

GRUNDLAGEN DER SARS-COV-2-INFEKTION UND DER MEDIKAMENTÖSEN THERAPIE VON COVID-19 MIT AUSGEWÄHLTEN FALLBEISPIELEN

PD Dr. med. habil. Philipp Reuken
(Universitätsklinikum Jena)

PD Dr. phil. nat. Dr. med. habil. Martin Stürmer
(IMD Labor Frankfurt)

Dr. med. Malte Monin
(Universitätsklinikum Bonn)

Dr. Ansgar Rieke
(Gemeinschaftsklinikum Mittelrhein gGmbH)

PD Dr. med. Jochen Schneider
(Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München)

VNR: 2760909012997420017 | Gültigkeit: 04.10.2023 – 04.10.2024

1. EINLEITUNG

Coronaviren sind unter Säugetieren und Vögeln weit verbreitet und bereits seit den Sechzigerjahren des letzten Jahrhunderts bekannt [Kahn und McIntosh 2005]. Aufgrund der Fähigkeit zur homologen Rekombination können Coronaviren leicht ihr Wirtsspektrum erweitern und die Artengrenze überspringen [Graham und Baric 2010]. Bisher sind sieben humanpathogene Coronaviren (HCoV) identifiziert worden. So rufen beispielsweise die Coronaviren HKU1 und OC43 hauptsächlich milde Erkältungskrankheiten hervor und zirkulieren unter den alljährlichen „Erkältungsviren“ – andere können jedoch mitunter schwere Erkrankungen verursachen. So kam es bereits in den Jahren 2002/2003 durch das *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 1* (SARS-CoV-1), welches das schwere akute Atemwegssyndrom (SARS) auslösen kann, zu einer Pandemie. Knapp zehn Jahre später wurde das *Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus* (MERS-CoV) identifiziert,

das schwere, oft tödlich verlaufende Infektionen der Atemwege sowie Pneumonien und Nierenversagen verursachen kann. Und im Jahr 2020 wurde schließlich SARS-CoV-2 als Auslöser der neuen Infektionskrankheit *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19) entdeckt. SARS-CoV-1, MERS-CoV und SARS-CoV-2 sind erst vor kurzer Zeit aus tierischen Reservoirs auf den Menschen übergetreten [Cui et al. 2019], daher scheint im Gegensatz zu anderen, schon länger zirkulierenden humanpathogenen Coronaviren die Anpassung an den Wirt Mensch noch nicht optimal zu sein.

Das Ziel dieser zertifizierten Fortbildung ist es, einen Überblick über SARS-CoV-2 und COVID-19 zu geben mit einem Fokus auf die aktuelle Therapielandschaft in den unterschiedlichen Krankheitsphasen. Im Anschluss werden drei ausgewählte COVID-19-Patientenfälle beschrieben.

2. AUFBAU UND ENTWICKLUNG VON SARS-COV-2

Aufbau von SARS-CoV-2

SARS-CoV-2 ist ein behülltes Ribonukleinsäure-(RNA-) Virus aus der Gattung der Betacoronaviren und hat eine kugelförmige Morphologie mit einem Durchmesser von etwa 120 nm. Die äußere Virushülle besteht aus Lipiden und Proteinen [Laue et al. 2021, Renz 2022] und umschließt das Nucleocapsid, welches aus Proteinen besteht und das virale Genom schützt. Das Genom von SARS-CoV-2 besteht aus einer einzelnen, positiv-strängigen RNA, die etwa 30.000 Nukleotide lang ist [Brant et al. 2021]. Es kodiert für mehrere Proteine, darunter das Spike-Protein, das Nucleocapsid-Protein, sowie verschiedene Enzyme, die für die Vermehrung des Virus benötigt werden [Wu et al. 2022].

Das Spike-Protein ist für den Eintritt in die Wirtszelle essenziell und besteht aus den zwei Untereinheiten S1 und S2. Die S1-Untereinheit beinhaltet die *Receptor-Binding Domain* (RBD), die an den *Angiotensin-Converting-Enzyme-2*-(ACE2)-Rezeptor der Wirtszelle bindet und zu einer endosomalen Aufnahme führt. Anschließend vermittelt die S2-Untereinheit die Fusion von Virushülle und Endosomenmembran, wodurch das virale Genom in das Zytoplasma freigegeben wird [Jackson et al. 2022]. Der Eintritt in die Wirtszelle wird zudem durch Proteasen wie die transmembrane Serinprotease 2 (TMPRSS 2) unterstützt [Hoffmann et al. 2020]. In der Wirtszelle wird das virale RNA-Genom von viralen Enzymen wie der RNA-abhängigen RNA-Polymerase (RdRP) repliziert und transkribiert. Neue virale Proteine werden von den ribosomalen Komplexen der Wirtszelle synthetisiert und dann in das Endoplasmatische Retikulum (ER) transportiert, um mit den replizierten RNA-Genomen neue Viruspartikel zu bilden. Schließlich werden die neu gebildeten Viruspartikel in Vesikeln verpackt und aus der Zelle freigesetzt, um andere Zellen zu infizieren und die Infektion weiter auszubreiten [Pluskota-Karwatka et al. 2021]. Dabei findet sich eine hohe ACE2-Dichte vor allem in den Atemwegen sowie im Darm, in Gefäßzellen, in der Niere, im Herzmuskel und in anderen Organen.

Immunantwort auf eine SARS-CoV-2-Infektion

Nach der Infektion mit SARS-CoV-2 reagieren das angeborene und adaptive Immunsystem. Das angeborene Immunsystem aktiviert dendritische Zellen und induziert die Produktion neutralisierender Antikörper. Sogenannte *Pattern Recognition Receptors* erkennen die *Pathogen-Associated Molecular Patterns* des Virus und induzieren Entzündungsreaktionen oder die Apoptose infizierter Zellen, um die Ausbreitung des Virus einzudämmen. Das adaptive Immunsystem startet die Produktion neutralisierender Antikörper innerhalb von sieben bis 15 Tagen nach Symptombeginn [Cox und Brokstad 2020]. Die zellvermittelte Immunität durch B- und T-Gedächtniszellen wirkt zehn bis 20 Tage nach Symptombeginn und kann möglicherweise durch Kreuzreaktivität auch einen zusätzlichen Schutz gegen neu auftretende Varianten bieten [ECDC 2021, Openshaw 2022].

Entwicklung von SARS-CoV-2

Die Entwicklung von Viren und das damit einhergehende Entstehen von Virusvarianten hängt von der inhärenten Mutationsrate des jeweiligen Virus ab und wird durch den vorherrschenden Selektionsdruck beeinflusst. Die Mutationsrate von SARS-CoV-2 ist gegenüber anderen RNA-Viren wie z. B. dem *Human Immunodeficiency Virus* (HIV) aufgrund der Korrekturfunktion ihrer RNA-Polymerase vergleichsweise gering [Robson et al. 2020]. Dennoch unterliegt das Virus aufgrund von Replikationsfehlern ständigen Genomveränderungen. Schätzungen zufolge treten etwa ein bis zwei Mutationen pro Monat auf [Harvey et al. 2021]. Hinzu kommt die Fähigkeit zur homologen Rekombination, was in der Summe ausreichend ist, um eine Vielzahl von Varianten hervorzubringen, die sich in unterschiedlich starker Weise von der ursprünglichen Form des Virus (Indexvirus) unterscheiden.

Im Laufe der Pandemie kamen eine Vielzahl von Mutationen auf, die zur Entstehung unterschiedlicher Virusvarianten, wie beispielsweise der Alpha-, Delta- oder Omikron-Variante führten [RKI 2022]. Mit den

Virusvarianten kamen auch veränderte Eigenschaften: So kann sich durch Mutationen die Immunantwort verändern oder eine höhere Übertragbarkeit entstehen. Die Alpha-Variante beispielsweise zeigte eine erhöhte Mortalität gegenüber dem Indexvirus, während bei der Delta-Variante das Risiko für Hospitalisierung deutlich höher war als bei vorherigen Varianten.

Ein wichtiger Faktor, der die Mutationsrate von SARS-CoV-2 beeinflusst, ist die Anzahl an infizierten Menschen: Je mehr Menschen eine Infektion durchlaufen, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit, dass das Virus mutiert (*Antigen shift* durch homologe Rekombination sowie *Antigen drift* durch Punktmutation). Andererseits löst eine hohe Populationsimmunität einen steigenden Immunselektionsdruck aus [RKI 2022]. Dies könnte den *Antigen drift* im Spike-Gen beschleunigen und somit zu *Immune-Escape*-Varianten führen, denn das Spike-Protein weist eine sehr hohe strukturelle Plastizität auf, was die Entstehung von *Escape*-Varianten begünstigt [Telenti et al. 2022]. Mutationen des Spike-Proteins können daneben auch die ACE2-Rezeptoraffinität und die Fähigkeit zum ACE2-unabhängigen Zelleintritt beeinflussen

[Peacock et al. 2022]. *Immune-Escape*-Varianten bergen daher im Allgemeinen eine stete Gefahr, dass Impfungen oder Therapien, die auf die Hinderung des Zelleintritts abzielen, nicht mehr wirksam sind [Rössler et al. 2022].

Im Frühjahr 2023 ist weltweit und auch in Deutschland die Omikron-Variante vorherrschend. Sie weist insgesamt etwa 50 Mutationen gegenüber dem Indexvirus auf – über die Hälfte davon betreffen das Spike-Protein [Garcia-Beltran et al. 2022, RKI 2022]. Seit ihrer Entstehung hat sich die Omikron-Variante kontinuierlich weiterentwickelt und in eine Vielzahl von Sublinien aufgespalten (u. a. BA.1, BA.2, BA.2.12.1, BA.4/BA.5, BQ.1.1, XBB) [RKI 2022]. Interessanterweise zeigen die Sublinien im Bereich des Spike-Proteins voneinander unabhängige, aber gehäufte Mutationen an gleichen Positionen (konvergente Evolution), wodurch die Entwicklung von *Immune-Escape*-Varianten gefördert wird [Cao et al. 2022]. Dennoch ist die virale Evolution nicht vorhersehbar, sodass auch die Entstehung weiterer Varianten denkbar ist, welche sich von den frühen Omikron-Varianten unterscheiden [Carabelli et al. 2023].

3. SYMPTOME, KRANKHEITSPHASEN UND RISIKOFAKTOREN

Symptome von COVID-19

Eine SARS-CoV-2-Infektion führt in vielen Fällen zu einer COVID-19-Erkrankung, welche ein breites, jedoch unspezifisches Symptomspektrum aufweist. Von einer Infektion sind alle Geschlechter vergleichbar häufig betroffen. Allerdings zeigte eine Studie zu Beginn der Pandemie, dass Männer im Vergleich zu Frauen in etwa doppelt so häufig schwer erkrankten und verstarben [Ortolan et al. 2020, Takahashi et al. 2020].

Zu den häufigsten in Deutschland erfassten Symptomen zählen Husten (42 %), Schnupfen (31 %), Fieber (26 %) sowie Geruchs- und Geschmacksverlust (19 %) [RKI 2021]. Weitere beobachtete Symptome

sind Halsschmerzen, Atemnot, Kopf- und Gliederschmerzen, Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust, Übelkeit, Bauchschmerzen, Erbrechen, Durchfall, Konjunktivitis, Hautausschlag, Lymphknotenschwellung, Apathie und Somnolenz [RKI 2023]. Dabei variiert der Krankheitsverlauf von Mensch zu Mensch stark in Symptomatik und Schwere – von symptomlosen Infektionen bis hin zu schweren Pneumonien mit Lungenversagen und Tod [RKI 2021]. Krankheitsverläufe unterscheiden sich zudem abhängig von der jeweils vorherrschenden Virusvariante. Bei der Omikron-Variante zeigten sich gegenüber den vorherigen Varianten verstärkt gastrointestinale Beschwerden wie Übelkeit und Erbrechen, Durchfall oder gastrointestinale Blutungen [Maruyama et al. 2023].

