

COVID-19: Intensivpflichtige Patienten

Aktuelle medikamentöse Strategien

Balint Bauko, Malte Anders, Holger Neb, Kai Zacharowski und Sebastian Zinn, Frankfurt am Main

Seit 2020 stellt COVID-19 Pflegekräfte und Ärzte vor eine neue Situation – eine unbekannte, potenziell tödliche Erkrankung ohne klinischen Erfahrungsschatz bezüglich Pathogenese, Krankheitsstadien und Verlauf. Sie betrifft die Menschen weltweit und verlangt nach einer Therapie – und das in kürzester Zeit. Natürlich sollen Wirksamkeit und Verträglichkeit gegeben sein. Das stellt eine Herausforderung für Kliniker und Wissenschaftler dar. Zahlreiche Ansätze werden verfolgt und teils wieder verworfen. Innerhalb eines Jahres wurde zwischen Klinikern und Forschern weltweit eine unglaubliche Menge an Informationen ausgetauscht. Bis dato fehlt es allerdings noch an kausalen Therapieansätzen. Im intensivmedizinischen Bereich stehen nach wie vor die Optimierung der Pharmakotherapie und Symptomkontrolle im Vordergrund. Die wichtigsten pharmakologischen Optionen der intensivmedizinischen Therapie stellen vor allem das Gerinnungsmanagement und die Inflammationskontrolle dar.

Seit dem Ausbruch der SARS-CoV-2-Pandemie im Jahr 2019 wurden weltweit mehr als 84 043 276 (Stand 01.01.2021) Infizierte registriert, davon endeten mehr als 1828 893 Fälle tödlich [17]. 8 % der aufgrund von COVID-19 hospitalisierten Patienten waren in Deutschland am Anfang des Jahres 2021 intensivbehandlungspflichtig. Unter den intensivbehandlungspflichtigen Patienten betrug die Sterblichkeit im Mittel 26 % [28]. In Deutschland wird im Frühjahr eine Sterblichkeit bei beatmeten Patienten mit 53 % und bei zusätzlicher Dialysepflichtigkeit bis 72 % berichtet [40].

Zu den von der zweiten Welle am schwersten getroffenen Regionen der Welt zählt auch Europa. Parallel mit den steigenden Fallzahlen nimmt vor allem die Erfahrung der behandelnden Pflegekräfte und Ärzte zu, die Zahl der zur Verfügung stehenden Therapieoptionen ist aber nach wie vor limitiert. In diesem Artikel möchten wir ein umfassendes Bild über die aktuellen medikamentösen Strategien geben, die im Rahmen der Intensivbehandlung von COVID-19-Patienten eingesetzt werden können. Zunächst geben wir einen allgemeinen Überblick über die Eigenschaften des SARS-CoV-2 und die Pathophysiologie der von SARS-CoV-2 ausgelösten COVID-19. Danach werden wir die Strukturen sowie die pathophysiologischen Mechanismen beleuchten, die als Ziel verschiedener Therapieoptionen dienen können.

Arzneimitteltherapie 2021;39:70–80.

Einführung Pathophysiologie COVID-19

SARS-CoV-2 ist ein positives einzelsträngiges RNA-Virus, das in die Gattung Beta-Coronavirus aus der Familie der Coronaviridae eingeordnet wird [12]. Das Virion des SARS-CoV-2 besteht aus vier Strukturproteinen: M, E, S und N. Davon ist das S- oder Spike-Protein für den Eintritt in die Wirtszelle verantwortlich. Das Virus verwendet das Angiotensin-konvertierende Enzym 2 (ACE2) als Rezeptor für den Eintritt [45]. Hierbei spielt auch die Serinprotease TMPRSS2 eine wichtige Rolle, die durch die Spaltung des S-Proteins die Bindung zum ACE2 ermöglicht [37]. Untersuchungen zu TMPRSS2 zeigten in vitro, dass diese durch

Alpha-1-Antitrypsin (A1AT) gehemmt werden kann. Ferner wurde demonstriert, dass A1AT auch den Eintritt von SARS-CoV-2 in Wirtszellen limitieren kann [5]. Nach der Endozytose des Virions erfolgt die Membranfusion zwi-

Dr. rer. med. Sebastian Zinn, Balint Bauko, Dr. med. Holger Neb, Prof. Dr. Dr. Kai Zacharowski, Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie Universitätsklinikum Frankfurt, Goethe Universität, Theodor-Stern-Kai 7, 60590 Frankfurt, E-Mail: Sebastian.zinn@kgu.de
Malte Anders, Fraunhofer-Institut für Molekularbiologie und Angewandte Ökologie IME, Theodor-Stern-Kai 7, 60596 Frankfurt

schen dem Endosom und dem Virion. Auf diesem Weg gelangt das RNA-Genom zum Zytoplasma der Wirtszelle. Im Zytoplasma findet sowohl die Transkription der wesentlichen Hüllproteine als auch die Replikation in zukünftige (+)RNA statt. Die dabei entstehenden subgenomischen RNA-Moleküle dienen als mRNA für die Translation von Proteinen, die das Virion aufbauen. Die neuen Virionen werden im „Endoplasmic Reticulum-to-Golgi Intermediate Compartment“ (ERGIC) zusammengebaut und durch Exozytose sezerniert [49, 72].

In der Entstehung der durch SARS-CoV-2 ausgelösten COVID-19 spielen mehrere Faktoren eine Rolle. Unter anderem muss der direkt zellschädigende Effekt des Virus erwähnt werden [33]. Neben den Epithelzellen der Atemwege, die die stärkste Expression von ACE2 aufweisen, exprimieren verschiedene Zellen verschiedener Organe, beispielsweise Herz, Nieren, Dünndarm und Ösophagus, ACE2, wodurch sich eine Möglichkeit für den Eintritt des Virus in diese Zellen ergibt [78]. Dementsprechend wurde die Präsenz des Virus in verschiedenen Organen (Lunge, Pharynx, Herz, Leber, Gehirn, Nieren) von COVID-19-Patienten nachgewiesen [44]. Die Endothelschädigung spielt in der Pathophysiologie der COVID-19 vermeintlich eine Schlüsselrolle [71]. Bei der Untersuchung histologischer Proben an COVID-19-Erkrankten konnten die direkte virale Infektion der Endothelzellen sowie eine Endothelitis mit der Infiltration von Leukozyten nachgewiesen werden [71]. Durch die Immunantwort kommt es zur weiteren direkten und indirekten Schädigung des Endothels, vor allem der Lunge, und zur Störung der Barrierefunktion. Die Folge sind Verdickungen der Alveolarmembranen durch Ödembildung und hyaline Ablagerungen, was zu Diffusionsstörungen führt. Eine weitere Folge der Endothelschädigung und der Aktivierung der Endothelzellen ist eine Verschiebung des Gleichgewichts der Hämostase in Richtung eines hyperkoagulablen Zustands. Dies lässt sich auf mehrere Gründe zurückführen. Als Konsequenz des Endothelzelltods wird die Basalmembran freigesetzt; dies führt zur Aktivierung einer Gerinnungskaskade [68]. Die Aktivierung der Endothelzellen induziert die Translokation von P-Selektin und des von-Willebrand-Faktors (vWF), die beide die Adhäsion von Thrombozyten auf der Zelloberfläche fördern [54, 68]. Ferner wird die Synthese und Freisetzung von Gewebethromboplastin aus Endothelzellen durch den Tumornekrosefaktor (TNF) und Interleukin(IL)-1 induziert [54]. Dieser an vielen Endothelien stattfindende Prozess bietet eine Erklärung für das gehäufte Auftreten von Thromben bei COVID-19. In einer Studie an 184 intensivbehandlungspflichtigen COVID-19-Patienten im Frühjahr 2020 traten bei 31 % thromboembolische Ereignisse auf. Die Inzidenz der tiefen Venenthrombosen betrug 27 % und die der arteriellen Thrombosen 3,7 %. Die häufigste thrombotische Komplikation war die Lungenembolie [1, 42].

