▶ „Post-COVID-19-Syndrom“: jenseits von zwölf Wochen noch bestehende oder neu auftretende Symptome oder Gesundheitsstörungen, die anderweitig nicht erklärt werden können (RKI Steckbrief).

Abbildung 5: Long-COVID und Post-COVID Syndrom



Das Krankheitsbild ist uneinheitlich mit unterschiedlichsten Symptomen wie Müdigkeit, Erschöpfung, eingeschränkte Belastbarkeit, Kurzatmigkeit, Konzentrations- und Gedächtnisprobleme, Schlafstörungen, Muskelschwäche und -schmerzen sowie psychische Probleme wie depressive Symptome und Ängstlichkeit. Einschränkungen der Organfunktionen von Lunge, Leber und Nieren werden beschrieben, darüber hinaus auch Herzmuskelentzündungen und das Neuauftreten eines Diabetes mellitus (NICE 2020; RKI-Steckbrief). Die Symptome können über Wochen und Monate andauern, nach Abklingen wieder auftreten oder neu hinzukommen (Groff et al. 2021; Michelen et al. 2021; Akbarialiabad et al. 2021;

RKI-Steckbrief 87-93). Erschöpfung und eingeschränkte Belastbarkeit, Kurzatmigkeit in Ruhe und Einschränkungen von Konzentrations- und Merkfähigkeit („Brain Fog“) werden nach WHO als besondere Alltagsbeeinträchtigung bewertet (WHO 2021). Nach Schätzungen der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP) sind bis zu 15 Prozent aller Erkrankten von Long-COVID und zwei Prozent von Post-COVID betroffen (<https://www.zusammengegen.corona.de/covid-19/long-covid-langzeitfolgen-einer-covid-19-erkrankung/4/11>; <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.08.09.22278592v1.full.pdf>)

Schwere COVID-19-Verläufe und Long-COVID bei ungeimpften Patient:innen

Patient:innen mit schwerem COVID-19-Verlauf sind am häufigsten von Spätfolgen betroffen. Es ist davon auszugehen, dass bei rund 40 Prozent der Betroffenen mit schweren COVID-19-Verläufen eine längerfristige medizinische Unterstützung notwendig ist, insbesondere zur Verbesserung der eingeschränkten Lungenfunktion oder anderer beeinträchtigter Organe. Veränderungen der Lunge sind häufig noch Monate nach Beginn der Symptomatik zu erkennen. Auch Patient:innen mit leichtem Verlauf können unter Spätfolgen leiden.

Quelle: https://www.zusammen_gegeg_corona.de/covid-19/long-covid-langzeitfolgen-einer-covid-19-erkrankung/4/11;
<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.08.09.22278592v1.full.pdf>

Risikofaktoren für einen schweren Krankheitsverlauf

Viele unterschiedliche, potenziell prädisponierende Vorerkrankungen, sowie andere Einflussfaktoren machen eine Risiko-Einschätzung sehr komplex. Abbildung 5 zeigt Personengruppen, bei denen schwere Krankheitsverläufe häufiger beobachtet werden (https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Steckbrief.html;jsessionid=1EEB-C36CDDEE5212985). Das Risiko für einen schweren Verlauf steigt ab etwa 50–60 Jahren – schwere Verläufe können jedoch auch bei jüngeren Leuten und bei Personen ohne bekannte Vorerkrankung auftreten (RKI-Steckbrief).

Dabei ist zu beachten, dass sowohl eine vollständige Impfung mit den derzeit zugelassenen COVID-19 Impfstoffen (3-fach Impfung bei Personen < 60 Jahre und ohne Vorerkrankungen, 4-fach bei Personen > 60 Jahren und mit Komorbiditäten – aktualisierte Impfempfehlungen nach STIKO), als auch eine durchstandene SARS-CoV-2-Infektion das Risiko für einen schweren Verlauf bei Durchbruchinfektion oder Re-Infektion deutlich reduzieren. Trotz dessen verbleiben bestimmte Subpopulationen auch nach Impfung oder Genesung unter erhöhtem Risiko für einen schweren Verlauf, wo-

bei ein hohes Alter stark mit dem Risiko auf Hospitalisierung und Tod assoziiert bleibt. Diese Patient:innen-Gruppen sollten für weitere Booster-Impfungen und COVID-19 Therapeutika vorrangig betrachtet werden, s. hierzu auch Risk Factors for Severe COVID-19 Outcomes Among Persons Aged ≥18 Years Who Completed a Primary COVID-19 Vaccination Series — 465 Health Care Facilities, United States, December 2020–October 2021 | MMWR (cdc.gov) Evaluation of Risk Factors for Postbooster Omicron COVID-19 Deaths in England | Infectious Diseases | JAMA Network Open | JAMA Network

Angaben zur Hospitalisierung liefert eine Auswertung der ersten und zweiten COVID-Welle. Danach wurden 33 % der hospitalisierten COVID-19-Patient:innen auf der Intensivstation (ITS) behandelt, 20 % wurden beatmet (Alter im Median 73 Jahre). Der ECMO-Anteil liegt bei etwa 10 % der Beatmeten nach Daten aus den USA. 26 % der hospitalisierten COVID-19-Patient:innen verstarben (Anteil bei ITS-Patient:innen 30 %, bei beatmeten ITS-Patient:innen 36 %) (Tolksdorf et al. 2020; RKI SB).

Abbildung 6: Personengruppen mit häufiger schweren Krankheitsverläufen

- ▶ Ungeimpfte oder unvollständiger Impfschutz, schlechtes Impfansprechen bei Immunsupprimierten
- ▶ Männliches Geschlecht
- ▶ Raucher:innen (schwache Evidenz)
- ▶ adipöse (BMI>30) und stark adipöse (BMI>35) Menschen
- ▶ Schwangere
- ▶ Menschen mit Down-Syndrom (Trisomie 21)
- ▶ Personen mit bestimmten Vorerkrankungen, ohne Rangfolge:
 - Erkrankungen des Herz-Kreislauf-System (z. B. koronare Herzerkrankung und Bluthochdruck)
 - chronische Lungenerkrankungen (z. B. COPD)
 - chronische Leber- und Nierenerkrankungen (insbesondere bei Dialysepflicht)
 - neurologische und psychiatrische Erkrankungen (z. B. Demenz)
 - Diabetes mellitus
 - Krebserkrankungen
- ▶ Patient:innen mit geschwächtem Immunsystem (z. B. hämatolog. Neoplasien, schlecht kontrollierte HIV-Erkrankung, systemische Kortikosteroide, Methotrexat, Cyclophosphamid, Azathioprin, Antikörper wie Rituximab sowie Immunsuppressiva bei Z.n. Organ- oder Stammzelltransplantation).

https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Steckbrief.html;jsessionid=; Treskova et al. 2021

Durchbruchinfektionen und Reinfektionen

COVID-19-Impfstoffe sind hochwirksam gegen COVID-19-assoziierte Krankenhausaufenthalte und Todesfälle. Allerdings können einige geimpfte Personen COVID-19 mit schwerwiegenden Folgen entwickeln. Anhand von Daten aus 465 Einrichtungen in einer großen US-amerikanischen Gesundheitsdatenbank wurden in einer Studie die Häufigkeit und die Risikofaktoren für schwere COVID-19-Verläufe nach Abschluss einer primären COVID-19-Impfung (Primärimpfung), definiert als Erhalt von 2 Dosen eines mRNA-Impfstoffs BNT162b2 oder mRNA-1273 oder einer Einzeldosis von JNJ-78436735 ≥ 14 Tage vor Ausbruch der Krankheit, ausgewertet. Schwere COVID-19-Verläufe wurden definiert als Krankenhausaufenthalt mit der Diagnose eines akuten Lungenversagens, Notwendigkeit einer nicht-invasiven Beatmung (NIV) und Einweisung auf eine Intensivstation (ITS) – einschließlich aller Personen, die eine invasive maschinelle Beatmung benötigten oder verstarben (auch Entlassung in ein Hospiz). Bei den in der Studie ausgewerteten 1.228.664 Personen, die die Erstimpfung zwischen Dezember 2020 und Oktober 2021 abgeschlossen hatten, waren schwere COVID-19-assoziierte Folgen (0,015 %) oder Todesfälle (0,0033 %) selten. Zu den Risikofaktoren für schwerwiegende Folgen gehörten Alter ≥ 65 Jahre, Immunsuppression und sechs weitere Grunderkrankungen (Diabetes mellitus, chronische Nieren-, Leber-, Herz- oder Lungenerkrankung sowie chronische neurologische Erkrankungen). Alle Personen mit schwerwiegenden Folgen hatten mindestens einen Risikofaktor und 78 % der Personen, die starben, hatten mindestens vier Risikofaktoren. Geimpfte Personen, die älter oder immunsupprimiert sind oder andere Grunderkrankungen haben, sollten gezielte Maßnahmen erhalten, einschließlich der Behandlung chronischer Krankheiten, Vorsichtsmaßnahmen zur Verringerung der Exposition, zusätzliche Grund- und Auffrischungsimpfungen und eine wirksame antivirale Therapie, um das Risiko für schwerwiegende Folgen und Verläufe zu vermindern. Die Erhöhung der Durchimpfungsrate ist eine wichtige Priorität für die öffentliche Gesundheit (Yek et al. 2022).

