

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

Stand: 08.04.2020

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.de

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

Allgemeine Hinweise

Der aktuelle COVID-19 Ausbruch ist global, dynamisch und ernst zu nehmend. Für eine abschließende Beurteilung der Schwere der neuen Atemwegserkrankung liegen gegenwärtig nicht genügend Daten vor. Dieses Dokument soll Hinweise zum Umgang mit Patienten mit COVID-19 liefern und vorhandene weiterführende Dokumente bündeln.

Ansteckung

Infektionsquelle sind infizierte Personen mit oder ohne Symptomatik. Die Infektion erfolgt in der Regel über Tröpfcheninfektion und bei engen Kontakten. Übertragung über Aerosole ist unter gewissen Umständen möglich, Schmierinfektionen sind nicht auszuschließen. Der konsequenten Umsetzung der Basishygiene und der Personalschutzmaßnahmen kommt daher eine große Bedeutung zu. (www.rki.de/covid-19-hygiene)

Klinische Symptomatik

Die Inkubationszeit beträgt nach bisherigen Erkenntnissen bis zu 14 Tagen, im Mittel 2-7 Tage. Die Symptomatik von Patienten mit COVID-19 ist unspezifisch, und ähnelt der vieler anderer respiratorischer Erkrankungen. Die Erkrankung kann fieberfrei verlaufen. 80% der Erkrankungen verlaufen mild bis moderat. Im Verlauf der Erkrankung kann es bei etwa 20% der Erkrankten zu einer klinischen Verschlechterung kommen, mit Entwicklung von Dyspnoe, und/oder Hypoxämien, typischerweise ca. 7-10 Tage nach Symptombeginn. In ca. 5% der Fälle besteht die Indikation zur intensivmedizinischen Therapie, in 4% zur Beatmungstherapie aufgrund eines hypoxämien respiratorischen Versagens und ca. 0,5-1% versterben. Bei einem septischen Schock und Multi-Organversagen sollte an eine bakterielle (Super-)Infektion gedacht werden.

Das Risiko einer schweren Erkrankung steigt ab 50 bis 60 Jahren stetig mit dem Alter an. Menschen über 80 Jahre haben eine Sterblichkeit von >15%. Zusätzlich scheinen verschiedene Grunderkrankungen wie z.B. Herz-Kreislauf-erkrankungen, Diabetes mellitus, maligne Erkrankungen, Erkrankungen des Atmungssystems, Immunsuppression unabhängig vom Alter das Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf zu erhöhen.

Klinische Klassifikation nach Schweregrad:

- Leicht und unkompliziert (leichte Symptome)
- Moderat (leichte Pneumonie)
- Schwere Pneumonie, definiert durch Fieber oder vermutete Atemwegsinfektion und entweder Atemfrequenz > 30/min, schwere Luftnot oder SpO₂ <90% bei Raumluft.
- Kritisch (ARDS, Sepsis, septischer Schock)

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

- Meistens
 - Fieber
 - Allgemeine Abgeschlagenheit und Müdigkeit
 - Husten, produktiv und unproduktiv, ggf. Dyspnoe
- Gelegentlich
 - Kopf- und Gliederschmerzen

- Rhinitis, Anosmie (auch ohne Rhinitis)
- passagere Diarrhoe
- selten Halsschmerzen

CAVE

Gehäuft beobachtet wurden inzwischen thrombembolische Ereignisse in unterschiedlichen Schweregraden und zu unterschiedlichen Zeitpunkten der Erkrankung.

Prädiktoren für einen schwereren Verlauf scheinen neben Alter (>50 Jahre), männlichem Geschlecht, Dyspnoe und Persistenz von Fieber auch eine ausgeprägte Lymphopenie und eine Erhöhung von LDH und Troponin zu sein. Das Fieber ist durch Anti-Pyretika häufig kaum zu beeinflussen.

Fallerkennung

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

Patientenversorgung

Screening auf COVID-19 in Rettungsstellen oder Praxen während des normalen Betriebs sollte vermieden werden, sondern nach Möglichkeit räumlich oder zeitlich getrennt erfolgen (www.rki.de/covid-19-patientenversorgung). Eine Patientenversorgung kann, unter Einhaltung der notwendigen strikten Isolationsmaßnahmen und je nach klinischer Ausprägung der Erkrankung, sowohl ambulant als auch stationär erfolgen.

