

Pharmakotherapie bei COVID-19*

Einleitung

Die Infektionskrankheit COVID-19 wird durch das SARS-CoV-2-Virus hervorgerufen und ist wegen sehr variabler Verlaufsformen sowie verschiedener Virusvarianten nach wie vor (Stand: Februar 2022) sehr schwer zu behandeln. Denn grundsätzlich entscheidet der Krankheitsverlauf darüber, welche Behandlungsoptionen zu welchem Zeitpunkt notwendig sind, während die ursächlich beteiligte Virusvariante festlegt, welche Therapiemöglichkeiten wirksam sind. Es werden daher zunächst die unterschiedlichen Krankheitsphasen betrachtet, bevor die Wirkstoffe vorgestellt werden, die zur Behandlung von COVID-19 verwendet werden oder die sich als vielversprechende Optionen in der klinischen Prüfung befinden. Da die Medikamentenentwicklung in diesem Bereich sehr dynamisch ist, bildet die Zusammenstellung der Substanzen und ihrer Wirkmechanismen in diesem Kapitel lediglich ab, was bis zum Februar 2022 erreicht werden konnte.

Krankheitsphasen und Pharmakotherapie

Die Menschen infizieren sich mit SARS-CoV-2 meistens durch die Aufnahme von Aerosolen über die Atemwege, und zwar von Virus-Trägern, die asymptomatisch, präsymptomatisch oder symptomatisch sind. Die mittlere Inkubationszeit (von der Infektion bis Ausbruch der Symptome) variiert in Abhängigkeit von der Virusvariante und liegt bei drei bis sechs Tagen. In der folgenden ersten Phase einer COVID-19-Erkrankung findet die Virusvermehrung hauptsächlich in der Schleimhaut und im lymphatischen Gewebe des Nasen-Rachen-Raums statt. Die häufigsten Symptome ähneln denen einer schweren Erkältung bzw. einer Grippe. Außerdem können Störungen des Geruchs- oder Geschmackssinns

* Das Video zum Vortrag, der am 17. 12. 2020 im Rahmen der digitalen Ringvorlesung *Die Coronavirus-Pandemie und ihre Folgen* der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel gehalten wurde, ist einsehbar unter: <https://doi.org/10.5446/57171>.

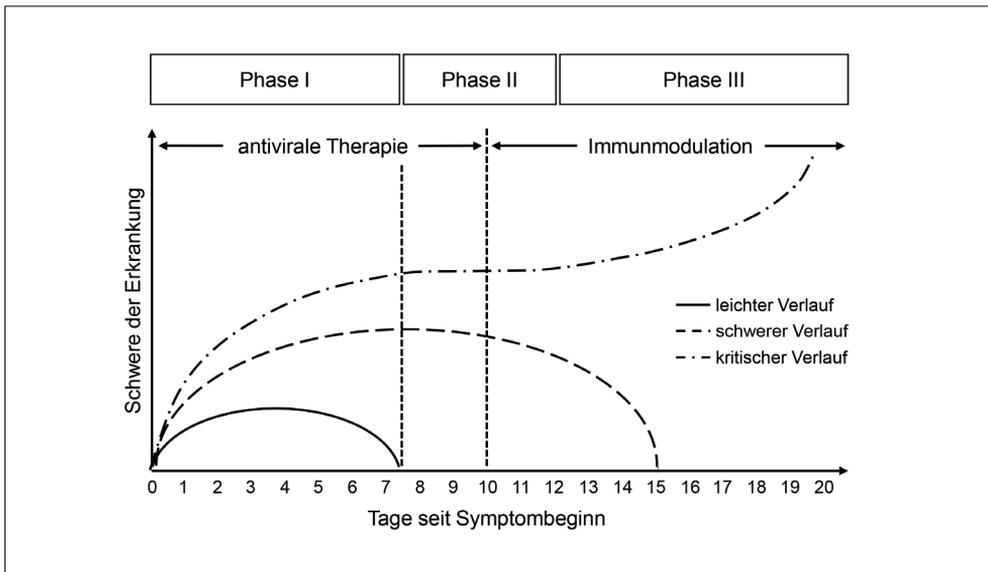


Abb. 1: Klinische Verläufe einer COVID-19-Erkrankung. Die unterschiedlichen Krankheitsverläufe können bestimmten Phasen mit charakteristischen Symptomen zugeordnet werden. So endet eine leichte Erkrankung nach der ersten Phase. Kann die Virusvermehrung jedoch nur ungenügend reduziert werden, werden schwere bzw. kritische Krankheitsverläufe mit einer möglichen Hyperinflammation wahrscheinlicher. Grafik modifiziert nach Siddiqi, Mehra, COVID-19 illness (wie Anm. 1).

auftreten. Endet die Infektion in dieser Phase, spricht man von einem leichten Verlauf (Abb. 1).

Bei einer schweren oder kritischen Erkrankung unterscheidet man drei Krankheitsphasen.¹ In der zweiten Phase werden Lungenmanifestationen unterschiedlicher Schweregrade beobachtet. Es handelt sich dabei um Lungenentzündungen mit zum Teil hohem Fieber, bei zunehmender Schwere mit Sauerstoffunterversorgung und einem Lungenversagen. In der dritten Phase tritt eine hyperinflammatorische Immunreaktion auf, also eine schwere entzündliche Antwort des Körpers auf die Erkrankung, die entweder selbstlimitierend oder chronifiziert und progredient ist, letzteres beim kritischen Verlauf. Häufig bietet sich das Bild einer Sepsis oder eines septischen Schocks mit Multiorganversagen.

Verläuft eine COVID-19-Erkrankung bei Immunisierten weitgehend symptom- und problemlos, wird nach wie vor keine Behandlung empfohlen.² Haben Patienten jedoch ein hohes Risiko, einen schweren oder kritischen Krankheitsverlauf zu entwickeln, wie z.B. ein Alter über 60 Jahre, Übergewicht, Diabetes mellitus, Erkrankungen, die das Immunsystem

1 Hasan K. Siddiqi, Mandeep R. Mehra: COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal, in: J Heart Lung Transplant 39,5 (2020), S. 405-407. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2020.03.012>.

2 AWMF: S2e-Leitlinie SARS-CoV-2/Covid-19 Informationen und Praxishilfen für niedergelassene Hausärztinnen und Hausärzte (Stand: 24.2.2022). <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/053-054.html> (letzter Zugriff: 30.3.2022).

beeinträchtigen, Rauchen sowie chronische Lungen-, Nieren- oder Herzerkrankungen, oder besteht von Anfang an eine schwere Symptomatik, sollte bei ungeimpften Patienten möglichst schnell eine Behandlung begonnen werden. Ziel einer wirksamen Therapie in der frühen Phase ist es, die Entstehung einer überschießenden und damit schwer kontrollierbaren Immunreaktion zu verhindern.³ Dazu braucht man effektive antivirale Wirkstoffe, um das Virus zu eliminieren oder die Virusvermehrung stark zu reduzieren und die Infektion möglichst schnell zu beenden. Spätestens in der dritten und damit hyperinflammatorischen Phase muss eine Therapie erfolgen, welche die Immunreaktion dämpft.⁴ Zur Behandlung von COVID-19 sind demnach zunächst antivirale und danach immunmodulatorische Wirkstoffe notwendig, um die Erkrankung kontrollieren zu können (Abb. 1).