Auch im Vergleich zu Pneumonien, die durch das Influenza-Virus H1N1 ausgelöst werden, sowie Kontrollpatienten ohne Infektion zeigten sich post mortem bei COVID-19 bis zu neunmal häufiger Mikrothromben in alveolären Kapillargefäßen, ebenso ausgeprägte Thromben und intussuszeptive Angiogenese und Okklusion alveolärer Kapillaren [1]. Diese Mikrothromben der alveolären Kapillaren führen zur Störung des Ventilations-Perfusions-Verhältnisses. Auch Rechtsherzbelastungen mit dem Bild eines Cor pulmonale wurden berichtet [14]. Die Endothelschädigung und Aktivierung des Gerinnungssystems scheinen in der Pathophysiologie der schweren COVID-19 eine wichtige Rolle zu spielen. Dies wird durch mehrere Beobachtungen und Studienergebnisse nahegelegt. Bei Patienten mit schwerem Verlauf wurden erhöhte D-Dimer-Spiegel beobachtet, die mit einer schlechteren Prognose assoziiert werden [32, 67]. Weitere Studien bei intensivbehandlungspflichtigen Patienten messen höhere Spiegel an vWF, Fibrinogen und löslichem P-Selektin als bei solchen Patienten, die nicht intensivbehandlungspflichtig wurden [34, 55]. Ferner korrelierten die Spiegel von vWF und löslichem Thrombomodulin mit der Mortalität [26]. Neben der hämostaseologischen Bedeutung des Gefäßendothels spielen Endothelzellen im Rahmen der Immunantwort und in der Rekrutierung von Immunzellen eine Schlüsselrolle. IL-1 und TNF induzieren die Expression von proinflammatorischen Proteinen wie E-Selektin, ICAM1, VCAM1 und Chemokinen, welche die Adhäsion und die Diapedese von Leukozyten in das darunterliegende Gewebe – im Fall von COVID-19 insbesondere in die Lunge – fördern [54].

Vor allem in mittleren und späteren Krankheitsphasen wird ein hyperinflammatorischer Zustand beschrieben. Bei einem Teil der COVID-19-Patienten wird von dem Bild eines „Zytokin-Sturms“ berichtet und aktuell im Kontext möglicher Superinfektionen in der Literatur diskutiert. Allgemein entwickelt sich ein hyperinflammatorischer Zustand aufgrund einer Dysregulation der Immunantwort und ist mit erhöhten Zytokin-Spiegeln verbunden. Diese teils systemische Hyperinflammation verursacht eine Schädigung von verschiedenen Organen und kann auch in einem Multiorganversagen resultieren [23].

Intensivbehandlungspflichtige COVID-19-Patienten zeigen höhere Spiegel an IL-2, IL-7, IL-10, GCSF, IP-10, MCP1, MIP1A und TNF als Patienten, die keiner intensivmedizinischen Behandlung bedürfen. Auch erhöhte Spiegel von IL-6, IL-10, CRP und IFN- γ sind beschrieben. Ferner konnte bei 63 % der Patienten eine Lymphopenie nachgewiesen werden [38]. Erhöhte Werte an IL-6 und CRP scheinen sich als unabhängige Risikofaktoren des schweren Verlaufs zu erweisen [77]. Eine weitere Studie mit einer Fallzahl von 1484 zeigt zudem, dass die Spiegel an IL-6 und TNF unabhängige Risikofaktoren für einen schweren Verlauf und einen tödlichen Ausgang sind [16].

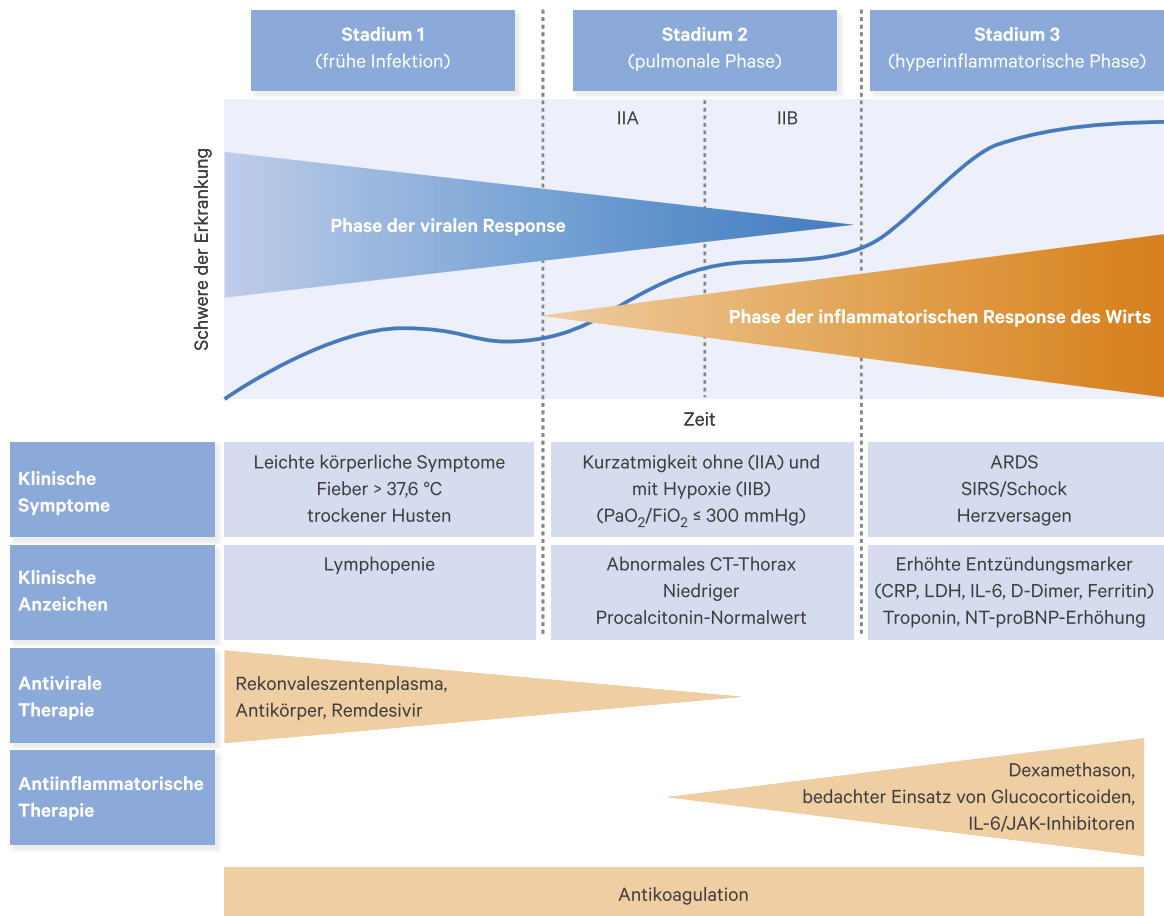


Abb. 1. Erkrankungsphasen und Pharmakotherapie-Optionen (mod. nach [63])

ARDS: akutes Atemnotsyndrom; CRP: C-reaktives Protein; FiO₂: Sauerstoffkonzentration der Einatemluft; IL: Interleukin; LDH: L-Lactatdehydrogenase; NT-proBNP: N-terminales pro brain natriuretic peptide; PaO₂: arterieller Sauerstoffpartialdruck im Blut; SIRS: systemisches inflammatorisches Response-Syndrom

Aus der Zusammenschau dieser Pathophysiologie ergeben sich auch die Rationales der zwei wichtigsten pharmakologischen Interventionen bei der Behandlung von COVID-19 auf Intensivstationen (Abb. 1). Diese sind

- die Kontrolle der Hämostase durch Antikoagulation sowie
- die Kontrolle der Inflammation durch Glucocorticoide in entsprechenden Phasen der Erkrankung.

Das Stadium der Erkrankung spielt bei der Auswahl der richtigen Therapie, analog zu anderen Viruserkrankungen wie Influenza oder Pneumonien durch Herpes-simplex-Viren (HSV), eine entscheidende Rolle. Im ambulanten Umfeld gibt es Hinweise, dass die Supplementierung von Vitamin C/D die Erkrankungsdauer und Schwere reduzieren könnte, Zink, Selen und Vitamin E sollen in der Heilungsphase positiven Einfluss haben [61]. Es ist davon auszugehen, dass an COVID-19 erkrankte Patienten, die eine intensivmedizinische Behandlung benötigen, von einer Hemmung der Virusreplikation zu diesem Zeitpunkt kaum mehr profitieren. In dieser späteren Phase, die durch die

erläuterten Mechanismen der Endothelschädigung und Inflammation geprägt sind, sind daher wahrscheinlich andere Therapiekonzepte nötig als in früheren Phasen der Erkrankung [24].

