

Konsensus-Empfehlungen zur COVID-19 Pharmakotherapie der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie (DGI)

Malin J., Spinner C. für die DGI; Stand: 16. September 2020; Ablaufdatum 31.12.2020

<p>Mild-moderat</p> <p>Symptome einer tiefen Atemwegsinfektion; <u>Nicht hospitalisiert</u></p>	Keine spezifische Therapie ^a	
<p>Moderat</p> <p>Hospitalisiert; Pneumonische Infiltrate</p>	Bei Hospitalisierung: Medikamentöse Antikoagulation prüfen ^b	
	<p>Remdesivir erwägen^{c,d} (keine Zulassung <u>ohne</u> O₂-Bedarf)</p>	<p>200 mg i.v. an Tag 1, 100 mg i.v. / Tag Erhaltungsdosis Dauer: 5 Tage^d</p>
<p>Schwer</p> <p>Sauerstoffbedarf (sO₂ ≤ 94% bei Raumluft)</p>	<p>Dexamethason^{e,f,g} / Glukokortikoid</p>	<p>6 mg p.o./i.v. am Tag für bis zu 10 Tage Anderes Glukokortikoid in entsprechender Dosisanpassung^h</p>
	<p>plus Remdesivir^{i,j,k}</p>	<p>200 mg i.v. an Tag 1, 100 mg i.v. / Tag Erhaltungsdosis Dauer: 5 Tage, ggf. Verlängern auf bis zu 10 Tage bei unzureichendem Effekt^l</p>
	Zum klinischen Nutzen einer kombinierten Therapie mit Remdesivir und Glukokortikoiden liegen aktuell keine Studiendaten vor	
<p>Kritisch</p> <p>Hypoxämisches Lungenversagen Invasive / non-invasive Beatmung High-Flow-Sauerstofftherapie</p>	<p>Dexamethason^{e,m} / Glukokortikoid</p>	<p>6 mg i.v. am Tag für bis zu 10 Tage Anderes Glukokortikoid in entsprechender Dosisanpassung^h</p>
	<p>plus: Remdesivir^{i,n}</p>	<p>200 mg i.v. an Tag 1, 100 mg i.v. / Tag Erhaltungsdosis Dauer: 5-10 Tage^l</p>
	Zum klinischen Nutzen einer kombinierten Therapie mit Remdesivir und Glukokortikoiden liegen aktuell keine Studiendaten vor	
<p>a. Für Remdesivir wurde bislang kein Nutzen bei Patienten mit mildem Verlauf gezeigt. Der Einsatz von Glukokortikoiden bei diesen Patienten könnte das Mortalitätsrisiko erhöhen [1].</p> <p>b. Medikamentöse Prophylaxe von thrombo-embolischen Ereignissen konform aktueller Leitlinien anderer Fachgesellschaften z.B. AWMF S1-Leitlinie ‚Empfehlungen zur intensivmedizinischen Therapie von Patienten mit COVID-19‘ (Register-Nr. 113/001).</p> <p>c. In Deutschland aktuell nicht zugelassen für COVID-19 Pneumonien <u>ohne</u> Sauerstoffbedarf. Off-Label-Einsatz kann erwogen werden insbesondere bei Risikofaktoren für einen schweren Verlauf.</p> <p>d. Patienten mit einer 5-tägigen Therapie mit Remdesivir hatten zu Ende der Studie (Tag 10) einen signifikant besseren klinischen Status als die unbehandelte Vergleichsgruppe, gemessen auf einer Ordinalskala zwischen 1 (Tod) und 7 (Entlassung). Die Gruppe mit einer 10-tägigen Behandlung zeigte keinen signifikanten Unterschied zur Kontrollgruppe. Komplikationen in allen drei Gruppen waren selten, die klinische Bedeutung dieses Effekts ist deshalb unklar [2].</p> <p>e. Off-Label-Einsatz auf Grundlage präliminärer Studienergebnisse der RECOVERY Studie [3] und mehrerer Meta-Analysen, die den Einsatz von Glukokortikoiden bei schwerem und kritischem Verlauf von COVID-19 stützen [1, 4].</p> <p>f. Reduzierte 28-Tage-Sterblichkeit um ein Fünftel bei Patienten mit Sauerstoffbedarf (in der Studie sO₂ 92-94% bei Raumluft) ohne invasive Beatmung (23.3% vs. 26.2%, rate ratio 0.82 [95% CI 0.72 – 0.94])[3].</p> <p>g. Der klinische Nutzen von Dexamethason war in der RECOVERY Studie am deutlichsten bei Patienten, die ab 7 Tage nach Symptombeginn behandelt wurden [3].</p> <p>h. Dreimal täglich 50 mg Hydrocortison i.v. entsprechen dem Äquivalent von 6 mg Dexamethason am Tag (oder 40 mg Prednisolon). Vergleichbare Dosen wurden in Studien angewendet, deren Ergebnisse in Meta-Analysen einbezogen werden [1, 4].</p> <p>i. Bedingte europäische Zulassung für Patienten mit COVID-19 Pneumonie und Sauerstoffbedarf ≥ 12 Jahre (≥ 40 kg) und glomerulärer Filtrationsrate (GFR) > 30 ml/min [5]; Bei der Anwendung sind engmaschige laborchemische Kontrolle auf Organtoxizitäten (insb. Hepatotoxizität) vorgeschrieben. Bei unerwünschten Arzneimittelwirkungen unverzügliche Meldung an das Bundesamt für Arzneimittel und Medizinprodukte (humanweb.pei.de) und den Hersteller Gilead Sciences. Die Verabreichung erfolgt als Kurzinfusion über 30-60 min [6].</p> <p>j. Der klinische Nutzen von Remdesivir wurde in der ACTT-1 Studie (Adaptive COVID-19 Treatment Trial) ungeachtet der vorherigen Symptombdauer nachgewiesen. Die mediane Dauer von Symptombeginn bis zum Studieneinschluss waren 6-12 Tage (median 9) [7]. In einer weiteren Studie zeigte sich in der Subgruppenanalyse eine numerische Reduktion der Zeit zur Genesung von median 5 Tagen ausschließlich bei Patienten, die innerhalb der ersten 10 Tage nach Symptombeginn behandelt wurden (HR 1.52 [95% CI 0.95 – 2.43]) [8]. Untersuchungen im Tiermodell unterstützen ebenfalls den Einsatz in der Frühphase der Erkrankung [9].</p>		