Antivirale Angriffspunkte bei SARS-CoV-2

Um einschätzen zu können, welche molekularen Angriffspunkte bei SARS-CoV-2 genutzt werden können, ist es sinnvoll, zuerst die Viruseigenschaften und den Vermehrungszyklus zu betrachten. SARS-CoV-2 ist ein Beta-Corona-Virus. Als Erbmaterial benutzt es eine einzelsträngige RNA (im Unterschied zum humanen Erbmaterial, das aus einer doppelsträngigen DNA besteht) mit einer Positiv-Strangorientierung. Das bedeutet, dass die RNA in einer bestimmten Art und Weise für ihre Vermehrung abgelesen wird. Das Virus ist von einer Hülle umgeben, in der sich unterschiedliche Proteine befinden, u.a. das Spike-Protein (S-Protein), das aus dieser Hülle hervorragt und dem Coronavirus sein charakteristisches Aussehen verleiht.

Um eine Wirtszelle zu infizieren, heftet sich das Virus mit einer Untereinheit seines S-Proteins an das Protein ACE2 auf der Außenseite der Membran der Wirtszelle an (Abb. 2). ACE2 ist ein Enzym und hat wichtige Funktionen in der Blutdruckregulation, daher ist es auf vielen verschiedenen Zelltypen im Körper zu finden. Nach einer Spaltung des S-Proteins durch proteinspaltende Enzyme der Wirtszelle kann SARS-CoV-2 in die Zelle aufgenommen werden. Eine dieser Proteasen ist TMPRSS2. Die Aufnahme der Viren in die Zelle findet entweder zusammen mit ACE2 über Endozytose oder über eine direkte Verschmelzung mit der Wirtszellmembran statt. Danach gelangt die virale RNA im Zytoplasma der Wirtszelle an die Ribosomen, wo generell nach RNA-Vorlage Proteine gebildet werden. Dieser Prozess wird Translation genannt. Welche Proteine entstehen, ist durch die Reihenfolge der RNA-Bausteine festgelegt. Im Fall von SARS-CoV-2 werden zunächst zwei lange Vorläuferproteine (PP1A, PP1AB) gebildet. Eine virale Protease spaltet diese

3 Siehe hierzu auch den Beitrag *Die Immunantwort bei SARS-CoV-2 und ihre Folgen* von Reinhold E. Schmidt im vorliegenden Band: <http://dx.doi.org/10.38072/978-3-928794-82-4/p4>.

4 AWMF: S3-Leitlinie Empfehlungen zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19 – Living Guideline (Stand: 28.2.2022). <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/113-001LG.html> (letzter Zugriff: 30.3.2022).

Tab. 1: Therapeutische Antikörper gegen SARS-CoV-2 mit Zulassungsstatus in Europa

Antikörper	in Europa zugelassen
Regdanvimab	ja
Sotrovimab	ja
Bamlanivimab	nein (gestoppt)
Antikörperkombination	
Casirivimab/Imdevimab	ja
Bamlanivimab/Etesevimab	nein (gestoppt)
Cilgavimab/Tixagevimab	nein (in Prüfung)

körper entwickelt, die gegen einen bestimmten Bereich des Spike-Proteins gerichtet sind und entweder allein oder als Cocktail eingesetzt werden (Tab. 1).

Alle bislang zugelassenen Antikörper können zur Behandlung von COVID-19-Patienten verwendet werden, deren Antikörperspiegel zu niedrig sind, um SARS-CoV-2 neutralisieren zu können, und die ein hohes Risiko haben, eine schwere Erkrankung zu entwickeln. Das betrifft Personen, die nicht oder unvollständig geimpft sind oder deren Antikörperspiegel auch nach einer Impfung ungenügend hoch sind. Um die Virusvermehrung in der Frühphase der Erkrankung wirksam verhindern zu können, müssen die Antikörper je nach Wirkstoff spätestens fünf bis sieben Tage nach Symptombeginn verabreicht werden. Die Gabe findet entweder als Infusion oder subkutan statt. Die Kombination aus Casirivimab und Imdevimab kann auch zur Prophylaxe eingesetzt werden, und zwar nach Kontakt mit einer infizierten Person (Postexpositionsprophylaxe) oder zur Vermeidung einer Infektion (Präexpositionsprophylaxe). Der Antikörpercocktail Cilgavimab/Tixagevimab hat eine sehr lange Wirkdauer und eignet sich deshalb auch für eine Präexpositionsprophylaxe. Dazu wird er intramuskulär verabreicht.

Insgesamt ist die Wirksamkeit der Antikörper hoch, wenn sie in der Frühphase der Erkrankung eingesetzt werden, d.h. bei Risikopatienten mit wenigen oder ganz ohne neutralisierende Antikörper kann so ein schwerer Krankheitsverlauf in vielen Fällen vermieden werden.⁵ Der Schutz durch die Antikörper kann allerdings eingeschränkt sein, wenn bei neu auftretenden Virusvarianten das Spike-Protein so stark verändert ist, dass die Bindungswahrscheinlichkeit herabgesetzt ist. Gegen die Omikron-Variante beispielsweise sind die bislang zugelassenen Antikörper weniger effektiv als gegen die anderen Varianten. Diese Lücke könnte durch Bebtelovimab geschlossen werden, der sich allerdings noch in der klinischen Prüfung befindet. Die Verträglichkeit der Antikörper wird

5 Nina Kreuzberger et al.: SARS-CoV-2-neutralising monoclonal antibodies for treatment of COVID-19, in: Cochrane Database Syst Rev 9,9 (2021), CD013825. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd013825.pub2>.

generell als gut eingeschätzt. Um infusionsbedingte oder anaphylaktische Reaktionen behandeln zu können, sollten die Patienten jeweils 30 bis 60 Minuten nach Gabe beobachtet werden.

Auch die Verwendung von Rekonvaleszentenplasma wurde zur Behandlung von COVID-19 getestet: Dieses Plasma stammt von Menschen, die an COVID-19 erkrankt waren und genesen sind. Es enthält neutralisierende Antikörper, die man zur Therapie anderer Patienten nutzen kann. Dabei gibt es allerdings Schwierigkeiten, da sichergestellt sein muss, dass die Antikörperkonzentration im Rekonvaleszentenplasma hoch genug ist. Die Studienlage zum Heilungserfolg ist uneinheitlich, weshalb eine Verwendung nicht empfohlen wird.⁶

Einen ähnlichen Effekt erhoffte man sich durch den Einsatz von sogenanntem rekombinanten ACE2: Dieses Enzym, das normalerweise außen auf den Zellen sitzt, kann man künstlich herstellen und Patienten verabreichen. Bindet SARS-CoV-2 über das Spike-Protein das rekombinante, lösliche ACE2 in ausreichenden Mengen, ist das Anheften an die Wirtszelle nicht mehr möglich und damit der Eintritt blockiert.⁷ Intravenös und inhalativ verabreichte Wirkstoffkandidaten befinden sich derzeit in klinischer Prüfung.