Chronische Verläufe bei Immunsupprimierten und B-Zell-depletierten Patient:innen

Die B-Zell-depletierenden Therapien mit z. B. Rituximab nehmen für die Multiple Sklerose-Behandlung, in der Rheumatologie sowie der Hämatologie eine immer größere Rolle ein. Vor dem Hintergrund der anhaltenden COVID-19-Pandemie bestand eine Unsicherheit aufseiten der Patient:innen sowie der Behandler:innen im Umgang mit Immuntherapien z. B. zur Behandlung der Multiplen Sklerose (MS). Die initiale Sorge vor hohen Infektionszahlen und schweren COVID-19-Krankheitsverläufen bei MS-Patient:innen hat sich erfreulicherweise nicht bestätigt. Das Monitoring der CD19-B-Zellen im Blut könnte hier eine zusätzliche Sicherheit im Falle einer persistierenden Depletion bieten (Pawlitzki, Meuth 2021). Bei stark immunsupprimierten und besonders B-Zelldepletierten Patient:innen sind allerdings in Einzelfällen protrahierte und teilweise chronische SARS-CoV-2-Infektionen dokumentiert. Wichtig erscheint es deswegen, gerade bei stark und mehrfach immunsupprimierten Patient:innen auf einen ausreichenden und aktualisierten Impfstatus zu achten, sowie ggf. die prophylaktische Gabe monoklonaler Antikörper in Betracht zu ziehen. Nach einer Infektion ist die rasche Vorstellung dieser Patient:innen und, bei Bedarf, der frühzeitige Beginn einer spezifischen antiviralen Therapie essenziell (https://www.jstage.jst.go.jp/article/internalmedicine/advpub/0/advpub_0241-22/_pdf).

Verfügbare COVID-19 Therapieoptionen

Die Therapie von COVID-19 ist eine besondere Herausforderung, da verschiedene Faktoren zu berücksichtigen sind:

- ▶ Der Einsatz der Medikamente muss auf den Krankheitsverlauf abgestimmt werden.
- ▶ Die Wirksamkeiten gegen Virus-Varianten müssen gegeben sein.
- ▶ Demografische Faktoren der Patient:innen sind von Bedeutung.
- ▶ Wechselwirkungen der Präparate mit anderen Medikamenten sind einzubeziehen.
- ▶ Impfstatus und prophylaktische Antikörper-Gaben sind zu berücksichtigen.

Bei der Therapie von COVID-19 sind nach wie vor die unterstützenden Maßnahmen von essenzieller Bedeutung, die entsprechend der Schwere des Krankheitsbildes erfolgen, wie z. B. die Gabe von Sauerstoff, der Ausgleich des Flüssigkeitshaushaltes sowie bei bakteriellen Ko-Infektionen die Gabe von Antibiotika. Wichtig ist auch die Überwachung von relevanten Grunderkrankungen und, sofern erforderlich, die Anpassung ihrer Behandlung. Im ersten Jahr der Pandemie war die Therapie weitestgehend supportiv und Empirie-basiert, was sich aber geändert hat. Grundsätzlich verläuft nur ein Teil der COVID-19-Erkrankungen schwer. Ein Fokus der Therapie ist jetzt die frühzeitige Behandlung von vulnerablen Patient:innen-Gruppen mit dem Ziel der Verhinderung schwerer klinischer Verläufe. Mittlerweile wurden unterschiedliche Therapieansätze im Rahmen klinischer Studien untersucht. Hierzu gehören sowohl antiviral wirksame als auch immunmodulatorische Substanzen. Therapieempfehlungen konnten evidenzbasiert weltweit erstellt werden. Diese gehen auch auf die Zuordnung der empfohlenen Substanzen zu der jeweiligen Krankheitsphase ein. In Deutschland gibt es eine S3-Leitlinie zur „Stationären Therapie von COVID-19-Patienten“ die von der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) veröffentlicht wurde (Kluge et al. S3-Leitlinie – Empfehlun-

gen zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19, Version September 2022 AWMF-Register-Nr. 113/001). Weiterführende Informationen und Empfehlungen zur Therapie von COVID-19 sind darüber hinaus auf der Homepage der verschiedenen Fachgesellschaften sowie des RKI zu finden (RKI SB; www.rki.de/covid-19-therapie; COVRIIN RKI, Stand 12.09.2022).

Zum jetzigen Zeitpunkt sind mehrere wirksame Arzneimittel zur Verhinderung schwerer Verläufe von COVID-19 bei vulnerablen Patient:innen verfügbar. Als vulnerabel gelten Patient:innen, die einen oder mehrere der in Abbildung 6 dargestellten Risikofaktoren haben.

Bei der patientenbezogenen Entscheidung für den Einsatz der Arzneimittel bei vulnerablen Patient:innen sind neben der Einschätzung des individuellen Risikos für einen schweren Verlauf auch mögliche Kontraindikationen (Schwangerschaft, Arzneimittelinteraktionen) der jeweiligen Arzneimittel zu beachten. (Documents/CME % 20Covid-19/awmf-stakob-stellungnahme-arzneimittel-covid-19-therapie.pdf; S3-Leitlinie – Empfehlungen zur stationären Therapie von Patient:innen mit COVID-19, Stand 28.02.2022 Version September 2022 AWMF-Register-Nr. 113/001).

Nach aktuellen Empfehlungen können Patient:innen mit Risikofaktoren für einen schweren Verlauf in der COVID-19 Frühphase eine antivirale Behandlung erhalten, um dieses Risiko zu reduzieren. Aktuell stehen

- ▶ Nirmatrelvir/Ritonavir (≤ 5d nach Symptombeginn),
- ▶ Remdesivir (≤ 7d nach Symptombeginn) und
- ▶ Molnupiravir (≤ 5d nach Symptombeginn)

zur Verfügung, siehe Abb. 7. Sofern eine Therapie indiziert ist, erfolgt diese als Einzelfallentscheidung unter Einbeziehung von Verfügbarkeit, Kontraindikationen, Hospitalisierungsstatus und individuellem Patient:innen-Risiko. (Kluge et al. S3-Leitlinie – Empfehlungen zur stationären Therapie von Patient:innen mit COVID-19, Stand 28.02.2022 Version September 2022 AWMF-Register-Nr. 113/00; Vangee et al. 2022).

Weiterhin ist folgendes zu beachten:

- ▶ Der Monoklonale Antikörper (MAK) Sotrovimab wird für die Therapie nicht mehr empfohlen, da er bei den derzeit in Deutschland dominierenden Omikron-Sublinien nicht ausreichend (*in vitro*) wirksam ist.
- ▶ Alle Patient:innen mit mindestens Low-Flow-Sauerstoff-Bedarf oder schwererem Erkrankungsverlauf sollen Dexamethason erhalten (WHO-Skala 5–9; Definition Abb. 7).
- ▶ Patient:innen mit Low-Flow- oder High-Flow-Sauerstofftherapie (WHO Skala 5–6) können zusätzlich mit dem JAK-1 Antagonist Baricitinib behandelt werden.
- ▶ Ein klinischer Nutzen einer Therapie mit dem IL-6-Antagonisten Tocilizumab ist nur bei Patient:innen mit Sauerstoffbedarf und rasch progredientem Krankheitsverlauf hin zum respiratorischen Versagen (WHO Skala 5–6) zu erwarten. Tocilizumab soll nicht zusammen mit JAK-Inhibitoren wie Baricitinib eingesetzt werden.
- ▶ Der klinische Nutzen von Remdesivir bei Patient:innen mit Low-Flow- und High-Flow-Sauerstoff bis hin zur nicht-invasiven Beatmung (WHO-Skala 5–6) bleibt auf Grundlage der vorliegenden Evidenz aus randomisierten kontrollierten Studien weiterhin unsicher. Bei Patient:innen mit invasiver Beatmung (WHO Skala 7–9) soll Remdesivir nicht eingesetzt werden.

