

Übersetzung des [Vademecum per la cura delle persone con malattia da COVI-19](#)

der Società Italiana de Malattie Infettive e Tropicali, Sezione Regione Lombardia. vom 13. März 2020

Für die Liste der Mitglieder der Arbeitsgruppe, Diagramme, Graphiken, und Quellenverweise verwenden Sie bitte das Originaldokument.

Einführung

Im Februar 2020 hat das Auftreten der COVID-19-Epidemie (Corona-Virus-Krankheit 2019) in Italien, und vor allem in der Lombardei, mit potenziell tödlichem Ausgang in einem erheblichen Teil der Fälle, die Notwendigkeit ergeben, Instrumente einzurichten, die Kliniker dabei unterstützen, therapeutische Entscheidungen auf der Grundlage der begrenzten in der Literatur verfügbaren Daten zu treffen.

Bisher existiert kein Molekül, welches für die Behandlung von COVI-19-Infektionen zugelassen ist. Es gibt jedoch einige laufende Studien über die Verwendung einiger antiviraler Mittel, die sowohl bei COVI-19 als auch in vitro Wirksamkeit gezeigt haben, sowohl an Tiermodellen als auch in Einzelversuchen. Vor allem kann man sich die Erfahrung zunutze machen aus der Anwendung von viralen Erregern auf Viren, die zur selben Familie wie das Betacoronavirus gehören, insbesondere die Viren, die für SARS und MERS verantwortlich sind.

Der Notfall, in dem sich die wissenschaftliche Gemeinschaft angesichts der COVID-19-Epidemie befindet, liefert die Begründung für den Einsatz antiviraler Mittel, obwohl die wissenschaftlichen Erkenntnisse noch vorläufig sind.

Letalität und Komorbidität aus COVID-19

Das China Center for Disease Control and Prevention (China CDC) hat vor kurzem die umfangreichste Fallstudie zu COVID-19 veröffentlicht, die auf den 11. Februar 2020 aktualisiert wurde (1) und andere, begrenztere Berichte aus der Stadt Wuhan in China ergänzt (2, 3). Nach dieser deskriptiven Analyse wurden 44672 Fälle gefunden, von denen die Mehrheit in der Altersgruppe der 30- bis 79-Jährigen (87%) liegt, während nur eine Minderheit in den extremen Altersgruppen zu finden ist (etwa 1% zwischen 1-9 Jahren und 3% ≥ 80 Jahre). Die Gesamtsterblichkeitsrate betrug 2,3% (1.023 Todesfälle von 44.672 bestätigten Fällen). Zu den Determinanten des Sterberisikos wird unter anderem angeführt:

- Alter: die Letalitätsrate steigt auf 8% bei Patienten im Alter von 70-79 Jahren und kann 14,8% bei denjenigen im Alter von ≥ 80 Jahren erreichen.
- - Das Vorhandensein von Komorbidität: Die Letalität steigt auf 10,5% bei Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen, 7,3% bei Diabetikern, 6,3% bei Personen mit chronischen Atemwegserkrankungen, 6% bei Hypertonikern und schließlich 5,6% bei Krebspatienten.
- - Der Schweregrad der klinischen Präsentation: 49% Mortalität bei Patienten, die als kritisch definiert sind.

Auch in einer Studie, die die klinisch-epidemiologischen Merkmale von 41 Patienten mit COVID-19 beschreibt, wird über die prognostische Bedeutung des Vorhandenseins assoziierter Komorbiditäten berichtet (3). Von den Patienten insgesamt (n=41) waren 8 (20%) Diabetiker, 6 (15%) waren Hypertoniker und 6 (15%) hatten eine Herz-Kreislauf-Erkrankung. Davon wurden 13 Patienten (32%) aufgrund der Notwendigkeit einer Beatmungsunterstützung bei Hypoxämie oder Atemstillstand auf die Intensivstation gebracht. Bis heute bestehen jedoch Unsicherheiten über die Sterblichkeitsrate der Infektion (4). Insgesamt haben sich die aus der SARS-Epidemie von 2003 gezogenen Lehren als sehr nützlich erwiesen, um die laufende COVID-19-Epidemie anzugehen (5).