Eine weitere theoretische Möglichkeit, den Viruseintritt in die Wirtszelle zu verhindern, ist die Hemmung der proteolytischen Spaltung des Spike-Proteins. Nach Bindung von SARS-CoV-2 an ACE2 muss das Spike-Protein weiter prozessiert werden, damit es in die Zelle gelangen kann. Dieser Schritt wird von einer körpereigenen Protease wie z.B. TMPRSS2 katalysiert. Gehemmt werden kann dieses Protein durch Substanzen wie Camostat oder Nafamostat, die beide bereits als Medikamente zugelassen sind, jedoch für die Behandlung anderer Erkrankungen als COVID-19. In Zellkulturexperimenten konnte das Eindringen von SARS-CoV-2 durch beide Wirkstoffe in die Wirtszellen verhindert werden.⁸ Klinische Studien konnten bislang jedoch keine oder nur moderate Verbesserungen durch Camostat oder Nafamostat zeigen, was einen therapeutischen Einsatz dieser Substanzen gegen COVID-19 im Augenblick eher unwahrscheinlich macht.

Inhibition der Virusvermehrung

Ist SARS-CoV-2 in die Wirtszelle gelangt, wird das Erbmateriale in Form der viralen RNA im Zytoplasma freigesetzt und an die Ribosomen transportiert, wo sie als Vorlage zur Produktion von Proteinen dient. Die neu gebildeten Proteine werden sowohl für die Virusvermehrung als auch als strukturelle Bausteine für neue Viruspartikel benötigt. Die an den Ribosomen gebildeten Proteine sind allerdings Vorläuferproteine, die zunächst von

6 Vanessa Piechotta et al.: Convalescent plasma or hyperimmune immunoglobulin for people with COVID-19: a living systematic review, in: Cochrane Database Syst Rev 5,5 (2021), CD013600. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd013600.pub4>.

7 MathieuFerrari et al.: Characterization of a Novel ACE2-Based Therapeutic with Enhanced Rather than Reduced Activity against SARS-CoV-2 Variants, in: J Virol 95,19 (2021), e0068521. <https://doi.org/10.1128/JVI.00685-21>.

8 Markus Hoffmann et al.: SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor, in: Cell 181,2 (2020), S. 271 – 280, e8. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>.

einem viruseigenen Enzym gespalten werden müssen, damit sie funktionsfähig werden können. Wird diese virale Protease gehemmt, stoppt die Virusvermehrung. Ein effizienter Inhibitor der viruseigenen Protease ist Nirmatrelvir, das eine gute Wirksamkeit gegen alle bislang bekannten Virusvarianten zeigt, wenn es in der Frühphase der Erkrankung verabreicht wird.⁹ Die Einnahme erfolgt ab spätestens fünf Tage nach Symptombeginn als Tablette für fünf Tage. Zugelassen ist die Substanz für Erwachsene, die ein hohes Risiko haben, schwer an COVID-19 zu erkranken, aber keinen ausreichenden Immunschutz besitzen. Um antiviral wirksame Substanzspiegel zu erreichen und die Wirkdauer zu verlängern, muss Nirmatrelvir gleichzeitig mit Ritonavir gegeben werden, das den Abbau von Nirmatrelvir im Körper verzögert. Die Kombination aus beiden Substanzen hat den Handelsnamen Paxlovid® erhalten. Als unerwünschte Wirkungen sind am häufigsten Geschmacksstörungen, Kopfschmerzen und Störungen des Gastrointestinaltrakts dokumentiert. Die zusätzliche Gabe von Ritonavir verschlechtert allerdings die Verträglichkeit, da viele Medikamente über dasselbe Enzym abgebaut werden wie Nirmatrelvir. Deshalb kann Paxlovid® problematische Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten verursachen, die vor Beginn der Einnahme unbedingt individuell abgeschätzt werden müssen.

Ein weiteres wichtiges Protein für die Vermehrung von SARS-CoV-2 ist die RNA-abhängige RNA-Polymerase (Replikase), also das Enzym, das neue Virus-RNA herstellt. Eine Hemmung sorgt wie bei der Protease-Inhibition für einen Stopp der Virusproduktion, wobei die vielversprechendsten Substanzen nicht direkt die enzymatische Aktivität der Replikase blockieren, sondern als falsche Bausteine in den neu gebildeten RNA-Strang eingebaut werden. Dadurch kann es zu einem vorzeitigen Abbruch der RNA-Synthese kommen wie bei Remdesivir oder zu einer Ansammlung von Fehlern im neugebildeten Erbmaterial wie bei Molnupiravir. Beides führt dazu, dass weniger infektiöse Viren entstehen.

Remdesivir ist ursprünglich für die Ebola-Therapie entdeckt, synthetisiert und hergestellt worden. Ebola ist ein Virus, das auch RNA als Erbmaterial benutzt, allerdings in einer anderen Orientierung, sodass der Vermehrungszyklus sich von dem der Coronaviren unterscheidet. Trotzdem kann Remdesivir auch von der RNA-Polymerase von SARS-CoV-2 erkannt und in die wachsende RNA-Kette eingebaut werden. In der sogenannten ACTT-1-Studie zeigte sich eine schnellere Symptomverbesserung derjenigen Patienten mit Niedrigflusssauerstofftherapie, die Remdesivir bekamen, im Vergleich zu Placebo-Behandelten.¹⁰ Das führte zu einer bedingten Zulassung in der EU durch die European Medicines Agency (EMA) im Juli 2020. Weitere Studien konnten diese positiven Ergebnisse jedoch nicht bestätigen, beispielsweise die sogenannte SOLIDARITY-Studie.¹¹ Aufgrund

9 John Hammond et al.: Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19, in: *N Engl J Med* 386,15 (2022), S. 1397-1408. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2118542>.

10 John H. Beigel et al.: Remdesivir for the Treatment of Covid-19 – Final Report, in: *N Engl J Med* 383,19 (2020), S. 1813-1826. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2007764>.

11 Hongchao Pan et al.: Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 – Interim WHO Solidarity Trial Results, in: *N Engl J Med* 384,6 (2021), S. 497-511. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2023184>.

der insgesamt widersprüchlichen Datenlage wird Remdesivir nur für bestimmte Patientengruppen empfohlen bzw. es wird nicht explizit von der Verwendung abgeraten. Zugelassen ist es ab einem Alter von 12 Jahren und eingesetzt werden kann Remdesivir in der Frühphase bei Patienten, die nicht immunisiert sind und mindestens einen Risikofaktor für eine schwere COVID-19-Erkrankung haben. Bei einem unzureichenden Immunschutz und dem Fehlen einer Antikörpertherapie kann Remdesivir ebenfalls nützlich sein. Werden Patienten schon wegen einer COVID-19-Erkrankung in der Klinik behandelt, ist es möglich, Remdesivir zu verwenden, wenn eine Lungenentzündung besteht und eine Sauerstofftherapie notwendig ist. Die Gabe erfolgt intravenös für fünf Tage. Es wird empfohlen, während der Therapie täglich Leber- und Nierenfunktionsparameter zu kontrollieren.