Krankheitsphasen von COVID-19

Eine COVID-19-Erkrankung kann mehrere Phasen durchlaufen (**Abbildung 1**) [COVRIIN 2023, Siddiqi und Mehra 2020, WHO 2020]. Die erste oder *virale Phase* (Frühinfektion) startet mit dem Moment des Zelleintritts von SARS-CoV-2. Man geht davon aus, dass in dieser Phase die Viruslast am höchsten ist [To et al. 2020]. Bei bis zu 80 % der Patienten geht die Erkrankung nicht über die erste Phase hinaus; diese Patienten haben lediglich milde bis moderate Symptome, die sich ohne spezifische antivirale Therapien spontan zurückbilden. Die restlichen 20 % gehen nach sieben

bis zehn Tagen in die *pulmonale Phase* über. Diese Phase entspricht einer viralen SARS-CoV-2-Pneumonie [Pan et al. 2020, Zhou et al. 2021] und ist u. a. durch abnorme Befunde in der Thoraxbildgebung gekennzeichnet [Siddiqi und Mehra 2020]. Bei unzureichender Virusinaktivierung und -elimination durch die humorale Immunantwort geht ein Teil der Patienten in die *hyperinflammatorische Phase* über, in der es neben einem Alveolarschaden mit klinischer Manifestation in Form eines akuten Atemnotsyndroms (ARDS) auch zu einer systemischen Reaktion bis zum Multiorganversagen kommen kann [RKI 2020].

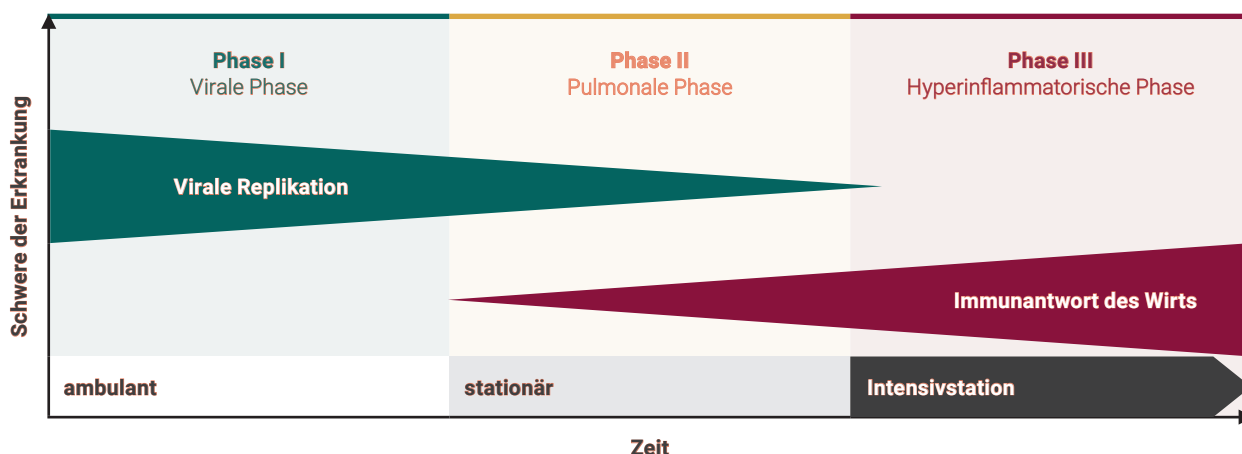


Abbildung 1. Krankheitsphasen von COVID-19. Modifiziert nach [COVRIIN 2023, Siddiqi und Mehra 2020, WHO 2020].

Risikofaktoren für einen schweren COVID-19-Verlauf

Schwere Krankheitsverläufe werden bei bestimmten Personengruppen häufiger beobachtet (**Abbildung 2**) [Piechotta et al. 2023]. Die gefährdetste Gruppe stellen Patienten mit hämato-onkologischen Erkrankungen dar (31,5 % aller schweren COVID-19-Verläufe), gefolgt von aktuell therapierten Patienten mit metastasierenden, soliden onkologischen Erkrankungen (28,2 %). An dritter Stelle stehen Patienten mit Demenz. Weitere Vorerkrankungen wie Herz-Kreislauf-Erkrankungen (z. B. Herzinsuffizienz oder koronare Herzkrankheit), Dialyse oder Niereninsuffizienz, Leber- oder Lungenerkrankungen (z. B. chronisch obstruktive Lungen-

erkrankung [COPD]) stellen ebenfalls Risikofaktoren für einen schweren Verlauf dar [Kompaniyets et al. 2021, Treskova-Schwarzbach et al. 2021, Vo et al. 2022]. Zudem steigt das Risiko mit höherem Alter (ab etwa 60 Jahren) [Piechotta et al. 2023, Vo et al. 2022], bei adipösen Patienten (Body-Mass-Index [BMI] > 30 kg/m²), sowie bei Personen mit Diabetes mellitus. Gefährdet sind darüber hinaus auch Patienten mit einem geschwächtem Immunsystem, z. B. durch eine Erkrankung, die mit einer Immunschwäche einhergeht, oder durch die regelmäßige Einnahme von Medikamenten, die die Immunabwehr herabsetzen können, beispielsweise aufgrund einer vorangegangenen Transplantation.

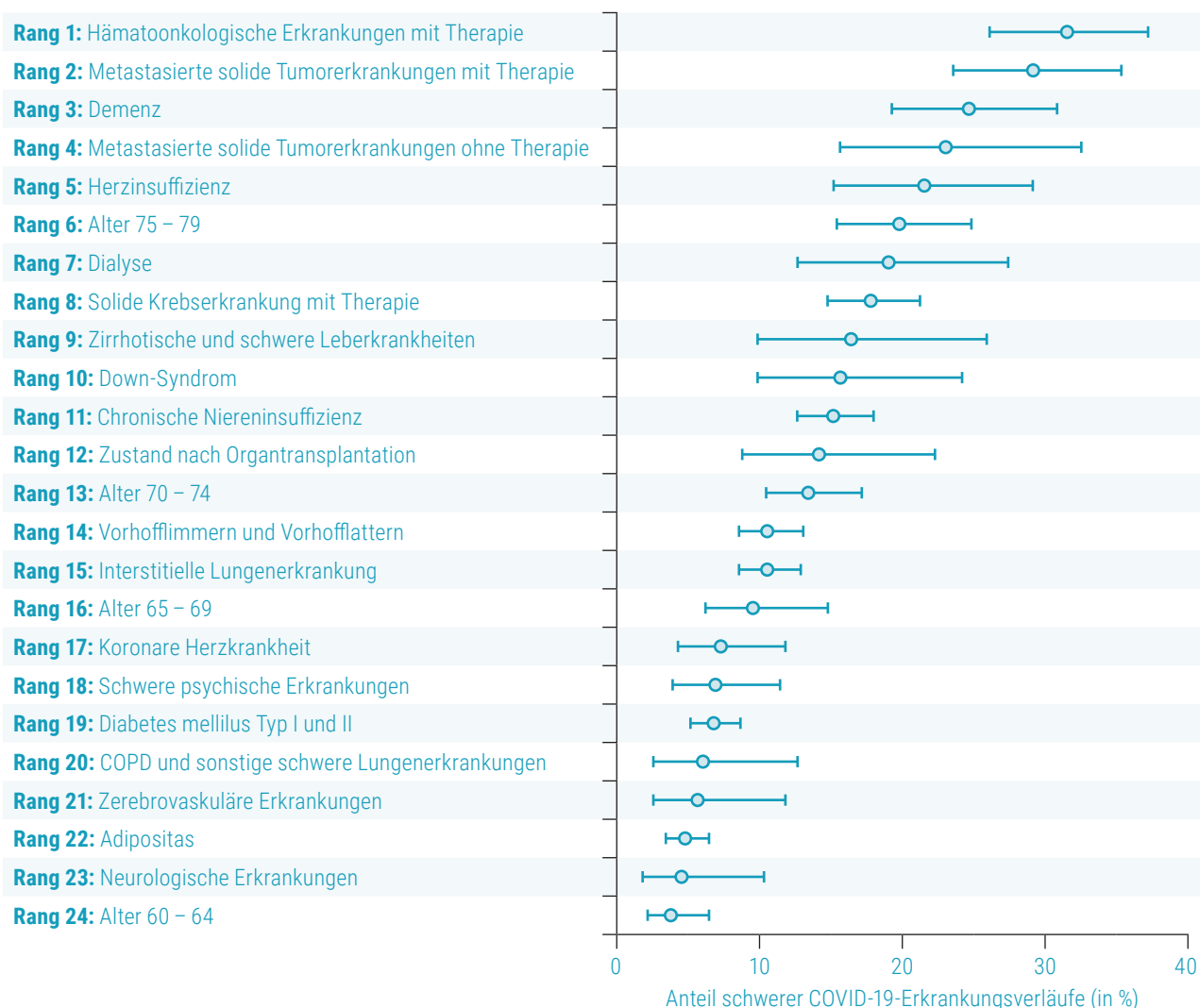


Abbildung 2. Risikofaktoren nach Rangfolge. Modifiziert nach [Rößler et al. 2021].

COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung.

Long-/Post-COVID-Syndrom

Eine überstandene COVID-19-Erkrankung kann in der Folgezeit zu einem Long- bzw. Post-COVID-Syndrom führen. Eine Analyse kam zu dem Schluss, dass ca. 71 % der mit Sars-CoV-2-Infizierten anhaltende Symptome zum Zeitpunkt der Umfrage hatten, wobei jedoch nur ein Drittel davon eine signifikante Beeinträchtigung der Lebensqualität erlebte [Gizas et al. 2022]. Die Schlussfolgerung war, dass bei etwa 21 % ein klinisch relevantes Post-COVID-Syndrom vorlag. Die Unterscheidung von Long- bzw. Post-COVID-Syndrom ist nicht genau definiert [Boglione et al. 2022, Lancet 2021], wird aber meistens wie folgt voneinander abgegrenzt: Wenn es sich um eine an-

haltende symptomatische Erkrankung von vier bis 12 Wochen handelt, geht man von einem Long-COVID-Syndrom aus. Dauern die Symptome ≥ 12 Wochen bzw. treten sie nach diesem Zeitraum neu auf, spricht man von einem Post-COVID-Syndrom [Lancet 2021, NICE 2020]. Die Prävalenz von Post-COVID ist umstritten, da Studien teilweise zu sehr unterschiedlichen Ergebnissen kommen [Kerbl 2022]. In der EPILOC-Studie im Auftrag der Landesregierung Baden-Württemberg und in Zusammenarbeit mit lokalen Gesundheitsämtern wurde ein Anteil von 28,5 % der Teilnehmer mit Post-Covid-Syndrom geschätzt oder mindestens 6,5 % in der gesamten infizierten erwachsenen Bevölkerung [Peter et al. 2022].

Schutz vor schweren Krankheitsverläufen durch Impfungen und Therapien

Den besten Schutz vor schweren Verläufen bietet eine abgeschlossene Impfsreihe, und es wird angenommen, dass diese auch vor Langzeitfolgen schützen könnte. Für eine reduzierte Infektionswahrscheinlichkeit sind drei Erregerkontakte in Form von Impfungen und/oder Infektionen nötig [Lee et al. 2022]. Es hat sich gezeigt, dass eine dritte Impfung (Booster) mit mRNA-(messenger-RNA-)Impfstoffen (insbesondere bei Gabe angepasster Impfstoffe) auch vor der Omikron-Variante schützen kann [Garcia-Beltran et al. 2022, Gruell et al. 2022, Shen 2022]. Dennoch wurden Durchbruchsinfektionen bei Personen mit abgeschlossener Impfsreihe beobachtet, jedoch scheinen diese Infektionen mit geringerer Wahrscheinlichkeit zu einer schweren Erkrankung zu führen [Sun et al. 2020]. Aktuell (Stand April 2023) empfiehlt die Ständige Impfkommission (STIKO) eine vierte Impfung für bestimmte Risikogruppen (Alter ab 60 Jahren, Bewohner von Alten- und Pflegeheimen, Menschen mit Immunschwäche oder Grunderkrankungen, die ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf haben) [Piechotta et al. 2023].