Unterstützende Maßnahmen

Im Allgemeinen scheint die Steroidtherapie bei der Behandlung von COVID-19-Infektionen keinen zusätzlichen Nutzen für das klinische Ergebnis zu bringen. Im Gegenteil, eine Steroidtherapie kann die Clearance des Virus verlangsamen (6). Bei Patienten mit bestätigtem ARDS, jedoch NICHT mit COVID-19-Infektionen, wurde jedoch kürzlich ein Nutzen von Dexamethason in niedriger Dosierung und für einen begrenzten Zeitraum (10 Tage) in Form einer signifikanten Verringerung der Mortalität beschrieben (7). Obwohl es sich hierbei um eine indirekte Evidenz handelt, erscheint es vernünftig, den Einsatz von Dexamethason nur bei Patienten mit bestätigtem ARDS und bei einer intensiven Indikation in Betracht zu ziehen.

Es gibt starke Hinweise darauf, dass der Einsatz von NIV bei der Behandlung von COVID-19-Pneumonie mit einem schlechteren Ergebnis verbunden ist. Auf dieser Grundlage empfiehlt die WHO, nach Möglichkeit auf den Einsatz von NIV zu verzichten und stattdessen frühzeitig Intubationsstandards einzuführen. Wenn NIV notwendig ist, sollte sie auf einer Intensivstation eingesetzt werden (8).

Angesichts der Ausbreitung der Epidemie kam es in den letzten Jahren zu einem zunehmenden Bettenmangel auf den Intensivstationen, was dazu führte, dass bestimmte Behandlungsarten außerhalb dieser Stationen durchgeführt werden mussten. In diesem Zusammenhang spricht sich die Arbeitsgruppe für den Einsatz der nicht-invasiven Beatmung auch außerhalb der Intensivstationen aus. In Bezug auf die Anwendung des Steroids (Dexamethason) ist die Arbeitsgruppe vorsichtig, was die Möglichkeit der Anwendung von Dexamethason außerhalb der Intensivstationen, bei Patienten ohne ARDS, die sich einer Sauerstofftherapie mit klinischen Anzeichen einer ingravierenden Ateminsuffizienz unterziehen (Score 2) oder bei Patienten, die eine nicht-invasive Beatmung benötigen (Score 3), betrifft. Die Arbeitsgruppe empfiehlt äußerste Sorgfalt, um sicherzustellen, dass die Steroidbehandlung nur Patienten verschrieben wird:

- in der die Phase hoher Viruslast als beendet betrachtet werden kann (z.B. >72h fiebrig und/oder mindestens 7 Tage nach Auftreten der Symptome).
- Eine bakterielle Superinfektion klinisch ausgeschlossen werden kann.
- nur im Verlauf einer Verschlechterung des Atemwegsaustausches und/oder einer signifikanten Verschlechterung des Thoraxröntgens (Zunahme der Kompaktheit und des Ausmaßes der Infiltrate).
-

Daher schlägt die Arbeitsgruppe in Zusammenarbeit mit den Wiederbelebenden/Untersuchern die folgenden Kriterien vor:

Patientenstratifizierung. Brescia-COVID-Skala des Schweregrads der Atemwegserkrankungen (BCRSS)

Für das folgende Entscheidungsdiagramm verweise ich auf das Originaldokument.

Indikation zum Beginn der antiviralen Behandlung

Einige Studien haben gezeigt, dass der frühestmögliche Beginn einer antiviralen Therapie (sowohl mit LPV/r als auch mit Remdesivir) schwerwiegende Komplikationen der Erkrankung (insbesondere akutes respiratorisches Versagen) reduziert (6). Die Behandlung ist indiziert bei Patienten mit nachgewiesener virologischer Diagnose einer COVID-19-Infektion:

- mit leichten Symptomen, aber mit Vorhandensein einer Komorbidität oder eines erhöhten Mortalitätsrisikos (siehe oben);
- mit klinischen Manifestationen einer mittelschweren oder schweren Erkrankung.

Die Arbeitsgruppe spricht sich dafür aus, so früh wie möglich mit der antiviralen Therapie zu

beginnen. Im Falle eines verspäteten COVID-19-Abstrichberichts, aber mit einem suggestiven klinischen Bild (interstitielle Pneumonie) ist es sinnvoll, auch ohne den Abstrichbericht so früh wie möglich mit der antiviralen Behandlung zu beginnen (z.B. direkt während der Patient in der Notaufnahme wartet).