Molnupiravir ist noch nicht in der EU zugelassen, der Antrag dazu ist jedoch gestellt. Ähnlich wie bei Remdesivir wird es von der RNA-abhängigen Polymerase in den wachsenden RNA-Strang eingebaut, wo es allerdings keinen vorzeitigen Abbruch der Synthese verursacht, sondern die Entstehung fehlerhafter viraler RNA-Ketten, die weder in Proteine übersetzt werden können noch als Erbmaterial für vermehrungsfähige Viren taugen. Deshalb kann durch Molnupiravir die Bildung von infektiösen Viren reduziert werden.¹² Wie alle antiviralen Wirkstoffe muss Molnupiravir in der Frühphase einer COVID-19-Erkrankung verwendet werden. Geplant ist die Einnahme für erwachsene Patienten, die ein besonderes Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf aufweisen. Gegeben werden soll Molnupiravir als Kapsel ab spätestens fünf Tagen nach Symptombeginn zweimal täglich für fünf Tage. In Studien konnte der Wirkstoff die Rate der Krankenhauseinweisungen durch COVID-19 um ein Drittel reduzieren im Vergleich zu Patienten, die ein Placebo-Medikament erhalten hatten. Häufig traten bei Einnahme Kopfschmerzen, Schwindel, Übelkeit und Durchfall auf. Unklar ist bislang, ob Molnupiravir Veränderungen in der menschlichen DNA hervorrufen kann, weshalb es weder von Schwangeren noch von Personen unter 18 Jahren verwendet werden soll.

Enttäuschend verliefen bislang die Studien zur Wirkung von Interferonen.¹³ Das sind wichtige Botenstoffe des Immunsystems, die zelluläre Abwehrmechanismen gegen Krankheitserreger wie Viren stimulieren. Es gibt unterschiedliche Interferon-Familien mit jeweils verschiedenen Subtypen. Insgesamt konnte eine beeinträchtigte Interferonantwort mit einem schweren Krankheitsverlauf bei COVID-19 in Zusammenhang gebracht werden, weshalb getestet wurde, ob eine zusätzliche Gabe von Interferonen eine positive Wirkung haben könnte. Doch während die In-vitro-Wirksamkeit nachgewiesen ist, hat sich in Studien nur ein sehr geringer Effekt gezeigt, und zwar unabhängig davon, ob Interferone in Monotherapie oder in Kombination mit anderen Substanzen eingesetzt wurden. Auch unterschiedliche Applikationsmöglichkeiten – vom Nasenspray bis zur intravenösen Gabe

12 Angélica Jayk Bernal et al.: Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients, in: *N Engl J Med* 386,6 (2022), S. 509–520. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2116044>.

13 Andre C. Kalil et al.: Efficacy of interferon beta-1a plus remdesivir compared with remdesivir alone in hospitalised adults with COVID-19: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial, in: *Lancet Respir Med* 9,12 (2021), S. 1365–1376. [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(21\)00384-2](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(21)00384-2).

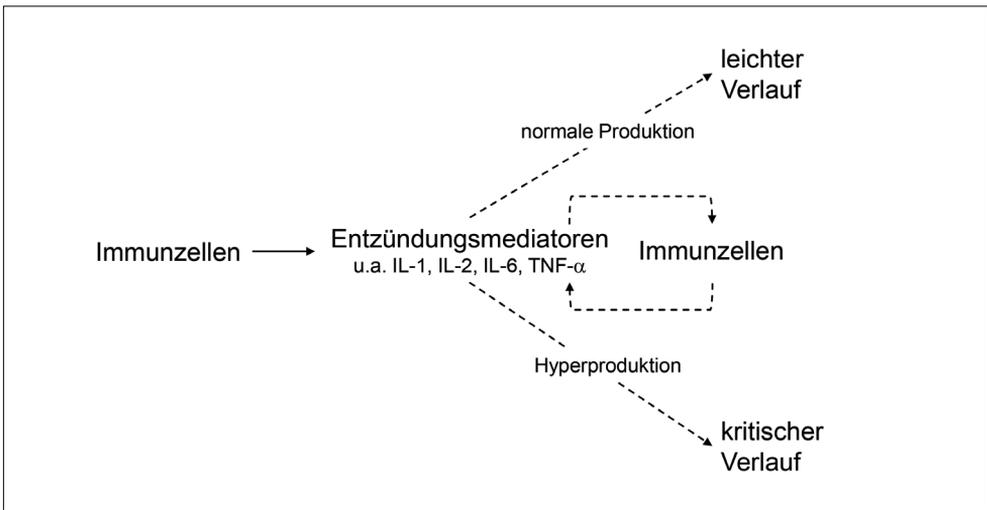


Abb. 3: Inflammatorische Reaktion nach Infektion mit SARS-CoV-2. Immunzellen erkennen eine virale Infektion und rekrutieren über die Produktion von Entzündungsmediatoren, wie z.B. Interleukin 1 (IL-1), Interleukin 2 (IL-2), Interleukin 6 (IL-6) oder tumor necrosis factor alpha (TNF-α) weitere Immunzellen, die ebenfalls Zytokine oder Chemokine freisetzen. Kann die Infektion bekämpft werden, ist die Aktivität der Immunzellen beendet. Kann die Vermehrung von SARS-CoV-2 jedoch nicht kontrolliert werden, wird die Immunantwort weiter verstärkt und kann in eine schädliche hyperinflammatorische Reaktion übergehen.

– hatten keinen Einfluss. Möglicherweise kann die gezielte Gabe bestimmter Interferon-Subtypen allein oder in Kombination mit anderen antiviralen Substanzen hilfreich sein, was allerdings in weiteren klinischen Untersuchungen evaluiert werden muss.

Zu Beginn der Pandemie wurde eine Reihe von Substanzen, die bereits für bestimmte Erkrankungen zugelassen waren, auf eine Wirksamkeit gegen SARS-CoV-2 getestet. Nach erfolgreichen Tests in Zellkulturen wurden z.T. Studien initiiert, um das Virus möglichst schnell pharmakotherapeutisch bekämpfen zu können. Für die meisten Substanzen mit erhoffter antiviraler Wirkung konnte im klinischen Kontext jedoch kein Effekt gezeigt werden. Zu den gescheiterten Therapieansätzen gehören Hydroxychloroquin, Chloroquin, Lopinavir, Favipiravir, Colchicin, Azithromycin und Ivermectin.

Antiinflammatorische Substanzen

Einen hohen Stellenwert bei der Therapie von COVID-19 hat die pharmakotherapeutische Kontrolle einer möglicherweise hyperinflammatorischen Reaktion, also einer überschießenden Immunantwort. Einer solchen Reaktion gehen adäquate immunologische Prozesse voraus, bei denen infizierte Zellen von Immunzellen erkannt werden, die über die Bildung und Freisetzung von Entzündungsmediatoren wie Zytokinen weitere Immunzellen rekrutieren (Abb. 3).