Um bei einer Infektion schwere Verläufe insbesondere bei Risikopatienten bestmöglich zu vermeiden, ist eine möglichst frühe Therapie notwendig [Sun et al. 2020]. Die nationale S3-Leitlinie sowie die Therapie-

hinweise der Arbeitsgruppe COVRIIN am RKI empfehlen aktuell eine möglichst frühe Therapieinitiation mit antiviralen Medikamenten in der viralen Phase sowie eine antiinflammatorische Therapie in den späteren Krankheitsphasen [AWMF 2023, COVRIIN 2023, WHO 2023]. Auch die *World Health Organization* (WHO) gibt eine bedingte Empfehlung für den Einsatz antiviraler Medikamente bei nicht schwerer Erkrankung für Patienten mit dem höchsten Risiko für eine Hospitalisierung. Remdesivir wird als eines der verfügbaren antiviralen Medikamente auch bei schwerer Erkrankung bedingt empfohlen [WHO 2023]. Die Leitlinien und Empfehlungen sind mit Stand April 2023 wiedergegeben; sie werden jedoch regelmäßig aktualisiert und können in der jeweils gültigen Fassung auf den jeweiligen Homepages eingesehen werden.

Grundsätzliche sind bei der Abwägung möglicher Therapieoptionen der Zeitpunkt des Symptombeginns, der Impfstatus, vorliegende Grunderkrankungen oder Risikofaktoren des Patienten, die aktuell prävalente Virusvariante, das Sicherheitsprofil des Therapeutikums und das Wechselwirkungsprofil ausschlaggebend und eine Entscheidung sollte individuell getroffen werden. Zudem ist die richtige Zuordnung der empfohlenen Substanzen zu der jeweiligen Krankheitsphase (**Abbildung 1**) essentiell und wird im folgenden Kapitel näher erörtert [RKI 2021].

4. ANTIVIRALE MEDIKAMENTE ZUR THERAPIE IN DER FRÜHEN PHASE

Antivirale Medikamente behindern den viralen Replikationszyklus auf verschiedenen Ebenen und auf unterschiedliche Weise. Die derzeit verfügbaren antiviralen Optionen zielen auf virale oder Wirtsproteine ab, die für die Virusreplikation erforderlich sind [Esposito et al. 2022]. Das erste antivirale Medikament, Remdesivir, erhielt schon im Juli 2020, kurz nach Pandemiebeginn, eine bedingte Zulassung in Europa, und mittlerweile ist mit Nirmatrelvir/Ritonavir noch ein weiteres antivirales Medikament erhältlich (Stand April 2023). Beide Präparate zeigten sich zudem auch gegen die aktuell zirkulierenden Omikron-Varianten wirksam [EMA 2022, Vangeel et al. 2022]. Für ein weiteres zeitweise verfügbares antivirales Medikament, Molnupiravir, wurde der Zulassungsantrag von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) abgelehnt und durch den pharmazeutischen Unternehmer im Juni 2023 zurückgenommen, weshalb die Abgabe (Inverkehrbringen) in Deutschland beendet wurde [BfArM 2023] (Stand Juni 2023).

Die antiviralen Medikamente sind in den frühen Stadien der Krankheit, der viralen Phase, am wirksamsten. Das übergeordnete Ziel hierbei ist, das Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf bei Patienten mit entsprechenden Risikofaktoren zu reduzieren. In Einzelfällen ist eine spätere Anwendung dieser Medikamente auch bei schwerer oder länger erkrankten immunsupprimierten Patienten mit prolongierter Virusausscheidung zu diskutieren [RKI 2023] (**Abbildung 3**).

Nirmatrelvir

Nirmatrelvir/Ritonavir ist eine Kombination aus zwei Wirkstoffen: Nirmatrelvir ist ein Proteasehemmer und hindert die Hauptprotease von SARS-CoV-2 (Mpro) daran, Polyproteinvorläufer in kürzere aktive Proteine zu zerschneiden, wodurch die Virusreplikation verhindert wird (**Abbildung 4**). Dies stellt einen wesentlichen Schritt bei der Reproduktion von SARS-CoV-2 dar. Da Nirmatrelvir sehr rasch durch das körpereigene

Cytochrom P450 (CYP3A4) abgebaut wird, wurde es mit dem HIV-Protease-Inhibitor Ritonavir kombiniert, welcher den Abbau durch CYP3A4 verlangsamt [Brady et al. 2022, Marzi et al. 2022].

In der doppelt verblindeten, randomisierten, Placebo-kontrollierten Phase-II/III-Zulassungsstudie EPIC-HR war eine Behandlung mit Nirmatrelvir/Ritonavir innerhalb von fünf Tagen nach Symptombeginn mit einer relativen Risikoreduktion von 88 % für Hospitalisierung oder Tod bis Tag 28 assoziiert [Hammond et al. 2022]. In der Studie wurden nicht hospitalisierte, ungeimpfte Patienten über 18 Jahre mit milden COVID-19-Symptomen und mit mindestens einem Risikofaktor für einen schweren Verlauf eingeschlossen.

Nirmatrelvir/Ritonavir ist zugelassen zur Behandlung einer COVID-19-Erkrankung bei erwachsenen Patienten, die keine zusätzliche Sauerstoffgabe benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln. Es wird für fünf Tage 2 × täglich p. o. eingenommen, dies entspricht einer Dosis von jeweils 2 × 150 mg Nirmatrelvir und 1 × 100 mg Ritonavir. Bei Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [eGFR] < 60 ml/min) ist eine Dosisreduktion von Nirmatrelvir gemäß Fachinformation nötig, bei einer schweren Leberinsuffizienz (Child-Pugh C) oder einer schweren Nierenfunktionsstörung (eGFR < 30 ml/min) ist der Einsatz kontraindiziert [Fachinformation Nirmatrelvir/Ritonavir, Stand Juni 2023]. Zudem kann Ritonavir bei einer großen Anzahl von Wirkstoffen zu Wechselwirkungen führen, weshalb vor dem Einsatz von Nirmatrelvir/Ritonavir eine sorgfältige Prüfung der Komedikation erfolgen muss (detaillierte Informationen dazu finden sich in der Fachinformation). Bei einer bestehenden Medikation, die für einen gleichzeitigen Einsatz kontraindiziert ist und die nicht abgesetzt oder pausiert werden kann (z. B. Antiarrhythmika), darf Nirmatrelvir/Ritonavir nicht eingesetzt werden [RKI 2023].

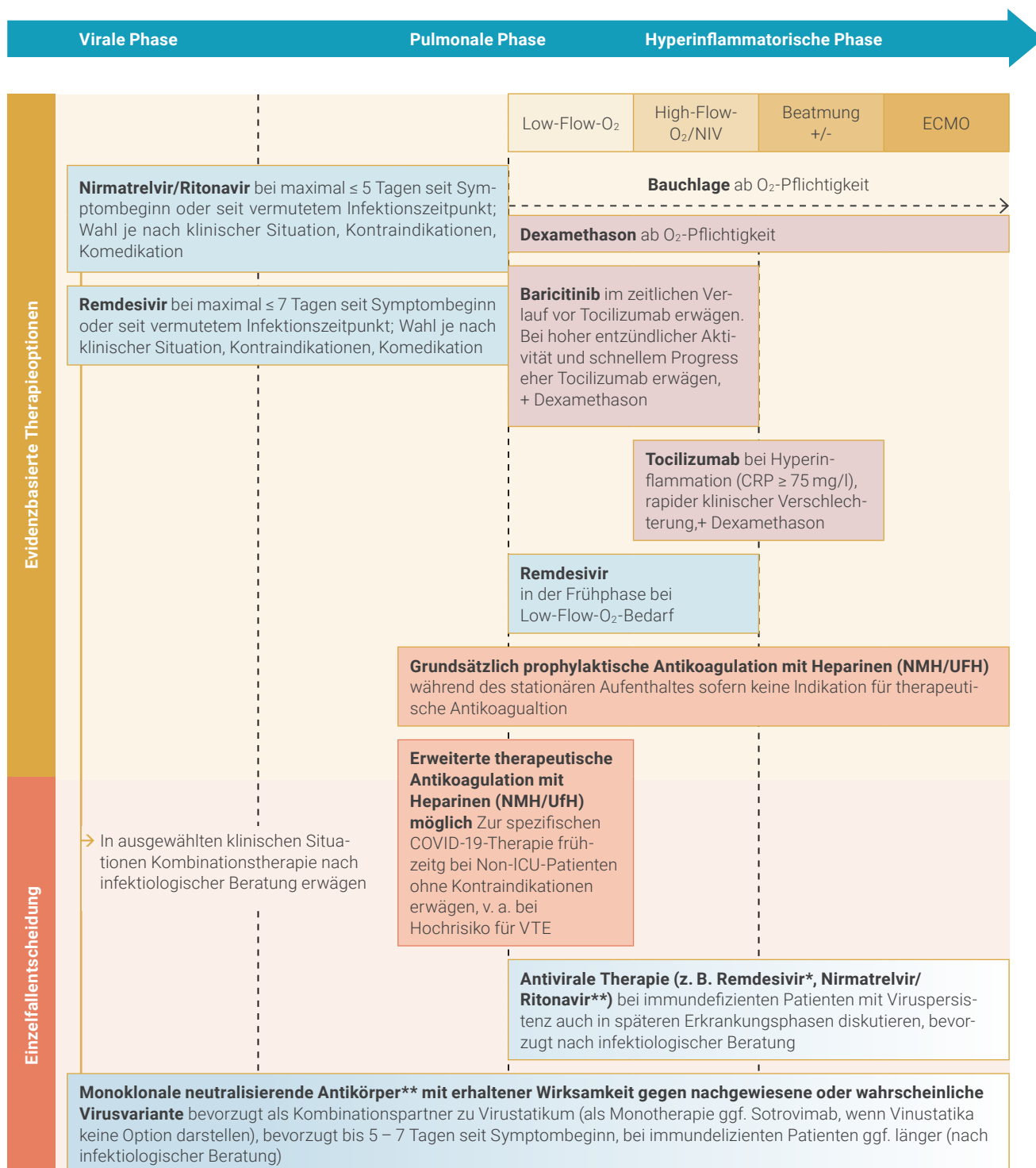


Abbildung 3. Therapieempfehlungen zur Behandlung von COVID-19 nach Krankheitsphase (Stand April 2023). Modifiziert nach [COVRIIN 2023, Siddiqi und Mehra 2020, WHO 2020].

* Remdesivir ist nicht zugelassen für Patienten mit einer Pneumonie, die zu Therapiebeginn eine invasive Beatmung erfordert. Die Sicherheit und Wirksamkeit bei immungeschwächten Patienten wurde bisher nicht untersucht, es liegen nur begrenzt Daten vor.
 ** Nirmatrelvir/Ritonavir, Sotrovimab und Tixagevimab/Cilgavimab sind nicht zugelassen für Patienten, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen.

CRP: C-reaktives Protein; ECMO: Extrakorporale Membranoxygenierung; ICU: Intensivstation; IL: Interleukin; LDH: Lactatdehydrogenase; NIV: nicht-invasive Beatmung; NMH: Niedermolekulares Heparin; NT-proBNP: *N-terminal pro B-type natriuretic peptide*; UFH: Unfraktioniertes Heparin; VTE: venöse Thrombembolien.