Ambulante Versorgung

Bei ambulanter Versorgung müssen die Isolierung infizierter Personen gegenüber nicht infizierter Personen und eine regelmäßige klinische Verlaufskontrolle gewährleistet sein, um klinische Prädiktoren für einen schwereren Verlauf (s.o.) mit notwendiger Hospitalisierung des Patienten zu erkennen. Auf der Seite des RKI sind Hinweise zum ambulanten und stationären Management von Patienten mit COVID-19 zu finden (www.rki.de/covid-19-ambulant) sowie auch Hinweise zu notwendigen Schutzmaßnahmen in Abhängigkeit der durchzuführenden Maßnahmen.

CAVE bei ambulanter Versorgung:

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

Stationäre Versorgung

Im Rahmen einer stationären Versorgung der Patienten sollte bei steigenden Fallzahlen 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 versorgende Krankenhäuser sollten die Möglichkeit haben Verdachtsfälle getrennt vom regulären Krankenhausbetrieb bis zum Vorliegen einer aussagekräftigen Diagnostik zu versorgen (www.rki.de/covid-19-patientenversorgung).

Diagnostik

Die weitere hier aufgeführte Diagnostik bezieht sich vor allem auf Patienten im stationären Verlauf. Je nach Schwere des klinischen Bilds sollten neben der Diagnostik auf COVID-19 ggf. auch zusätzlich verschiedene Differentialdiagnosen berücksichtigt werden und (z. B. Influenza, andere respiratorische Viren, bakterielle Superinfektionen). Der Nachweis von SARS-CoV-2 erfolgt aus einem tiefen Nasopharyngeal- / Oropharyngealabstrich, Sputum, ggf. induziertes Sputum oder aus Rachenspülwasser mittels PCR. 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 bereits wieder virenfrei sein, während noch infektiöse Viruslast in den unteren Atemwegen besteht. Um in diesen Fällen eine zusätzliche Gefährdung des Patienten durch eine Bronchoskopie zur Gewinnung von Tracheobronchialsekret (Absaugung, keine BAL) 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 diagnostisch hilfreich sein. Negative Testergebnisse bedeuten bei starkem klinischen Verdacht keinen sicheren Ausschluss der Erkrankung. Blut, Stuhl und Urin gelten bei COVID-19 Patienten als nicht infektiös.

Die bisher verfügbaren serologischen Testmöglichkeiten spielen in der Akut-Diagnostik weiterhin keine Rolle, können aber im weiteren Verlauf der Erkrankung als zusätzliche Information nützlich sein und sollten weiter in Studien bzgl. ihrer Aussagekraft, z.B. auch für epidemiologische Fragestellungen untersucht werden.

Häufig treten eine Leukopenie mit Lymphopenie, Thrombopenie, sowie CRP-, Transaminasen- und LDH-Wert Erhöhungen auf. Jedoch selten eine bis allenfalls geringe Procalcitonin-Erhöhung. Troponin-Erhöhungen sind wahrscheinlich häufig Ausdruck einer COVID19-assoziierten Kardiomyopathie, selten eines Myokardinfarktes. Anhaltende oder zunehmende Erhöhung der D-Dimere können einen Hinweis auf thrombembolische Ereignisse sein.

Probenmaterial:

1. Zur Diagnostik auf COVID-19 (www.rki.de/covid-19-diagnostik):
 - Nachweis des Erregers mittels PCR aus tiefem Nasopharyngeal-/ Oropharyngealabstrich, Rachenspülwasser, (ggf. induziertes) Sputum und/oder Tracheobronchialsekret, ggf. bei negativem Ergebnis und persistierendem Verdacht wiederholen (s.o.), ggf. zusätzlich noch Stuhl Diagnostik
CAVE: Aerosolgenerierung
 - Serologien stehen außerhalb von Studien bisher nicht routinemäßig für diagnostische Fragestellungen zur Verfügung; Asservierung von Serumproben zur späteren Beurteilung 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 LDH, 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 Milchglas-artigen Infiltraten, bilater⁵alen oder seltener unilateralen Verdichtungen und/oder interstitieller Zeichnungsvermehrung.