Medikamentöse Behandlung mit Chloroquin

Klinische Studien haben die In-vitro- und Tiermodell-Aktivität von Chloroquinphosphat als antivirales Mittel gegen das SARS-Virus (9, 10) und die Vogelgrippe (11) nachgewiesen. Es scheint, dass Chloroquin antiviral wirksam sein kann, indem es den endosomalen pH-Wert erhöht, der für die Fusion von Virus und Wirtszelle erforderlich ist; Chloroquin scheint auch die Glykosylierung der SARS-VOC-10-Zellrezeptoren zu stören. Chloroquin hat auch eine immunmodulierende Wirkung, die die antivirale Aktivität in vivo verstärken kann. Das Medikament hat auch nach oraler Verabreichung in einer Dosierung von 500 mg eine gute Gewebepenetration. Im Februar 2020 fasste ein Expertengremium in China die Ergebnisse des Einsatzes von Chloroquin bei der Behandlung der akuten COVID-19-Infektion zusammen und vermutete, dass der Einsatz des Medikaments mit einer verbesserten klinischen Erfolgsrate, weniger Krankenhausaufenthalten und besseren Patientenergebnissen verbunden ist. Das Gremium empfiehlt die Anwendung des Medikaments in einer Dosierung von 500 mg BID für 10 Tage (12). Alternativ kann Hydroxychloroquin 200 mg BID verwendet werden, wenn Chloroquin nicht verfügbar ist. Das Gremium spricht sich gegen die mögliche Verwendung von Chloroquin/Hydroxychloroquin zur Prophylaxe von COVID-19 aus. Derzeit gibt es keinen Beweis für die Wirksamkeit dieses Medikaments bei der Prophylaxe der COVID-19-Krankheit; daher wird diese Strategie nicht empfohlen.

Lopinavir/Retonavir (LPV/R).

Lopinavir ist ein bekanntes antiretrovirales Medikament der zweiten Generation, das die HIV-Virusprotease hemmt. In Kombination mit Ritonavir (ein Antivirenmittel, das wegen der potenzierenden Wirkung von Lopinavir allein in niedriger Dosierung verabreicht wird) hat es wichtige Ergebnisse bei der Senkung der Morbidität und Mortalität von Patienten mit HIV/AIDS erzielt. LPV/r gilt aufgrund seiner nachgewiesenen Wirksamkeit gegen SARS-CoV (in Kombination mit Ribavirin) als eine vielversprechende Behandlungsoption für COVID-19-Infektionen (13). Die klinische Evidenz nimmt zwar im letzten Monat zu, bleibt jedoch begrenzt. Die klinische Wirksamkeit von LPV/r wird durch Einzelfälle suggeriert (14). In ähnlicher Weise deuten Einzelfälle darauf hin, dass die Verabreichung von LPV/r in der Lage ist, die Viruslast von COVID-19 sehr schnell zu reduzieren (15). Derzeit läuft eine randomisierte kontrollierte klinische Studie (MIRACLE-Studie) zur Überprüfung der therapeutischen Wirksamkeit von LPV/RTV+IFN β bei Patienten mit MERS-CoV-Infektion (16).

Darunavir Ritonavir und Darunavir/Cobicistat

Mit Ritonavir oder Cobicistat potenziertes Darunavir ist ein antiretrovirales Medikament der dritten Generation, das die virale Protease, die von den italienischen und internationalen Richtlinien für die Behandlung von HIV/AIDS empfohlen wird.

Tatsächlich hat es bei der Behandlung dieser Infektion eine größere Wirksamkeit bei der virologischen Unterdrückung und Verträglichkeit als Lopinavir/Ritonavir gezeigt; es gibt jedoch nur sehr wenige Hinweise auf seine Anwendung bei COVID-19. Wenn man jedoch bedenkt, dass es sich um ein Medikament mit einem Wirkmechanismus handelt, der dem von Lopinavir/Retonavir sehr ähnlich ist, kann man davon ausgehen, dass es in gleicher Weise antiviral gegen nCoV-19 wirksam sein könnte. Ein wachsender Mangel an Lopinavir/Ritonavir wurde auch aufgrund der Zunahme der Verschreibungen beobachtet. Obwohl mit weniger wissenschaftlichen Beweisen als Lopinavir/Ritonavir, ist die Arbeitsgruppe positiv über die vernünftige Anwendung von Darunavir

800 mg 1 cp/Tag + Ritonavir 100 mg 1 cp/Tag oder Darunavir/Cobicistat 800/150 mg 1 cp/Tag als Alternative im Falle eines Lopinavir/Ritonavir-Mangels.

