

Informationen für Oberärzte zur Anwendung von Immunmodulatoren bei COVID-19

Ziel unserer therapeutischen Bemühungen ist die Reduktion der Mortalität und von Organdefunktionsstörungen der Erkrankungen im Verlauf auf ein Minimum. Eine differenzierte Betrachtung der Patienten und ein frühzeitiger Einsatz gezielter Krankheits-Modulatoren ist dabei entscheidend, um die Letalität um weitere 5-15% zu senken. Dazu gehört das System der Red-Flags, welche auf einfache Weise den Weg zu einer Spezial-Therapie weist.

1. Dexamethason.

- Bei der Anwendung ist insbesondere zu beachten:
 - Nutzung im „richtigen“ Zeitfenster: nicht zu früh, bei starker Progredienz und signifikantem Lungenbefund kann es aber auch etwas früher als in den Leitlinien sein.
 - Nicht, wenn kein O₂-Bedarf, also keinesfalls „prophylaktisch“. Grenzwertig bei „geringem O₂-Bedarf“ (Schwelle für low und high Oxygen liegt bei ca. bis 4 L/min „low“, 4-8 l/min mittelgradig, über 8l/min definitiv hochgradig, ebenso NIV und Highflow).
 - Grenze nach 10 Tagen, nur in Ausnahmefällen länger oder „erneut“.
 - **Red-Flag ist also das Zeitfenster und der O₂-Bedarf**

2. Stadiengerechte Antikoagulation

Gilt für alle Patienten. Vorgehen entsprechend der Leitlinie. Es wird eine Virus-Last-reduzierende Wirkungen von Heparinen bei COVID-19 gesprochen, welche neben der rein antikoagulativen Effekte einen Einfluss auf die Erkrankung haben könnte.

3. Tocilizumab

- Bei der Anwendung (einmalige Dosis) ist zu beachten
 - „on Top“ bei Dexamethason
 - „frühzeitig“ aber nicht zu früh (nicht vor Dexamethason)
 - Also wenn „hoher“ O₂ Bedarf in Richtung auf NIV/Highflow besteht, spätestens bis (letztens) bis höchstens 24h nach Intubation
 - CT-Thorax gewünscht, um Ausmass der Lungenbeteiligung zu erkennen (nicht bei sehr geringer Beteiligung, fraglicher Nutzen bei extrem starker Beteiligung; Stadium der Progression).
 - Dazu rasche Progression
 - Dazu starke entzündliche Reaktion, möglichst mit Anzeichen einer Multiorgan-Beteiligung (geringe Anzeichen sind ausreichend):
 - CRP Minimum 75mg/dl, besser erst ab 150mg/dl. Erst-Wert entscheidend, da Rückgang nach Beginn von Dexamethason
 - **Red-Flag ist also CRP über 75 (oder 150mg/dl) und starker O₂-Bedarf (> 6-8l/min).**
 - Hinweise auf schweren Verlauf z.B. durch ASAT/ALAT, Urin/Nierenfunktion, Na-Dysequilibrium, LDH erhöht.
 - IL-6 Messung ist NICHT erforderlich, eher kontraproduktiv (a) hohe Werte können Inflammation anzeigen, b) Niedrige Werte sind kein Grund dagegen.
 - Dazu keine infauste Situation
 - Keine Kontraindikationen: Sepsis, Infektion, Hepatitis, HBV/HCV
 -