Therapie

Die Therapie richtet sich nach der Schwere der Erkrankung und besteht in der Regel aus supportiven Maßnahmen. Bei Zunahme der Dyspnoe, vermehrte Hypoxämie und Persistenz von Fieber sollte ein möglicher schwerer Verlauf 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 thrombembolische Ereignisse (z. B. TVT, LAE) und ggf. eine frühzeitige Diagnostik und Therapie eingeleitet werden.

Allgemeine Maßnahmen bei stationärer Versorgung:

- Restriktive Flüssigkeitstherapie (da diese die Oxygenierung verschlechtern kann), Ernährungsoptimierung
- Engmaschige Überwachung der Vital-Parameter um schwere Verläufe frühzeitig zu erkennen
- Konsequente Einleitung mind. einer Thromboseprophylaxe, ggf. therapeutische Antikoagulation unter Berücksichtigung des möglichen Blutungsrisikos
- Berücksichtigung von Komorbiditäten (notwendige Dauer-Therapien, Therapie-Einschränkungen?)
- Sauerstoff-Gabe (nasal, Maske, ggf. High-flow), je nach Bedarf, Ziel SpO₂ ≥ 90% bei nicht-schwangeren Erwachsenen, ≥ 92 – 95 % bei Schwangeren ([WHO Guidelines](#))
CAVE: Aerosolbildung bei hohem Sauerstofffluss
- Regelmäßige Kontrolle der Entzündungsparameter (CRP, IL-6), Nierenfunktion, Leberwerte, Gerinnung (inkl. D-Dimer). Weitere Bildgebung je nach klinischem Verlauf.
- Ggf. Abnahme von mehreren Blutkulturen (jeweils aerob + anaerob)
- Respiratorische Materialien je nach klinischem Verlauf (E+R, CoVID-19) -> lt. WHO-Guideline 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, ggf. nicht-invasive oder invasive Beatmung,
- ggf. 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 Leitlinie

Auf der Internet-Seite der Deutschen Gesellschaft für internistische Intensivmedizin (DGIIN) sind „Empfehlungen zur intensivmedizinischen Therapie von Patienten mit COVID-19“ zu finden. (www.dgiin.de)

Weitere Hinweise zum klinischen Management von Patienten mit COVID-19 sind auch auf den Seiten der WHO zu finden: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/clinical-management-of-novel-cov.pdf>.

Antivirale Therapie:

Dieses Kapitel der antiviralen Therapie wird regelmäßig bei neuen Studien-Erkenntnissen überarbeitet und stellt keine Endfassung dar.

Verschiedene Substanzen wurden in den vergangenen Wochen, u.a. von der WHO für die Untersuchung in klinischen Studien bei COVID-19 Patienten priorisiert. Teilweise finden diese Studien bereits statt. Für keine dieser potentiellen Therapien gibt es bisher Informationen zum optimalen Zeitpunkt der Anwendung noch Belege für deren Wirksamkeit und Sicherheit bei COVID-19 Patienten aus klinischen Prüfungen. Demzufolge besteht für keine dieser diskutierten Optionen eine Arzneimittelzulassung für die Prophylaxe oder Behandlung von COVID-19. Aktuell sind zu wenige Daten verfügbar, um für Deutschland eine Therapieempfehlung auszusprechen. Der Einsatz dieser Arzneimittel ist daher allenfalls erst bei schweren Verlaufsformen im Rahmen einer Einzelfallentscheidung zu erwägen. Insofern muss vor Beginn einer antiviralen Therapie im Rahmen eines individuellen Heilversuchs oder als Off-Label-Use eine sehr sorgfältige individuelle Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses erfolgen.

Aufgrund einer Initiative des Bundesministeriums für Gesundheit stehen voraussichtlich verschiedene der diskutierten Arzneimittel (Lopinavir/Ritonavir, Hydroxychloroquin, Favirpiravir, Camostat) in deutschen Krankenhäusern für die Anwendung im Rahmen von Studien oder für einen individuellen Heilversuch im Einzelfall zur Verfügung. Zusätzlich sind inzwischen auch unterschiedliche Studien an verschiedenen deutschen Universitätskliniken und den Zentren des Ständigen Arbeitskreises der Kompetenz- und Behandlungszentren für Krankheiten durch hochpathogene Erreger (STAKOB) geplant oder bereits initiiert. Aufgrund der bisher noch fehlenden Evidenz vertreten die Autoren dieser Therapiehinweise die einstimmige Meinung, dass Patienten mit COVID-19 vorzugsweise im Rahmen klinischer Studien behandelt werden sollten. Sofern dieses nicht möglich ist, kann bei schweren Verläufen ein individueller Heilversuch, bzw. ein Off-Label Use im Einzelfall erwogen werden. Informationen zu den vom BfArM und PEI genehmigten klinischen Prüfungen finden Sie im Europäischen „Clinical Trials Register“.