Aktueller „best standard of care“

Remdesivir

Remdesivir ist ein Adenosin-Nukleotid-Prodrug, das ursprünglich gegen das Ebolavirus entwickelt wurde und lange als einer der vielversprechendsten Repurposing-Ansätze in der Pipeline der COVID-19-Therapien galt. Remdesivir wird in den Wirtszellen zu Remdesivir-Triphosphat (GS-441524) metabolisiert. Während der RNA-Replikation bauen RNA-abhängige Polymerasen anstelle von ATP Remdesivir-Triphosphat ein. Hieraus resultiert ein Kettenabbruch der viralen RNA [19]. In vitro konnte die Wirksamkeit von Remdesivir gegen ein breites Spektrum von Coronaviren, unter anderen auch gegen SARS-CoV-1 und MERS-CoV, nachgewiesen werden [62]. Darüber hinaus

Infokasten: Derzeit zugelassene Arzneimittel bei COVID-19 (Stand 2/21)

- **Remdesivir** zur Therapie der COVID-19-Pneumonie, die zusätzlichen Sauerstoff erfordert (Low- oder High-Flow-Sauerstoff oder eine andere nichtinvasive Beatmung zu Therapiebeginn) [19]
- **Dexamethason** zur Therapie von COVID-19, das eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert [21] jeweils bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg

erwies sich Remdesivir in vitro auch gegen SARS-CoV-2 als wirksam [73].

Im Rahmen der ACTT-1-Studie wurden 1062 COVID-19-Patienten randomisiert, die entweder Remdesivir oder Placebo erhielten. Remdesivir wurde für zehn Tagen intravenös verabreicht, mit Dosen von 200 mg am ersten Tag und dann 100 mg täglich bis zum 10. Tag. Für die Remdesivir-Gruppe wurde sowohl eine wahrscheinlichere Genesung als auch eine schnellere Besserung des klinischen Zustands am 15. Studientag beobachtet. Die Patienten, die beim Therapiebeginn Low-Flow-Sauerstofftherapie benötigten, profitierten von der Remdesivir-Therapie am meisten [7].

In den Studien der SOLIDARITY Collaborative Group der WHO untersuchte man die Wirksamkeit von Remdesivir neben anderen antiviralen Arzneimitteln. Im Rahmen dieser Studie erhielten 2750 COVID-19-Patienten Remdesivir. Die Studie zeigte für Remdesivir keinen Einfluss auf die Mortalität, auf den Beginn der Beatmung oder auf die Länge des Krankenhausaufenthalts [11]. Auf Basis dieser Ergebnisse empfiehlt die WHO aktuell nicht die Verwendung von Remdesivir [64].

Im Gegensatz dazu steht die aktuelle S2k-Leitlinie, die die Ergebnisse der SOLIDARITY Studie nur eingeschränkt berücksichtigt, da zum Zeitpunkt der Erstellung die Volltextstudie noch ausstand. In der aktuellen S2k-Leitlinie vom 23.11.2020 steht die folgende Empfehlung [43]:

„Bei hospitalisierten, nicht beatmeten Patienten mit COVID-19-Pneumonie und Sauerstoffbedarf kann eine Remdesivir-Therapie erfolgen.“

Die Therapie soll innerhalb von zehn Tagen nach Symptombeginn nach folgendem Therapieschema begonnen werden: 200 mg intravenös an Tag 1, ab Tag 2 100 mg pro Tag für fünf Tage. Bei fehlendem Ansprechen kann die Verlängerung der Therapie auf bis zu zehn Tage erwogen werden [43].

Tab. 1. Pharmakokinetische Eigenschaften von Remdesivir und GS-441524 [19]

Parameter	Remdesivir	GS-441524
Zeit bis zum maximalen Blutspiegel	Am Ende der Infusion (unabhängig von Dosis)	1,5–2 h nach dem Beginn einer 30-min-Infusion
Halbwertszeit	1 h	27 h

Die Kombination von Remdesivir und dem JAK-Inhibitor Baricitinib zeigte in der ACTT-II Studie einen Vorteil in der Zeit bis zur Genesung im Median um einen Tag. Die Subgruppe der nicht invasiv beatmeten und mit High-Flow-Sauerstoff versorgten Patienten zeigte einen noch deutlicheren Effekt. Dort lag die Zeit bis zur Genesung im Vergleich zur Kontrollgruppe bei 10 Tagen versus 18 Tagen [39]. Dem gegenüber stehen potenziell das Risiko von Superinfektionen und die thrombogenen Eigenschaften der JAK-Inhibitoren. Das Robert Koch-Institut (RKI) spricht sich daher nach momentaner Datenlage für den Einsatz dieser Kombination nur im Rahmen von klinischen Studien aus. Außerdem wird eine infektiologische Beratung empfohlen [24].

Zwischenfazit: Einsatz von Remdesivir

Nach unserer Einschätzung – in Übereinstimmung mit den Handreichungen des RKI – ist eine antivirale Therapie mit Remdesivir nur in frühen Stadien bis 5–7 Tage nach Symptombeginn bei nicht beatmeten, sauerstoffpflichtigen Patienten in Erwägung zu ziehen. Eine allgemeine Empfehlung zur antiviralen Therapie bei hospitalisierten Patienten, insbesondere in der hyperinflammatorischen Phase, kann anhand aktueller Daten *nicht* gegeben werden [24].

Pharmakokinetik

Remdesivir wird intrazellulär zunächst durch Esterasen hydrolysiert, einer Phosphoramidat-Spaltung unterzogen und schließlich zum aktiven Triphosphat-Remdesivir/GS-443902 phosphoryliert, dem aktiven Metaboliten. Durch Dephosphorylierung der phosphorylierten Metaboliten entsteht der Hauptmetabolit von Remdesivir namens GS-441524 (Tab. 1). Die Elimination dieses Metaboliten erfolgt vorrangig durch die Nieren [19].

Remdesivir kann bei mindestens 12 Jahre alten Patienten ab 40 kg Körpergewicht verwendet werden [19] (Infokasten). Im Fall von Nierenversagen darf Remdesivir nur verwendet werden, wenn die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) über 30 ml/min liegt. Die Pharmakokinetik von Remdesivir und seinen Metaboliten wurde bei Patienten mit Leberfunktions-

Tab. 2. Nebenwirkungen von Remdesivir [19]

Häufigkeit	Nebenwirkung
Sehr häufig (≥1/10)	Erhöhte Transaminase
Häufig (≥1/100 bis <1/10)	Kopfschmerzen, Übelkeit, Hautausschlag
Selten (≥1/10 000 bis <1/1000)	Hypersensitivität, Infusionsverbundene Reaktionen

störung nicht untersucht. Vor Therapiebeginn soll die Leberfunktion der Patienten kontrolliert werden. Remdesivir soll nicht verwendet werden, wenn die ALT-Spiegel um das 5-Fache der Obergrenze des Normbereichs erhöht sind. Die Remdesivir-Therapie soll pausiert werden, wenn die Erhöhung der ALT-Spiegel auf mehr als das 5-Fache der Obergrenze des Normbereichs während der Therapie steigt. Die Therapie darf erneut beginnen, wenn der ALT-Spiegel wieder unter dem 5-Fachen der Obergrenze des Normbereichs ist. Ferner soll die Therapie pausiert werden, wenn die Erhöhung der ALT-Spiegel von Symptomen einer Leberentzündung, einer Erhöhung der Bilirubin-Spiegel, einer Erhöhung der ALP-Spiegel oder Erhöhung des INR begleitet ist [19]. Laut Sicherheitsbericht der europäischen Arzneimittelagentur (EMA) sind Wechselwirkungen und Umgang mit besonderen Patientengruppen wie älteren Patienten sowie geschlechtsspezifische Unterschiede noch nicht oder noch nicht umfassend untersucht. Schwangere COVID-19-Patienten dürfen nicht mit Remdesivir behandelt werden. Während der Stillzeit soll die Unterlassung der Therapie oder des Stillens erwogen werden [19]. Mögliche Nebenwirkungen sind in Tabelle 2 aufgeführt.

Antikoagulation

Im Verlauf von COVID-19 sind Thrombosen, Embolien und Koagulopathien häufige Komplikationen. Nicht nur venöse, sondern auch arterielle Thromben und kapilläre Mikrothromben sind zu beobachten. Relativ früh wurde daher der Stellenwert der Antikoagulation im Rahmen der Therapie von COVID-19 deutlich. Auf den Intensivstationen erfolgt die Antikoagulation meist mit Heparin (unfraktioniertes Heparin, UFH) oder mit niedermolekularem Heparin bzw. deren Analoga (NMH). Heparin ist ein Glykosaminoglykan. NMH sind depolymerisierte Derivate von Heparin, die im Vergleich zum Heparin Unterschiede in ihrer Pharmakokinetik sowie in ihrer Pharmakodynamik zeigen. Heparin ist auf die Bindung an Antithrombin angewiesen und potenziert die Inhibition von Thrombin und Faktor Xa. NMH führen vor allem zu einer Inhibition von Faktor Xa; die Inhibition von Thrombin wird nur teilweise oder minimal beschleunigt. Dagegen sind UFH in der Lage, die Thrombin-Inhibition zu potenzieren. Die Wirkung von UFH kann daher mittels der akti-

vierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT) verfolgt werden. Für die Verfolgung der NMH-Wirkung eignet sich die Bestimmung der Anti-Xa-Aktivität [6]. Studienergebnissen zufolge eignet sich dennoch die Anti-Xa-Aktivität besser für die Verfolgung der UFH-Wirkung in kritisch kranken Patienten als die aPTT [70].