Remdesivir (GS-5734).

Remdesivir ist ein Nukleotidanalogen, das in die im Entstehen begriffene virale RNA-Kette eingebaut wird, was zu ihrer vorzeitigen Beendigung führt. Dieser Mechanismus ist die Grundlage für seine mögliche Wirksamkeit gegen respiratorische Koronaviren. Remdesivir ist in präklinischen Studien zu SARS-CoV- und MERS-CoV-Infektionen durch Einwirkung auf die virale Coronavirus-Polymerase aktiv (17). In Tiermodellen, die mit dem MERS-Coronavirus infiziert sind, scheinen Remdesivire wirksamer zu sein als die Behandlung mit Lopinavir/Ritonavir + Interferon beta 1/b. Kürzlich hat eine nordamerikanische Studiengruppe an einem experimentellen Modell einer MERS-Infektion bei Mäusen gezeigt, dass der prophylaktische Einsatz von LPV/RTV-IFN β die Viruslast senkt, aber wenig Einfluss auf die Krankheitsparameter hat; darüber hinaus hat der therapeutische Einsatz bei gleichzeitiger Verbesserung der Lungenfunktion weder die Virusvermehrung noch die Entwicklung einer schweren Lungenerkrankung reduziert (18). In derselben Studie zeigte sich, dass sowohl die prophylaktische als auch die therapeutische Anwendung der Remdesivir sowohl zur Senkung der Viruslast als auch zur Verbesserung der Lungenfunktionsparameter beiträgt (18). Eine weitere Studie mit einem Modell der MERS-Cov-Infektion bei Makaken bestätigte die prophylaktische und therapeutische Aktivität von RDV (19). In einem In-vitro-Modell von Vero-Zellen, die mit dem nCoV-2019BetaCoV/Wuhan/WIV/04/2019-Stamm infiziert waren, zeigte sich, dass sowohl RDV als auch Chloroquin in der Lage waren, die Infektion bei niedrigen Konzentrationen zu blockieren (20).

In China laufen derzeit zwei klinische Studien zur Wirksamkeit von Remdesivir bei COVID-19:

für moderate COVID19-Infektionen (NCT04252664 - Eine randomisierte, doppelblinde, plazebokontrollierte Multicenter-Studie der Phase 3 zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Remdesivir bei erwachsenen Patienten mit leichter und mittelschwerer Atemwegserkrankung 2019-nCoV im Krankenhaus).

Für schwere Infektionen (NCT04257656 - Eine randomisierte, doppelblinde, plazebokontrollierte, multizentrische Phase-3-Studie zur Evaluierung der Wirksamkeit und Sicherheit von Remdesivir bei erwachsenen Patienten mit schwerer 2019-nCoV-Respirationskrankheit im Krankenhaus).

THERAPIE-PROTOKOLL

Patient positiv für COVI-19 asymptomatisch oder mit leichten Symptomen: (Fieber ($>37,5^{\circ}\text{C}$), Husten, Abkühlungssymptome ohne Dyspnoe), Alter < 70 Jahre und ohne Risikofaktoren (COPD, Diabetes und Herzerkrankungen) und Thoraxröntgen negativ.

Klinische Beobachtung, unterstützende Therapie

Patient positiv für COVI-19 mit leichten respiratorischen Symptomen, aber > 70 Jahre alt und/oder Risikofaktoren (COPD, Diabetes und Herzerkrankungen) oder symptomatisch oder mit leichten Symptomen (Fieber ($>37,5^{\circ}\text{C}$), Husten, leichte bis mäßige Atemnot) und Thoraxröntgen mit dem Bild einer Lungenentzündung:

Lopinavir/Ritonavir cps 200/50 mg, 2 x 2/Tag (alternativ Darunavir 800 mg 1 cp/Tag + Ritonavir 100 mg 1 cp/Tag oder Darunavir/Cobicistat 800/150 mg 1 cp/Tag), + Chloroquin 500 mg, 1 x 2/Tag oder Hydroxychloroquin cp 200 mg, 1 x 2/Tag. Therapiedauer: 5 bis 20 Tage, wobei der Zeitpunkt entsprechend der klinischen Entwicklung festzulegen ist.