Remdesivir

Remdesivir greift an anderer Stelle in den viralen Replikationszyklus ein und hemmt selektiv die virale RNA-abhängige RNA-Polymerase (RdRp) und damit die virale RNA-Synthese und Virusreplikation (**Abbildung 4**). Im Grunde hat Remdesivir zwei Wirkmechanismen: (I) Remdesivir-Triphosphat wird anstelle von Adenosin-Triphosphat in die entstehende Virus-RNA eingebaut [Gordon et al. 2020]. Dies führt durch zwei Atome des Remdesivir-Triphosphats zu einer sterischen Hinderung und blockiert somit die RNA-Polymerase

und die Virusvermehrung. Es kommt zu einem verzögerten Kettenabbruch, da die RNA-Synthese nach drei weiteren Nukleotiden gestoppt wird und es zu einem Abbruch der RNA-Synthese kommt [Brady et al. 2022]. (II) Zudem findet auch eine templatvermittelte Inhibition statt. Der RNA-Strang mit dem eingebauten Remdesivir-Triphosphat wird als Vorlage für die weitere RNA-Synthese genutzt. Dadurch wird der Einbau von Uridintriphosphat (UTP) als Gegenpart zu Remdesivir-Triphosphat beeinträchtigt und die RNA-Synthese wird abgebrochen [Tchesnokov et al. 2020].

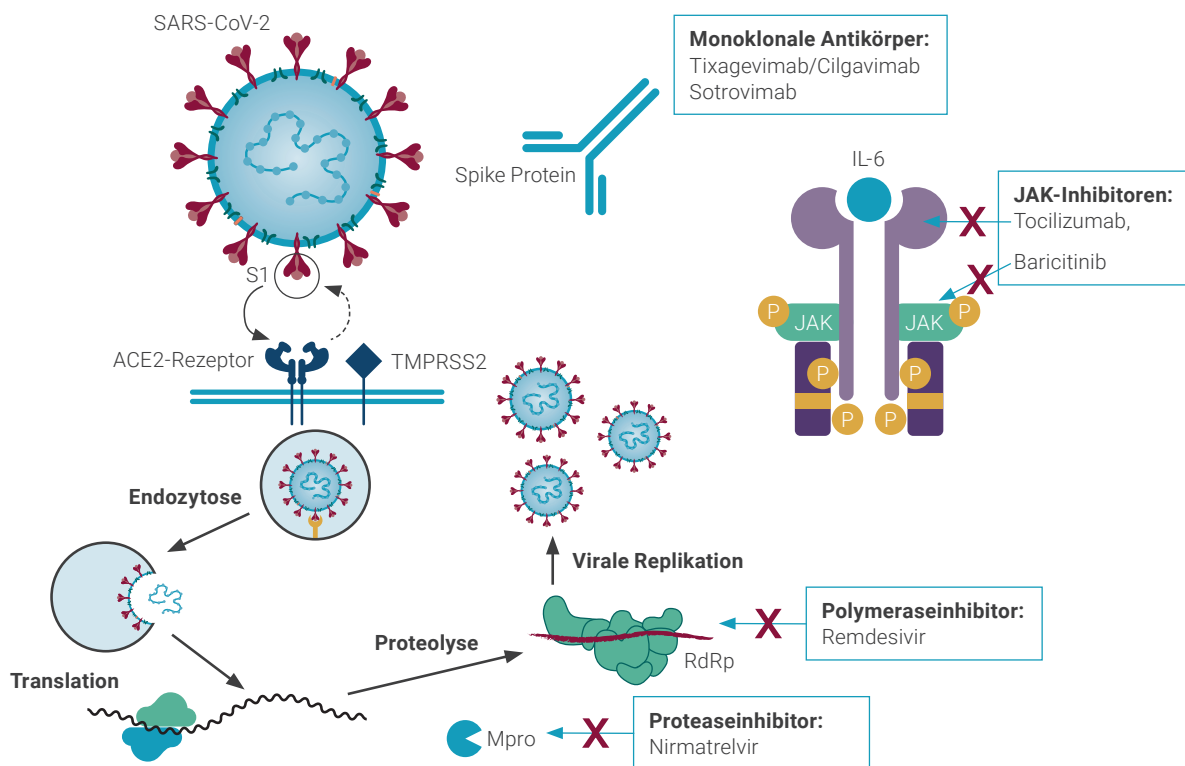


Abbildung 4. Wirkstoffe für die COVID-19-Therapie und ihre Ziele (Stand April 2023). Modifiziert nach [Esposito et al. 2022].

ACE2: Angiotensin Converting Enzyme 2; IL: Interleukin; JAK: Januskinase; Mpro: Metalloproteinase; RdRp: RNA-abhängige RNA-Polymerase; TMPRSS2: transmembrane Serinprotease 2.

Remdesivir konnte in der doppelt verblindeten, randomisierten Phase-III-Zulassungsstudie ACTT-1 die mittlere Genesungszeit um fünf Tage verkürzen [Beigel et al. 2020]. Zudem zeigte eine Subgruppen-Analyse bei Patienten mit Niedrigfluss-Sauerstoffbedarf eine signifikante Verringerung des relativen Mortalitätsrisikos um 70 % bis Tag 29. In der Studie waren ungeimpfte, erwachsene, hospitalisierte Patienten, die für bis zu zehn Tage mit Remdesivir behandelt wurden, eingeschlossen. 80 % der Teilnehmer hatten mindestens eine Begleiterkrankung. In einer weiteren Zulassungsstudie (PINETREE) senkte eine 3-tägige Remdesivir-

Behandlung das Risiko für COVID-19-bezogene Hospitalisierung oder Tod um 87 % [Gottlieb et al. 2022]. In der Studie waren nicht hospitalisierte Patienten mit Symptombeginn vor maximal sieben Tagen ab einem Alter von zwölf Jahren und mindestens einem Risikofaktor oder ab 60 Jahren eingeschlossen. Die dritte Zulassungsstudie CARAVAN umfasste hospitalisierte Kinder im Alter von 28 Tagen bis 18 Jahren. Die Phase-II/III-Studie wurde nicht verblindet und einarmig durchgeführt und zeigte eine gute Verträglichkeit sowie ein vergleichbares Sicherheitsprofil beim Einsatz in pädiatrischen Patientenpopulationen [Ahmed et al. 2022].

Remdesivir ist zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen und pädiatrischen Patienten (mindestens vier Wochen alt und mindestens 3 kg Körpergewicht) mit COVID-19-Pneumonie und zusätzlicher Sauerstoffgabe (*Low-Flow, High-Flow* oder nichtinvasive Beatmung) und zur Behandlung von Erwachsenen und Kindern (mindestens 40 kg Körpergewicht), die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln. Remdesivir wird für drei bis maximal zehn Tage i. v. verabreicht mit einer einmaligen Auf-sättigungsdosis von 200 mg am ersten Tag und 100 mg 1 × täglich ab Tag 2 (abweichende Dosierung bei pä-

diatrischen Patienten und je nach Sauerstoffzufuhr gemäß Fachinformation). Basierend auf der Phase-III-Studie REDPINE [Santos et al 2023] sind die Sicherheitsdaten bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung und terminaler Niereninsuffizienz vergleichbar mit dem bekannten Sicherheitsprofil von Remdesivir. Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung einschließlich dialysepflichtigen Patienten ist daher keine Dosisanpassung von Remdesivir erforderlich; der Zeitpunkt der Verabreichung ist unabhängig von einer Dialyse [Fachinformation Remdesivir, Stand Juni 2023, Santos et al. 2023, Stancampiano et al. 2022].

5. MONOKLONALE ANTIKÖRPER FÜR DIE THERAPIE IN DER FRÜHEN PHASE

Für die Behandlung von COVID-19-Patienten mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf, die keinen zusätzlichen Sauerstoff benötigen, stehen zusätzlich zu antiviralen Medikamenten auch monoklonale Antikörper (Monoclonal Antibodies [mAB]) zur Verfügung. Zudem wurden manche mAB auch zur Prävention/Prophylaxe von COVID-19 zugelassen [EMA 2022]. In der frühen Krankheitsphase (*virale Phase*) können mAB, die gegen das Spike-Protein von SARS-CoV-2 gerichtet sind, die SARS-CoV-2-Viruslast senken. In dieser Phase sollten sie innerhalb von fünf bis sieben Tagen nach Symptombeginn gegeben werden. Entgegen der ursprünglichen Monotherapie wird die Gabe aktuell nur in Kombination mit einem Virostatikum empfohlen (**Abbildung 3**; Stand April 2023) [COVRIIN 2023], denn Mutationen im viralen Spike-Protein haben bei Virusvarianten wie den Omikron-Sublinien zu einem Wirkverlust geführt [EMA 2022, Mittal et al. 2022].

Tixagevimab/Cilgavimab

Tixagevimab/Cilgavimab ist ein Kombinationspräparat aus zwei monoklonalen SARS-CoV-2-neutralisierenden Antikörpern, die an zwei verschiedene Stellen des viralen Spike-Proteins binden und dadurch ein Eindringen in die Wirtszelle verhindern (**Abbildung 4**). In der Phase-III-Zulassungsstudie PROVENT konnte gezeigt werden, dass ein prophylaktischer Einsatz von Tixagevimab/Cilgavimab das Risiko einer SARS-CoV-2-Infektion um

77 % senken kann [Levin et al. 2022]. Die Studie schloss Erwachsene mit nicht adäquater Impfantwort oder einem erhöhten Expositionsrisiko ein. Zum Zeitpunkt der Studien waren jedoch die Wildtyp- sowie die Alpha-Variante vorherrschend. Eine weitere Phase-III-Zulassungsstudie (TACKLE) zeigte, dass Tixagevimab/Cilgavimab das relative Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf oder Tod um 51 % reduzierte [Montgomery et al. 2022]. Die Studie schloss ambulante, erwachsene, ungeimpfte Patienten ohne zusätzlichen Sauerstoffbedarf innerhalb von sieben Tagen nach Symptombeginn und mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf ein. Im Zeitraum dieser Studie waren die Alpha- und Delta-Variante von SARS-CoV-2 vorherrschend.

Die Zulassung von Tixagevimab/Cilgavimab erfolgte zunächst als Präexpositions-Prophylaxe gegen SARS-CoV-2 bei Patienten (ab 12 Jahre und mindestens 40 kg Körpergewicht). Später wurde es auch zur COVID-19-Therapie für Personen (ab 12 Jahre und mit mindestens 40 kg Körpergewicht) ohne zusätzlichen Sauerstoffbedarf und mit Risikofaktoren für einen schweren COVID-19-Verlauf zugelassen. Zur Prophylaxe wird das Präparat einmalig als zwei separate i.m. Injektionen gluteal verabreicht (150 mg Tixagevimab und 150 mg Cilgavimab). Für den therapeutischen Einsatz werden einmalig zwei separate i.m. Injektionen

gluteal in höherer Dosis verabreicht (300 mg Tixagevimab und 300 mg Cilgavimab) [Fachinformation Tixagevimab/Cilgavimab, Stand März 2023]. Jedoch wird ein zunehmender Wirkverlust bei den bisher bekannten Omikron-Varianten beobachtet [Levin et al. 2022], sodass das Präparat in den aktuellen nationalen Leitlinien nicht mehr zum Einsatz empfohlen wird [AWMF 2023, COVRIIN 2023].

Sotrovimab

Auch Sotrovimab bindet als monoklonaler Antikörper an das virale Spike-Protein und verhindert das Eindringen in die Wirtszelle. In der doppelt verblindeten, randomisierten, Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie COMET-ICE konnte eine relative Risikoreduktion von 85 % für den kombinierten Endpunkt Hospitalisierung oder Tod bis Tag 29 gezeigt werden [Gupta et al. 2021]. Für die Studie wurden erwachsene Patienten mit Symptombeginn vor maximal fünf Tagen und mit

mindestens einem Risikofaktor für einen schweren Verlauf eingeschlossen. Allerdings fand diese Studie ebenfalls während der Prävalenz der Wildtyp- und Alpha-Variante statt. Aktuell wird der Einsatz von Sotrovimab in nationalen Empfehlungen nicht oder nur als zweite Wahl und nach Rücksprache mit einem infektiologischen Zentrum empfohlen, da die Neutralisationskapazität bei der derzeit vorherrschenden Omikron-Sublinien reduziert oder nicht vorhanden ist [COVRIIN 2023, AWMF 2023].