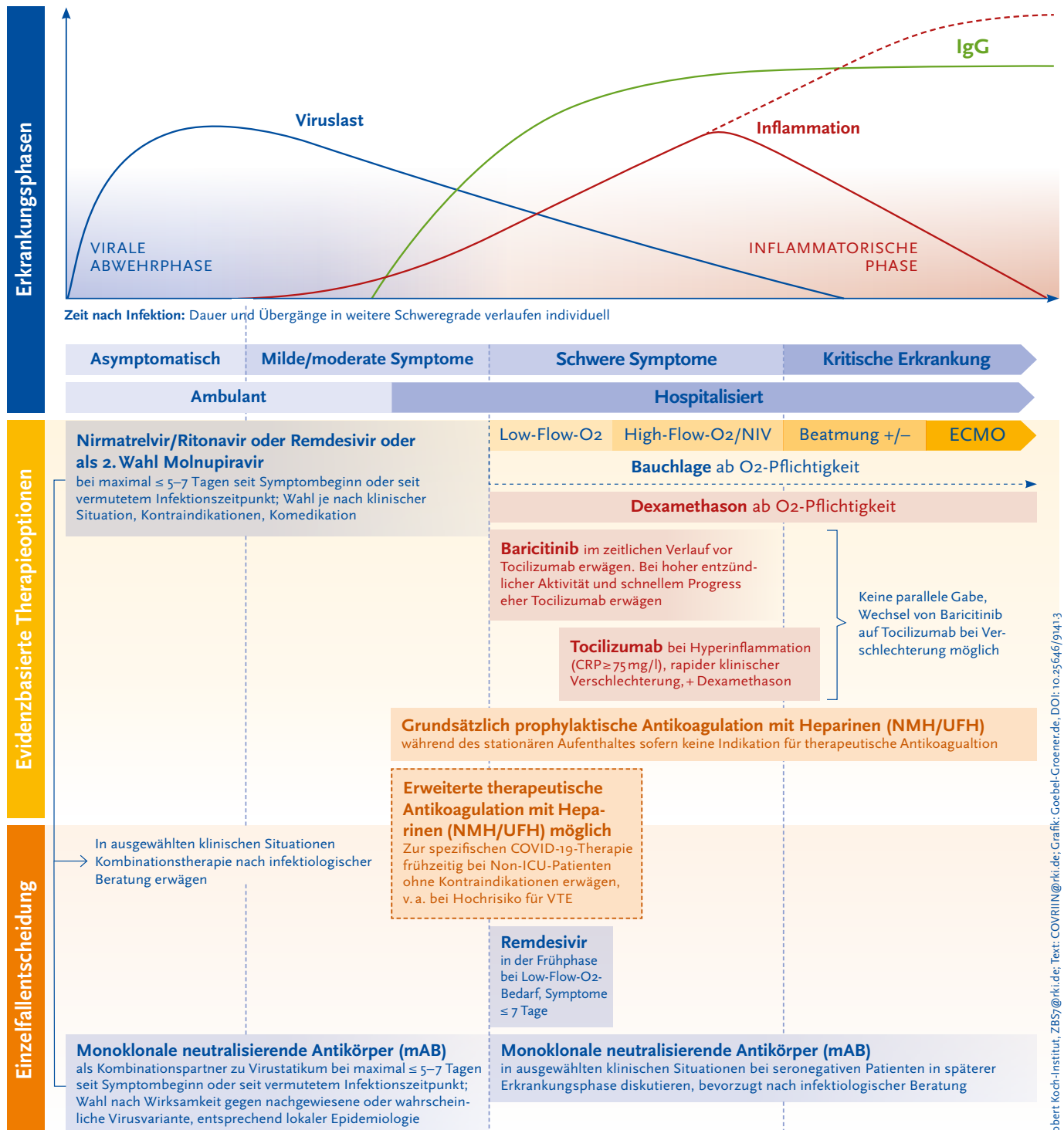
Abbildung 7: Therapieempfehlungen nach Erkrankungsphase (COVRIIN)

Stand: 19.09.2022



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

Orientierungshilfe für Ärztinnen und Ärzte



Weitere Informationen: Diese Übersicht ordnet die aktuell etablierte Therapie von COVID-19 im Kontext der Erkrankungsphase und stellt weitere Therapieoptionen für Einzelfallentscheidungen vor. Dabei wurden nur Substanzen bzw. Maßnahmen ausgewählt, für die eine positive Empfehlung anhand der vorliegenden Evidenz oder Expertenmeinung ausgesprochen werden kann. Details zu Empfehlungen für einzelne Substanzen und Erkrankungsphasen siehe Therapie-Tool: „COVID-19-Therapieempfehlungen: Interaktive Orientierungshilfe für Ärztinnen und Ärzte“ unter www.dgiin.de/covriin/index.html#/.



Ambulante Therapie mit Virostatika

Die zur Behandlung von COVID-19 verfügbaren Virostatika haben unterschiedliche intravirale Zielstrukturen.

Anzumerken ist, dass die Virostatika-Testung in den kontrollierten randomisierten klinischen Studien ausschließlich versus Placebo durchgeführt wurde und die vorliegende Evidenz für die Wirksamkeit antiviraler Substanzen aus RCT bei ungeimpften Kollektiven vor der Verbreitung von Omikron-Varianten erhoben wurde. Eine Zusammenstellung der bisher durchgeführten randomisierten kontrollierten klinischen Studien zeigt Tabelle 5.

Als Grundlage für die Anwendbarkeit dieser Evidenz auf Infektionen, die mit heutigen Virusvarianten auftreten, werden primär Untersuchungen *in vitro* zu Grunde gelegt, in denen die antivirale Aktivität der Substanzen getestet wird. Inzwischen gibt es auch eine zunehmende Anzahl (retrospektiver) Kohortenstudien, in denen die Effekte antiviraler Substanzen auf die Sterblichkeit, die Wahrscheinlichkeit einer Krankenhausaufnahme oder eines schweren COVID-19-Verlaufs bei immunisierten oder teilimmunisierten Risikopatient:innen bei dominierenden Omikron-Varianten untersucht wurden.

Tabelle 5: Wirksamkeit von Virostatika zur Verhinderung schwerer Verläufe von COVID-19 mit Hospitalisierung/Tod (AWMF, STAKOB).

Studie ¹	Patient:innen ²	Kontrolle	Neue Therapie	N ³	Hospitalisierung/Tod ⁴	EMA Status
Virostatika						
MOVE-OUT [17-19]	leichte/moderate COVID-19 Erkrankung ⁵ erhöhtes Risiko für schweren Verlauf	Placebo	Molnupiravir 800 mg bid p.o. über 5 Tage	765 (1:1)	1. Auswertung	
					14,1 vs 7,3 p = 0,0012	
					2. Auswertung	
				1433 (1:1)	9,7 vs 6,8 p = 0,0218 (NNT 34) ⁹	
EPIC-HR [20-23]	leichte/moderate COVID-19 Erkrankung ⁵ erhöhtes Risiko für schweren Verlauf	Placebo	Nirmatrelvir 150 mg bid + Ritonavir 100 mg bid p.o. über 5 Tage	784 (1:1)	1. Auswertung	28.01.2022 Zulassung
					7,0 vs 0,8 ⁷ p < 0,0001	
					2. Auswertung	
				2246 (1:1)	6,45 vs 0,72 ⁸ p < 0,0001 (NNT 17) ⁹	
PINETREE [24]	leichte/moderate COVID-19 Erkrankung ⁵ erhöhtes Risiko für schweren Verlauf	Placebo	Remdesivir Tag 1: 200 mg Tag 2+3: 100 mg i.v.	562 (1:1)	5,3 vs 0,7 p = 0,008 (NNT 22) ⁹	20.12.2021 Zulassungs- erweiterung
TOGETHER [25]	leichte/moderate COVID-19 Erkrankung ⁵ erhöhtes Risiko für schweren Verlauf	Placebo	Fluvoxamin 100 mg bid p.o. über 10 Tage	1497	16,0 vs 11,0 p < 0,0001 (NNT 20) ⁹	Off-Label-Use, Zulassung für depressive Erkrankungen und Zwangs- störungen

1 Name der klinischen Studie; **2** Kurzcharakteristik; **3** N=Anzahl Patient:innen, Randomisierung in Klammern; **4** Zusammengesetzter Endpunkt (Composite Endpoint) aus Hospitalisierung oder Tod jeder Ursache, bis Tag 29, als Rate in %; **5** Definition nach den Einschlusskriterien der Studie; **6** Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie; **7** Ergebnisse bei Behandlung innerhalb von 3 Tagen; bei Auswertung der Behandlung innerhalb von 5 Tagen betragen die Raten 6,7 vs 1,0 %, p<0,0001; **8** Ergebnisse bei Behandlung innerhalb von 3 Tagen; bei Auswertung der Behandlung innerhalb von 5 Tagen betragen die Raten 6,31 vs 0,77 %, p<0,0001; **9** NNT, number needed to treat, Anzahl zu behandelnder Patient*innen, damit ein Studienendpunkt verhindert wird;

Nirmatrelvir/Ritonavir (Filmtabletten)