Im Falle der Notwendigkeit einer Sauerstofftherapie oder einer raschen klinischen Verschlechterung (siehe Abschnitt "unterstützende Maßnahmen" und COVID-Skala für den

Schweregrad der Atemwegserkrankungen) fordern Sie Remdesivir zur mitfühlenden Anwendung an. Nach Verfügbarkeit LPV/RTV (oder DRV/b) aussetzen und weitermachen: Remdesivir-Fläschchen 150 mg: 1 Tag 200 mg ev in 30 Minuten dann 100 mg ev/Tag für weitere 9 Tage in Kombination mit Chloroquin 500 mg, 1 x 2/Tag oder Hydroxychloroquin 200 mg, 1 x 2/Tag (Therapiedauer: 5 bis 20 Tage, wobei der Zeitpunkt entsprechend der klinischen Entwicklung festzulegen ist). Wenn der Patient BCRSS socre ³² hat, bewerten: Dexamethason 20 mg/Tag für 5 Tage, dann 10 mg/Tag für 5 Tage (bei intensiver Indikation) und/oder Tocilizumab (siehe spezieller Absatz Seite 11).

COVID-19-positiver Patient mit schwerer Lungenentzündung, ARDS oder globalem Lungenversagen, hämodynamischer Dekompensation, Notwendigkeit einer mechanischen (oder nicht-invasiven) Beatmung:

Remdesivir 1 Tag 200 mg ev als beladene Dosis, dann 100 mg/Tag ev (Tage 2-10) + Chloroquin 500 mg, 1 x 2/ die oder Hydroxychloroquin 200 mg x 2 über SNG (Therapiedauer: 5 bis 20 Tage, wobei der Zeitpunkt entsprechend der klinischen Entwicklung festzulegen ist).

Bis zur Verfügbarkeit einer Remdesivir-Therapie mit LPV/RTV 5 mL x 2/Tag (oder alternativ DRV/r orale Suspension oder zerkleinertes und dispergiertes DRV/c) über SNG + Hydroxychloroquin 200 mg x 2 über SNG durchführen. ARDS-Patienten: nach 24 Stunden nach der Diagnose von ARDS: Dexamethason 20 mg/Tag für 5 Tage, dann 10 mg/Tag für 5 Tage (bei intensiver Indikation) und/oder Tocilizumab (siehe spezieller Absatz Seite 11)

Arzneimittelinteraktionen und Arzneimittelangel

Die Arbeitsgruppe empfiehlt, den möglichen pharmakokinetischen Wechselwirkungen, insbesondere von Lopinavir/Ritonavir mit anderen Medikamentenklassen, höchste Aufmerksamkeit zu schenken. Im Falle der gleichzeitigen Einnahme anderer Medikamente empfiehlt die Arbeitsgruppe, die folgende Website zu konsultieren: <http://www.covid19-druginteractions.org/>

Im Falle des Vorhandenseins von kontraindizierten Drogen bei der Anwendung von Lopinavir/Ritonavir äußert sich die Arbeitsgruppe vernünftigerweise dafür, nur Chloroquin/Hydroxychloroquin zu verwenden.

Die Arbeitsgruppe empfiehlt die Verwendung von Lopinavir/Ritonavir-Tablettenformulierung und möglicherweise bei Patienten, die Schluckbeschwerden haben, auf eine orale Suspensionsformulierung umzustellen. Lopinavir/Ritonavir-Tabletten können nicht aufgeschlüsselt werden. Alternativ, wenn die orale Formulierung von Lopinavir/Ritonavir nicht verfügbar ist, ist eine im Handel erhältliche orale Suspensionsformulierung von Darunavir (200 ml) in Kombination mit Ritonavir 100 mg Beutel erhältlich. Im Falle eines Mangels auch an Darunavir in oraler Suspension erinnert die Arbeitsgruppe daran, dass Darunavir und Darunavir/Cobicistat-Tabletten zerkleinert, dispergiert und über eine nasogastrische Röhre verabreicht werden können (21).

Unterstützung der anti-infektiösen Therapie

Die Entscheidung für eine antibiotische (empirische oder gezielte) und/oder antivirale (Oseltamivir) Therapie sollte nur dann getroffen werden, wenn es begründete Hinweise auf eine bakterielle oder virale Überinfektion gibt.