Sotrovimab ist zugelassen zur Behandlung von COVID-19 bei Personen (ab 12 Jahre und 40 kg Körpergewicht) ohne zusätzliche Sauerstoffgabe und mit Risikofaktoren für einen schweren COVID-19-Verlauf. Der Einsatz wird innerhalb der ersten fünf Tage nach Symptombeginn empfohlen. Das Präparat wird einmalig i.v. (500 mg) verabreicht [Fachinformation Sotrovimab, Stand Juni 2023].

6. ANTIINFLAMMATORISCHE/IMMUNMODULATORISCHE THERAPIEN IN DEN SPÄTEREN KRANKHEITSPHASEN

In der hyperinflammatorischen Phase kommt es durch einen Zytokinsturm zu progredienter respiratorischer Insuffizienz und zu einem diffusen Lungenschaden und möglichem Übergang in ein Multiorganversagen [Gesierich 2021]. Antiinflammatorische und immunmodulatorische Medikamente richten sich nicht spezifisch gegen SARS-CoV-2, sondern waren bereits für andere Indikationen zugelassen. Durch *Drug Repurposing* wurden die Medikamente für die COVID-19-Therapie in den späteren Krankheitsphasen (*pulmonale* und *hyperinflammatorische Phase*) zugelassen und empfohlen.

Dexamethason

Dexamethason ist ein synthetisches Glukokortikoid mit immunsystemdämpfender und antiinflammatorischer Wirkung. Es ist 30-fach wirksamer als das körpereigene Hormon, schwächt die immunvermittelte Lungenschädigung in der späten Krankheitsphase ab und reduziert damit die Mortalität bei sauerstoffpflichtigen Patienten [Wagner et al. 2021]. Eine kombinierte Gabe von Dexamethason und Remdesivir bei sauerstoffpflichtigen Patienten senkte im Vergleich zu alleiniger Dexametha-

son-Gabe in Studien das relative Mortalitätsrisiko signifikant um 92 % [Gressens et al. 2022, Marrone et al. 2022 Wagner]. Die Kombination kann ab einer Sauerstoff-Pflichtigkeit der Patienten verabreicht werden [RECOVERY Collaborative Group 2021a].

Baricitinib

Baricitinib ist ein selektiver und reversibler Inhibitor der Januskinasen JAK1 und JAK2, die für eine Reihe von Zytokinen und Wachstumsfaktoren die Signale von Zelloberflächenrezeptoren intrazellulär weiterleiten und so Hämatopoese, Entzündung und Immunabwehr modulieren (**Abbildung 4**). In Kombination mit Dexamethason kann Baricitinib bei Patienten mit *Low-Flow-/High-Flow*-Sauerstofftherapie oder nicht invasiver Beatmung unter Beachtung möglicher Kontraindikationen eingesetzt werden [RECOVERY Collaborative Group 2022]. Eine mögliche Kombination mit Remdesivir wird in Studien untersucht [Kalil et al. 2020, Yasuda et al. 2022]. Baricitinib hat jedoch keine Zulassung für die Behandlung von COVID-19 in Europa (*Off-Label Use*) [COVRIIN 2023].

Tocilizumab

Tocilizumab ist ein humanisierter antihumaner Interleukin-(IL)-6-Rezeptor-Antikörper, der Entzündungsreaktionen blockiert (Zytokinsturm) (**Abbildung 4**). IL-6 ist ein proinflammatorisches Zytokin, das zur Aktivierung und Differenzierung verschiedener Immunzellen beiträgt. In Kombination mit Dexamethason ist Tocilizumab in den späten Krankheitsphasen insbesondere bei schnellem Krankheitsprogress oder rapider Verschlechterung als Therapie möglich [RECOVERY Collaborative Group 2021b]. Tocilizumab ist zugelassen zur Therapie von COVID-19 in Kombination mit syste-

mischen Kortikosteroiden bei Erwachsenen mit Sauerstoffbedarf oder maschineller Beatmung.

Einen Überblick über die zugelassenen und beschriebenen Wirkstoffe ist in **Tabelle 1** dargestellt. Für die genaue Indikation, Warnhinweise und detaillierte Informationen sollte die jeweilige Fachinformation herangezogen werden. Eine Reihe von Substanzen befinden sich derzeit in der klinischen Prüfung für einen Einsatz zur Behandlung von COVID-19, z. B. Anakinra oder Infliximab [Coldewey et al. 2022, Khani et al. 2022].

Tabelle 1. Übersicht über zugelassene COVID-19-Wirkstoffe. Modifiziert nach [COVRIIN 2023, Fachinformation Tixagevimab/Cilgavimab, Stand März 2023; Fachinformation Remdesivir, Stand Juni 2023; Fachinformation Nirmatrelvir/Ritonavir, Stand Juni 2023; Fachinformation Dexamethason, Stand Dezember 2021; Fachinformation Tocilizumab, Stand April 2022
ACE2: Angiotensin Converting Enzyme 2; IgG1κ: Immunglobulin G1κ; IL: Interleukin; RNA: Ribonukleinsäure.

Wirkstoff	Wirkmechanismus	Indikation	Zulassungsstudien
Nirmatrelvir/ Ritonavir	peptidomimetischer Inhibitor der SARS-CoV-2-Hauptprotease (Mpro)	zur Behandlung einer COVID-19-Erkrankung bei Erwachsenen, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln	[Hammond et al. 2022]
Remdesivir	RNA-Polymerase Inhibitor	zur Behandlung einer COVID-19-Erkrankung bei: <ul style="list-style-type: none"> • Patienten (Alter ≥ 4 Wochen und Körpergewicht ≥ 3 kg) mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert • Patienten (Körpergewicht ≥ 40 kg), die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf haben 	[Ahmed et al. 2022, Beigel et al. 2020, Gottlieb et al. 2022]
Tixagevimab/ Cilgavimab	humane monoklonale IgG1κ-Antikörper; beide Antikörper können gleichzeitig an nicht überlappende Regionen der Spike-Protein-Rezeptorbindungsdomäne von SARS-CoV-2 binden, was dessen Interaktion mit dem menschlichen ACE2-Rezeptor blockiert, wodurch es wiederum zu einer Blockade des Viruseintritts kommt	<ul style="list-style-type: none"> • Präexpositions-Prophylaxe einer COVID-19-Erkrankung bei Patienten (Alter ≥ 12 Jahre und Körpergewicht ≥ 40 kg) • zur Behandlung einer COVID-19-Erkrankung bei Patienten (Alter ≥ 12 Jahre und Körpergewicht ≥ 40 kg), die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf haben 	[Levin et al. 2022]
Dexamethason	monofluoriertes Glucocorticoid mit ausgeprägten antiallergischen, antiphlogistischen und membranstabilisierenden Eigenschaften sowie Wirkungen auf den Kohlenhydrat-, Eiweiß- und Fett-Stoffwechsel	zur Behandlung einer COVID-19-Erkrankung bei Patienten (Alter ≥ 12 Jahre und Körpergewicht ≥ 40 kg), die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen	[RECOVERY Collaborative Group 2021a]
Tocilizumab	Inhibiert spezifisch sowohl lösliche als auch membran-gebundene IL-6-Rezeptoren	zur Behandlung einer COVID-19-Erkrankung bei Erwachsenen angezeigt, die systemische Corticosteroide erhalten und eine zusätzliche Sauerstofftherapie oder maschinelle Beatmung benötigen	[RECOVERY Collaborative Group 2021b]

Im Folgenden werden drei Patientenfälle und die jeweilig verabreichten Therapien beschrieben.

7. PATIENTIN MIT ANGSTSTÖRUNG UND ZAHLREICHEN RISIKOFAKTOREN (DEZEMBER 2022)

Eine 63-jährige Patientin stellt sich aufgrund eines hochfieberhaften Infekts in der Notaufnahme vor. Ein COVID-19-Antigentest hat einen positiven Befund. Die Patientin ist zweifach gegen COVID-19 geimpft (letzte Impfung ca. neun Monate zuvor). Sie berichtet von Gliederschmerzen, Husten, Grippegefühl und Fieber bis 39,5 °C. Bei der stationären Aufnahme ist die Patientin voll orientiert, aber ängstlich besorgt. Sie hat Fieber in Höhe von 38,7 °C, eine Atemfrequenz von 18/min und ist kreislaufstabil mit einem Blutdruck von 145/80 mmHg.

Ihre medizinische Vorgeschichte zeigt ein neurologisches Defizit nach drei Hirninfarkten (2010, 2014 und 2016) mit einer Hemiparese rechts, kognitiven Störungen und einem parkinsonoiden Bild. Hinzu kommt – möglicherweise hirnganisch geprägt – eine Depression mittel-

schwerer Ausprägung und eine Angststörung. Weitere vorhandene Risikofaktoren sind eine arterielle Hypertonie und eine Hyperlipidämie, ein Diabetes mellitus, Übergewicht (BMI von 31 kg/m²), eine Herzinsuffizienz und eine Lungenfibrose mit zusätzlich obstruktiver Ventilationsstörung. Wegen einer Sprunggelenksfraktur und Fußheberschwäche werden Schmerzmedikamente und Opioide eingenommen, ebenso besteht eine psychiatrische Medikation aufgrund ihrer Angststörung. Zudem existiert ein paroxysmaler benigner Lagerungsschwindel des linken posterioren Bogengangs. Es bestehen Unverträglichkeiten gegenüber Ibuprofen, Voltaren, Paracetamol, Tramal, Penicillin, Pflaster und Nickel. Die Patientin hat Todesangst vor einer Verschlechterung aufgrund ihres Lungenleidens und zudem Angst vor weiteren Tabletten und einer Umstellung ihrer Dauermedikation (**siehe Infobox**).

INFOBOX: DAUERMEDIKATION DER PATIENTIN

Allopurinol 300 mg (0-0-1)
Alprazolam 1,0 mg (Bedarfsmedikation)
Atorvastatin 20 mg (0-0-1)
Clopidogrel 75 mg (1-0-0)
Codein 20 mg (0-0-1)
Colecalciferol 20.000 I.E. (1-0-0; 1 x/Woche)
Formoterol/Beclometason DA (2-0-2) Hub
L-Thyroxin 75 mg (1-0-0)
Levodopa mit Benserazid (Madopar 125 mg) (0-0-0-2)

Memantin 20 mg (1-0-0)
Metohexal Succ. 47,5 mg (1-0-0)
Pantoprazol 20 mg (1-0-0)
Paroxetin 30 mg (1-0-0)
Ramipril 5 mg (1-0-1)
Spiroolacton 25 mg (1-0-0)
Tilidin 100/8 mg (1-0-1)
Zolpidem 10 mg (0-0-0-1,5)

Nach Ausschluss einer bakteriellen Superinfektion durch unauffälliges Procalcitonin (0,06 ng/ml), sowie fehlender Leukozytose und fehlenden Infiltraten, auskultatorisch und in der Bildgebung (orientierender Röntgen-Thorax) besteht in Anbetracht der Risikofaktoren eine Indikation zur Behandlung. Es wird ein Ct-Wert von 15 (> 10 Mio. Kopien/ml) mittels PCR (*Polymerase Chain Reaction*) bestätigt, was kongruent mit einer frischen Infektion ist. Die Patientin wird über drei Tage stationär mit Remdesivir i. v. behandelt (Tag 1: 200 mg, Tag 2+3: jeweils 100 mg). Die Therapie wird exzellent vertragen und die gewohnte Dauermedikation der Patientin kann

beibehalten werden. Dies zusammen mit der stationären Aufnahme führen zu einer deutlichen psychischen Entlastung der Patientin. Aufgrund der Unverträglichkeiten werden weder eine Antibiose noch fiebersenkende Maßnahmen eingeleitet.

Nach der dreitägigen Behandlung wird die Patientin einen weiteren Tag ohne COVID-19-spezifische Medikation beobachtet und kann anschließend fieberfrei bei gutem Allgemeinzustand entlassen werden. Die umfangreiche Vormedikation des Hausarztes wird auf Wunsch der Patientin bei Entlassung unverändert fortgeführt.