Dadurch wird die Infektion meist begrenzt und schnell beendet. Auch das Komplement-System ist wichtig zur Viruserkennung, zur Aktivierung des Immunsystems und zur Infektionsabwehr. Nach Beseitigung des Erregers ist auch die Immunantwort beendet. Eine schnelle und effiziente Eliminierung von SARS-CoV-2 kann deshalb dafür sorgen, dass es nicht zu einer Überreaktion des Immunsystems kommt. Tritt im Rahmen eines schweren oder kritischen Verlaufs trotzdem eine Hyperinflammation auf, bleiben die Folgen nicht auf das Immunsystem beschränkt. Es werden auch pathologische Reaktionen der Gefäße und des Blutgerinnungssystems beobachtet sowie massive Schädigungen des Lungengewebes bis hin zu einem Multiorganversagen. Es müssen deshalb in dieser Krankheitsphase Wirkstoffe verabreicht werden, die die fehlregulierte Immunantwort dämpfen bzw. weitere Komplikationen kontrollieren können. Dazu soll insbesondere die Produktion oder die Wirkung der Entzündungsmediatoren eingeschränkt werden. Dafür können Substanzen verwendet werden, die relativ unspezifisch die hyperinflammatorischen Effekte reduzieren oder die möglichst selektiv die Signale bestimmter Proteine blockieren.

Kortikosteroide sind wichtige antientzündliche Substanzen, die zur Behandlung unterschiedlicher Erkrankungen verwendet werden und in einer Vielzahl von Applikationsmöglichkeiten zur Verfügung stehen. Nach Bindung ihres intrazellulären Rezeptors reduzieren sie generell die Produktion von proinflammatorischen Proteinen und dämpfen dadurch entzündliche Prozesse. Der Einsatz von Kortikosteroiden in der Therapie von COVID-19 wird bei Patienten empfohlen, die bereits stationär aufgenommen sind und eine Sauerstofftherapie erhalten.¹⁴ Am stärksten ist der Effekt bei invasiver Beatmung und einer Krankheitsdauer von mehr als sieben Tagen. Die wichtigste Substanz aus der Gruppe der Kortikosteroide ist Dexamethason, das entweder oral oder intravenös mit 6 mg täglich für 10 Tage gegeben werden kann. Alternativ können auch Hydrocortison, Methylprednisolon oder Prednisolon verwendet werden. Kortikosteroide können auch gleichzeitig mit Remdesivir oder anderen antientzündlichen Substanzen wie Baricitinib oder Tocilizumab (s.u.) eingesetzt werden. Neben ihrem immunsuppressiven Effekt haben Kortikosteroide einen Einfluss auf eine Reihe von Organfunktionen, sodass trotz der kurzen Therapiedauer auch die unerwünschten Arzneimittelwirkungen berücksichtigt werden müssen. Insbesondere ein Anstieg von Blutzucker und Blutdruck, Blutungen im Gastrointestinaltrakt sowie psychiatrische Reaktionen können während oder nach der Behandlung auftreten.

Auch die Inhibition sogenannter Januskinasen reduziert inflammatorische Prozesse, da diese Enzyme Signale unterschiedlicher Entzündungsmediatoren von der Zelloberfläche weiterleiten. Für Baricitinib, das normalerweise zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis und atopischen Dermatitis verwendet wird, ist eine Zulassung zur Behandlung von COVID-19 in Europa beantragt. Empfohlen wird der Einsatz von Baricitinib zusätzlich zu Kortikosteroiden bei Patienten, die bereits stationär behandelt werden und eine Sauerstofftherapie bekom-

14 Peter Horby et al.: Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19, in: N Engl J Med 384,8 (2021), S. 693-704. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2021436>.

men.¹⁵ Die Gabe erfolgt in Form einer Tablette über einen Zeitraum von höchstens 14 Tagen. Auch wenn bislang im Vergleich zur Placebobehandlung keine Häufung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen aufgetreten sind, sollten Patienten mit Baricitinib hinsichtlich einer erhöhten Infektneigung, Thromboembolien, Leberenzym erhöhungen, Hyperlipidämien sowie einer Reaktivierung von Tuberkulose, Hepatitis und Herpes überwacht werden.

Bei schweren und kritischen Krankheitsverläufen können die Spiegel von Interleukin 6 (IL-6) erhöht sein. Wird die Bindung von IL-6 an seinen Rezeptor blockiert, ist die proinflammatorische Signalkaskade dieses Botenstoffs unterbrochen. Dazu kann der Antikörper Tocilizumab eingesetzt werden, der an den IL-6-Rezeptor bindet und dadurch die Bindung von IL-6 verhindert. Insbesondere bei Patienten mit starker entzündlicher Erkrankung, die bereits eine Sauerstofftherapie benötigen, hat die Gabe von Tocilizumab zusätzlich zu Kortikosteroiden einen positiven Effekt gezeigt.¹⁶ Appliziert wird der Antikörper einmalig und intravenös, wobei die Menge vom Körpergewicht des Patienten abhängt. Es gab bis jetzt keine Hinweise auf mehr unerwünschte Wirkungen durch Tocilizumab als bei einer Placebobehandlung. Trotzdem sollte berücksichtigt werden, dass das Risiko einer erhöhten Infektneigung, einer Blutbildveränderung, von gastrointestinalen Störungen, Kopfschmerzen, Schwindel, Leberfunktionsstörungen und eines erhöhten Blutdrucks besteht.

Auch das Zytokin Interleukin 1 (IL-1) kann zu einem kritischen Verlauf beitragen, weshalb eine Blockade der assoziierten Signaltransduktion sinnvoll erschien. Das Protein Anakinra bindet an den IL-1-Rezeptor und verhindert dadurch die Anlagerung von IL-1. Die Ergebnisse der bislang veröffentlichten Studien zur Wirkung von Anakinra sind jedoch sehr uneinheitlich, sodass im Moment keine Empfehlung für oder gegen den Einsatz des Wirkstoffs gegeben werden kann.

Schwere Komplikationen der durch COVID-19 verursachten Entzündung sind thromboembolische Ereignisse. Die von SARS-CoV-2 hervorgerufenen Schädigungen und Entzündungsprozesse in Gefäßen und die von Immunzellen freigesetzten Zytokine können die Blutgerinnungskaskade aktivieren. Dadurch wird einerseits die Thrombenbildung in der Lunge gefördert, andererseits werden generell venöse und arterielle Thromboembolien begünstigt. Um Gerinnungsfaktoren direkt oder indirekt zu blockieren, werden Antikoagulantien eingesetzt. Wichtige Wirkstoffe sind hier die Heparine. Es handelt sich jeweils um ein Gemisch von unverzweigten Polysaccharidketten, die beim unfraktionierten Heparin (UFH) lang sind und beim niedermolekularen Heparin (NMH) kürzer. Die Applikation erfolgt entweder subkutan oder intravenös. Bevorzugt verwendet werden Wirkstoffe der NMH (z.B. Enoxaparin, Dalteparin, Certoparin). Erst bei stark verminderter Nierenfunktion wird UFH eingesetzt. Bestehen Unverträglichkeiten oder Kontraindikationen gegenüber

15 Vincent C. Marconi et al.: Efficacy and safety of baricitinib for the treatment of hospitalised adults with COVID-19 (COV-BARRIER): a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled phase 3 trial, in: *Lancet Respir Med* 9,12 (2021), S. 1407-1418. [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(21\)00331-3](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(21)00331-3).