Zugang zu Medikamenten

Die Off-Label-Verwendung von registrierten Arzneimitteln (Lopinavir/Ritonavir und Chloroquin oder Hydroxychloroquin) muss in Übereinstimmung mit den regulatorischen Anforderungen für die Off-Label-Verwendung von Arzneimitteln beantragt werden. Da das Medikament in Italien nicht registriert ist, ist es für die Anwendung von Remdesivir notwendig, den mitfühlenden Gebrauch des Medikaments durch Ausfüllen eines speziellen Formulars ad personam bei der Firma Gilead

Sciences inc. zu beantragen und die Genehmigung der Ethikkommission einzuholen.

| Typ des Patienten | Klinisches Erscheinungsbild | Unterstützende und immunmodulierende Behandlung | Antivirale Behandlung | Notizen |
|---|--|---|--|--|
| Asymptomatischer Patient | | Niemand - Überwachung | Keine | |
| Patient mit leichten Atemwegssymptomen | Fieber (>37,5°C), Husten, Abkühlungssymptome ohne Dyspnoe | Symptomatische Behandlung | Keine | |
| Patient mit leichten respiratorischen Symptomen, aber Alter >70 Jahre und/oder Vorliegen einer Komorbidität oder eines erhöhten Mortalitätsrisikos - Patient mit mäßigen respiratorischen Symptomen und/oder Thorax-Röntgenaufnahme mit Pneumoniebild | Fieber (>37,5°C), Husten, leichte bis mittlere Atemnot | Symptomatische Behandlung – O2-Therapie Wenn der BCRSS-Score des Patienten ≥ 2 beträgt, gilt: Dexamethason 20 mg/Tag für 5 Tage, dann 10 mg/Tag für 5 Tage (bei intensiver Indikation) und/oder Tocilizumab (siehe spezieller Absatz Seite 11). | Lopinavir/Ritonavir 200/50 mg 2 cp BID + Chloroquin 500 mg BID für 20 Tage O Hydroxychloroquin 200 mg BID Alternatives Regime zu Lopinavir/Ritonavir: Darunavir 800 mg 1 cp QD + Ritonavir 100 mg 1 cp QD oder Darunavir/Cobicistat 800/150 mg QD (Behandlungsdauer 5 bis 20 Tage, je nach klinischer Entwicklung festzulegen) | im Falle der Notwendigkeit einer Sauerstofftherapie kann es sinnvoll sein, Remdesivir anzufordern (siehe Patient mit schweren Symptomen) |
| Patient mit schweren Symptomen | ARDS oder globales Atemversagen, hämodynamische Dekompensation | Beurteilung der notwendigen Reanimation und Verlegung auf die Intensivstation. ARDS-Patienten: nach 24 Stunden nach der ARDS-Diagnose: Dexamethason 20 mg/Tag für 5 Tage, dann 10 mg/Tag für 5 Tage (bei intensiver Indikation) | Remdesivir (falls verfügbar) Belastungsdosis am Tag 1 von 200 mg/ev gefolgt von einer Erhaltungsdosis von 100 mg/ev/Tag von Tag 2 bis Tag 10 + Chloroquin oder Hydroxychloroquin (siehe oben) Oder | |

| | | | | |
|--|--|--|---|--|
| | | und/oder Tocilizumab (siehe spezieller Absatz Seite 11) --- <i>unten, W.K.</i> | Lopinavir/Ritonavir (siehe oben) + Chloroquin oder Hydroxychloroquin (siehe oben) Alternatives Regime zu Lopinavir/Ritonavir: Darunavir + ritonavir oder darunavir/cobicistat (siehe oben) | |
|--|--|--|---|--|

Anwendung von Tocilizumab bei Patienten mit schwerer COVID-19-Infektion

Rationale

Bei Patienten mit schwerer COVID-19-Infektion zeigt sich ein Muster einer Lungenentzündung, die rasch in ein Atemversagen ausarten kann. Ältere und immungeschwächte Personen haben ein erhöhtes Risiko, ein schweres ARDS-Muster zu entwickeln. Eine kürzlich durchgeführte Studie hat gezeigt, dass Patienten, die im Rahmen einer Reanimation ins Krankenhaus eingewiesen werden müssen, ein Bild der Zytokindisruption mit hohen Konzentrationen von IL-6, IL-2, IL-7, IL-10 und TNF- α zeigen. Ähnliche Veränderungen werden beim zytokinischen Freisetzungssyndrom (CRS) beobachtet, das mit CAR-T (chimärer Antigenrezeptor (CAR)-T-Zelltherapie) assoziiert und durch Fieber und Multiorganversagen gekennzeichnet ist. Die an der Pathogenese und den klinischen Manifestationen der SRK beteiligten Zytokine sind IL-6, Interferon gamma (IFN- γ), Tumornekrosefaktor alpha (TNF- α) und IL-10 (22). Insbesondere ist IL-6 der zentrale Mediator bei der SRK-Toxizität (23).