8. PATIENT MIT B-NON-HODGKIN-LYMPHOM (MAI 2022)

Ein 65-jähriger Mann mit einer symptomatischen COVID-19-Erkrankung stellte sich auf Anraten seines behandelnden Onkologen in der Notaufnahme vor. Ein SARS-CoV-2 Antigenstest war sechs Tage zuvor erstmals positiv geworden. Nach anfänglichen Kopf- und Gliederschmerzen kamen Fieber (38,2 °C), unproduktiver Husten, Schnupfen und der Verlust des Geruchs- und Geschmackssinns hinzu. Zudem hatte der Patient das Gefühl „nicht durchatmen zu können“.

In der medizinischen Vorgeschichte war bei dem Patienten ein indolentes B-Non-Hodgkin Lymphom diagnostiziert worden, das fünf Monate zuvor mit vier Zyklen Chemotherapie plus Rituximab therapiert worden war (Abbruch nach vier Zyklen aufgrund einer Thrombozytopenie). Dennoch wurde eine sehr gute partielle Remission erzielt. Aktuell befindet sich der Patient in der Erhaltungstherapie mit Rituximab und zur Prophylaxe opportunistischer Infektionen erhält er Cotrimoxazol (480 mg 1 × tgl.) und Aciclovir (400 mg 2 × tgl.). Es gab keine weiteren relevanten Vorerkrankungen. Vor und während der Chemotherapie fand je eine SARS-CoV-2-Impfung statt, gefolgt von einer Booster-Impfung vor fünf Monaten. Der Immunstatus zeigte eine kombinierte B- und T-Zell-Depletion, sodass sich erwartungsgemäß trotz Impfung gegen SARS-COV-2 weder eine spezifische humorale noch eine spezifische zelluläre Immunantwort detektieren lässt.

Bei der Aufnahme ist der Patient wach, voll orientiert und in einem stabilen kardio-pulmonalen Zustand (RR 140/90 mmHg, Puls 80 pro Min., SpO₂ 95 %, Atemfrequenz 12/min). Laborchemisch zeigt sich insbesondere eine C-reaktives-Protein-(CRP-)Elevation auf 110,7 mg/l. Dies wird genau wie die weiteren laborchemischen Veränderungen als parainfektios gewertet. Im Röntgen-Thorax zeigen sich atypische, bipulmonale Infiltrate basal betont (rechts > links). Es erfolgt die stationäre Aufnahme zur i.v.-Gabe von Remdesivir über drei Tage (Tag 1: 200 mg, Tag 2+3: jeweils 100 mg). Supportiv wird eine Thromboseprophylaxe mittels Enoxaparin-Natrium gewichtsadaptiert eingeleitet. Im Verlauf wird ein Ct-Wert von 22 (> 1 Mio. Kopien/ml) mittels PCR ermittelt.

Bis Tag 8 nach Symptombeginn verschlechtert sich der Zustand des Patienten kontinuierlich und der Patient benötigt Sauerstoff. Unter 2 – 4 l/min O₂ über eine Nasenbrille wird eine stabile SpO₂ von 97 % erreicht. Laborchemisch imponiert vor allem eine steigende Lactatdehydrogenase (LDH) bei stabilem CRP-Wert. In der bildgebenden Verlaufskontrolle mittels Computertomografie (CT) zeigen sich zunehmende Infiltrate, wobei eine Lungenarterienembolie ausgeschlossen werden kann und sich keine Hinweise auf eine bakterielle Superinfektion finden. Die Gabe von Remdesivir wird verlängert (jeweils 100 mg pro Tag). Zusätzlich wird oral Dexamethason (6 mg pro Tag) über zehn Tage verordnet. Die supportive Therapie wird um eine bronchodilatative Inhalationstherapie ergänzt.

Nachfolgend stabilisiert sich der Zustand des Patienten sukzessive. Laborchemisch sind die CRP- und LDH-Werte fallend. Die Remdesivir-Gabe wird bei sinkendem O₂-Bedarf (2 l/min) nach fünf Tagen beendet. Die Entlassung erfolgt an Tag 16. Zu diesem Zeitpunkt besteht seit zwei Tagen keine Sauerstoffpflichtigkeit mehr. Der Patient ist noch positiv in der PCR, bei jedoch steigendem Ct-Wert (29,5 [> 100.000 Kopien/ml]).

In der klinischen Verlaufskontrolle zeigt sich nach acht Wochen eine fast vollständige klinische *Restitutio ad integrum*. Erfreulicherweise lässt sich *post infectionem* eine spezifische zelluläre Immunantwort auf die Infektion nachweisen (SARS-CoV-2-Interferon-Gamma-Release-Assays-[IGRA] positiv), während die humorale Immunantwort weiterhin negativ ist. Eine erneute Grundimmunisierung gegen SARS-CoV-2 mittels Impfung wird empfohlen, ggf. mit serologischer Kontrolle der Immunantwort. Additiv erfolgt in Rücksprache mit dem behandelnden Onkologen die Gabe von Tixagevimab/Cilgavimab (300/300 mg i.m.) als SARS-CoV-2-Präexpositionstherapie (PrEP). Die erneute Gabe der SARS-CoV-2-PrEP sollte nach sechs Monaten anhand der Wirksamkeit gegen die dann vorherrschenden Virusvarianten reevaluiert werden.

9. PATIENTIN MIT MANTELZELLYMPHOM (APRIL 2021)

Eine Patientin stellte sich aufgrund einer seit sechs Tagen bestehenden Fieber und Dyspnoe-Symptomatik in der Notaufnahme vor. In der klinischen Untersuchung zeigte sich eine leicht erhöhte Atemfrequenz von 19/min, SpO₂ von 89 % (unter 2 l O₂ Anstieg auf 93 %) und eine Herzfrequenz von 90/min.

Die Patientin litt unter verschiedenen Vorerkrankungen. So wurde ein Mantelzelllymphom diagnostiziert, aufgrund dessen die Patientin eine Erhaltungstherapie mit Rituximab erhielt. Weitere Eckpunkte der medizinischen Vorgeschichte waren eine arterielle Hypertonie, Refluxösophagitis sowie ein Zustand nach Appendektomie und Sectio caesarea. Neben der Rituximab-Erhaltungstherapie nahm die Patientin Ramipril 2,5 mg (1-0-0) und Pantoprazol 40 mg (1-0-0 p. o.) ein.

In der Thorax-Computertomografie zeigte sich der Nachweis von COVID-19-typischen infiltrativen Veränderungen; Hinweise auf eine Lungenembolie ergaben sich nicht. Die PCR bei Aufnahme ergab ein positives Testergebnis für SARS-COV-2 mit einem Ct-Wert von 15 (> 10 Mio. Kopien/ml).

Die Laborwerte bei der Aufnahme waren wie folgt: Leukozyten 7000/μl, Hämoglobin 12.9 mg/dl, Thrombozyten 237 000/μl, D-Dimere 1500 μl/l, CRP 5.0 mg/dl, Procalcitonin (PCT) 2,7 ng/ml, IL-6 100 pg/ml, Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT) 69 U/L, Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT) 65 U/L, Bilirubin 1,2 mg/dl, LDH 301/μl.

An Tag 1 der stationären Aufnahme erfolgte die Einleitung einer antiinflammatorischen Behandlung mit Dexamethason 6 mg pro Tag (1-0-0 p.o.). Begleitend dazu erfolgte aufgrund des Verdachts auf eine bakterielle Superinfektion eine Antibiose mit Azithromycin 500 mg (1-0-0) über drei Tage. Unter Sauerstofftherapie mit 2 l/min sättigte die Patientin initial adäquat auf. Daraufhin erfolgte eine Verlegung auf die Normalstation. In den folgenden Tagen entwickelte die Patientin einen zunehmenden Sauerstoffbedarf und es zeigte sich ein deutlicher Anstieg der Inflammationsparameter (CRP 15.3 mg/dl, IL-6 953 pg/ml), sodass die Patientin drei Tage nach der Aufnahme bei einem Sauerstoffbedarf von 6 l/min über die Maske auf die Intensivstation verlegt werden musste. Aufgrund der hohen Inflammationsmarker und des therapierefraktären Verlaufs erfolgte am Tag der intensivmedizinischen Verlegung die Einmalgabe von Tocilizumab. Am Folgetag musste die Patientin infolge eines schweren ARDS intubiert werden.

Die respiratorische Situation verschlechterte sich in den darauffolgenden Tagen. 14 Tagen nach Intubation konnte die Invasivität der Beatmung schrittweise reduziert werden. Erst mehrere Wochen nach der Intubation konnte die Patientin dann erfolgreich extubiert werden. Neun Tage später wurde die Patientin in die Frührehabilitation entlassen. Vier Monate nach der Entlassung stellte sich die Patientin erneut ambulant vor. In der computertomografischen Verlaufskontrolle haben sich die konsolidierenden, infiltrativen Veränderungen fast vollständig zurückgebildet (**Abbildung 5**).

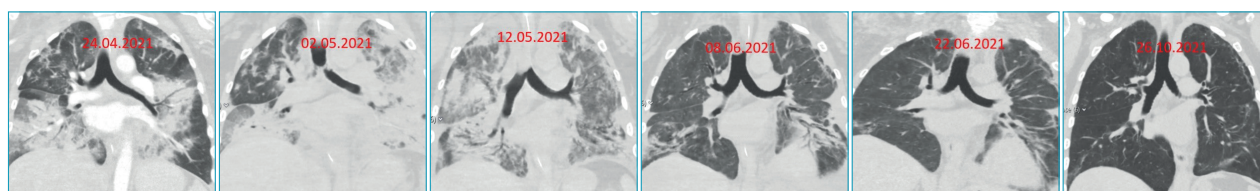


Abbildung 5. Computertomografische Aufnahmen der Lunge der Patienten im zeitlichen Verlauf.

10. FAZIT

In den drei Jahren seit der Identifizierung von SARS-CoV-2 wurden eine Vielzahl von Wirkstoffen und Therapien gegen COVID-19 entwickelt und ein wesentlich besseres Verständnis über den Krankheitsverlauf und die Behandlungszeitfenster erlangt. Unterschiedliche Therapiekombinationen wurden erprobt und Behandlungsleitlinien entwickelt, die ständig aktualisiert und entsprechend angepasst werden. Einige der Therapiemöglichkeiten haben durch die Entstehung von Virusvarianten wie der aktuellen Omikron-Variante und ihren Sublinien ihre Wirksamkeit verloren und sind in der Behandlung in den Hintergrund gerückt. Andere Therapien haben sich etabliert: So wird der Einsatz der antiviralen Wirkstoffe Nirmatrelvir/Ritonavir oder Remdesivir in der frühen Erkrankung von der WHO empfohlen. Eine antiinflammatorische Behandlung, die nicht gezielt auf die SARS-CoV-2-Infektion wirkt, wird in späteren Krankheitsphasen eingesetzt. Insbesondere

die antivirale Therapie in der viralen Frühphase der Erkrankung hat großes Potential, einen schweren COVID-19-Verlauf bei Patienten mit Risikofaktoren, wie einer Immunschwäche, einer Tumorerkrankung oder einem hohen Alter, zu verhindern. Eine möglichst frühe antivirale Therapie mit Nirmatrelvir/Ritonavir oder Remdesivir wird daher sowohl von der nationalen S3-Leitlinie und den Therapieempfehlungen der COVRIIN-Arbeitsgruppe als auch durch die Leitlinie der WHO empfohlen. Auch die spezifischen Impfungen bieten nach wie vor Schutz vor einem schweren COVID-19-Verlauf. Obgleich die COVID-19-Pandemie aktuell unter Kontrolle zu sein scheint, ist die zukünftige Entwicklung neuer Varianten nicht auszuschließen. Insbesondere Therapien, die das Spike-Protein ansteuern, könnten dadurch ihre Wirksamkeit verlieren, weshalb eine kontinuierliche Forschung an alternativen Behandlungskonzepten angestrebt werden sollte.