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. Nebenwirkungen 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/>).

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 mit Hinweis auf noch unbekannte Risiken und Möglichkeiten unerwünschter Wirkungen mit schriftlicher Dokumentation (analog der schriftlichen Einwilligungserklärung von Studienpatienten nach § 40 ff AMG).
- 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 Nutzens für den Patienten gegen das tatsächliche oder nur mögliche Gefährdungspotenzial durch die Behandlung oder Weiterbehandlung, 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. [Hinweise zu individuellen Heilversuchen mit Hydroxychloroquin](#) (04.04.2020)
2. [Behandlung mit Medikamenten, die noch nicht zugelassen sind](#) (04.04.2020)
3. [Behandlung mit noch nicht zugelassenen Medikamenten: Zwischen Hoffen und Haften](#) (04.04.2020)

Aufgrund der bisher sehr begrenzten Datenlage ist bei Einsatz aller dieser Medikamente eine Dokumentation der klinischen Daten der Patienten empfohlen. Es stehen verschiedene Datenbanken und Studien zur Verfügung (z. B. [LEOSS.net](#), [www.CAPNETZ.de](#), WHO/ISARIC).

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 jeweiligen behandelnden Arztes. Im Zweifelsfall sollte bei schwer erkrankten Patienten mit dem nächstgelegenen Universitätsklinikum, infektiologischen Zentrum oder STAKOB-Zentrum zur individuellen Falldiskussion und Beratung über mögliche weitere Therapien Kontakt aufgenommen werden.

Die Kontaktdaten aller STAKOB-Zentren sind unter www.rki.de/stakob 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.

CAVE

Bei unkomplizierter Erkrankung ist eine rein symptomatische Therapie empfohlen. Nur bei stationärer Behandlung kann der Einsatz der folgenden Arzneimittel erwogen werden.

Angaben zu möglichen Dosierungen und Hinweise auf Nebenwirkungen sowie die zugrunde liegenden Studien befinden sich im Anhang. Eine ausführlichere Information zu den verschiedenen, hier aufgelisteten Arzneimitteln mit weiteren sicherheitsrelevanten Hinweisen ist auf den Seiten des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte ([BfArM](#)) und vollständig in der jeweiligen Fachinformation bei den für andere Indikationen zugelassenen Arzneimitteln zu finden.

Unter dem folgendem Link sind zusätzlich Arzneimittelinteraktionen der verschiedenen experimentellen Therapeutika einsehbar: <https://www.covid19-druginteractions.org/>

Antibiotische Therapie:

Bei Patienten mit Verdacht auf eine bakterielle Superinfektion und/oder septischem Verlauf sollte eine kalkulierte antibiotische Therapie unmittelbar initiiert werden, bei Sepsis innerhalb einer Stunde. Bei fehlendem Erreger-Nachweis 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.

Weitere Therapien:

Corticosteroid-Therapie

Keine routinemäßige Corticosteroid-Gabe ohne eindeutige Indikation, bisher vorliegende Hinweise aus der Therapie bei vergangenen Epidemien mit SARS oder MERS deuten auf einen nachteiligen Effekt von Corticosteroiden hin. In einer Studie aus China bei Erwachsenen mit COVID-19 und ARDS zeigten Patienten unter Steroidtherapie einen klinischen Benefit. Eine kurzzeitige Gabe kann bei therapierefraktärem septischem Schock diskutiert werden (www.dgjin.de).

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

Bei einem Teil der Patienten entwickelt sich in der späten Phase der Erkrankung eine Situation, die mit einer sekundären, Virus getriggerten hämophagozytischen Lymphohistiozytose vereinbar ist (sHLH). Diese Patienten zeigen eine massive Inflammation. Als möglicher Therapie-Ansatz wird in dieser Situation eine Blockade des Interleukin-6 (IL-6)-Rezeptors diskutiert. In Studien werden aktuell die monoklonalen Antikörper Tocilizumab und Sarilumab gegen den Interleukin-6 (IL-6)-Rezeptor eingesetzt. Tocilizumab ist zur Behandlung der Rheumatoiden Arthritis (RA) und bei Morbus Still und bei Cytokine Release Syndrome zugelassen) eingesetzt. Ein Einsatz im Off-Label-Use kann bei kritisch kranken Patienten erwogen werden.