- k. Eine 10-tägige Therapie verkürzte die Zeit bis zur Genesung von COVID-19 in der ACTT-1 Studie um 31%. Bei sauerstoffpflichtigen Patienten war dieser Effekt am größten (RRR 1.47 [95% CI 1.17-1.84]). Die 14-Tage-Gesamtsterblichkeit war mit Remdesivir ebenfalls reduziert (7.1% vs. 11.9%; hazard ratio 0.7 [95% CI 0.47-1.03, p=0.06]) [7]. In einer Zusammenfassenden Auswertung der SIMPLE Studie mit retrospektiven Kohortendaten war Remdesivir bei Patienten mit schwerem Verlauf mit einer 62% Reduktion der Sterbewahrscheinlichkeit (odds ratio) assoziiert [10].
- l. Im Vergleich der Wirksamkeit einer 5 vs. 10 tägigen Therapie mit Remdesivir (SIMPLE SEVERE Studie) konnten bei Patienten mit schwerem Verlauf kein Vorteil einer 10-tägigen Behandlung festgestellt werden [11].
- m. Reduzierte 28-Tage-Sterblichkeit um ein Drittel bei Patienten mit mechanischer Beatmung (29.3% vs 41.4%, RR 0,64 [95% CI 0.51 – 0.81])[3].
- n. Die Wirksamkeit bei Patienten mit kritischem Verlauf ist weniger gut belegt. In der ACTT-1 Studie konnte bei beatmeten Patienten kein Effekt auf die Zeit zur Genesung nachgewiesen werden [7]. Die aktuelle Empfehlung orientiert sich an Patienten mit schwerem Verlauf.

Referenzen:

1. Siemieniuk, R.A., et al., *Drug treatments for covid-19: living systematic review and network meta-analysis*. BMJ, 2020. 370: p. m2980.
2. Spinner, C.D., et al., *Effect of Remdesivir vs Standard Care on Clinical Status at 11 Days in Patients With Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial*. Jama, 2020. 324(11):1048-1057
3. Horby, P., et al., *Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 - Preliminary Report*. N Engl J Med, 2020. NEJMoa2021436. doi: 10.1056/NEJMoa2021436.
4. Sterne, J.A.C., et al., *Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis*. Jama, 2020. doi: 10.1001/jama.2020.17023.
5. EMA. *Veklury (remdesivir). An overview of Veklury and why it is authorised in the EU*. Available from: www.ema.europa.eu/documents/overview/veklury-epar-medicine-overview_en.pdf.
6. Food and Drug Administration (FDA). *FDA emergency use authorization*. Available from: www.fda.gov/media/137564/download.
7. Beigel, J.H., et al., *Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Preliminary Report*. N Engl J Med, 2020. NEJMoa2007764. doi: 10.1056/NEJMoa2007764.
8. Wang, Y., et al., *Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial*. Lancet, 2020. 395(10236): p. 1569-1578.
9. Williamson, B.N., et al., *Clinical benefit of remdesivir in rhesus macaques infected with SARS-CoV-2*. Nature, 2020. 585(7824):273-276.
10. Olender, S.A., et al., *Remdesivir for Severe COVID-19 versus a Cohort Receiving Standard of Care*. Clin Infect Dis, 2020. ciaa1041. doi: 10.1093/cid/ciaa1041
11. Goldman, J.D., et al., *Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19*. N Engl J Med, 2020. NEJMoa2015301. doi: 10.1056/NEJMoa2015301.