11. LITERATUR

- Ahmed A**, Rojo P, Agwu A, et al. P168 Remdesivir in the treatment of children 28 days < 18 years of age hospitalised with COVID-19 in the CARAVAN study. *Thorax* 2022;77(Suppl 1):A172 – A3
- AWMF**. S3-Leitlinie Empfehlungen zur Therapie von Patienten mit COVID-19 – Living Guideline. 2023. abgerufen am: 21.03.2023
- Beigel JH**, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 – Final Report. *N Engl J Med* 2020;383(19):1813 – 26
- BfArM**. Ablehnung und Rücknahme des Zulassungsantrags für Lagevrio (Molnupiravir). 2023. <https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Arzneimittelinformationen/lagevrio-ablehnung-zulassung.html>, abgerufen am 04.08.2023
- Boglione L**, Meli G, Poletti F, et al. Risk factors and incidence of long-COVID syndrome in hospitalized patients: does remdesivir have a protective effect? *Qjm* 2022;114(12):865 – 71
- Brady DK**, Gurijala AR, Huang L, et al. A guide to COVID-19 antiviral therapeutics: a summary and perspective of the antiviral weapons against SARS-CoV-2 infection. *Febs j* 2022; 10.1111/febs.16662
- Brant AC**, Tian W, Majerciak V, et al. SARS-CoV-2: from its discovery to genome structure, transcription, and replication. *Cell & Bioscience* 2021;11(1):136
- Cao Y**, Yisimayi A, Jian F, et al. BA.2.12.1, BA.4 and BA.5 escape antibodies elicited by Omicron infection. *Nature* 2022;608(7923):593 – 602
- Carabelli AM**, Peacock TP, Thorne LG, et al. SARS-CoV-2 variant biology: immune escape, transmission and fitness. *Nature Reviews Microbiology* 2023;21(3):162 – 77
- Coldewey SM**, Neu C, Bloos F, et al. Infliximab in the treatment of patients with severe COVID-19 (INFLIXCOVID): protocol for a randomised, controlled, multicentre, open-label phase II clinical study. *Trials* 2022;23(1):737
- COVRIIN**. COVID-19-Therapieempfehlungen: Interaktive Orientierungshilfe für Ärztinnen und Ärzte. 2023. <https://www.dgiin.de/covriin/index.html#/>, abgerufen am: 20.03.2023
- Cox RJ**, Brokstad KA. Not just antibodies: B cells and T cells mediate immunity to COVID-19. *Nat Rev Immunol* 2020;20(10):581 – 2
- Cui J**, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol* 2019;17(3):181 – 92
- ECDC**. Immune responses and immunity to SARS-CoV-2. 2021. abgerufen am: 06.01.2023
- EMA**. ETF warns that monoclonal antibodies may not be effective against emerging strains of SARS-CoV-2. 2022. <https://www.ema.europa.eu/en/news/etf-warns-mono-clonal-antibodies-may-not-be-effective-against-emerging-strains-sars-cov-2>, abgerufen am: 06.01.2023
- Esposito R**, Mirra D, Sportiello L, et al. Overview of Antiviral Drug Therapy for COVID-19: Where do we stand? *Biomedicines* 2022;10(11)
- Fachinfo-Service**. Tixagevimab/Cilgavimab 150 mg + 150 mg Injektionslösung. Stand März 2023. www.fachinfo.de, abgerufen am: 04.08.2023

- Fachinfo-Service.** Dexamethason 4 mg/ml Injektionslösung. Stand Dezember 2021. www.fachinfo.de, abgerufen am 04.08.2023
- Fachinfo-Service.** Tocilizumab Fertipgen. Stand April 2022. www.fachinfo.de, abgerufen am 04.08.2023
- Fachinfo-Service.** Remdesivir 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand Juni 2023 (Version 2). www.fachinfo.de, abgerufen am: 04.08.2023
- Fachinfo-Service.** Nirmatrelvir/Ritonavir 150 mg + 100 mg Filmtabletten. Stand Juni 2023. www.fachinfo.de, abgerufen am: 04.08.2023
- Fachinfo-Service.** Sotrovimab 500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand Juni 2023. www.fachinfo.de, abgerufen am: 04.08.2023
- Garcia-Beltran WF**, St Denis KJ, Hoelzemer A, et al. mRNA-based COVID-19 vaccine boosters induce neutralizing immunity against SARS-CoV-2 Omicron variant. *Cell* 2022;185(3):457 – 66 e4
- Gesierich W.** Dexamethason reduziert Mortalität bei COVID-19 mit respiratorischem Support. *Pneumo News* 2021;13(1):12 – 3
- Giszas B**, Trommer S, Schüßler N, et al. Post-COVID-19 condition is not only a question of persistent symptoms: structured screening including health-related quality of life reveals two separate clusters of post-COVID. *Infection* 2022; 10.1007/s15010 – 022 – 01886 – 9:1 – 13
- Gordon CJ**, Tchesnokov EP, Woolner E, et al. Remdesivir is a direct-acting antiviral that inhibits RNA-dependent RNA polymerase from severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 with high potency. *J Biol Chem* 2020;295(20):6785 – 97
- Gottlieb RL**, Vaca CE, Paredes R, et al. Early remdesivir to prevent progression to severe Covid-19 in outpatients. *N Engl J Med* 2022;386(4):305 – 15
- Graham RL**, Baric RS. Recombination, reservoirs, and the modular spike: mechanisms of coronavirus cross-species transmission. *J Virol* 2010;84(7):3134 – 46
- Gressens SB**, Esnault V, De Castro N, et al. Remdesivir in combination with dexamethasone for patients hospitalized with COVID-19: A retrospective multicenter study. *PLoS One* 2022;17(2):e0262564
- Ruell H**, Vanshylla K, Tober-Lau P, et al. mRNA booster immunization elicits potent neutralizing serum activity against the SARS-CoV-2 Omicron variant. *Nature Medicine* 2022;28(3):477 – 80
- 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* 2021;385(21):1941 – 50
- Hammond J**, Leister-Tebbe H, Gardner A, et al. Oral nirmatrelvir for high-risk, nonhospitalized adults with COVID-19. *N Engl J Med* 2022;386(15):1397 – 408
- Harvey WT**, Carabelli AM, Jackson B, et al. SARS-CoV-2 variants, spike mutations and immune escape. *Nature Reviews Microbiology* 2021;19(7):409 – 24
- Hoffmann M**, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS 2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* 2020;181(2):271 – 80 e8
- Jackson CB**, Farzan M, Chen B, et al. Mechanisms of SARS-CoV-2 entry into cells. *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 2022;23(1):3 – 20
- Kabinger F**, Stiller C, Schmitzová J, et al. Mechanism of molnupiravir-induced SARS-CoV-2 mutagenesis. *Nature structural & molecular biology* 2021;28(9):740 – 6
- Kahn JS**, McIntosh K. History and recent advances in coronavirus discovery. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24(11 Suppl):S2 23 – 7, discussion S6
- Kalil AC**, Patterson TF, Mehta AK, et al. Baricitinib plus remdesivir for hospitalized adults with COVID-19. *New England Journal of Medicine* 2020;384(9):795 – 807
- Kerbl R.** Wie häufig ist Long-COVID wirklich? *Monatsschrift Kinderheilkunde* 2022; 10.1007/s00112 – 022 – 01660-z
- Khani E**, Shahrazi M, Rezaei H, et al. Current evidence on the use of anakinra in COVID-19. *Int Immunopharmacol* 2022;111:109075
- Kompaniyets L**, Pennington AF, Goodman AB, et al. Peer reviewed: underlying medical conditions and severe illness among 540,667 adults hospitalized with COVID-19, March 2020–March 2021. *Preventing chronic disease* 2021;18
- Lancet T.** Understanding long COVID: a modern medical challenge. *Lancet (London, England)* 2021;398(10302):725
- Laue M**, Kauter A, Hoffmann T, et al. Morphometry of SARS-CoV and SARS-CoV-2 particles in ultrathin plastic sections of infected Vero cell cultures. *Scientific Reports* 2021;11(1):3515
- Lee A**, Wong SY, Chai LYA, et al. Efficacy of covid-19 vaccines in immunocompromised patients: systematic review and meta-analysis. *Bmj* 2022;376:e068632
- Levin MJ**, Ustianowski A, De Wit S, et al. Intramuscular AZD7442 (tixagevimab–cilgavimab) for prevention of COVID-19. *New England Journal of Medicine* 2022
- Marrone A**, Nevola R, Sellitto A, et al. Remdesivir plus dexamethasone versus dexamethasone alone for the treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients requiring supplemental O2 therapy: a prospective controlled nonrandomized study. *Clinical Infectious Diseases* 2022;75(1):e403 – e9
- Maruyama S**, Wada D, Oishi T, et al. A descriptive study of abdominal complications in patients with mild COVID-19 presenting to the emergency department: a single-center experience in Japan during the omicron variant phase. *BMC Gastroenterology* 2023;23(1):43
- Marzi M**, Vakili MK, Bahmanyar M, et al. Paxlovid: mechanism of action, synthesis, and in silico study. *BioMed Research International* 2022;2022
- Mittal A**, Khattri A, Verma V. Structural and antigenic variations in the spike protein of emerging SARS-CoV-2 variants. *PLoS Pathogens* 2022;18(2):e1010260
- Montgomery H**, Hobbs FR, Padilla F, et al. Efficacy and safety of intramuscular administration of tixagevimab–cilgavimab for early outpatient treatment of COVID-19 (TACKLE): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet Respiratory Medicine* 2022
- NICE.** National Institute for Health and Care Excellence: Clinical Guidelines. (Hrsg.), COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Copyright © NICE 2020., London, 2020
- Openshaw PJ.** Using correlates to accelerate vaccinology. *Science* 2022;375(6576):22 – 3