Obwohl eine immuninflammatorische Therapie bei der COVID-19-Pneumonie nicht routinemässig empfohlen wird, könnte angesichts des CRS-Bildes und der anatomopathologischen Befunde eines Lungenödems und der Bildung einer hyalinen Membran ein zeitlich gezielter therapeutischer Ansatz, begleitet von einer adäquaten Beatmungsunterstützung, bei Patienten mit schwerer Pneumonie, die ein ARDS entwickeln, von Vorteil sein. Tocilizumab ist ein Medikament, das den IL-6-Rezeptor blockiert. Angesichts des klinischen und zytokinischen Bildes bei Patienten mit schwerer COVID-19-Pneumonie könnte Tocilizumab angesichts des klinischen und zytokinischen Bildes bei Patienten mit schwerer COVID-19-Pneumonie eine Begründung für die Blockierung des virusinduzierten SIRS bei Patienten mit hohen IL-6-Spiegeln haben. In China läuft im Krankenhaus der Provinz Anhui eine Studie zur Anwendung von Tocilizumab bei der Behandlung von COVID-19 (ChiCTR 2000029765). Die erwartete Dosierung beträgt 8 mg/Kg und soll nach 12 Stunden wiederholt werden.

Die von Xiaoling Xu in einer chinesischen Pilotstudie (Effective Treatment of Severe COVID-19 Patients with Tocilizumab, in press) verwendete Dosierung betrug 400 mg ev in Einzeldosis mit einer möglichen zweiten Dosis, falls keine klinische Reaktion auftritt; die Arbeit zeigt vielversprechende Ergebnisse bei 21 Patienten, die mit signifikanter IL-6- und Fiebersenkung mit verbesserter Lungenfunktion behandelt wurden. Die empfohlene Dosierung für die Behandlung von SRK durch intravenöse Infusion über 60 Minuten beträgt 8 mg/kg bei Patienten mit einem Gewicht

von 30 kg oder mehr bzw. 12 mg/kg bei Patienten mit einem Gewicht von weniger als 30 kg. Wenn nach der ersten Dosis keine klinische Besserung der Anzeichen und Symptome der SRC eintritt, können bis zu 3 zusätzliche Dosen Tocilizumab verabreicht werden. Der Abstand zwischen aufeinander folgenden Dosen sollte mindestens 8 Stunden betragen.

Auswahl der Patienten

Die Arbeitsgruppe empfiehlt eine sorgfältige Auswahl des Patienten, der Zugang zu Tocilizumab erhalten kann. Deshalb schlägt die Arbeitsgruppe in Zusammenarbeit mit den Wiederbelebenden/Intensivisten die Brescia-COVID-Skala für den Schweregrad der Atemwegserkrankungen (BCRSS) als Kriterium für die Patientenstratifizierung vor (siehe auch "Unterstützungsmassnahmen" auf Seite 5).

Einschlusskriterien

- Ende der Anfangsphase der hohen Viruslast von COVID-19 (z.B. fiebrig ab >72h und/oder mindestens 7 Tage nach Auftreten der Symptome)
- Verschlechterung des Atmungs-austauschs, die eine nicht-invasive oder invasive Beatmungsunterstützung erfordert (BCRSS-Score ≥ 3)
- Hohe Konzentrationen von IL-6 (>40 pg/ml); alternativ hohe Konzentrationen von D-Dimer und/oder PCR und/oder Ferritin und/oder Fibrinogen, die progressiv ansteigen
- Alter <18 Jahre
- AST/ALT haben Werte über dem 5-fachen der normalen Werte.
- Neutrophiler Wert weniger als 500 Zellen/mmc.
- PLT-Wert weniger als 50.000 Zellen/mmc.
- Sepsis von anderen Pathogenen als COVID-19 ist dokumentiert.
- Vorhandensein von Komorbiditäten, die nach klinischer Beurteilung mit einem ungünstigen Ergebnis zusammenhängen
- Komplizierte Divertikulitis oder Darmperforation
- Hautinfektion im Gange (z.B. Dermohypodermis nicht durch Antibiotika-Therapie kontrolliert) - Immunsuppressive Anti-Abstoßungs-Therapie