Nirmatrelvir/Ritonavir ist EU-weit bedingt zugelassen. Die bedingte Marktzulassung (CMA) wird als beschleunigtes Zulassungsverfahren eingesetzt, um die Zulassung von Arzneimitteln in Notfällen im Bereich der öffentlichen Gesundheit in der EU voranzutreiben. Im Januar 2022 empfahl die EMA die Zulassung von Nirmatrelvir/Ritonavir zur Behandlung von COVID-19 bei Erwachsenen, die keinen zusätzlichen Sauerstoff benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko besteht, dass die Krankheit einen schweren Verlauf nimmt. Das Arzneimittel enthält die zwei Wirkstoffe Nirmatrelvir (PF-07321332) und Ritonavir in zwei verschiedenen Tabletten und wird in fixer Kombination verabreicht. Nirmatrelvir ist ein peptidomimetischer Inhibitor der SARS-CoV-2-Hauptprotease (main protease, Mpro), die auch als 3C-ähnliche Protease (3CL-Protease, 3CLpro) oder nsp5-Protease bezeichnet wird. Die Inhibition der SARS-CoV-2-Mpro macht das Protein unfähig, Polyproteinvorläufer zu verarbeiten und verhindert so die Virusreplikation. In Ergänzung dazu erhöht Ritonavir, ein Cytochrom P450 (CYP) 3A- und P-Glykoprotein-Inhibitor, die Nirmatrelvir-Exposition, so dass eine ausreichende orale Bioverfügbarkeit und höhere Plasmakonzentration gewährleistet wird (Hammond et al. 2022). Die CYP 3A-Hemmung hält über 4–5 Tage nach Beendigung der Einnahme an. Nirmatrelvir verringert die Fähigkeit von SARS-CoV-2, sich im Körper zu vermehren, während Ritonavir die Wirkung von Nirmatrelvir verlängert, so dass im Körper länger die erforderlichen Konzentrationen erreicht werden, die die Vermehrung des Virus beeinträchtigen. Ausschlaggebend für die Zulassung waren die Ergebnisse der EPIC-HR-Studie bei Patient:innen mit mindestens einem Risikofaktor für die Entwicklung eines schweren COVID-19-Verlaufs. Die Auswertung wurde bei Patient:innen durchgeführt, die innerhalb von 3 bzw. 5 Tagen nach Beginn der COVID-19-Symptome Nirmatrelvir/Ritonavir oder ein Placebo erhielten und die weder mit Antikörpern behandelt wurden noch eine solche Behandlung erwarteten. Bei einem Therapiebeginn innerhalb von 3 Tagen nach Symptombeginn konnte in der Nirmatrelvir/Ritonavir-Gruppe die Hospitalisierungs-/Sterberate gegenüber Placebo von 6,5 % auf 0,7 % vermindert werden (AWMF, STAKOB; Hammond et al. 2022). In dem auf die Behandlung folgenden Monat war die Rate der Krankenhauseinweisungen

oder Todesfälle 0,8 % (8/1039) bei Patient:innen, die Nirmatrelvir/Ritonavir innerhalb von 5 Tagen nach Symptombeginn erhielten, verglichen mit 6,3 % (66/1046) der Patient:innen, die Placebo erhielten. Es gab keine Todesfälle in der Nirmatrelvir/Ritonavir-Gruppe und 12 Todesfälle in der Placebogruppe. Außerdem konnte eine signifikante Reduktion der Viruslast im Vergleich zu Placebo beobachtet werden. (<https://t.co/zrVS8CYXnG>) Die Mehrzahl der Patient:innen in der Studie war mit der Delta-Variante infiziert. Auf der Grundlage von Laboruntersuchungen wird erwartet, dass Nirmatrelvir/Ritonavir auch gegen Omikron und andere Varianten wirksam ist. Das Sicherheitsprofil von Nirmatrelvir/Ritonavir ist günstig und die Nebenwirkungen waren im Allgemeinen gering. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse waren Dyspnoe (5,6 %) und Diarrhö (3,1 %). Durch die Kombination mit Ritonavir besteht das Risiko von kritischen Arzneimittelinteraktionen durch Inhibition oder Induktion verschiedener Stoffwechsellenzyme, vor allem mit Substraten von Cytochrom P450 (CYP) 3A4 und P-Glykoprotein. In der Produktinformation wurden Warnhinweise und Empfehlungen diesbezüglich aufgenommen. Darüber hinaus gibt es ein Online Tool zum Wechselwirkungscheck der University of Liverpool speziell zu COVID-19-Therapeutika (Liverpool COVID-19 Interactions (covid19-druginteractions.org)), welches auch als App zur Verfügung steht. (06.04.22, <https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-ema-recommends-conditional-marketing-authorisation-paxlovid-2/4>; AWMF; Hammond et al. 2022)

Empfehlung nach S3-Leitlinie Version September 2022

Die Dosierung von Nirmatrelvir/Ritonavir beträgt (300 mg+100 mg) 2x/d p. o. über 5 Tage.

Empfehlung 1	Evidenzbasierte Empfehlung, geändert 09/2022
Empfehlungsgrad: 0 ⇔	<p>Nirmatrelvir/Ritonavir kann bei erwachsenen Patient:innen mit COVID-19 und Risikofaktoren für einen schweren Verlauf innerhalb der ersten 5 Tage nach Symptombeginn eingesetzt werden. Insbesondere Personen ab 65 Jahren und/oder mit inkomplettem Impfschutz (vgl. STIKO-Empfehlungen) profitieren hierbei von dieser spezifischen antiviralen Therapie.</p> <p>Hinweis: Aufgrund des hohen Wechselwirkungspotentials müssen relevante Interaktionen mit bestehender Medikation zwingend vor Therapiebeginn überprüft werden.</p>
Qualität der Evidenz: Frühphase 28-Tage-Sterblichkeit: niedrig ⊕⊕⊕⊕ Hospitalisierung/Tod bis Tag 28: niedrig ⊕⊕⊕⊕ Unerwünschte Ereignisse: moderat ⊕⊕⊕⊕	Literatur: Hammond J et al. N Engl J Med. 2022 Feb 16. doi: 10.1056/NEJMoa2118542
Starker Konsens	

Begründung des Empfehlungsgrades nach S3-Leitlinie Version September 2022

„In Anbetracht des günstigen Effekts auf das Risiko für Hospitalisierung oder Tod, welche im Rahmen der randomisierten, kontrollierten EPIC-HR-Studie (24), aber auch in mehreren retrospektiven Kohortenstudien bei Infektionen mit Omikron-Varianten untersucht wurde spricht die Leitliniengruppe eine offene Empfehlung für den Einsatz in der Frühtherapie bei Patient:innen mit Risikofaktoren innerhalb von 5 Tagen nach Symptombeginn aus. Aufgrund der Ko-administration von Ritonavir, welches durch CYP-3A4 Inhibition als pharmakologischer Booster wirkt, bestehen diverse Wechselwirkungen mit anderen, häufig als Dauermedikation eingesetzten Medikamenten wie z. B. Statinen und oralen Antikoagulantien. Bei bestehender Medikation mit Ciclosporin, Tacrolimus oder Everolimus sollte Nirmatrelvir/Ritonavir nur mit äußerster Vorsicht und klinischer Erfahrung eingesetzt werden, da mit einem ausgeprägten Anstieg der Konzentrationen dieser Substanzen zu rechnen ist. Auf potenzielle Wechselwirkungen muss daher vor Verabreichung zwingend geprüft werden. Die Universität Liverpool stellt hierfür ein Online-Tool zur Verfügung (www.covid19-druginteractions.org).“

Real-World-Evidence Nirmatrelvir/Ritonavir

Neben der Zulassungsstudie werden in der letzten Zeit vermehrt retrospektive Beobachtungsstudien zum Nirmatrelvir-Einsatz unter Real World Bedingungen veröffentlicht. Diese Daten geben u.a. auch Anhaltspunkte über die Wirksamkeit von Nirmatrelvir/ Ritonavir bei geimpften Patient:innen unter der Omikron-Variante.

Nirmatrelvir/Ritonavir und schwere COVID-19-Verläufe während der Omikron-Welle (Daten aus Israel)

- Die Hospitalisierungsraten für COVID-19 waren bei Erwachsenen im Alter von >65 Jahren mit Nirmatrelvir behandelten Teilnehmer:innen signifikant niedriger, sowohl bei Patient:innen mit (HR 0,32) als auch ohne (HR 0,15) vorherige COVID-19-Immunität.
- Die Sterblichkeitsrate war bei den mit Nirmatrelvir behandelten Erwachsenen im Alter von über 65 Jahren um 79 % niedriger.
- In der jüngeren Kohorte wurde kein signifikanter Nutzen festgestellt (<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2204919>).

Remdesivir (i. v. Infusionslösung)

Remdesivir ist zugelassen und wird angewendet zur Behandlung der Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19) bei:

- Erwachsenen und pädiatrischen Patient:innen (im Alter von mindestens 4 Wochen und mit einem Körpergewicht von mindestens 3 kg) mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert (Low- oder High-Flow Sauerstofftherapie oder eine andere nicht-invasive Beatmung zu Therapiebeginn)
- Erwachsenen und pädiatrischen Patient:innen (mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg), die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln.