Viele Studienergebnisse und Beobachtungen legen einen potenziellen antiinflammatorischen und Endothel-protectiven Effekt von Heparin nahe [51, 69]. Diesen Beobachtungen zufolge könnte Heparin im Verlauf von COVID-19 an mehreren Punkten eingreifen.

Eine retrospektive Studie an 4389 hospitalisierten COVID-19-Patienten konnte deutliche Vorteile einer Antikoagulation zeigen. In der therapeutisch antikoagulierten Gruppe lag die Klinikletalität um 47 % niedriger, in der prophylaktisch antikoagulierten Kohorte um 50 % niedriger im Vergleich zu Patienten, die keine Antikoagulation erhielten. Auch die Wahrscheinlichkeit einer Intubation im Verlauf war in den antikoagulierten Gruppen geringer (therapeutische Antikoagulation: Hazard-Ratio, adjustiert [aHR] 0,69; prophylaktische Antikoagulation: aHR 0,72). Ein Vorteil der prophylaktischen gegenüber der therapeutischen Antikoagulation konnte nicht gezeigt werden, zu diesen Fragestellungen sind weiterführende prospektive Studien nötig. Blutungsereignisse traten unter therapeutischer Antikoagulation häufiger auf. Ein beträchtlicher Anteil der Patienten erhielt im Verlauf verschiedene Antikoagulanzen. Unter den Patienten, die nur ein Medikament erhielten, wurden Mortalität und Intubationsinzidenz verglichen. Unter den therapeutisch antikoagulierten Patienten waren direkte orale Antikoagulanzen (DOAK) im Vergleich zu NMH mit einem besseren Outcome verbunden. Unter den prophylaktisch antikoagulierten Patienten war NMH vorteilhafter als UFH [53].

Bereits im März 2020 wurde eine Arbeit publiziert, in der man den Effekt von Heparin bei schwer an COVID-19 Erkrankten mit schwerer Koagulopathie untersuchte. Es bestätigte sich, dass die Sterblichkeit nur von denjenigen prophylaktisch antikoagulierten Patienten niedriger war, die einen SIC(sepsis-induced coagulopathy)-Score ≥4 oder einen D-Dimer-Spiegel >6-fach über der Obergrenze des Normbereichs aufwiesen [66]. Eine weitere retrospektive Studie, in die 355 COVID-19-Patienten eingeschlossen wurden, ergab, dass eine therapeutische Antikoagulation mit signifikant höheren Blutungs-raten und erhöhter Mortalität verbunden war. Dies trifft nicht auf eine prophylaktische Antikoagulation oder eine subtherapeutische Antikoagulation zu [52]. Ein Zusammenschluss aus drei großen, prospektiven klinischen Studienpartnern (REMAP-CAP, ACTIVE-4, ATTACC) mit dem gemeinsamen Ziel, den Effekt der Vollantikoagulation mit prophylaktischer Antikoagulation bei mittel bis schwer an COVID-19 Erkrankten zu vergleichen, stoppte am 23.12.2020 die Rekrutierung in

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags! © Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Tab. 3. Pharmakokinetische Eigenschaften von UFH und NMH [6, 8]

Parameter	UFH		NMH	
	Intravenös	Subkutan	Intravenös	Subkutan
Bioverfügbarkeit	100 %	< 50 %		90–100 %
Halbwertszeit	45–60 min	90 min	120 min	240 min

der intensivmedizinisch behandelten Gruppe. Eine Zwischenauswertung zeigte keinen Vorteil im Outcome für Patienten in dieser gestoppten Gruppe, die neben COVID-19 keine weitere Indikation zur therapeutischen Antikoagulation hatte. Genauere Zwischenauswertungen sollten zeitnah folgen [25].

Zwischenfazit: Antikoagulation

Laut der aktuellen S2k-Leitlinien sollen hospitalisierte COVID-19-Patienten in Abwesenheit von Kontraindikationen eine standardmäßige medikamentöse Thromboembolieprophylaxe mit NMH erhalten. Alternativ kann Fondaparinux verwendet werden.

Falls zusätzliche Risikofaktoren für eine venöse Thromboembolie (z. B. Adipositas, stattgehabte VTE, bekannte Thrombophilie, intensivmedizinische Behandlung, stark erhöhter D-Dimer [> 2 bis 3 mg/l]) vorhanden sind, kann bei niedrigem Blutungsrisiko eine intensivierete Thromboembolieprophylaxe eingesetzt werden:

- NMH: halbtherapeutische Dosis;
- UFH: 1,5- bis 1,8-fache Verlängerung des oberen aPTT-Referenzbereichs [43].

Da die Elimination von NMH überwiegend über die Nieren erfolgt, sollte bei Nierenversagen mit einer GFR < 30 ml/min UFH bevorzugt werden. Sowohl UFH als auch NMH passieren die Plazenta nicht [6]. Pharmakokinetische Eigenschaften sind in **Tabelle 3** aufgeführt.

Nebenwirkungen

Als Nebenwirkungen sind vor allem Blutungen zu nennen. Das Auftreten von Blutungen ist bei einer UFH-Therapie häufiger als bei einer NMH-Therapie [20, 22, 50]. Die Anwendung von therapeutischen Dosierungen bei COVID-19-Patienten ist mit einer höheren Blutungsrate verbunden [52].

Im Fall schwerer Blutung und klinischer Indikation kann die Wirkung von UFH mit Protamin antagonisiert werden:

- 1 mg Protamin antagonisiert 100 E Heparin. 90 Minuten nach intravenöser Heparin-Gabe sollte nur 50 % der errechneten Protamin-Menge gegeben werden, nach drei Stunden nur 25 % [22].
- Die Wirkung von NMH kann mit Protamin nur teilweise antagonisiert werden [6].

- Im Fall von Enoxaparin antagonisiert 1 mg Protamin 100 E Enoxaparin, wenn Protamin innerhalb von acht Stunden nach Enoxaparin-Gabe gegeben wird.

Allerdings wird bei NMH nur die Anti-Faktor-IIa-Aktivität antagonisiert, die wesentlich bedeutendere Anti-Xa-Aktivität bleibt bis zu 80 % erhalten [20].

Auch eine Heparin-Resistenz wurde unter intensivbehandlungspflichtigen COVID-19-Patienten beschrieben [75]. Als Heparin-Resistenz wird ein Zustand bezeichnet, in dem mehr als 35 000 E/24 Stunden Heparin benötigt werden, um den therapeutischen Bereich der aPTT zu erreichen. Ursachen einer Heparin-Resistenz können unter anderem ein Antithrombin-Mangel und ein hoher Heparin-bindender Plasmaproteinspiegel, beispielsweise PF4, Fibrinogen und Faktor VIII, sein [4, 18]. Sowohl die Transkription von Fibrinogen als auch die Transkription von Faktor VIII sind durch IL-6 gefördert [41]. Erhöhte Spiegel an Fibrinogen und Faktor VIII wurden bei COVID-19-Patienten beobachtet [34, 55].

Daneben existiert eine Pseudo-Heparin-Resistenz. Sie wird durch zu niedrige In-vitro-aPTT, die nicht die tatsächliche In-vivo-Heparin-Aktivität widerspiegelt, charakterisiert. Dies kann das Resultat eines hohen Faktor-VIII-Spiegels sein [38]. In diesen Fällen sollte die Bestimmung der Anti-Xa-Aktivität verwendet werden, um den Heparin-Effekt zu verfolgen [4, 18].

Auch Acetylsalicylsäure (ASS) hat möglicherweise einen protektiven Effekt auf den Verlauf von COVID-19. Im Rahmen einer Beobachtungsstudie, in der 412 COVID-19-Patienten untersucht wurden, fiel auf, dass Patienten, die im Rahmen ihrer Vorerkrankungen mit „low dose“ ASS behandelt wurden, einen mildereren Verlauf entwickelten. Die Patienten, die entweder 7 Tage vor der stationären Aufnahme oder innerhalb 24 Stunden nach der Aufnahme ASS erhielten, hatten ein niedrigeres Risiko für mechanische Beatmung und Intensivbehandlung sowie eine bessere Überlebenschance als Patienten, die im Rahmen ihrer Grunderkrankung zuvor kein ASS erhalten hatten [10].