16 Recovery Collaborative Group: Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial, in: *The Lancet* 397,10285 (2021), S.1637-1645. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)00676-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)00676-0).

Heparinen, wird der Wirkstoff Fondaparinux empfohlen, der auch die Gerinnungskaskade hemmt und subkutan appliziert wird. Die Dosierung der einzelnen Substanzen ist abhängig von unterschiedlichen Faktoren, wie z.B. Körpergewicht, Risiken für einen schweren oder kritischen Krankheitsverlauf, der Schwere der COVID-19-Infektion sowie der Art der begleitenden Behandlung. Damit soll erreicht werden, dass die Thrombenbildung möglichst verhindert wird, ohne jedoch Blutungskomplikationen hervorzurufen.

Fazit

Zur Behandlung von COVID-19 gibt es demnach eine klare Trennung zwischen einer frühen Phase, in der die Vermehrung von SARS-CoV-2 im Vordergrund steht und ausschließlich antivirale Wirkstoffe verwendet werden sollten. Kann die Infektion nicht gestoppt oder nur ungenügend kontrolliert werden, kann sich ein schwerer bzw. kritischer Krankheitsverlauf entwickeln, sodass die späten Phasen einer COVID-19-Erkrankung von starken entzündlichen Reaktionen geprägt sind. Entsprechend wichtig ist dann die Therapie mit immunmodulierenden und entzündungshemmenden Substanzen. Eine Sonderrolle spielt hier im Moment Remdesivir, das am ehesten bei Patienten verwendet wird, die bereits stationär behandelt werden, eine Sauerstofftherapie bekommen, aber noch nicht invasiv beatmet werden müssen (Tab. 2).

Tab. 2: Wirkstoffe gegen SARS-CoV-2 und COVID-19 in Abhängigkeit vom Krankheitsstadium

Wirkstoffgruppe	COVID-19-Erkrankung	
	Frühe Phase	Späte Phase
Monoklonale Antikörper (z.B. Sotrovimab)	+	
Nirmatrelvir/Ritonavir	+	
Molnupiravir	+	
Remdesivir		(+)
Kortikosteroide		+
JAK-Inhibitoren (z.B. Baricitinib)		+
IL-6-Inhibitoren (z.B. Tocilizumab)		+
IL-1-Inhibitoren (z.B. Anakinra)		+

Diskussion**

Therapie-Studien sind eine komplexe Materie, allgemein gilt das für Forschung überhaupt. Am Anfang gibt es eine Hypothese – z.B. auf der Basis bekannter Wirkmechanismen – und im Verlauf klinischer Studien merkt man doch, dass eine Substanz die Erwartungen nicht erfüllt. Klinische Studien stellen eine sehr mühsame Arbeit dar. Und die ›COVID-Zeit‹ ist im Verhältnis zu anderen Indikationen unter Forschungsgesichtspunkten doch kurz. Viel Zeit ist nicht vergangen, obwohl alle sehnsüchtig auf medikamentöse Innovationen warten.

Frage: Wann sollte man bei mittlerer Symptomatik, wenn man eben mittelschwere Symptome hat, überhaupt ins Krankenhaus gehen?

Antwort: Das ist erst mal eine sehr klinische Frage. Derzeit haben wir überarbeitete Gesundheitsämter, die sich nicht melden. Viele sind zu Hause, sind verunsichert. Wann macht es tatsächlich Sinn, in ein Krankenhaus zu gehen und wann bleibe ich lieber zu Hause und hoffe darauf, dass meine Symptome doch nichts mit COVID zu tun haben, oder, nach einem positiven Test, dass es ein nur milder Verlauf wird? Medizinische Hilfe bedeutet nicht immer Krankenhaus, sondern kann auch bei einem medizinischen Hausbesuch gegeben werden! Es kommt definitiv auf die Sauerstoffsättigung an. Patienten mit zu niedriger Sauerstoffsättigung bemerken diese gar nicht unbedingt. Und wenn man sich nicht sicher ist, sollte man auf jeden Fall die Sauerstoffsättigung messen lassen, damit man sehen kann, ob eine Klinik-Einweisung notwendig ist oder nicht. Diese hypoxischen Patienten (mit ›happy hypoxemia‹, also Sauerstoffverarmung ohne Luftnot), die man immer wieder in der Klinik beobachtet hat, die möchte man davor bewahren. Die sind nicht immer gleich blaulippig (zyanotisch). Wenn jemand zu wenig Sauerstoff im Blut hat, dann bekommt er blaue Lippen. Die Sauerstoffverminderung muss dann deutlich sein.

Frage: Welche Medikamente und Impfstoffe hat man in China eingesetzt?

Antwort: Wenn man den Berichten von dort Glauben schenken darf, haben die alles im Griff. Und damit verbunden ist die immer wieder schon in vergangenen Vorträgen geäußerte Frage, warum steht China relativ gut da? Das ist keine pharmakologische, sondern eher eine gesellschaftspolitische Frage. Wenn man die Behandlungspraktiken (z.B. medikamentöse) in China mit den dort durchgeführten Studien analysiert, auch, was für Ergebnisse veröffentlicht worden sind, dann muss man sagen: es kann nicht an den Behandlungsmöglichkeiten liegen, dass China so gut dasteht.

Zu den Impfstoffen: In China ist nach gegenwärtigem Kenntnisstand zuerst ein Totimpfstoff produziert worden. Inwieweit dieser flächendeckend verimpft worden ist, das weiß ich nicht. Aber es ist eher die Frage, inwieweit man die Bevölkerung so stark

** Die hier dokumentierte Diskussion spiegelt den Wissensstand zur Zeit des Vortrags (17.12.2020).

überwacht und reglementiert, dass definitiv die Abstandsregeln eingehalten werden beziehungsweise dass diejenigen, die nur das leiseste Anzeichen einer Infektion haben, zu Hause bleiben müssen. Das hat nichts damit zu tun, dass es irgendeine prophylaktisch wirksame Substanz geben würde, sondern einfach damit, dass die Gesellschaft dort insgesamt stärker reglementiert wird als in Deutschland. Die Prävention klappt dadurch besser. Zu bedenken ist immer die Frage, in was für einer Gesellschaft man leben möchte.

Frage: Kann sich bei leichter Erstmanifestation der COVID-Krankheit eine dauerhafte Beeinträchtigung entwickeln?