Ambulant mit Remdesivir behandelte Patient:innen sollten gemäß lokaler medizinischer Praxis überwacht werden. Die Anwendung sollte unter Bedingungen erfolgen, unter denen die Behandlung von schweren Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Anaphylaxie, möglich ist. Als Nukleotid-Analogen des Adenosintriphosphats (ATP) konkurriert Remdesivir, das als Prodrug vorliegt, mit dem natürlichen ATP-Substrat um die Integration in die neu

Orales Nirmatrelvir/Ritonavir bei nicht-hospitalisierten geimpften Patient:innen mit COVID-19

- US-amerikanische Studie mit einer Kohorte von 1.131 geimpften Patient:innen, die innerhalb von fünf Tagen nach der Diagnose Nirmatrelvir/Ritonavir erhielten, im Vergleich zu einer entsprechenden Kohorte von Patient:innen, die nicht mit Nirmatrelvir/Ritonavir behandelt wurden.
- 45 %ige relative Risikoreduktion bei einem zusammengesetzten Ergebnis von Notaufnahmebesuchen, Krankenhausaufenthalten oder Tod innerhalb von 30 Tagen. Keine Todesfälle bei mit Nirmatrelvir/Ritonavir behandelten Patient:innen im Vergleich zu 10 Todesfällen in der Kontrollkohorte.
- Die mit Nirmatrelvir/Ritonavir behandelten Patient:innen wiesen eine geringere Belastung durch Symptome und Komplikationen auf als die Patient:innen der Kontrollkohorte.
- Diese Daten belegen die klinische Wirksamkeit bei geimpften Patient:innen. (<https://doi.org/10.1093/cid/ciac673>)

entstehenden RNA-Ketten durch die SARS-CoV-2-RNA-abhängige RNA-Polymerase. Dies führt zu einer verzögerten Kettenterminierung während der Replikation der viralen RNA. Als zusätzlichen Mechanismus kann Remdesivir-Triphosphat auch die virale RNA-Synthese hemmen, nachdem es in das virale RNA-Template eingebaut wurde, infolge eines sogenannten „read-through“ durch die virale Polymerase, das in Gegenwart höherer Nukleotidkonzentrationen auftreten kann (Fachinformation). Nachdem Remdesivir bereits zur Therapie der sauerstoffpflichtigen COVID-19-Pneumonie (AWMF, STAKOB) zugelassen war, liegen jetzt neue Daten aus der PINETREE-Studie vor. Hier wurde Remdesivir bei symptomatischen, nicht-hospitalisierten Patient:innen mit COVID-19 eingesetzt [AWMF, STAKOB; Gottlieb et al. 2021]. Bei den 562 Patient:innen wurde die Ereignisrate von 5,3 % (15/283 Patient:innen) im Placebo-Arm auf 0,7 % (2/279 Patient:innen) im Remdesivir-Arm reduziert. Die Rate unerwünschter Ereignisse war mit 46,3 % vs. 42,3 % und die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse mit 6,7 % vs. 1,8 % im Placebo-Arm jeweils höher als im Remdesivir-Arm (AWMF, STAKOB).

Empfehlung nach S3-Leitlinie Version September 2022

Dosierung von Remdesivir im Indikationsgebiet bei nicht-hospitalisierten COVID-19 Patient:innen ohne zusätzliche Sauerstoffzufuhr: 200 mg i. v. an Tag 1 und 100mg i. v. an den Tagen 2 und 3.

Empfehlung 2	Evidenzbasierte Empfehlung, geändert 09/2022
Empfehlungsgrad: 0 ⇔	a) Remdesivir kann bei Patient:innen mit COVID-19 und Risikofaktoren für einen schweren Verlauf innerhalb der ersten 7 Tage nach Symptombeginn eingesetzt werden. Ergänzende Empfehlung (EK), bestätigt 09/2022
EK	b) Immunsupprimierte Patient:innen mit COVID-19, bei denen eine relevante Beeinträchtigung der Impfantwort besteht, können mit Remdesivir behandelt werden, wenn keine wirksame Therapie mit monoklonalen Antikörpern verfügbar ist (Expertenkonsens).
	Evidenzbasiertes Statement, modifiziert 20/2022. Aktualisierung steht aus.
	c) Es kann keine Empfehlung für oder gegen Remdesivir bei hospitalisierten Patient:innen mit COVID-19-Pneumonie und Low-Flow-Sauerstofftherapie abgegeben werden.
	Evidenzbasiertes Statement, modifiziert 20/2022
Empfehlungsgrad: A ↓↓↓	d) Remdesivir soll nicht bei COVID-19-Patient:innen mit invasiver Beatmung eingesetzt werden.
Qualität der Evidenz: Frühphase Hospitalisierung/Tod bis Tag 28: moderat ⊕⊕⊕⊖ Fortgeschrittene Erkrankung (stationär) 28-Tage-Sterblichkeit: moderat ⊕⊕⊕⊖ Klinische Verschlechterung (Invasive Beatmung): Niedrig ⊕⊕⊕⊖	Literatur: Gottlieb R.L. et al. N Engl J Med. 2022 Jan 27;386(4):305-315. doi: 10.1056/NEJMoa2116846 Ansems K. et al. Cochrane Database Syst Rev. 2021 Aug ;8(8):CD014962. doi: 10.1002/14651858.CD014962 Ader F et al. Lancet Infect Dis. 2022 Feb;22(2):209-221. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00485-0 Ali K et al. CMAJ. 2022 Jan 19;cmaj.211698. doi: 10.1503/cmaj.211698
	a-d) Starker Konsens

Begründung des Empfehlungsgrades nach S3-Leitlinie Version September 2022

„In Anbetracht der positiven Effekte auf das Risiko für Hospitalisierung oder Tod, welche im Rahmen der PINETREE Studie (25) verzeichnet wurden, spricht die Leitliniengruppe eine offene Empfehlung für den Einsatz in der Frühtherapie innerhalb von 7 Tagen nach Symptombeginn aus. Auch wenn größere Studien an geimpften Patient:innen momentan fehlen, so geht die Leitliniengruppe, im Analogieschluss zu anderen antiviralen Substanzen, davon aus, dass auch bei geimpften Patient:innen mit Risikofaktoren für einen schweren Verlauf innerhalb der ersten 7 Tage nach Symptombeginn ein Benefit zu verzeichnen ist. Aus der Meta-Analyse und den Ergebnissen der Einzelstudien kann zusammenfassend keine Wirksamkeit für Patient:innen mit mechanischer Beatmungsunterstützung abgeleitet werden. Aufgrund des fehlenden klinischen Nutzens, bei zugleich relevanten Therapiekosten, spricht die Leitliniengruppe eine starke Empfehlung gegen den Einsatz bei diesen Patient:innen aus. Die Aussagekraft von Subgruppenanalysen zur Krankheitsschwere ist aufgrund von methodischen Einschränkungen durch heterogene Studiendesigns limitiert, sodass weiterhin Unsicherheiten bezüglich eines klinischen Nutzens von Remdesivir bei Patient:innen mit Low-Flow-Sauerstoff, High-Flow-Sauerstoff und nicht-invasiver Beatmung bestehen“.

Es ist anzumerken, dass i. v. Applikationen im ambulanten Versorgungsbereich in Deutschland aufgrund von Personal, Räumlichkeiten und Zeit schwer umsetzbar sind. Infusionsreaktionen müssen behandelbar sein und der Beobachtungszeitraum muss eingehalten werden. Daher wird die ambulante intravenöse Behandlung meist in speziellen Zentren durchgeführt.

Molnupiravir (Kapseln zur oralen Anwendung)

Molnupiravir ist angezeigt zur Behandlung von COVID-19 bei Erwachsenen ab 18 Jahren, die keinen zusätzlichen Sauerstoff benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln. Bisher liegt keine Zulassung vor. Molnupiravir ist das orale Prodrug eines synthetischen Nucleosid-Analogons (N4-Hydroxycytidin, NHC). Der Einbau von NHC-TP in die virale RNA durch die virale RNA-Polymerase führt zu einer Ansammlung von Fehlern im viralen Genom und dadurch zu einer Replikationshemmung. Durch Akkumulation von Mutationen im viralen Genom erfolgt somit eine letale Mutagenese und die Substanz hemmt so die virale RNA-Replikation. Dieser Mechanismus wird als virale Fehlerkatastrophe (viral error catastrophe) bezeichnet. In der ersten Auswertung der Zulassungsstudie (n=765 Patient:innen) konnte die Hospitalisierungs-/Sterberate fast halbiert werden (14,1 %

vs. 7,3 %, p=0,0012) [17-19]. In der aktuellen Publikation (AWMF, STAKOB; Bernal et al. 2022) mit 1.433 Patient:innen war die Reduktion geringer (9,7 % vs. 6,8 %, p=0,0218). Im Molnupiravir-Arm war die Rate unerwünschter Ereignisse und die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse jeweils niedriger als im Placebo-Arm. Häufigste Nebenwirkung war Diarrhö, im Molnupiravir-Arm trat häufiger Übelkeit auf. Molnupiravir ist potenziell teratogen und darf nicht bei Schwangeren sowie in der Stillperiode eingesetzt werden. Die FDA stuft das Risiko der Mutagenität als niedrig ein (AWMF, STAKOB; FDA).

Es wird derzeit als Therapieoption der 2. Wahl in der frühen Erkrankungsphase empfohlen.

Empfehlung nach S3-Leitlinie Version September 2022

Die Dosierung von Molnupiravir beträgt 2 x 800 mg p.o. für 5 Tage.