4. Baricitinib

- Bei der Indikation (alle 24h 4mg p.o.) ist zu beachten

- Nicht nach oder on top bei Tocilizumab, auch nicht wenn andere Immunsuppressiva (außer Dexa) vorher genommen wurden.
 - Frühzeitig, wenn oder bevor intubiert beginnen, sonst ist es eventuell zu spät (Studien laufen aber dazu noch, welche auch hier einen Effekt sehen!)
 - Für Fälle, die eben KEINE hohe inflammatorische Aktivität haben (also für Tocilizumab nicht in Frage kommen), welche aber eine definitive Multiorganbeteiligung haben (geringe Anzeichen sind ausreichend! Z.B. mind. 3 aus: Leber/Niere/Gerinnung/Atmung: z.B. Leber: ASAT/ALAT/gGT/Albumin, LDH erhöht als Zeichen einer starken zellulären Beteiligung/Dysfunktion, Niere: Urinausscheidung, Proteinurie, Na-Dysequilibrium, Krea (kommt meist zu spät hoch), Gerinnung: D-Dimere erhöht oder andere Gerinnungsstörung (Quick, apTT)
 - Sauerstoffbedarf ist vorhanden (er reicht hier eine geringere Grenze als bei Tocilizumab, also bereits ab etwa 4-6 Litern daran denken).
 - Auch hier nicht zu frühzeitig, aber rascher als bei Tocilizumab und bei geringerem Schweregrad.
 - **Red-Flag sind also: Mittelgradiger O2-Bedarf (> 4l/min) plus geringste Anzeichen einer Organdysfunktion (2 oder 3 von 5) sowie das Zeitfenster (noch VOR NIV, aber wenn an Dexa gedacht wird)**
 - Die Verfügbarkeit und die Kosten des Medikaments sind auch deutlich besser als bei Tocilizumab, daher erst und frühzeitig und bei geringerem Schweregrad die Indikation von JAK-Inhibitoren prüfen!
 - Nicht bei Infektion, Sepsis oder Anzeichen dafür z.B. radiologisch.
 - Ist noch nicht zugelassen, Off-Label Use: Strenge Indikation, Aufklärung und Einverständnis von Patient (einfaches Verfahren, Dokumentation in der Akte mit Zeugen, wenn möglich aber schriftlich oder über Betreuer).
 - Täglich Kontrolle von Infektion/Sepsis; Organschäden (Leber, Niere) und Leukozytenzahlen (= Diff-BB mit Absolutwerten von Neutrophilen (> 5) und Lymphozyten (> 0.5). Kenntnis möglicher Risiken, z.B. FDA-Warnung thrombembolischer und kardialer Ereignisse (Gruppeneffekt?)
5. **Synthetische Antikörper:** Bei allen (hospitalisierten) Patienten mit Diagnose < 7 Tagen: An Möglichkeit der Antikörper-Gabe (synthetische Antikörper) denken, nach RS und Präparat auf Infektiologie. Vorher Antikörper-Reaktivität (falls Ergebnis = „negativ“ ist) bestimmen, Titer nicht erforderlich. Der Effekt ist hier ebenfalls früh am besten (bis 48h sehr gut, bis 7 Tag gut, dann nur mehr 4% falls AK negativ sind).
- Red-Flag sind also alle hospitalisierten Patienten, mit einem Symptombeginn/Diagnose < 7 Tagen und Hospitalisierung (auch Normalstation).**
6. **Remdesivir:**
- Die Leitlinie sagt nichts mehr über: ja oder nein.
 - Es gibt aber zahlreiche Fallbeschreibungen, welche in der ersten Phase (bis 10 Tag) durch Remdesivir bei starkem Krankheitsverlauf (wie Indikation JAK-Inhibitor) oder bei Immunsuppression (vorbestehender) und auch in Kombination mit JAK-Inhibitor tatsächlich modulatorische Verläufe der Organdysfunktion, Reduktion der Viruslast etc. aufzeigen, dies reversibel, d.h. bei Absetzen Rebound, bei Neuanfang wieder Effekt sichtbar.

- Daher nur nach RS mit OA und entsprechender Indikation in Anlehnung an Tocilizumab und JAK-Inhibitoren bei erkennbarer Organdysfunktion mit vitaler Bedrohung (also drohender Organschädigung).
- 7. Red-Flag sind also früher Verläufe (bis Tag 7 bis 10) bei Anzeichen vor signifikanter Organschädigung (Niere, Leber, Atmung, Gerinnung, Neurologie nach Ausschluss thromembolischer oder Blutungsursachen; mind. 2 von 5)**
- 8. Einsatz alternativer Medikamente auf Wunsch des Patienten (nicht auf Kosten des Hauses)**
- Fast alle „alternativen“ Medikamente sind vom Tisch.
- Allenfalls bleiben folgende Optionen auf Wunsch des Patienten
- Für Fluvaxamin und Fluoxetin/Fluctin gibt es Studien, welche antivirale Wirkungen und einen geringen, aber möglicherweise messbaren Einfluss auf den Verlauf und Schweregrad der Erkrankung nicht widerlegen konnten. Dosis 100mg, ggf. 2x100mg Fluvoaxamin am ersten Tag, wenn vertragen täglich weiter mit 100mg (ab 400m Fluvoxamin ist eine Aufsättigung erreicht) oder 20 bis 40mg Fluctin /Tag – nach Verträglichkeit ! Risiko von unerwünschten Wirkungen/Nebenwirkung wie bei Anwendung hochdosierter Antidepressiva.
 - Neue antivirale Hemmstoffe, in der Zulassung sind verschiedene Medikamente: Sobald diese zur Verfügung stehen, kann über eine Nutzung gesprochen werden. In der Regel ist die Wirkung jedoch auf die sofortige Anwendung nach Symptombeginn, Infektion oder Diagnose begrenzt oder dort am wirksamsten.
 - Alle andere Mittel sind entweder toxisch oder unwirksam (Ivermectin, Allenfalls lokale Wirkung von Bromhexin jedoch bei Warnhinweis für schwere Hautreaktionen!)