Zahlreiche weitere Arzneimittel werden aktuell hinsichtlich ihrer Wirksamkeit bei COVID-19 Patienten in klinischen Untersuchungen analysiert.

Prä- und Postexpositionsprophylaxe

Bisher liegen keine Daten über eine medikamentöse Prä- oder Postexpositionsprophylaxe vor. Eine Einnahme wird aktuell weder für Kontaktpersonen noch für medizinisches Personal empfohlen. Verschiedene klinische Studien werden aktuell dazu durchgeführt, Ergebnisse sind bisher noch ausstehend.

Entisolierung und Entlassmanagement

Hinweise zu Entisolierung und Entlassmanagement finden sich auf der RKI-Webseite:
[Covid-19-Entlassmanagement](#)

Nachsorge und Nachkontrolle

Routinemäßige klinische Follow-Up Untersuchung 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 erhöhtes Risiko für weitere Infektionen, 14 Tage klinisches Selbst-Monitoring empfohlen, weitere Beachtung der allgemeinen Hygiene-Maßnahmen.

Hinweise zu Schwangeren und Kindern

Schwangere scheinen nach bisherigen Erkenntnissen aus China kein erhöhtes Risiko für einen schwereren 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 einzelne schwere Verläufe berichtet, dieses wird in weiteren Studien beobachtet. Bezüglich der Therapie bei Kindern mit COVID-19 wurde zwischenzeitlich eine Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrie auf ihrer Internetseite veröffentlicht.

Quellenverzeichnis und weitere Literatur

[1-9]

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., Ru-chong Chen 1, M.D., Chun-li Tang 1, M.D., Tao Wang 1, M.D., Ping-yan Chen 4, M.D., Jie Xiang 2, M.D., Shi-yue Li 1, M.D., Jin-lin Wang 1, M.D., Zi-jing Liang 16, M.D., Yi-xiang Peng 17, M.D., Li Wei 18, M.D., Yong Liu 19, M.D., Ya-hua Hu 20, M.D., Peng Peng 21, M.D., Jian-ming Wang 22, M.D., Ji-yang Liu 23, M.D., Zhong Chen 24, M.D., Gang Li 25, M.D., Zhi-jian Zheng 26, M.D., Shao-qin Qiu 27, M.D., Jie Luo 28, M.D., Chang-jiang Ye 29, M.D., Shao-yong Zhu 30, M.D., Nan-shan Zhong 1, M.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)

Hinweis

Der STAKOB veröffentlicht als unabhängiges Gremium eigenverantwortlich Stellungnahmen zu klinischen Fragestellungen bei hochkontagiösen und lebensbedrohlichen Erkrankungen. 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 08.04.2020) keine wissenschaftlichen oder klinischen Daten als Grundlage für eine evidenz-basierte Therapieempfehlung des COVID-19 vor. Eine Therapie sollte vorzugsweise im Rahmen von klinischen Studien erfolgen. Die Auflistung der Medikamente ist somit **KEINE** Therapieempfehlung. Die Entscheidung über den Einsatz der Medikamente liegt im Ermessen und in der Verantwortung der behandelnden Ärzt*innen. Ausführliche Informationen zu den Arzneimitteln wie Nebenwirkungen, Gegenanzeigen etc. sind entsprechend der vorhandenen Fachinformationen dringend zu berücksichtigen.