Empfehlung 3	Evidenzbasierte Empfehlung, geändert 09/2022
Empfehlungsgrad: 0 ⇔	<p>Molnupiravir kann, wenn keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten verfügbar und klinisch angemessen sind, bei Patient:innen mit COVID-19 und Risikofaktoren für einen schweren Verlauf innerhalb der ersten 5 Tage nach Symptombeginn eingesetzt werden.</p> <p>Eine Schwangerschaft muss ausgeschlossen werden. Eine Aufklärung über die Teratogenität und potenzielle Mutagenität von Molnupiravir ist obligat.</p>
Qualität der Evidenz: Frühphase 28-Tage-Sterblichkeit: niedrig ⊕⊕⊕⊕ Hospitalisierung/Tod bis Tag 28: sehr niedrig ⊕⊕⊕⊕ Unerwünschte Ereignisse: moderat ⊕⊕⊕⊕	Literatur: Bernal AJ et al. N Engl J Med. 2022 Feb 10;386(6):509-520. doi: 10.1056/NEJMoa2116044 Caraco J et al. NEJM Evid 2021 Dec 16. doi: 10.1056/EVIDoa2100043 Fischer WA et al. Sci Transl Med. 2022 Jan 19;14(628):eabl7430. doi: 10.1126/scitranslmed.abl7430 Khoo SH et al. J Antimicrob Chemother. 2021 Nov 12;76(12):3286-3295. doi: 10.1093/jac/dkab318 Arribas JR et al. NEJM Evid 2021 Dec 16. doi: 10.1056/EVIDoa2100044
	Starker Konsens

Begründung des Empfehlungsgrades nach S3-Leitlinie Version September 2022

„In Anbetracht des günstigen, aber schwachen Effekts auf das Risiko für Hospitalisierung oder Tod, welche im Rahmen der MOVE-Out-Studie (32), aber auch in einer retrospektiven Kohortenstudie bei Infektionen mit Omikron-Varianten (21) untersucht wurde, spricht die Leitliniengruppe eine offene Empfehlung für den Einsatz in der Frühtherapie bei Patient:innen innerhalb von 5 Tagen nach Symptombeginn aus, falls keine anderen Therapieoptionen verfügbar und klinisch angemessen sind. Die Leitliniengruppe bezieht sich dabei auf Therapieoptionen mit vergleichbarer oder höherer Risikoreduktion für Sterblichkeit oder Hospitalisierung und höherer Qualität der Evidenz. Molnupiravir hatte teratogene Effekte während der Organogenese in einem Tiermodell. Daher sind besondere Sicherheitsvorkehrungen bei Frauen in gebärfähigem Alter erforderlich. Männer sollten während der Behandlung und für 3 Monate danach kein Kind zeugen, wobei aus dem Tiermodell keine Hinweise auf Fruchtbarkeitsschädigungen bei Männern vorliegen (36).“

Real-World-Erfahrungen mit Molnupiravir während der Zeit der Dominanz der SARS-CoV-2 Omikron-Variante (<https://doi.org/10.1007/s43440-022-00408-6>).

Die Anwendung von Molnupiravir während der ersten fünf Tage bei Patient:innen, die wegen COVID-19 und Risikofaktoren für eine schwere Erkrankung ins Krankenhaus eingeliefert wurden, verringert die Sterblichkeit signifikant und trägt zur klinischen Verbesserung bei. Dieser Zusammenhang ist besonders deutlich bei Patient:innen über 80 Jahren und einer Ausgangssauerstoffsättigung $\leq 95\%$

Die Molnupiravir-Therapie wirkte sich nicht auf die Häufigkeit der Notwendigkeit einer mechanischen Beatmung aus, aber Patient:innen, die mit Molnupiravir behandelt wurden, benötigten seltener eine Sauerstoffergänzung als Patient:innen ohne antivirale Medikamente (31,7 vs. 49,2 %, $p=0,00005$). Die Dauer des Krankenhausaufenthalts unterschied sich nicht zwischen den Gruppen.

Ambulante Therapie mit monoklonalen Antikörpern. Bewertung nach S3-Leitlinie Version September 2022

Die Evidenzgrundlage zum Einsatz in der Frühtherapie umfasst eine veröffentlichte Interimsanalyse mit insgesamt 868 Patient:innen, die vor dem Auftreten der Omikron-Variante behandelt wurden. Mittlerweile hat die seit Mitte Juni dominierende Omikron-Sublinie BA.5 andere Varianten fast vollständig verdrängt. Gegen BA.5 (und auch BA.4) ist Sotrovimab nicht ausreichend wirksam (18). Daher wird auch Sotrovimab für die Therapie von COVID-19 nicht mehr empfohlen.

Stationäre Therapieoptionen

Immunmodulatorische Therapieansätze

Bei hospitalisierten Patient:innen mit mindestens Low-Flow-Sauerstofftherapie (WHO Skala 5–9) sind Kortikosteroide zurzeit die Basis für immunmodulatorische Therapien. Mit der Blockade des zellulären Interleukin-6 (IL-6) Rezeptors oder der Modulation des Januskinase (JAK)-STAT Signalwegs, welcher Signaltransduktoren und Aktivatoren der Transkription (STAT) reguliert, wurden mittlerweile weitere neue immunmodulatorische Therapieansätze in klinischen Studien geprüft.

Dexamethason

Bei hospitalisierten Patient:innen, die mit Kortikosteroiden behandelt wurden, ergab eine Metaanalyse eine Verminderung der Sterblichkeit über alle Krankheitsstadien bis zum Tag 30 (ARR 2,7 %; 95 % KI: 4,4 % – 0,8 %; Qualität der Evidenz moderat). Es erfolgt eine klare Zunahme der Effektstärke je höher die Krankheitsschwere ist, wie eine Subgruppenanalyse belegt. Die eindeutigste Evidenz gibt es für den Wirkstoff Dexamethason bei einer Tagesdosis von 6 mg. In Anbetracht der positiven Effekte auf die Sterblichkeit bei Patient:innen mit Sauerstoffbedarf oder invasiver Beatmung (WHO Skala 5–9), sowie der guten Verträglichkeit und breiten Verfügbarkeit bei niedrigen Kosten von Dexamethason spricht die Leitliniengruppe eine starke Empfehlung für die Verwendung in diesen Patient:innen-Gruppen aus (Kluge et al. S3-Leitlinie; Tang et al. 2020).

Baricitinib

Baricitinib ist ein selektiver und reversibler Inhibitor von Januskinase JAK1 und JAK2, Enzymen, die die intrazellulären Signale von Zelloberflächenrezeptoren für eine Reihe von Zytokinen und Wachstumsfaktoren weiterleiten, die an Hämatopoese, Entzündung und Immunabwehr beteiligt sind. Bei Patient:innen mit moderater bis schwerer COVID-19 (WHO Skala 5–6) konnten mit dem JAK-Inhibitor Baricitinib positive Effekte auf den Krankheitsverlauf erzielt werden. Baricitinib sollte bei Patient:innen mit COVID-19-Pneumonie und Low-Flow-/High-Flow-Sauerstofftherapie oder nicht-invasiver Beatmung unter Beachtung der Kontraindikationen eingesetzt werden (Kluge et al. S3-Leitlinie).

Tocilizumab

Tocilizumab sollte bei COVID-19-Patient:innen mit progredient schwerer Erkrankung zur COVID-19-Behandlung verabreicht werden. Im Gegensatz dazu sollte Tocilizumab bei Erkrankung ohne oder mit niedrigem Sauerstoffbedarf sowie bei bestehender invasiver Beatmung nicht eingesetzt werden. In der Meta-Analyse zeigte sich bei hospitalisierten Patient:innen ein günstiger Einfluss auf die 28-Tage-Sterb-

lichkeit über alle untersuchten Patient:innen-Gruppen (ARR von 3,6 %; 95 % KI: 5,7–1,2 %) und den Progress zu einer invasiven Beatmung.

Ein klinisch relevanter Nutzen lässt sich somit für sauerstoffpflichtige Patient:innen mit progredienter Erkrankung ableiten (WHO Skala 5–6), nicht jedoch für Patient:innen mit bereits eingeleiteter invasiver Beatmung. Aufgrund des statistisch signifikanten, aber geringen absoluten Effekts wurde eine schwache Empfehlung für den Einsatz dieser Substanz in Kombination mit Kortikosteroiden bei Patient:innen mit (rasch) progredienter sauerstoffpflichtiger Erkrankung ausgesprochen (Kluge et al. S3-Leitlinie).

Anakinra

Der IL-1 Antagonist Anakinra wurde unter Einbeziehung einer Biomarker-gesteuerten Therapieoption erneut bewertet. Bei hospitalisierten Patient:innen mit COVID-19 kann weder eine Empfehlung für noch gegen eine Therapie mit Anakinra gegeben werden. In Anbetracht des unsicheren klinischen Nutzens bei Patient:innen mit sPAR < 6 ng/ml bzw. unbekanntem suPAR (löslicher Urokinase-Plasminogen-Aktivator-Rezeptor) kann die Leitliniengruppe aktuell keine Empfehlung für Anakinra abgeben (Kluge et al. S3-Leitlinie).

Kombinationstherapien mit unterschiedlichen immunmodulatorischen Substanzen, außer Kortikosteroiden, sind in klinischen Prüfungen bislang nicht untersucht und sollten aufgrund des hohen Risikos auf Wechselwirkungen und/oder unerwünschte Wirkungen nicht außerhalb von klinischen Studien angewendet werden.

Bei Kombinationstherapien mit IL-1 Antagonisten, IL-6 Antagonisten und JAK-Inhibitoren besteht nach Experteneinschätzung ein hohes Potential für unerwünschte Wirkungen durch pharmakodynamische Wechselwirkungen.