Antwort: Obwohl dies primär weniger eine pharmakologische Frage ist, kann ich dazu folgendes sagen: Man muss leider bestätigen, dass auch bei leichten Anfangsverläufen mit wenig Symptomen andere Organmanifestationen auftreten können – Müdigkeit, über die viele Patienten im Nachhinein berichten und wegen der sie sogar zur Reha müssen, Konzentrationsschwierigkeiten, Geruchs- und Geschmacksstörungen, die sich erstmal manifestieren. Bei den meisten Patienten klingt das im Schnitt ungefähr nach drei Monaten wieder ab. Einige leiden vielleicht länger darunter, andere kürzer. Es ist wenig verstanden, wer so etwas entwickelt. Es gibt bisher kaum einen Erklärungsansatz, außer dass es vielleicht irgendeine ungünstige Vorerkrankung gibt. Aber meistens oder häufig sind junge, vormals gesunde Patienten betroffen, bei denen man überhaupt nicht verstehen kann, warum der eine bleibenden Geschmacksverlust über sechs Monate hat und der andere überhaupt nichts. Dafür gibt es, wie gesagt, keine adäquaten Erklärungen.

Frage: Welche Wirkung hat Methotrexat (MTX) bei einer Corona-Infektion?

Antwort: Methotrexat ist eine Substanz in der Behandlung von Tumor- und rheumatisch-entzündlichen Erkrankungen, zum Beispiel rheumatoider Arthritis. Bisher habe ich noch nicht gesehen, dass es sich in den vorliegenden Studien als erfolversprechende Heilungs- oder Linderungs-Substanz abzeichnen würde. MTX setzt man gerade gegen sich schnell teilende Zellen ein, es wird also in der zytostatischen Therapie eingesetzt. Das kann Immunzellen daran hindern, sich schnell zu teilen, zu expandieren oder sich zu vermehren. Und insofern kann es sein, dass es einen Effekt hat, aber es ist eine relativ unverträgliche Substanz. Insofern besteht hier die Frage, was für ein Nutzen-Risiko-Verhältnis es bei MTX gibt. Ich bezweifle, dass sich so eine Substanz wirklich durchsetzt.

Frage: Manche behaupten, bei COVID-19 handele es sich nur um eine Grippe. Bei einer Grippe gäbe es nun aber einen ganzen Kanon an erprobten Medikamenten. Wo genau liegt der Unterschied zwischen den beiden Erkrankungen, woraus erklärt werden kann, dass man bei der COVID-19-Erkrankung weder auf eine bewährte Grippetherapie zurückgreifen kann noch über eine Idee zu einer allumfassenden Standardbehandlungsmethode verfügt?

Antwort: Bei der Grippe gibt es im Grunde gar nicht viele Substanzen im Einsatz, wenn sie denn mal da ist. Es gibt das Oseltamivir. Zudem haben wir mittlerweile das Baloxavir, was zugelassen ist. Viel mehr gibt es da gar nicht. Amantadin ist eine relativ schlecht verträgliche Substanz, gegen die schnell Resistenzen gebildet werden. Das erwähnte Oseltamivir ist nicht vielversprechend für die Therapie wegen seiner schwachen Wirksamkeit. Baloxavir hat man noch gar nicht probiert.

Der Unterschied zwischen beiden Erkrankungen liegt rein virusbezogen darin, dass die beiden Viren total unterschiedlich sind. Wir haben es bei dem Grippevirus (Influenza) mit einem segmentierten Virus, also mit segmentiertem Erbmaterial zu tun, was anders repliziert wird. Das heißt, wir haben unterschiedliche Enzyme. Das Oseltamivir ist wichtig für die Freisetzung der Grippeviren aus der Wirtszelle. Die Freisetzung aus der Zelle macht das SARS-CoV-2 anders. Es gibt also andere Mechanismen, außerdem ist der Vermehrungszyklus anders. Und deswegen kann man leider nicht dieselben Substanzen verwenden. Symptomatisch kann man das ähnlich behandeln, wenn man Fieber hat, aber rein virologisch gesehen oder rein von den pathogenetischen Angriffspunkten her sind die beiden Viren unterschiedlich. Deswegen funktioniert das Oseltamivir überhaupt nicht.

Frage: Zur Stärkung der Immunabwehr wird allgemein der Einsatz von Hausmitteln propagiert (Stichwort ›Immun-Resilienz‹). Was sagen Sie dazu?

Antwort: Das ist nicht das Kern-Thema von Pharmakologie. Man geht in die Sauna oder macht eine Schwitzpackung oder inhaliert: das sind symptomatisch orientierte Methoden. Das hilft alles nicht bei Corona, wenn ich das richtig verstanden habe. Aus pharmakologischer Sicht ist es gut, wenn man ein funktionierendes Immunsystem hat, das schadet bei Corona bestimmt nicht. Da gelten dieselben Empfehlungen wie für jede andere Infektionskrankheit. Wenn man eine vernünftige Mischkost isst und sich moderat bewegt, viel an der frischen Luft ist und so weiter, das schadet alles nicht. Aber ob es einen optimal schützt, das wissen wir nicht. Wenn man interpersonellen Abstand hält und sich an die Hygieneregeln hält, trägt das mit Sicherheit mehr dazu bei.

Frage: Wenn man sich die stachelig kugelige Form des Virus anschaut, könnte man nicht versuchen, die Viren möglichst früh untereinander zu größeren Einheiten zu verklumpen, um ein Durchdringen der Zellmembran zu verhindern oder jedenfalls zu erschweren? Gibt es Forschungen in diese Richtung?

Antwort: Am ehesten könnte man ein solches Wirkprinzip mit den Antikörpern probieren. Wenn man zum Beispiel Rekonvaleszentenplasma mit neutralisierenden Antikörpern nimmt, ergibt sich die Möglichkeit, dass diese Antikörper die Viren binden und markieren für das Immunsystem. Wenn die markiert sind (z.B. am Spike-Protein), dann können sie nicht mehr an die Zellen binden und dort eindringen. Kurzum: Dieses Konzept wird am ehesten mit einer Antikörpertherapie oder mit Rekonvaleszentenplasma versucht.

Frage: Was sagen Sie zu Heilversuchen bei COVID?

Antwort: Die Möglichkeit, an einem Heilversuch teilzunehmen, ist immer mit sehr großen Hoffnungen bei den Patienten verbunden. Die daraus abzuleitende Erkenntnis ist aber aus Sicht der wissenschaftlichen Medizin für die Allgemeinheit sehr gering. Vielleicht sollte das Thema Medikamentenversuch oder Heilversuch einmal aus pharmakologischer Sicht kommentiert werden: Dabei es geht nicht so sehr um den Nutzen der Allgemeinheit, sondern bei einem Heilversuch geht es um mich persönlich, darum, was mir vielleicht hilft. Normalerweise ist es im Augenblick eher so, dass man COVID-Patienten in Studien dann einschließen kann, wenn das Behandlungszentrum an Studien teilnimmt. Die Möglichkeit, einen individuellen Heilversuch durchzuführen, besteht für die Ärzteschaft insgesamt. Das Problem ist aber natürlich, dass man keinen großen Rückschluss daraus ziehen kann, ob das z. B. meinem Nachbarn, der gleich alt, gleich belastet oder nicht belastet ist, hilft. Und noch etwas anderes: Wiederholte individuelle Heilversuche sind verboten. Denn das wäre dann eine Studie, die regulär beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte angemeldet werden muss, also bei einer offiziellen Behörde. Es muss darüber hinaus eine gute Evidenz geben, dass das, was ich machen möchte, auch eine wissenschaftliche Begründung hat. Man kann nicht einfach sagen, ich benutze Vitamin A, B, C oder D gegen Coronavirus-Symptome. Das entbehrt jeder wissenschaftlichen Fundierung. Diese Vitamintherapien sind lange bei Krebsbehandlungen propagiert worden: Sie sind nach meinem Kenntnisstand alle gescheitert und es waren finanzhungrige Scharlatane, die aus Sicht der wissenschaftlichen Medizin versucht haben, mit hohen Vitamindosen Krebs zu behandeln. Insofern: große Vorsicht!