Dexamethason

Die antiinflammatorische Wirkung der Glucocorticoide ist bekannt und so vielseitig, dass sie hier kaum vollumfassend dargestellt werden kann. Sie reicht von Effekten auf Transkriptionsebene durch Blockade von Nf- κ B, Hemmung des Promotors für die Synthese von Interleukin 1 und Förderung der Transkription von antiinflammatorischen Zytokinen und Faktoren bis hin zu post-translationalen Modifikationen. Es wird so unter anderem die Expression der Cyclooxygenasen, aber, was in Anbetracht der Pathophysiologie von COVID-19 anzumerken ist, auch die ACE2-Synthese erhöht. Im Frühstadium der Entzündung wird die Aktivierung von Makrophagen durch T-Zellen inhibiert und die Vasodilata-

tion sowie die Erhöhung der vaskulären Permeabilität werden gehemmt. Somit wird die Diapedese von Immunzellen gehemmt und mittelfristig der fibrotische Umbau als Folge einer Gewebsinflammation gemindert [13].

Aufgrund ihrer antiinflammatorischen Wirkung eignen sich Glucocorticoide für den Einsatz bei schwer an COVID-19 erkrankten Patienten, bei denen die Hyperinflammation im Rahmen unkontrollierter Makrophagenaktivierung in einer zusätzlichen Organschädigung resultieren kann.

Dieser Ansatz wird stark durch Ergebnisse aus der RECOVERY-Studie unterstützt, die als erster Therapiedurchbruch gefeiert wurde. Im Rahmen der Studie wurden 2104 hospitalisierte COVID-19-Patienten mit 6 mg Dexamethason für zehn Tage behandelt und weitere 4321 Patienten erhielten als Kontrollgruppe dieselbe Standardtherapie ohne Dexamethason. Hinsichtlich der 28-Tage-Mortalität hatten die mit Dexamethason behandelten Patienten einen Vorteil im Überleben. In der Kontrollgruppe wurde eine Mortalität von 25,7% beobachtet, dagegen verstarben 22,9% der Patienten in der Therapiegruppe innerhalb von 28 Tagen (Rate-Ratio 0,83; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,75–0,93; $p < 0,001$). Am meisten profitierten invasiv beatmungspflichtige Patienten von der Dexamethason-Therapie: 29,3%ige Mortalität versus 41,4%ige Mortalität in der Kontrollgruppe (Rate-Ratio 0,64; 95%-KI 0,51–0,81). Die Patienten, die eine Sauerstofftherapie ohne invasive Beatmung erhielten, hatten ebenfalls eine niedrigere Mortalität im Vergleich zur Kontrollgruppe: 23,3% versus 26,2% (Rate-Ratio 0,82; 95%-KI 0,72–0,94). Die Studie differenzierte dabei nicht weiter nach der Art der nichtinvasiven Sauerstofftherapie (NIV, High Flow, supportiver Sauerstoff). Eine klare Trennung, ab welchem Sauerstoffbedarf, der klinisch eine große Bedeutung bei der Einschätzung des Schweregrades von COVID-19 hat, ist nicht möglich. Bei den Patienten mit mildem Verlauf ohne supportiven Sauerstoff wurde kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt (17,8%ige Mortalität vs. 14,0%ige Mortalität in der Kontrollgruppe, Rate-Ratio 1,19; 95%-KI 0,91–1,55). Dies kann aber eine mögliche negative Auswirkung der Dexamethason-Therapie bei diesen Patienten nahelegen. Ferner war die mediane Zeit des Krankenhausaufenthalts kürzer in der Therapiegruppe [30].

Zwischenfazit: Dexamethason

Laut der aktuellen S2k-Leitlinie „Empfehlungen zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19“ soll eine Dexamethason-Therapie mit 6 mg i. v. oder oral über zehn Tage bei Patienten mit schwerer oder kritischer COVID-19 erfolgen. Alternativ kann auch 50 mg Hydrocortison intravenös alle acht Stunden appliziert werden [43].

Tab. 4. Pharmakokinetische Eigenschaften von Dexamethason [15, 21, 48, 56]

Parameter	Dexamethason per os	Dexamethason intravenös
Bioverfügbarkeit [%]	61–86	90
Wirkdauer [h]	36–72	36–72
Zeit bis maximalem Blutspiegel [h]	1–2	
Eliminationshalbwertszeit [min]	250 ± 80	250 ± 80

Diese Empfehlung gilt in Übereinstimmung mit den Empfehlungen der WHO. Als Kriterien für einen schweren Verlauf gelten dabei entweder $SpO_2 < 90\%$, Atemfrequenz $> 30/\text{min}$ (bei Erwachsenen und Kindern über 5 Jahre) oder Zeichen von Atemnot. Als kritischer Verlauf gilt das Bild eines akuten Lungenversagens (ARDS), einer Sepsis, eines septischen Schocks, die Notwendigkeit einer Beatmung oder die Notwendigkeit einer Vasopressor-Gabe [43, 76]. Dexamethason ist ein monofluoriertes, langwirksames Glucocorticoid mit der 30-fachen relativen Glucocorticoid-Aktivität von Hydrocortison und der 7,5-fachen Glucocorticoid-Wirkung von Prednisolon oder Prednison, bei gleichzeitig minimaler relativer Mineralocorticoid-Aktivität. Dexamethason wird im Plasma an Albumin gebunden. Die biologische Halbwertszeit (Wirkzeit) ist mit über 30 Stunden beträchtlich länger als die Plasma-Eliminationshalbwertszeit von etwa 250 Minuten (Tab. 4). Die Elimination erfolgt zum größten Teil über die Metaboliten Dexamethason-OH und -Sulfat. Eine Niereninsuffizienz beeinflusst die Elimination im Mittel kaum, eine Leberinsuffizienz verlängert die Eliminationshalbwertszeit. Interaktionen mit anderen Arzneistoffen, insbesondere im CYP3A4-Stoffwechsel, sind bekannt, aber von untergeordneter klinischer Relevanz bei einer Anwendung über zehn Tage. Ebenso führt Dexamethason zur Induktion von p-Glykoproteinen [15, 48].

Nebenwirkungen

Laut Fachinformation können folgende Nebenwirkungen bei einer hochdosierten parenteralen Therapie auftreten: Elektrolytverschiebungen, Ödembildung, Blutdrucksteigerung, Herzversagen, Herzrhythmusstörungen, Krämpfe, Infektionen, Magen- und Darmulzera und Herabsetzung der Glucosetoleranz [15]. Laut der S2k-Leitlinie sind die potenziellen schädlichen Wirkungen der Dexamethason-Therapie die immunsuppressive Wirkung in Kombination mit potenziellen bakteriellen Infektionen und die verlängerte Virus-Ausscheidung [43].

Vorgehen bei Schwangerschaft

Im Fall einer Schwangerschaft sollte ein Glucocorticoid verwendet werden, das von der Plazenta metabolisiert wird [58].

Das Protokoll der RECOVERY-Studie empfiehlt die Verwendung von entweder 40 mg Prednisolon oral oder 80 mg Hydrocortison intravenös zweimal pro Tag bei schwangeren Patientinnen und während der Stillzeit. Das britische Royal College of Obstetricians and Gynecologists bezieht sich in seiner Empfehlung ebenfalls auf das Protokoll der RECOVERY-Studie [57]. Das Team um Antonio F. Saad schlägt folgendes Vorgehen bei schwangeren COVID-19-Patientinnen, die eine Glucocorticoid-Therapie benötigen, vor:

- Bei Patientinnen, die keine Indikation für die Förderung der fetalen Lungenreifung haben sowie während der Stillzeit ist eine Therapie mit 32 mg Methylprednisolon per os oder intravenös für zehn Tage empfohlen.
- Bei Patientinnen, bei denen die Indikation für die Förderung der fetalen Lungenreifung besteht, soll 6 mg Dexamethason intramuskulär alle 12 Stunden viermal gegeben werden. Danach sollen 32 mg Methylprednisolon per os oder intravenös täglich an den restlichen Tagen bis zum 10. Tag verwendet werden [58].

Rekonvaleszenten-Plasma/-Antikörper

Einen antiviralen Therapieansatz bietet das Rekonvaleszentenplasma. Es wird durch Spende von Patienten gewonnen, die eine SARS-CoV-2-Infektion durchgestanden und Antikörper gegen das Virus gebildet haben. Eine Verringerung der Krankheitsprogression durch Plasma mit hohen Antikörpertitern und verabreicht innerhalb von 72 Stunden nach Symptombeginn konnte bei alten Patienten gezeigt werden [47].