Abbildung 8 zeigt eine Übersicht der Empfehlungen in der S3 Leitlinie zur medikamentösen Therapie bei COVID-19, abhängig von der Krankheitsschwere (Kluge et al. S3-Leitlinie).

Abbildung 8: Übersicht der Empfehlungen der medikamentösen Therapie bei COVID-19, abhängig von der Krankheitsschwere (Kluge et al. S3-Leitlinie).

Reduktion von Krankenhausaufenthalten oder Tod ARR/RR [95 % KI]	COVID-19 Frühphase WHO 2-3 bzw. 4*	(Wegen COVID-19) hospitalisiert ohne O ₂ -Bedarf WHO Skala 4*	Niedrigfluss O ₂ WHO Skala 5	Hochfluss O ₂ NIV/CPAP WHO Skala 6	Invasive Beatmung WHO Skala 7–9	Mortalitätsreduktion für empfohlene Zielgruppe ARR/RR [95 % KI]	
ARR 6,1% → 0,8% (-5,3) RR 0.13 (0.07,0.27)	Nirmatrelvir/ Ritonavir Symptome ≤ 5 Tage + Risikofaktoren „kann“ (offen)	Keine Empfehlung (Datenlage unzureichend)					—
ARR 6,4% → 1,8% (-4,6) RR 0.28 [0.11,0.75]	Remdesivir Symptome ≤ 7 Tage + Risikofaktor „kann“ (offen)	„Weder für noch gegen“ (Datenlage widersprüchlich)			Remdesivir „soll nicht“ (stark)		—
ARR 9,3% → 6,4% (-2,9) RR 0.69 [0.49,0.96]	Molnupiravir[§] Symptome ≤ 5 Tage + Risikofaktoren „kann“ (offen)	Keine Empfehlung (Datenlage unzureichend)					—
—	Dexamethason „soll nicht“ (stark)		Dexamethason „soll“ (stark)				ARR 31% → 27,2% (-4,4) RR 0.86 [0.76,0.97]
	Keine Empfehlung (Datenlage unzureichend)		+ Baricitinib „sollte“ (schwach)		Keine Empfehlung (Datenlage unzureichend)		ARR 11,5% → 6,8% (-4,7) RR 0.59 [0.45,0.78]
Nicht kombinieren	Tocilizumab „sollte nicht“ (schwach)		oder + Tocilizumab Bei rasch progredientem Verlauf Nicht in Kombination mit Baricitinib „sollte“ (schwach)		Tocilizumab „sollte nicht“ (schwach)		ARR 30,2% → 26,6% (-3,6) RR 0.88 [0.81,0.96] †

* Patient:innen können bereits in der COVID-19 Frühphase mit oder wegen einer SARS-CoV-2 Infektion hospitalisiert sein. Die in Studien geprüfte WHO 4 Population hatte zumeist Symptombdauern von über 7 Tagen.

§ Wenn keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten verfügbar und klinisch angemessen sind.

† Die Angaben für Tocilizumab beziehen sich auf die untersuchte Gesamtgruppe mit mehrheitlich fortgeschrittenem Krankheitsstadium. Eine Subgruppenanalyse wurde aus methodischen Gründen (unzureichende Differenzierbarkeit) nicht durchgeführt.

Abschließende Bewertung:

Im dritten Jahr der COVID-19 Pandemie gibt es deutliche Fortschritte bei prophylaktischer Impfung und den adaptierten Therapieoptionen in den jeweiligen Krankheitsphasen. Wichtig erscheint aber weiterhin bei v.a. älteren Personen und weiteren Risikopopulationen wie z. B. Immunsupprimierten die Einhaltung allgemeiner Schutzmaßnahmen (AHA Regeln) zur Vermeidung von Übertragung und Infektion und die Gewährleistung eines suffizienten Impfschutzes nach Maßgabe der STIKO Empfehlungen. Patient:innen mit Risiko für einen schweren Verlauf sollten bei etwaiger Symptomatik frühzeitig diagnostiziert und einer spezifischen Therapie

nach aktuellen Erkenntnissen (S3 Leitlinie) zugeführt werden. Die Ausbreitung weiterer Virusvarianten mit möglicherweise vermindertem Impfschutz durch die derzeit zugelassenen Impfstoffe, sowie die verminderte Wirksamkeit einiger spezifischer COVID-19-Medikamente, wie monoklonaler Antikörper, werden auch weiterhin eine Herausforderung bleiben und müssen sorgfältig beobachtet werden.

Korrespondenz

Prof. Dr. med. Julian Schulze zur Wiesch
Oberarzt
Leitender Oberarzt Sektion Infektiologie
Leiter Ambulanzzentrum Virushepatologie
Facharzt für Innere Medizin und Gastroenterologie
mit Zusatzbezeichnung Infektiologie

Zentrum für Innere Medizin
I. Medizinische Klinik und Poliklinik (Gastroenterologie
mit Sektionen Infektiologie und Tropenmedizin)
Telefon +49 (0) 40 7410 - 52831
+49 (0) 40 7410 - 20977
E-Mail j.schulze-zur-wiesch@uke.de

UKE Hamburg
Campus Forschung N27, 1. Etage, Raumnummer 01.005
Martinistraße 52
20246 Hamburg

Literaturverzeichnis

- Akbarialiabad H, Taghrir MH, Abdollahi A, Ghahramani N, Kumar M, Paydar S, et al. Long COVID, a comprehensive systematic scoping review. *Infection*. 2021;1-24
- AWMF, STAKOB, Kommission „Nutzenbewertung von Arzneimitteln“ in Kooperation mit den Fachgesellschaften. Antivirale Arzneimittel zur Therapie von COVID-19 (Behandlung von nicht-hospitalisierten Patient*innen mit COVID-19 und erhöhtem Risiko für einen schweren Verlauf). 9. Febr. 2022
- Bernal AJ, Gomes da Silva MM, Musungaie DB et al.: Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients. *N Engl J Med* 386:509-520, 2022. DOI: 10.1056/NEJMoa2116044
- Chen T, Dai Z, Mo P et al. Clinical Characteristics and Outcomes of Older Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Wuhan, China: A Single-Centered, Retrospective Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2020 Sep 16;75(9):1788-1795.
- Corum J und Zimmermann C, Tracking Omicron and Other Coronavirus Variants. *New York Times*; Update 31. Mai, 2022
- Dejnirattisai W, Huo J, Zhou D et al.: Omicron-B.1.1.529 leads to widespread escape from neutralizing antibody responses. *bioRxiv* Dec 22, 2021. DOI: 10.1101/2021.12.03.471045 Gottlieb RL, Vaca CE, Paredes R et al.: Early Remdesivir to Prevent Progression to Severe Covid-19 in Outpatients. Dec 22, 2021. *N Engl J Med* DOI: 10.1056/NEJMoa2116846
- Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, Chuich T, Laracy J, Bondi-Zoccai G, et al. Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020
- European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Factsheet for health professionals on Coronaviruses European Centre for Disease Prevention and Control; 2020 [Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/factsheet-health-professionals-coronaviruses>.
- Gottlieb RL, Carlos EV, Paredes R et al. Early Remdesivir to Prevent Progression to Severe Covid-19 in Outpatients. *N Engl J Med* 2022; 386:305-315
- Groff D, Sun A, Ssentongo AE, Ba DM, Parsons N, Poudel GR, et al. Short-term and Long-term Rates of Postacute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection: A Systematic Review. *JAMA network open*. 2021;4(10):e2128568
- Gupta A, Gonzalez-Rojas Y, Juarez E et al.: Early Treatment for Covid-19 with SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody Sotrovimab. *N Engl J Med* 385:1941-1950, 2021. DOI: 10.1056/NEJMoa2107934
- Gupta A, Gonzalez-Rojas Y, Juarez E et al. Effect of Sotrovimab on Hospitalization or Death Among High-risk Patients with Mild to Moderate COVID-19. *JAMA* 2022, doi: 10.1001/jama.2022.2832
- Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner et al.: Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with COVID-19. *N Engl J Med* 2022, doi: 10.1056/NEJMoa2118542
- Helmholtz. Coronaviren. HZI
- <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ronapreve>
- <https://www.awmf.org/leitlinien/leitlinien-suche.html#result-list>
- https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xevudy-epar-product-information_de.pdf
- <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2021/azd7442-phiii-trial-positive-in-covid-outpatients.html>
- <https://www.hiv-druginteractions.org/checker>
- <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/132929/US-Ministerium-stoppt-Verteilung-von-Sotrovimab-in-Regionen-mit-BA-2-Dominanz>
- <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-new-long-acting-mono-clonal-antibodies-pre-exposure>
- <https://time.com/6216760/ba-2-75-2-centaurus-omicron-variant-vaccine/>
- <https://www.nature.com/articles/d41586-022-03157-x>
- <https://www.cdc.gov> <https://www.self.com/story/covid-ba5-variant-symptoms-severity>
- <https://www.nature.com/articles/d41586-022-03157-x>
- https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Steckbrief.html?jsessionid=8ACA760306E69BA-99667A2BF4FDE1FD8

<https://apps.who.int/iris/handle/10665/345824>

<https://www.zusammengeegen-corona.de/covid-19/long-covid-langzeitfolgen-einer-covid-19-erkrankung>