Frage: Gibt es Erkenntnisse darüber, ob eine Einnahme von ACE Hemmern die Symptomatik oder die Auswirkungen einer Infektion beeinflusst?

Antwort: ACE-Hemmer können die inflammatorische Lage etwas entkrampfen. AT 1-Antagonisten oder ACE-Hemmer nimmt man zwecks Blockierung von Angiotensin 2 ein. Man hat festgestellt, dass man bei der COVID-Erkrankung erhöhte Spiegel von Angiotensin 2 hat. Das heißt, wenn man die Wirkung von Angiotensin 2 blockiert, dann nützt das eher als es schadet. Insofern hat sich die Substanzgruppe als tendenziell günstig für den Verlauf herausgestellt. Die ACE-Hemmer schützen nicht aktiv vor der Erkrankung, aber sie schaden auf jeden Fall auch nicht, was Komplikationen betrifft.

Frage: Es wurde eindrücklich gezeigt, dass der Zeitpunkt für den Einsatz der unterschiedlichen Substanzen sehr wichtig ist. Und die Frage ist, wie bestimmt man in der Klinik am besten den richtigen Zeitpunkt einer Therapie? Also: Wann setze ich noch ein antivirales Medikament ein und wann muss ich schon mit dem antiinflammatorischen beginnen?

Antwort: Grundsätzlich gibt es zur antiinflammatorischen Therapie bestimmte Laborparameter, z.B. Zytokine, andere Entzündungsmarker, das Blutbild, um zu sagen, jetzt wäre der richtige Zeitpunkt für den Beginn einer antiinflammatorischen Therapie. Der-

zeit koppelt man das an den Grad der Atmungsunterstützung, die der Patient braucht (z.B. Sauerstoff, künstliche Beatmung mit ECMO). Da ist auf jeden Fall im Moment die antiinflammatorische Therapie indiziert, soweit ich das weiß. Antivirale Therapie ist nach einer Woche vom Symptombeginn an okay, zehn Tage allerspätestens. Danach kommt es auf die Viruslast an, die gemessen werden kann. Bei immunsupprimierten Patienten oder bei einer sehr hohen Viruslast kann man länger antiviral behandeln. Aber das ist dann eine Einzelfallentscheidung, bei der man sich nach den Laborwerten richten muss, die man für jeden einzelnen Patienten hat.

Frage: Wenn man jetzt Losartan (z.B. wegen Bluthochdruck) einnimmt und positiv getestet wird, sollte man dann die Dosis heraufsetzen, um den Verlauf positiver zu gestalten?

Antwort: Klare Antwort: nein. Man sollte einfach gar nichts selber an der Therapie machen, sondern zusehen, dass man die chronische Erkrankung (z.B. Bluthochdruck), wegen der man Losartan nimmt, optimal therapiert. Also gar nichts ändern an den Serumkonzentrationen, solange man nicht weiß, wie gut oder wie schlecht das ist. Im Augenblick weiß man nur: Je stabiler die Patienten per se eingestellt sind, desto positiver wirkt sich das aus. Und Losartan selber schadet jedenfalls nicht, sondern nützt eher etwas. Aber es gibt noch überhaupt gar keine Dosisempfehlungen, sondern nur für die Substanzgruppe insgesamt eine positive Einschätzung.

Frage: Welche Erkrankungen erhöhen die Gefahr eines schweren Verlaufes bei COVID-19, wer sind die Risikopatienten? Im Vortrag wurde das Alter sehr deutlich als Risikofaktor angeführt, was jetzt überall thematisiert wird in den Altenheimen. Wie gehen wir damit um, wie schützen wir die Alten? Gibt es gerinnungsgestörte Patienten, die zu einer Thrombose, Beinvenenthrombose neigen aus pharmakologischer Sicht?

Antwort: Wenn ein Mensch mit Thromboseneigung in die Klinik aufgenommen wird, dann nutzt man nicht eine prophylaktische, sondern meistens schon eine höhere Dosis von Antikoagulanzen, also von niedermolekularen Heparin zum Beispiel. Aber ansonsten sind es klar folgende Diagnosen, die für Verläufe und die Prognose eine große Rolle spielen: Herz-Kreislauf-Probleme, Diabetes, starkes Übergewicht, strukturelle Lungenerkrankung (also nicht Asthma, sondern eher so etwas wie COPD).

Frage: Nochmals zu den ACE-Hemmern: Eine ACE-Hemmung kann den Zytokinspiegel beeinflussen. Ein Zytokinsturm wird bei den schweren COVID-Verläufen diskutiert. Wären ACE-Hemmer hier nicht doch eher schädlich?

Antwort: Also bislang deutet nichts darauf hin, dass ACE-Hemmer den COVID-Verlauf verschlechtern. Aber die sind nicht so gut untersucht wie die AT1-Antagonisten, also z. B. Losartan oder Telmisartan, bei denen positiven Effekte besser dokumentiert sind als für ACE-Hemmer. Bei ACE-Hemmern hat man im Augenblick das Zwischen-

ergebnis, dass man Unbedenklichkeit attestiert. Zu Anfang hieß es ja, ACE-Hemmer verschlimmerten die Virus-Invasion. Das mag sein, aber gleichzeitig schützen sie die Zellen dadurch, dass sie die Angiotensin-Wirkung blockieren. Insofern schaden ACE-Hemmer nach gegenwärtiger Einschätzung nicht.

Autorin

PD Dr. Vicki Wätzig 

Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie, Christian-Albrechts-Universität zu Kiel und Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, vicki.waetzig@pharmakologie.uni-kiel.de.

Vicki Wätzig studierte ab 1995 Biologie an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel und ist seit dem Jahr 2000 als wissenschaftliche Mitarbeiterin am Kieler Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie tätig. Nach ihrer Promotion 2002 im Fach Zoologie über Signaltransduktionswege in der neuronalen Degeneration und Regeneration habilitierte sie sich 2011 im Fach Experimentelle Pharmakologie. Neben ihrer intensiven Lehrtätigkeit liegt ihr Arbeitsschwerpunkt heute in der Neuroonkologie.

Open Access

Der Beitrag ist unter der Creative-Commons-Lizenz Namensnennung – Weitergabe unter gleichen Bedingungen 4.0 International veröffentlicht. Den Vertragstext finden Sie unter: <https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/deed.de>. Bitte beachten Sie, dass einzelne, entsprechend gekennzeichnete Teile des Beitrags von der genannten Lizenz ausgenommen sein bzw. anderen urheberrechtlichen Bedingungen unterliegen können.