Tabelle 1: Potentiell wirksame antivirale und immunmodulatorische Arzneimittel bei COVID-19 (Auswahl von Arzneimitteln)

Substanz	Substanzart/Target/ Zulassung	Applikationsform, Dosierung, Dauer	Wirksamkeit/Safety/NW/KI	Studien	Kommentare
Remdesivir	Small molecule Nukleotid-Analogon (Prodrug) Hemmt MHV- Replikation Target: Virus Keine Zulassung	intravenös Dosierung nach. Protokoll von Gilead, i.R. klin. Studien: LD 200 mg iv d 1, dann 100 mg i.v. q24h über 5-10 d Therapiedauer noch unklar	Bisher keine Evidenz für Wirksamkeit für Einsatz bei COVID-19, Berichte über klinische Besserung nur anekdotisch bisher keine öffentlichen Warnhinweise verfügbar, basierend auf den Erfahrungen bei EBOV scheint der Einsatz sicher Hepatotoxizität	NCT04257656 NCT04252664 NCT04302766 NCT04292899 NCT04292730 NCT04280705 NCT04315948 NCT04321616 EudraCT:2020-000982-18	Verfügbar für Klinische Studien, nur eingeschränkt verfügbar (schwerst kranke Schwangere und Kinder) für compassionate use oder individuellen Heilversuch
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, Prophyrin, 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	In vitro Aktivität gegen SARS- und SARS-CoV-2 (Aktivität in vitro Hydroxychloroquin > Chloroquin) CAVE: EKG- Kontrolle vor Beginn und im Verlauf der Therapie

				NCT04328493 NCT04333914 EudraCT: 2020-001224-33 EudraCT: 2020-001010-38 EudraCT: 2020-001113-21 EudraCT: 2020-000890-25 EudraCT:2020-000982-18	
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, abdominelle Beschwerden, Lipiderhöhungen, Übelkeit	NCT04307693 NCT04261907 NCT04286503 NCT04295551 NCT04303299 NCT04315948 ChiCTR2000030187 ChiCTR2000029603 ChiCTR2000029548 ChiCTR2000029541 ChiCTR2000029539 ChiCTR2000029468 ChiCTR2000029387 EudraCT: 2020-001113-21 NCT04321993 NCT04321174	
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 ChiCTR2000029600 ChiCTR2000029544 ChiCTR2000030113 ChiCTR2000029548	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.	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	

		Pankreatitis 200 mg po q8h			
Tocilizumab	<p>Monoklonaler Antikörper</p> <p>Target: Interleukin-6 (IL-6)-Rezeptor</p> <p>Target: Host</p> <p>Zulassung für Rheumatoiden Arthritis (RA), Morbus Still, Cytokine Release Syndrome</p>	<p>Intravenös, subcutan</p> <p>i.R. klinischer Studien einmalig ca 4 - 8mg/kg, meist 400mg i.v., maximal 800mg iv</p> <p>oder Einzeldosis 8 mg/kg KG i.v.</p> <p>oder 2 x 162 mg s.c.</p> <p>Dosierung bei RA: 162 mg s.c./Woche</p>	<p>Bisher keine Evidenz für Wirksamkeit und Sicherheit für Einsatz bei COVID-19</p> <p>NW: Infektneigung durch Immunsuppression, Leukopenie, Neutropenie, Exanthem, Kopfschmerzen, Vertigo, art. HTN, Hepatotoxizität</p>	<p>NCT04306705</p> <p>NCT04310228</p> <p>NCT04317092</p> <p>NCT04320615</p> <p>ChiCTR2000030894</p> <p>NCT04322773</p> <p>EudraCT: 2020-001110-38</p> <p>EudraCT: 2020-001246-18</p> <p>NCT04332094</p> <p>NCT04333914</p>	
Corticosteroide	<p>Steroidhormone</p> <p>Target: Host</p> <p>Zulassung für Multiple Autoimmunerkrankungen</p>	<p>Oral, intravenös, inhalativ</p> <p>Bei ARDS („so kurz wie möglich“)</p> <p>Methylprednisolon 1–2 mg/kg/ Tag</p> <p>i.R. klinischer Studie: 40mg Methylprednisolon 1-0-1 über 5 d</p>	<p>Nicht anzuwenden außer ggf. bei ARDS bei COVID-19!</p> <p>NW: Immunsuppress., Muskelatrophie, Osteoporose, Hyperglykämie, Hautatrophie, Vollmondgesicht, Striae rubrae, Katarakt, Glaukom, Psychische Veränderungen</p>	<p>NCT04273321</p> <p>NCT04325061 bei ARDS</p> <p>EudraCT: 2020-001113-21</p> <p>NCT04329650</p>	<p>Intensivmedizinische Maßnahmen häufiger erforderl.</p> <p>Virus-Clearance</p> <p>MERS-/SARS-Cov: Lunge/Blut↓</p>