<https://www.bmbf.de/bmbf/shareddocs/faq/long-covid-langzeitfolgen-forschung.html>; 23.08.2022

https://www.jstage.jst.go.jp/article/internalmedicine/advpub/0/advpub_0241-22/_pdf

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2204919>

<https://fda.gov>

<https://doi.org/10.1007/s43440-022-00408-6>

Johnson MG et al.: Molnupiravir MOVE-OUT, Phase 3: Interim Analysis. Poster #2968. Presented at Virtual ASTMH; Nov 2021

Karagiannidis, C., Busse, R., Schuppert, A., Weber-Carstens, S., Hentschker, C. (2022). Stationäre Behandlung der Covid-19-Patienten in den ersten drei Pandemiewellen in Deutschland: Was hat sich verändert?. In: Klauber, J., Wasem, J., Beivers, A., Mostert, C. (eds) Krankenhaus-Report 2022. Springer, Berlin, Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-662-64685-4_4

Kluge SJanssens U, Welte T et al. S3-Leitlinie – Empfehlungen zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19. AWMF online Version Febr. 2022, Register-Nr. 113/001

Kluge SJanssens U, Welte T et al. S3-Leitlinie – Empfehlungen zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19. AWMF online Version Febr. 2022, Version September 2022; Register-Nr. 113/001

Lai C-C, Wang C-Y, Hsueh P-R. Co-infections among patients with COVID-19: the need for combination therapy with non-anti-SARS-CoV-2 agents? *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. 2020

Liverpool COVID-19 Interactions (covid19-druginteractions.org)

Krichel B, Falke S, Hilgenfeld R, Redecke L, Uetrecht C. Processing of the SARS-CoV pp1a/ab nsp7-10 region. *Biochem J*. 2020 Mar 13;477(5):1009-1019.

Kumar S, Nyodu R, Maurya VK et al. Morphology, Genome Organization, Replication, and Pathogenesis of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), Medical Virology: from Pathogenesis to Disease Control*, https://doi.org/10.1007/978-981-15-4814-7_3

Langford BJ, So M, Raybardhan S, Leung V, Westwood D, MacFadden DR, et al. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. *Clinical Microbiology and Infection*. 2020;26(12):1622-9

Liu Y, Li T, Deng Y, Liu S, Zhang D, Li H, et al. Stability of SARS-CoV-2 on environmental surfaces and in human excreta. *The Journal of hospital infection*. 2021;107:105-7.

Long B, Brady WJ, Koyfman A, Gottlieb M. Cardiovascular complications in COVID-19. *American Journal of Emergency Medicine*. 2020

Mahase E: Covid-19: AstraZeneca says its antibody drug AZD7442 is effective for preventing and reducing severe illness. *BMJ* Nov 19, 2021. 375:n2860, 2021. DOI: 10.1136/bmj.n2860

Michelen M, Manoharan L, Elkheir N, Cheng V, Dagens A, Hastie C, et al. Characterising long COVID: a living systematic review. *BMJ global health*. 2021;6(9)

Middeldorp S, Coppens M, van Haaps TF, Foppen M, Vlaar AP, Müller MCA, et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH*. 2020

NICE. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19 (NICE Guideline NG188). 2020 18. Dezember 2020

O'Brien MP, Forleo-Neto E, Musser BJ et al.: Subcutaneous REGEN-COV Antibody Combination to Prevent Covid-19. *N Engl J Med* 385:1184-1195, 2021. DOI: 10.1056/NEJMoa2109682

Ortolan A, Lorenzin M et al. Does gender influence clinical expression and disease outcomes in COVID-19? A systematic review and meta-analysis. *Int J Infekt Dis*. 2020;99:496-504.

Owen DR, Allerton CMN, Anderson AS et al. An oral SARS-CoV-2 Mpro inhibitor clinical candidate for the treatment of COVID-19. *Science* 2021, doi: 10.1126/science.ab14784

Pawlitzki M, Meuth SG. Immunmodulatorische Therapien bei Multipler Sklerose in der Pandemie. *InFo Neurologie + Psychiatrie*. 2021;23(7-8):38-47. doi:10.1007/s15005-021-2009-2

Planas D, Saunderson N, Maes P et al.: Considerable escape of SARS-CoV-2 Omicron to antibody neutralization. *Nature* Dec 23, 2021. DOI: 10.1038/s41586-021-04389-z

Pluskota-Karwatka D, Hoffmann M, Barciszewski J. Reducing SARS-CoV-2 pathological protein activity with small molecules. *J Pharm Anal*. 2021 Aug;11(4):383-397

RKI Übersicht zu besorgniserregenden SARS-CoV-2-Virusvarianten (VOC) Stand: 17.3.2022 *Epid Bull*. https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Virusvariante.html; RKI-Steckbrief

RKI SB; www.rki.de/covid-19-therapie; COVRIIN RKI, Stand 12.09.2022

Sardu C, Gambardella J, Morelli MB, Wang X, Marfella R, Santulli G. Hypertension, Thrombosis, Kidney Failure, and Diabetes: Is COVID-19 an Endothelial Disease? A Comprehensive Evaluation of Clinical and Basic Evidence. *Journal of clinical medicine*. 2020;9(5)

Takashita E, Kinoshita N, Yamayoshi S et al. Efficacy of Antiviral Agents against the SARS-CoV-2 Omicron Subvariant BA.2. *N Engl J Med* 2022, doi: 10.1056/NEJMc2201933

Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2020

Tolksdorf K, Buda S, Schuler E, Wieler LH, Haas W. Eine höhere Letalität und lange Beatmungsdauer unterscheiden COVID-19 von schwer verlaufenden Atemwegsinfektionen in Grippewellen. 2020(41):3-10

Treskova-Schwarzbach M, Haas L, Reda S, Pilic A, Borodova A, Karimi K, et al. Pre-existing health conditions and severe COVID-19 outcomes: an umbrella review approach and meta-analysis of global evidence. *BMC medicine*. 2021;19(1):212.

VanBlargan L, Errico J, Halfmann P et al.: An infectious SARS-CoV-2 B.1.1.529 Omicron virus escapes neutralization by therapeutic monoclonal antibodies. *Res Sq* Dec 27, 2021. DOI: 10.21203/rs.3.rs-1175516/v1

Vangeel L, Chiu W, De Jonghe S et al. Remdesevir, Molnupiravir and Nirmatrelvir remain active against SARS-CoV-2 Omicron and other variants of concern. *Antiviral Research* 198 (2022) 105252

V'kovski, P., Kratzel, A., Steiner, S. et al. Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. *Nat Rev Microbiol* 19, 155–170 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41579-020-00468-6>

Wanner, N., Andrieux, G., Badia-i-Mompel, P. et al. Molecular consequences of SARS-CoV-2 liver tropism. *Nat Metab* 4, 310–319 (2022). <https://doi.org/10.1038/s42255-022-00552-6>

Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T et al.: REGN-COV2, a Neutralizing Antibody Cocktail, in Outpatients with Covid-19. *N Engl J Med* 384:238-251, 2021. DOI: 10.1056/NEJMoa2035002

(WHO) WHO. A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphiconensus, 6 October 2021

WHO. Director-General's remarks at media briefing on 2019-nCoV, 11 February 2020. Available from: www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020. Accessed July 2021; 2. WHO. World Health Organization best practices for the naming of new human infectious diseases. Available from: www.who.int/publications/i/item/WHO-HSE-FOS-15.1 Accessed November 2021.

WHO. A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus. 6 October 2021. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/345824>

www.covid19-druginteractions.org

<https://doi.org/10.1093/cid/ciac673>

Marcel S Woo, Jakob Malsy, Jana Pöttgen, Susan Seddiq Zai, Friederike Ufer, Alexandros Hadjilaou, Stefan Schmiedel, Marylyn M Addo, Christian Gerloff, Christoph Heesen, Julian Schulze Zur Wiesch, Manuel A Friese, Frequent neurocognitive deficits after recovery from mild COVID-19, *Brain Communications*, Volume 2, Issue 2, 2020, fcaa205, <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcaa205>

Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *The Lancet Respiratory medicine*. 2020;8(5):475-81

Yek C, Warner S, Wiltz JL, et al. Risk Factors for Severe COVID-19 Outcomes Among Persons Aged ≥ 18 Years Who Completed a Primary COVID-19 Vaccination Series — 465 Health Care Facilities, United States, December 2020–October 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022;71:19–25. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7101a4>

Yu, Y., Xu, D., Fu, S. et al. Patients with COVID-19 in 19 ICUs in Wuhan, China: a cross-sectional study. *Crit Care* 24, 219 (2020). <https://doi.org/10.1186/s13054-020-02939-x> et al. 2020

Ziehbür J. Coronaviren. Suerbaum S: *Med. Mikrobiol und Infektiologie*; Springer Verlag, 2016

Zhou B, She J, Wang Y, Ma X. Venous thrombosis and arteriosclerosisobliterans of lower extremities in a very severe patient with 2019 novel coronavirusdisease: a case report. *Journal of thrombosis and thrombolysis*. 2020

Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors formortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohortstudy. *Lancet (London, England)*. 2020;395(10229):1054-62