Vorgeschlagenes therapeutisches Schema

A. Maximal 3 Infusionen bei einer Dosis von 8 mg/kg Körpergewicht (maximale Dosis pro Infusion 800 mg)

B. Zweite Infusion 8-12 Stunden nach der ersten

C. Bei teilweisem oder unvollständigem klinischem Ansprechen, EVENTUELLE dritte Infusion 16-24 Stunden nach der ersten Infusion

Nach 24 Stunden nach der letzten Verabreichung den Plasma-IL-6- und/oder D-Dimer-Test wiederholen.

Die Behandlung muss von einer antiviralen Behandlung (Lopinavir/Ritonavir oder Remdesivir + Chlorochin/Hydroxychloroquin) und/oder Steroid (Dexamethason) begleitet werden.

Tocilizumab-Dosierungen in COVID-19 pro Körpergewicht

| PATIENTENGEWICHT | DOSIS TOCILIZUMAB | Dosisbereich mg/Kg |
|------------------|--|--------------------|
| 35-45 kg | 320 mg (4 fl mal 80 mg) | 9,1-7,1 |
| 46-55 kg | 400 mg (1 fl da 400 mg) | 8,7- 7,3 |
| 56-65 kg | 480 mg (1 fl da 400 mg + 1 fl da 80 mg) | 8,6-7,4 |
| 66-75 kg | 560 mg (1 fl da 400 mg + 2 fl da 80 mg) | 8,5-7,5 |
| 76-85 kg | 600 mg (1 fl da 400 mg + 1 fl da 200 mg) | 7,9-7,0 |
| >86 kg | 800 mg (2 fl da 400 mg) | 9,3 |

Verfügbarkeit des Medikaments

Das Medikament Tocilizumab ist in Italien mit verschiedenen Indikationen zugelassen, daher muss das Firmenprotokoll für die nicht indizierte Anwendung von zugelassenen Medikamenten befolgt werden, und der Patient muss (außer im Bedarfsfall) die Einwilligung nach Aufklärung unterschreiben.

Unerwünschte Wirkungen

S beziehen sich für alles, was nicht in diesen Anwendungsempfehlungen enthalten ist, auf das Datenblatt des Medikaments.

Schwangerschaft

Da Tocilizumab ein monoklonaler Antikörper ist, handelt es sich nicht um ein teratogenes Medikament. Eine Plazentapassage kann wie bei allen IgG-Immunglobulinen nach 16 Schwangerschaftswochen beobachtet werden. Daher ist die Konzentration des Medikaments im fetalen Kreislauf gegen Ende der Schwangerschaft höher als im mütterlichen Kreislauf.

Die Arbeitsgruppe empfiehlt daher, Risiken und Nutzen der Behandlung in Betracht zu ziehen, in dem Bewusstsein, dass das Neugeborene, das im dritten Trimester der Schwangerschaft in utero exponiert wird, die Möglichkeit hat, vorübergehend immunsupprimiert zu werden, während es auf das Ende der mütterlichen Medikamenten-Clearance wartet.

Unterstützung von anti-infektiösen Therapien und Reaktivierung latenter Infektionen

Die Arbeitsgruppe empfiehlt, die Abwesenheit begleitender systemischer Infektionen gut zu beurteilen und möglicherweise ein präventives Breitband-Antibiotika-Therapieschema entsprechend den klinischen Indikationen, der Gesundheitspolitik oder den verwendeten Protokollen aufzustellen. Obwohl die Arbeitsgruppe kein erhöhtes Risiko einer Tuberkuloseaktivierung bei Menschen mit latenter Tuberkuloseinfektion sieht und die Notwendigkeit eines baldigen Behandlungsbeginns in Betracht zieht, empfiehlt sie die Durchführung von IGRA-Tests auf Tuberkulose und virale Marker für die Diagnose der okkulten HBV-Hepatitis; es wird jedoch nicht für notwendig erachtet, die Ergebnisse dieser Tests vor Beginn der Behandlung zu erhalten.