Ein wirksamer Effekt von Rekonvaleszentenplasma konnte in Studien, die unabhängig von der Krankheitsphase oder in späten Phasen, insbesondere auf Intensivstationen durchgeführt wurden, *nicht* gezeigt werden.

Zwischenfazit: Rekonvaleszentenplasma

Die aktuelle Evidenz unterstützt den Einsatz in späten Phasen der Erkrankungen daher nicht. Aktuell ist Rekonvaleszentenplasma in Deutschland nur im Rahmen klinischer Studien verfügbar.

Bisher konnte kein Nutzen auf das Überleben gezeigt werden, auch hier stehen aber die Ergebnisse einiger Studien noch aus [3, 17, 25, 46].

Antikörper bieten eine neue therapeutische Möglichkeit gegen COVID-19. Die Präparate LY-CoV555 (Bamlanivimab) und REGN-COV2 (Casirivimab und Imdevimab) sind monoklonale Antikörperpräparate, denen bereits im Herbst eine Notfallgenehmigung der FDA erteilt wurde. LY-CoV555 und REGN-COV2 sind in den USA für Patienten zugelassen, die eine „milde bis mittelschwere“ COVID-

19-Erkrankung haben und gleichzeitig ein erhöhtes Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf oder für Krankenhausaufenthalt aufweisen.

Seit kurzer Zeit stehen diese Präparate in Deutschland über das Bundesministerium für Gesundheit auch ohne formelle EU-Zulassung zur Verfügung. Die Anwendung soll vorrangig auf Intensivstationen der Universitätskliniken zur Verfügung stehen, was der Indikation entgegensteht.

In Rahmen der BLAZE-1 Studie wurde gezeigt, dass Bamlanivimab in Kombination mit einem anderen monoklonalen Antikörper (LY-CoV016, Etesevimab) eine Verringerung der Viruslast am 11. Tag nach positivem SARS-CoV-2-Testergebnis erzielen konnte. Ferner war der Anteil der Patienten, die stationär behandelt werden mussten, bis zum 29. Tag im Vergleich zur Placebo-Gruppe reduziert [9]. Bamlanivimab allein konnte keinen Unterschied zur Placebo-Gruppe erzielen [27]. So zeigte der Antikörper LY-CoV555 zusammen mit Remdesivir bei hospitalisierten Patienten keinen Effekt [2]. Auch für REGN-COV555 konnte eine Senkung der Viruslast gezeigt werden. Am meisten profitierten diejenigen Patienten von der Therapie, die noch keine Antikörper gegen SARS-CoV-2 gebildet hatten und eine hohe Viruslast zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie hatten [74].

Zwischenfazit: Antikörper

Aufgrund dieser Studienergebnisse kommen diese Präparate vorrangig bei nicht stationär behandelten Patienten, insbesondere nicht intensivpflichtigen Patienten, die sich noch in der Frühphase der COVID-19 Erkrankung befinden, sinnvoll in Betracht, um das Risiko einer Krankenhausaufnahme zu verringern, die Viruslast zu senken und schwere Krankheitsverläufe zu verhindern.

IL-6-Signalweg

Das Bild einer Hyperinflammation bei einem Teil der Patienten führte zu der Überlegung, durch pharmakologische Eingriffe in den IL-6-Signalweg die Entzündung im Rahmen von COVID-19 zu kontrollieren und spezifischer als mit Dexamethason zu adressieren. Bisherige Studien mit etwa IL-6-Rezeptorblockern wie Tocilizumab oder Sarilumab sowie mit direkten Anti-IL-6-Antikörpern konnten keinen positiven Effekt auf die Mortalität zeigen. Bei nichtbeatmeten Patienten konnte durch Tocilizumab die Wahrscheinlichkeit der Notwendigkeit einer Beatmung reduziert werden [59]. Zu Substanzen dieser Klasse sind zahlreiche Studien in der Durchführung und Ergebnisse stehen noch aus. Auch hier liegt die Vermutung nahe, dass dem richtigen Therapiezeitpunkt in einer entsprechenden hyperinflammatorischen Phase eine entscheidende Rolle zukommt [35, 60, 65].

Hydroxychloroquin/Chloroquin und andere Ansätze

Die anfangs vor allem in den USA aufkeimende Hoffnung, mit Hydroxychloroquin und Chloroquin eine schnell verfügbare Therapieoption zu haben, konnte sich *nicht* bestätigen. Die Anwendung konnte keinen Vorteil für den Verlauf und das Outcome einer COVID-19-Pneumonie zeigen [31].

Auch eine pharmakologische Hemmung von TMPRSS2 wird untersucht, etwa durch den in Japan schon für eine andere Indikation zugelassenen Serinprotease-Inhibitor Camostatmesilat [36]. Die klinische Wirksamkeit von Camostatmesilat wird in zahlreichen laufenden klinischen Studien überprüft (NCT04353284, NCT04583592, NCT04470544, NCT04608266 und NCT04681430).

Zusammenfassung

Nach wie vor fehlt ein kausaler pharmakotherapeutischer Ansatz für COVID-19. Zahlreiche Repurposing-Ansätze konnten bisher keine zufriedenstellenden Ergebnisse in größeren prospektiven, randomisierten Studien liefern.

- Die mit Abstand wichtigste Maßnahme stellt die Prävention durch Abstand, Tragen des Mund-Nasen-Schutzes, Händehygiene und Impfung dar.
- Patienten in frühen Erkrankungsphasen, die in der Regel zeitlich vor der Notwendigkeit einer intensivmedizinischen Behandlung liegt, profitieren unter Umständen von einer antiviralen Therapie, etwa mit Remdesivir, Plasma oder monoklonalen Antikörpern.
- In späteren Phasen der Erkrankung mit hoher Mortalität werden zahlreiche weitere Therapieansätze wie Plasmapherese, mesenchymale Stromazellen und andere auch zukünftig in Studien untersucht, um die hohe Mortalität senken zu können. Aktuell stellen Symptom- und Inflammationskontrolle Therapieoptionen dar.
- Im Kern bleiben supportive Therapien die wesentlichen Maßnahmen, die dem Patienten Zeit und Unterstützung bringen, das Krankheitsgeschehen zu überwinden. Neben zahlreichen nicht-pharmakologischen Maßnahmen von Bauchlagerung bis hin zur extrakorporalen Membranoxygenierung steht pharmakologisch die Symptomkontrolle im Vordergrund. Die stärksten Evidenzen der pharmakologischen Therapie der Intensivmedizin sind dabei die Antikoagulation und anti-(hyper)inflammatorische Therapie mit Dexamethason.

Was in dieser Situation deutlich wird, ist, wie sehr die klinische Therapie auf der einen Seite von aktueller, qualitativer wissenschaftlicher Basis profitiert, aber auch, wie sehr die wissenschaftliche Beantwortung offener Fragen auf der anderen Seite auf die Erfahrung von Klinikern angewiesen ist. Eine entscheidende Rolle kommt unserer Meinung nach der Phase der Erkrankung zu, in der sich ein Patient befindet. Wir erleben Medizin und Wissenschaft im Zeitraffer, betrachtet durch eine Lupe. Viele Erkenntnisse für die

Behandlungsoptimierung werden nur über den Lauf der Zeit etabliert werden können. Umso beeindruckender ist der schnelle Fortschritt in einigen Gebieten, aber auch die Notwendigkeit, Behandlungskonzepte regelmäßig zu hinterfragen und offene Fragen durch qualitativ hochwertige klinische Studien zu beantworten.