- Ortolan A**, Lorenzin M, Felicetti M, et al. Does gender influence clinical expression and disease outcomes in COVID-19? A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis* 2020;99:496 – 504
- Pan Y**, Zhang D, Yang P, et al. Viral load of SARS-CoV-2 in clinical samples. *Lancet Infect Dis* 2020;20(4):411 – 2
- Peacock TP**, Brown JC, Zhou J, et al. The SARS-CoV-2 variant, Omicron, shows rapid replication in human primary nasal epithelial cultures and efficiently uses the endosomal route of entry. *bioRxiv* 2022; 10.1101/2021.12.31.474653;2021.12.31.474653
- Peter RS**, Nieters A, Kräusslich HG, et al. Post-acute sequelae of COVID-19 six to 12 months after infection: population based study. *Bmj* 2022;379:e071050
- Piechotta V**, Koch J, Bogdan C, et al. Entscheidung der STIKO den COVID-19-Impfstoff VidPrevtyn Beta zur Auffrischimpfung von Personen \geq 18 Jahren derzeit nicht zu empfehlen und die dazugehörige wissenschaftliche Begründung. *Epid Bull* 2023;8:22 – 38
- Pluskota-Karwatka D**, Hoffmann M, Barciszewski J. Reducing SARS-CoV-2 pathological protein activity with small molecules. *J Pharm Anal* 2021;11(4):383 – 97
- RECOVERY Collaborative Group**. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine* 2021a;384(8):693 – 704
- RECOVERY Collaborative Group**. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet* 2021b;397(10285):1637 – 45
- RECOVERY Collaborative Group**. Baricitinib in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial and updated meta-analysis. *Lancet* 2022;400(10349):359 – 68
- Renz HE**. 1 SARS-CoV-2 – Virologie und Mutationen. (Hrsg.), *Der Corona Atlas*. De Gruyter, Berlin, Boston, 2022;1 – 22
- RKI**. Zeitpunkt einer antiviralen Therapie bei COVID-19. 2020. abgerufen am: 20.03.2023
- RKI**. Epidemiologischer Steckbrief zu SARS-CoV-2 und COVID-19. 2021. abgerufen am: 06.01.2023
- RKI**. SARS-CoV-2: Virologische Basisdaten sowie Virusvarianten. 2022. abgerufen am: 06.01.2022
- RKI**. Hinweise zu Erkennung, Diagnostik und Therapie von Patienten mit COVID-19. 2023. abgerufen am: 22.03.2023
- Robson F**, Khan KS, Le TK, et al. Coronavirus RNA proofreading: molecular basis and therapeutic targeting. *Mol Cell* 2020;79(5):710 – 27
- Rössler A**, Knabl L, von Laer D, et al. Neutralization profile after recovery from SARS-CoV-2 omicron infection. *New England Journal of Medicine* 2022;386(18):1764 – 6
- Rößler M**, Jacob J, Risch L, et al. Hierarchisierung von Risikofaktoren für schwere COVID-19-Erkrankungsverläufe im Kontext der COVID-19-Schutzimpfungen – Eine gepoolte GKV-Routinedatenanalyse basierend auf 30 Mio. Versicherten *Epid Bull* 2021;19:3 – 12
- Santos JR**, Goldman JD, Tuttle KR, et al. The REDPINE study: efficacy and safety of remdesivir in people with moderately and severely reduced kidney function hospitalised for COVID-19 pneumonia. 33rd European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID) 2023;Poster No P2635
- Shen X**. Boosting immunity to Omicron. *Nature Medicine* 2022;28(3):445 – 6
- Siddiqi HK**, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: a clinical–therapeutic staging proposal. *The journal of heart and lung transplantation* 2020;39(5):405 – 7
- Stancampiano F**, Jhawar N, Alsafi W, et al. Use of remdesivir for COVID-19 pneumonia in patients with advanced kidney disease: a retrospective multicenter study. *Clin Infect Pract* 2022;16:100207
- Sun Q**, Qiu H, Huang M, et al. Lower mortality of COVID-19 by early recognition and intervention: experience from Jiangsu Province. *Annals of intensive care* 2020;10(1):1 – 4
- Takahashi T**, Ellingson MK, Wong P, et al. Sex differences in immune responses that underlie COVID-19 disease outcomes. *Nature* 2020;588(7837):315 – 20
- Tchesnokov EP**, Gordon CJ, Woolner E, et al. Template-dependent inhibition of coronavirus RNA-dependent RNA polymerase by remdesivir reveals a second mechanism of action. *Journal of Biological Chemistry* 2020;295(47):16156 – 65
- Telenti A**, Hodcroft EB, Robertson DL. The evolution and biology of SARS-CoV-2 variants. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2022;12(5)
- To KK**, Tsang OT, Leung WS, et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 2020;20(5):565 – 74
- Treskova-Schwarzbach M**, Haas L, Reda S, et al. Pre-existing health conditions and severe COVID-19 outcomes: an umbrella review approach and meta-analysis of global evidence. *BMC Med* 2021;19(1):212
- Vangeel L**, Chiu W, De Jonghe S, et al. Remdesivir, molnupiravir and nirmatrelvir remain active against SARS-CoV-2 Omicron and other variants of concern. *Antiviral research* 2022;198:105252
- Vo AD**, La J, Wu JT-Y, et al. Factors associated with severe COVID-19 among vaccinated adults treated in US veterans affairs hospitals. *JAMA Network Open* 2022;5(10):e2240037-e
- Wagner C**, Griesel M, Mikolajewska A, et al. Systemic corticosteroids for the treatment of COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev* 2021;8(8):Cd014963
- WHO**. WHO working group on the clinical characterisation and management of COVID-19 infection. A minimal common outcome measure set for COVID-19 clinical research. *Lancet Infect Dis* 2020;20(8):e192-e7
- WHO**. Therapeutics and COVID-19: living guideline. 2023. abgerufen am: 05.04.2023
- Wu C-r**, Yin W-c, Jiang Y, et al. Structure genomics of SARS-CoV-2 and its Omicron variant: drug design templates for COVID-19. *Acta Pharmacologica Sinica* 2022;43(12):3021 – 33
- Yasuda Y**, Hirayama Y, Uemasu K, et al. Efficacy of the combination of baricitinib, remdesivir, and dexamethasone in hypoxic adults with COVID-19: a retrospective study. *Respir Med Res* 2022;81:100903
- Zhou S**, Hill CS, Sarkar S, et al. β -d-N 4-hydroxycytidine inhibits SARS-CoV-2 through lethal mutagenesis but is also mutagenic to mammalian cells. *The Journal of infectious diseases* 2021;224(3):415 – 9



<https://cmemedipoint.de/infektiologie/therapie-covid-19/>

LERNKONTROLLFRAGEN

Bitte kreuzen Sie jeweils nur **eine** Antwort an.

- 1) Wie viele **humanpathogene Coronaviren** wurden bisher identifiziert?
 - a) 2
 - b) 3
 - c) 5
 - d) 7
 - e) 10

- 2) Welches Protein des *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2) ist für den **Eintritt in die Wirtszelle** essenziell?
 - a) Das Nucleocapsid-Protein
 - b) Das Spike-Protein
 - c) Das *Angiotensin-Converting-Enzyme-2* (ACE2)
 - d) Die RNA-abhängige RNA-Polymerase (RdRp)
 - e) Das Membranprotein

- 3) Welcher der folgenden Faktoren hat **keinen Einfluss** auf die Entwicklung von Viren und das damit einhergehende Entstehen von Virusvarianten?
 - a) Inhärente Mutationsrate
 - b) Vorherrschender Selektionsdruck
 - c) Fähigkeit zur homologen Rekombination
 - d) Höhe der Hospitalisierungsrate
 - e) Anzahl infizierter Menschen

- 4) Was ist **kein Risikofaktor** für einen schweren Krankheitsverlauf?
 - a) Hämatoonkologische und solide onkologische Erkrankungen
 - b) Adipositas (BMI > 30)
 - c) Immunschwäche/-suppression
 - d) Niereninsuffizienz oder Dialyse
 - e) Alter < 30 Jahren

- 5) Welche **Symptome** traten unter der Omikron-Variante im Vergleich zu den vorherigen Varianten **verstärkt** auf?
 - a) Gastrointestinale Beschwerden
 - b) Pneumonien
 - c) Hautausschläge
 - d) Fieber
 - e) Halsschmerzen

- 6) Eine COVID-19-Erkrankung kann mehrere Phasen durchlaufen. Wieviel Prozent der Patienten gehen **nicht über die erste oder virale Phase** hinaus?
 - a) 20 %
 - b) 40 %
 - c) 60 %
 - d) 80 %
 - e) > 99 %

- 7) In **welcher Krankheitsphase** sind antivirale Medikamente am **wirksamsten**?
 - a) Vor einer möglichen Infektion
 - b) In den frühen Stadien der Krankheit (*virale Phase*)
 - c) Im mittleren Stadium der Krankheit
 - d) In den späten Stadien der Krankheit
 - e) Über den gesamten Verlauf der Krankheit

8) Welche Aussage zu Nirmatrelvir/Ritonavir stimmt?

- a) Nirmatrelvir/Ritonavir wird intravenös (i. v.) verabreicht.
- b) Nirmatrelvir/Ritonavir wird 1 × täglich für 3 Tage eingenommen.
- c) Ritonavir wird rasch durch das körpereigene Cytochrom P450 (CYP3A4) abgebaut.
- d) Nirmatrelvir/Ritonavir hemmt das Spike-Protein.
- e) Ritonavir kann bei einer großen Anzahl von Wirkstoffen zu Wechselwirkungen führen.

9) Welche Aussage zu Remdesivir stimmt nicht?

- a) Remdesivir wird i. v. verabreicht.
- b) Remdesivir hemmt selektiv die virale RdRp.
- c) Remdesivir kann auch noch zu Beginn der pulmonalen Phase eingesetzt werden.
- d) Remdesivir wird 3 bis maximal 10 Tage lang verabreicht.
- e) Remdesivir führt zu einer Ansammlung von Fehlern im viralen Genom (Fehlerkatastrophe).

10) Welche der folgenden Aussagen stimmt nicht?

- a) In der frühen Krankheitsphase (*virale Phase*) können monoklonale Antikörper gegen das Spike-Protein von SARS-CoV-2 die SARS-CoV-2-Viruslast senken.
- b) Mutationen im viralen Spike-Protein haben bei Virusvarianten wie den Omikron-Sublinien zu einem Wirkverlust der monoklonalen Antikörper geführt.
- c) In der hyperinflammatorischen Phase kommt es durch einen Zytokinsturm u. a. zu progredienter respiratorischer Insuffizienz und zu einem diffusen Lungenschaden.
- d) Antiinflammatorische und immunmodulatorische Medikamente richten sich spezifisch gegen das Membranprotein von SARS-CoV-2.
- e) Durch *Drug Repurposing* wurden die antiinflammatorischen und immunmodulatorischen Medikamente für die COVID-19-Therapie in den späteren Krankheitsphasen zugelassen und empfohlen.

IMPRESSUM

AUTOREN

PD Dr. med. habil. Philipp Reuken

Universitätsklinikum Jena
Kastanienstraße 1, 07747 Jena

INTERESSENKONFLIKTE DES AUTORS

Gilead Sciences, Pfizer, BMS, CSL Behring, AstraZeneca, Dr. Schwabe Pharma, Boston Scientific

PD Dr. phil. nat. Dr. med. habil. Martin Stürmer

IMD Medizinisches Versorgungszentrum, Labor Frankfurt
Heidelberger Str. 13, 60327 Frankfurt am Main

INTERESSENKONFLIKTE DES AUTORS

Abbott, AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, BioNTech Manufacturing GmbH, Biotest AG, Galapagos Biopharma Deutschland GmbH, Gilead Sciences GmbH, Janssen-Cilag GmbH, MSD Sharp & Dohme GmbH, Novavax CH GmbH, Pfizer Pharma GmbH, Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG, Theratechnologies, ViiV Healthcare

Dr. med. Malte Monin

Universitätsklinikum Bonn
Medizinische Klinik und Poliklinik I
Venusberg-Campus 1, 53127 Bonn

INTERESSENKONFLIKTE DES AUTORS

Gilead Sciences, Pfizer, AstraZeneca. Virology Education

Dr. Ansgar Rieke

Gemeinschaftsklinikum Mittelrhein gGmbH
Koblenzer Straße 115 – 155, 56073 Koblenz

INTERESSENKONFLIKTE DES AUTORS

AbbVie, Gilead Sciences, ViiV, Janssen-Cilag, MSD Sharp & Dohme, Pfizer

PD Dr. med. Jochen Schneider

Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II
Klinikum rechts der Isar
Technische Universität München
Ismaninger Str. 22, 81675 München

INTERESSENKONFLIKTE DES AUTORS

AbbVie, Gilead Sciences, Janssen-Cilag, GSK/ViiV Healthcare, MSD, Dr. Falk Pharma GmbH, Diasorin, Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) und dem Zentralen Innovationsprogramm für kleine und mittlere Unternehmen (ZIM)

REDAKTION & LAYOUT

Dr. Dagmar Stumpfe & Stefanie Blindert
KW MEDIPOINT, Bonn

Die Zertifizierung dieser Fortbildung durch die Bayerische Landesärztekammer wurde von CME MEDIPOINT, Neusäß organisiert.

Diese Fortbildung wurde von Gilead Sciences GmbH mit insgesamt 16.502,- € finanziert.

Die Ausarbeitung der Inhalte der Fortbildung wird dadurch nicht beeinflusst.

BEGUTACHTUNG

Diese Fortbildung wurde von zwei unabhängigen Gutachter*innen auf wissenschaftliche Aktualität, inhaltliche Richtigkeit und Produktneutralität geprüft. Jede*r Gutachter*in unterzeichnet eine Konformitätserklärung.

Diese Fortbildung ist auf www.cmemedipoint.de online verfügbar.