Abkürzungsverzeichnis

ACE2	Angiotensin-konvertierendes Enzym 2
ALT	Alanin-Aminotransferase
ALP	Alkalische Phosphatase
aPTT	Aktivierte partielle Thromboplastinzeit
ARDS	Akutes Lungenversagen
ATP	Adenosintriphosphat
COVID-19	Coronavirus disease 2019
CRP	C-reaktives Protein
DOAK	Direkte orale Antikoagulanzen
GCSF	Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
H1N1	Subtyp des Influenza-A-Virus
HSV	Herpes-simplex-Virus
ICAM1	Interzelluläres Zelladhäsionsmolekül 1
IFN	Interferon
IL	Interleukin
INR	International Normalized Ratio
IP-10	Interferon-gamma induced protein
MCP1	Monocyte chemoattractant protein 1
MERS-CoV	Middle East respiratory syndrome-related coronavirus
MIP1A	Macrophage inflammatory protein 1-alpha
Nf-κB	Nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells
NMH	Niedermolekulares Heparin
PF4	Plättchenfaktor 4
RNA	Ribonukleinsäure
SARS-CoV-1/ SARS-CoV-2	Schweres akutes Atemwegssyndrom-Coronavirus-Typ 1 bzw. Typ 2
SIC	Sepsis-induced coagulopathy
SpO ₂	Periphere kapillare Sauerstoffsättigung
TMPRSS2	Transmembrane Serinprotease 2
TNF	Tumornekrosefaktor
UFH	Unfraktioniertes Heparin
VCAM1	Vaskuläres Zelladhäsionsmolekül 1
VTE	Venöse Thromboembolie
vWF	von-Willebrand-Faktor

Balint Bauko, Studienarzt der Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie, Universitätsklinikum Frankfurt

Malte Anders, PhD-Student und Apotheker am Fraunhofer-Institut für Translationale Medizin und Pharmakologie ITMP in Frankfurt

Dr. med. Holger Neb, Oberarzt der Intensivstation an der Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie, Universitätsklinikum Frankfurt

Univ.-Prof. Dr. Dr. Kai Zacharowski, ML FRCA, Direktor der Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie. Seit 2019 Vize-Präsident der Europäischen Gesellschaft für Anästhesiologie und ab 2020 Präsident Europäische Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (ESAIC)

Dr. rer. med. Sebastian Zinn, Arzt und Apotheker an der Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie, Universitätsklinikum Frankfurt

Interessenkonflikterklärung

Balint Bauko gibt an, dass keine Interessenkonflikte bestehen.

Malte Anders gibt an, dass keine Interessenkonflikte bestehen.

Holger Neb, gibt an, dass keine Interessenkonflikte bestehen.

Prof. Dr. Dr. Kai Zacharowski berichtet über persönliche Honorare von Aesculap Akademie GmbH, persönliche Honorare von Affinites Sante, Zuschüsse von Ashai Kasai Pharma, Zuschüsse und persönliche Honorare von B. Braun AG, Zuschüsse und persönliche Honorare von B. Braun Avitum AG, persönliche Honorare von Bayer AG, Zuschüsse von Biotest AG, persönliche Honorare von Christian Doppler Stiftung, Zuschüsse und persönliche Honorare von CSL Behring GmbH, persönliche Honorare von Cyto Sorbents GmbH, persönliche Honorare von Edward Lifescience Corporation, persönliche Honorare von Executive Insight AG, persönliche Honorare von Fresenius Kabi GmbH, persönliche Honorare von Fresenius Medical Care, persönliches Honorar von Haemonetics Corporation, persönliches Honorar vom Hartmannbund Landesverband, persönliches Honorar von Health Advances GmbH, persönliches Honorar von Heinen + Löwenstein GmbH, persönliches Honorar von Hexal AG, Zuschüsse von INC Research, persönliches Honorar von Johnson and Johnson, persönliches Honorar von Josef Gassner, persönliches Honorar von Maquet GmbH, persönliches Honorar von Markus Lücke Kongress Organisation, persönliches Honorar von Masimo International, persönliches Honorar von med Update GmbH, persönliches Honorar von Medizin und Markt Gesundheitswerk, persönliches Honorar von MSD Sharp and Dohme GmbH, persönliches Honorar von Nordic Group, persönliches Honorar von Nordic Pharma, Zuschüsse von Novo Nordisk Pharma GmbH, Zuschüsse von Pfizer Pharma GmbH, persönliches Honorar von Pharmacosmos, persönliches Honorar von Ratiopharm GmbH, persönliche Honorare von Salvia Medical GmbH, persönliche Honorare von Schering Stiftung, persönliche Honorare von Schöchl Medical Österreich, persönliche Honorare von Serumwerke, persönliche Honorare von Verlag für Printmedien und PR, Forum Sanitas, Zuschüsse und persönliche Honorare von Vifor Pharma GmbH, persönliche Honorare von Wellington, persönliche Honorare von Werfen, außerhalb der eingereichten Arbeit.

Sebastian Zinn gibt an, dass keine Interessenkonflikte bestehen.

Es wurden keine weiteren externen Fördermittel oder konkurrierende Interessen angegeben.

COVID-19: Intensive care patients – current pharmacological strategies

A causal pharmacotherapeutic approach for COVID-19 is still lacking. Numerous repurposing approaches have so far failed to provide satisfactory results in larger prospective randomized trials.

At its core, symptom control is the only pharmacological option, in addition to numerous nonpharmacological interventions ranging from abdominal positioning to extracorporeal membrane oxygenation. The main pharmacological pillars here are anticoagulation and anti-(hyper)inflammatory therapy with dexamethasone.

What becomes clear in this situation is how much clinical therapy benefits from current, qualitative scientific basis, but also how much scientific answers to open questions depend on the experience of clinicians. Many findings for treatment optimization will only be established over time. All the more impressive is the rapid progress in some areas, but also the need to regularly question treatment concepts and answer open questions through high-quality clinical studies.

Key words: COVID-19, SARS-CoV-2, anticoagulation, dexamethasone, Remdesivir

Literatur

1. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med* 2020;383:120–8.
2. ACTIV-3/TICO LY-CoV555 Study Group, Lundgren JD, Grund B, Barkauskas CE, et al. A Neutralizing monoclonal antibody for hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020 Dec 22;NEJMoa2033130. doi: 10.1056/NEJMoa2033130. Online ahead of print.
3. Agarwal A, Mukherjee A, Kumar G, Chatterjee P, et al. Convalescent plasma in the management of moderate Covid-19 in adults in India: open label phase II multicentre randomised controlled trial (PLACID Trial). *BMJ* 2020;371:m3939.
4. Anderson JA, Saenko EL. Heparin resistance. *Br J Anaesth* 2002;88:467–9.
5. Azouz NP, Klingler AM, Callahan V, Akhrymuk IV, et al. Alpha 1 antitrypsin is an inhibitor of the SARS-CoV-2-priming protease TMPRSS2. *bioRxiv*. Posted October 07, 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.05.04.077826>.
6. Baglin T, Barrowcliffe TW, Cohen A, Greaves M, British Committee for Standards in H. Guidelines on the use and monitoring of heparin. *Br J Haematol* 2006;133:19–34.
7. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, et al. Remdesivir for the treatment of Covid-19 – Final report. *N Engl J Med* 2020;383:1813–26.
8. Blann AD, Landray MJ, Lip GY. ABC of antithrombotic therapy: An overview of antithrombotic therapy. *BMJ* 2002;325:762–5.
9. Chen P, Nirula A, Heller B, Gottlieb RL, et al. SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody LY-CoV555 in Outpatients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021;384:229–37.
10. Chow JH, Khanna AK, Kethireddy S, Yamane D, et al. Aspirin use is associated with decreased mechanical ventilation, ICU admission, and in-hospital mortality in hospitalized patients with COVID-19. *Anesth Analg* 2020 Oct 21. doi: 10.1213/ANE.0000000000005292. Online ahead of print.
11. Consortium WHOST, Pan H, Peto R, Henoa-Restrepo AM, et al. Repurposed antiviral drugs for Covid-19 – Interim WHO solidarity trial results. *N Engl J Med* December 2, 2020; doi: 10.1056/NEJMoa2023184.
12. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of V. The species severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol* 2020;5:536–44.
13. Coutinho AE, Chapman KE. The anti-inflammatory and immunosuppressive effects of glucocorticoids, recent developments and mechanistic insights. *Mol Cell Endocrinol* 2011;335:2–13.
14. Creel-Bulos C, Hockstein M, Amin N, Melhem S, et al. Acute cor pulmonale in critically ill patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020;382:e70.
15. Czock D, Keller F, Rasche FM, Haussler U. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of systemically administered glucocorticoids. *Clin Pharmacokinet* 2005;44:61–98.
16. Del Valle DM, Kim-Schulze S, Huang HH, Beckmann ND, et al. An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival. *Nat Med* 2020;26:1636–43.
17. Dong E, Du H, Gardner L. An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. *Lancet Infect Dis* 2020;20:533–4.
18. Downie I, Liederman Z, Thiagarajah K, Selby R, et al. Pseudo heparin resistance caused by elevated factor VIII in a critically ill patient. *Can J Anaesth* 2019;66:995–6.
19. Europäische Arzneimittelagentur EMA. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Veklury 100 mg. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/veklury-epar-product-information_de.pdf (Zugriff am 01.01.2021).
20. Fachinformation Clexane®. <https://www.rote-liste.de/suche/clexane> (Zugriff am 01.01.2021).
21. Fachinformation Dexamethason acis® Injektionslösung. Stand Oktober 2020.
22. Fachinformation Heparin-Natrium-25000-ratiopharm. Stand Dezember 2020.
23. Fajgenbaum DC, June CH. Cytokine storm. *N Engl J Med* 2020;383:2255–73.
24. Feldt T, Karagiannidis C, Mager S, Mikolajewska A, et al. Erfahrungen im Umgang mit COVID-19-Erkrankten. www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/COVRIIN_Dok/Erfahrungen_Umgang_Erkrankten.pdf (Zugriff am 22.01.2021).

25. Gordon A. International trials of blood thinners pause enrollment of critically ill COVID-19 patients <http://www.imperial.ac.uk/news/211713/statement-from-remap-cap-trial-blood-thinners/> (Zugriff am 01.01.2021).
26. Goshua G, Pine AB, Meizlish ML, Chang CH, et al. Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: evidence from a single-centre, cross-sectional study. *Lancet Haematol* 2020;7:e575–82.
27. Gottlieb RL, Nirula A, Chen P, Boscia J, et al. Effect of bamlanivimab as monotherapy or in combination with etesevimab on viral load in patients with mild to moderate COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA* 2021 Jan 21;e210202. doi: 10.1001/jama.2021.0202. Online ahead of print.
28. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, et al. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA* 2020;323:1574–81.
29. Group A-TL-CS, Lundgren JD, Grund B, Barkaskas CE, et al. A neutralizing monoclonal antibody for hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med* December 22, 2020; doi: 10.1056/NEJMoa2033130.
30. Group RC, Horby P, Lim WS, Emberson JR, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19 – Preliminary report. *N Engl J Med* July 17, 2020; doi: 10.1056/NEJMoa2021436.
31. Group RC, Horby P, Mafham M, Linsell L, et al. Effect of hydroxychloroquine in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020;383:2030–40.
32. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020;382:1708–20.
33. Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, Nair N, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med* 2020;26:1017–32.
34. Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med* 2020;46:1089–98.
35. Hermine O, Mariette X, Tharaux PL, Resche-Rigon M, et al. Effect of tocilizumab vs usual care in adults hospitalized with COVID-19 and moderate or severe pneumonia: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2021;181:32–40.
36. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Kruger N, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* 2020;181:271–80.e8.
37. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Kruger N, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* 2020;181:271–80.e8.
38. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395:497–506.
39. Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, Tomashek KM, et al. Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Dec 11;NEJMoa2031994. doi: 10.1056/NEJMoa2031994. Online ahead of print.
40. Karagiannis C, Mostert C, Hentschker C, Voshaar T, et al. Case characteristics, resource use, and outcomes of 10021 patients with COVID-19 admitted to 920 German hospitals: an observational study. *Lancet Respir Med* 2020;8:853–62.
41. Kerr R, Stirling D, Ludlam CA. Interleukin 6 and haemostasis. *Br J Haematol* 2001;115:3–12.
42. Klok FA, Kruijff M, van der Meer NJM, Arbous MS, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res* 2020;191:145–7.
43. Kluge S, Janssens U, Welte T, Weber-Carstens S, et al. Empfehlungen zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/113-001.html> (Zugriff am AWMF-Register-Nr. 113/001).
44. Kral AH, Lambdin BH, Wenger LD, Davidson PJ. Evaluation of an unsanctioned safe consumption site in the United States. *N Engl J Med* 2020;383:589–90.
45. Letko M, Marzi A, Munster V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. *Nat Microbiol* 2020;5:562–9.
46. Li L, Zhang W, Hu Y, Tong X, et al. Effect of convalescent plasma therapy on time to clinical improvement in patients with severe and life-threatening COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA* 2020;324:460–70.
47. Libster R, Pérez Marc G, Wappner D, Coviello S, et al. Early high-titer plasma therapy to prevent severe Covid-19 in older adults. *N Engl J Med* January 6, 2021; doi: 10.1056/NEJMoa2033700.
48. Liu D, Ahmet A, Ward L, Krishnamoorthy P, et al. A practical guide to the monitoring and management of the complications of systemic corticosteroid therapy. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2013;9:30.
49. Masters PS. The molecular biology of coronaviruses. *Adv Virus Res* 2006;66:193–292.
50. Mismetti P, Laporte-Simitsidis S, Tardy B, Cucherat M, et al. Prevention of venous thromboembolism in internal medicine with unfractionated or low-molecular-weight heparins: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Thromb Haemost* 2000;83:14–9.
51. Mousavi S, Moradi M, Khorshidahmad T, Motamedi M. Anti-inflammatory effects of heparin and its derivatives: a systematic review. *Adv Pharmacol Sci* 2015;2015: 507151.
52. Musoke N, Lo KB, Albano J, Peterson E, et al. Anticoagulation and bleeding risk in patients with COVID-19. *Thromb Res* 2020;196:227–30.
53. Nadkarni GN, Lala A, Bagiella E, Chang HL, et al. Anticoagulation, bleeding, mortality, and pathology in hospitalized patients with COVID-19. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:1815–26.
54. Pober JS, Sessa WC. Evolving functions of endothelial cells in inflammation. *Nat Rev Immunol* 2007;7:803–15.
55. Ranucci M, Ballotta A, Di Dedda U, Bayshnikova E, et al. The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *J Thromb Haemost* 2020;18:1747–51.
56. Rote Liste. Dexamethason-ratiopharm® 4 mg/8 mg Tabletten. <https://www.rote-liste.de/suche/Dexamethason> (Zugriff am 01.01.2020).
57. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG). Coronavirus (COVID-19) infection in pregnancy. <https://www.rcog.org.uk/coronavirus-pregnancy> (Zugriff am 01.01.2021).
58. Saad AF, Chappell L, Saade GR, Pacheco LD. Corticosteroids in the management of pregnant patients with coronavirus disease (COVID-19). *Obstet Gynecol* 2020;136:823–6.
59. Salama C, Han J, Yau L, Reiss WG, et al. Tocilizumab in patients hospitalized with Covid-19 pneumonia. *N Engl J Med* 2021;384:20–30.
60. Salvarani C, Dolci G, Massari M, Merlo DF, et al. Effect of tocilizumab vs standard care on clinical worsening in patients hospitalized with COVID-19 pneumonia: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2021;181:24–31.
61. Shakoor H, Feehan J, Al Dhaheri AS, Ali HI, et al. Immune-boosting role of vitamins D, C, E, zinc, selenium and omega-3 fatty acids: Could they help against COVID-19? *Maturitas* 2021;143:1–9.
62. Sheahan TP, Sims AC, Graham RL, Menachery VD, et al. Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses. *Sci Transl Med* 2017;9:eaa13653; doi: 10.1126/scitranslmed.aal3653.
63. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: a clinical-therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant* 2020;39:405–7.
64. Siemieniuk R, Rochberg B, Agoritis T, Lamontagne F, et al. A living WHO guideline on drugs for covid-19. *BMJ* 2020;370:m3379.
65. Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, Fernandes AD, et al. Efficacy of tocilizumab in patients hospitalized with Covid-19. *N Engl J Med* 2020;383:2333–44.
66. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost* 2020;18:1094–9.
67. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020;18:844–7.
68. Teuwen LA, Geldhof V, Pasut A, Carmeliet P. COVID-19: the vasculature unleashed. *Nat Rev Immunol* 2020;20:389–91.
69. Thachil J. The versatile heparin in COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020;18:1020–2.
70. van Roessel S, Middeldorp S, Cheung YW, Zwinderman AH, et al. Accuracy of aPTT monitoring in critically ill patients treated with unfractionated heparin. *Neth J Med* 2014;72:305–10.
71. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet* 2020;395:1417–8.
72. V Kovski P, Kratzel A, Steiner S, Stalder H, et al. Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. *Nat Rev Microbiol* 2020; <https://doi.org/10.1038/s41579-020-00468-6>.
73. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res* 2020;30:269–71.
74. Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, Ali S, et al. REGN-COV2, a neutralizing antibody cocktail, in outpatients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021;384:238–51.
75. White D, MacDonald S, Bull T, Hayman M, et al. Heparin resistance in COVID-19 patients in the intensive care unit. *J Thromb Thrombolysis* 2020;50:287–91.
76. World Health Organization. Corticosteroids for COVID-19: living guidance, 2 September 2020. Geneva: World Health Organization, 2020. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/334125> (Zugriff am 22.01.21).
77. Zhu Z, Cai T, Fan L, Lou K, et al. Clinical value of immune-inflammatory parameters to assess the severity of coronavirus disease 2019. *Int J Infect Dis* 2020;95:332–9.
78. Zou X, Chen K, Zou J, Han P, et al. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med* 2020;14:185–92.