

# COVID-19

## Empfehlungen zur stationären Therapie

Was passiert mit COVID-Patienten im Krankenhaus? Hier ein Auszug aus der aktuellen S2k-Leitlinie vom 23.11.2020.

Erstmals wurde im März 2020 eine S1-Leitlinie zur intensivmedizinischen Therapie von Patienten mit COVID-19 publiziert. Diese Leitlinie wurde nachfolgend mehrfach für die intensivmedizinische Therapie aktualisiert und in dieser nun vorliegenden Version als S2k-Leitlinie um den gesamtstationären Bereich erweitert.

### DIAGNOSTIK

**EMPFEHLUNG 1:** Im Rahmen der aktuellen Pandemiesituation soll bei jeder stationären Aufnahme eines Patienten ein aktueller PCR-Test vorliegen oder erfolgen. ↑↑

PCR-Nachweissysteme gelten als „Goldstandard“ für die Diagnostik. Der Nachweis des SARS-CoV-2 mittels PCR erfolgt aus einem Nasopharynx-Abstrich und/oder Oropharynx-Abstrich. Bei negativem Testergebnis und dringendem klinischem Verdacht soll eine zweite Probe getestet werden. Bei Patienten im späteren Verlauf der Erkrankung (Pneumonie, ARDS) kann der Rachenabstrich bereits wieder virenfrei sein, während in den unteren Atemwegen weiterhin Viren nachweisbar sind, sodass die Gewinnung von Tracheobronchialsekret oder einer BAL hilfreich ist.

**EMPFEHLUNG 2:** Falls bei stationärer Aufnahme zunächst ein Antigen-nachweis auf SARS-CoV-2 erfolgt, soll parallel die PCR Testung durchgeführt werden. ↑↑

Antigennachweise für SARS-CoV-2 basieren auf dem Nachweis von viralem Protein in respiratorischen Probenmaterialien und stehen im Point-of-Care-Format als Schnelltest zur Verfügung. Beachtet werden muss, dass die Sensitivität, im Vergleich zur PCR, herabgesetzt ist und zwischen den verschiedenen kommerziell erhältlichen Tests erhebliche Leistungsunterschiede bestehen. Ein negatives Ergebnis im Antigentest schließt eine Infektion nicht aus, insbesondere, wenn eine niedrige Viruslast vorliegt, wie in der frühen oder späten Phase der Infektion.

**EMPFEHLUNG 3:** Bei negativer SARS-CoV-2 PCR und dringendem klinischen Verdacht soll eine zweite Probe untersucht werden. ↑↑

### KRANKHEITSBILD

Die Erkrankung manifestiert sich im Regelfall als Infektion der Atemwege, häufige Symptome sind Husten, Fieber und respiratorische Symptome. Das einzige annähernd pathognomonische Symptom für COVID-19 ist der Geruchs- und Geschmacksverlust, der bei etwa 21% der Patienten auftritt. In einer chinesischen Fallserie (>70.000 Patienten) wurde der Verlauf bei 81% der Patienten als mild, bei 14% als schwer und bei 5% der Patienten als kritisch beschrieben.

### STATIONÄRE AUFNAHME

**EMPFEHLUNG 4:** Die Indikation zur Krankenhausaufnahme von COVID-19-Patienten soll nach klinischen Kriterien durch einen Arzt erfolgen, insbesondere unter Berücksichtigung von Alter, Komorbiditäten, Atemfrequenz und Sauerstoffsättigung. ↑↑  
Bei notwendiger stationärer Aufnahme liegen oft Komorbiditäten vor. Die häufigsten sind Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems (insbesondere arterielle Hypertonie), Diabetes mellitus und chronische Lungenerkrankungen. Das Vorhandensein einer Adipositas ist ein weiterer wichtiger Risikofaktor, insbesondere bei männlichen Patienten und jüngeren Bevölkerungsgruppen.

### INDIKATION FÜR INTENSIVSTATION

**EMPFEHLUNG 5:** Eine Aufnahme auf die Intensivstation von COVID-19 Patienten sollte bei Erfüllung eines der folgenden Kriterien erfolgen: ↑

- Hypoxämie SpO<sub>2</sub> <90% (unter 2-4 Liter Sauerstoff/Min bei nicht vorbestehender Therapie) und Dyspnoe
- Atemfrequenz >25-30/Min

Zur Aufnahme auf die Intensivstation führt im Regelfall Dyspnoe mit erhöhter Atemfrequenz, dabei steht ein Abfall der Sauerstoffsättigung mit Hypoxämie im Vordergrund. Die Zeitdauer vom Beginn der Symptome bis zur Aufnahme auf die Intensivstation beträgt ca. 10 Tage, die durchschnittliche

Verweildauer auf der Intensivstation bei invasiver Beatmung beträgt 18 Tage. Regelhaft zeigen sich bei Aufnahme auf der Intensivstation in der Bildgebung bereits pulmonale Infiltrate/Konsolidierungen. Bei einigen Patienten findet sich eine ausgeprägte Hypoxämie, diese scheint durch ein ausgeprägtes Ventilations-Perfusions Mismatch verursacht zu sein.

## NIERENBETEILIGUNG

**EMPFEHLUNG 6:** Bei nachgewiesener COVID-19-Infektion und der Notwendigkeit einer Hospitalisierung sollte eine Urinuntersuchung (ggf. wiederholt) mit Bestimmung von Albuminurie, Hämaturie und Leukozyturie erfolgen. ↑

Eine Nierenbeteiligung mit akutem Nierenversagen von COVID-19-Patienten ist mit einer erhöhten Morbidität und Letalität assoziiert. Eine Auswertung von 10.021 Patienten aus deutschen Krankenhäusern ergab, dass bei 6% der COVID-19-Patienten ein dialysepflichtiges akutes Nierenversagen vorlag, bei den beatmungspflichtigen Patienten betrug diese Rate 27%.

## HERZBETEILIGUNG

**EMPFEHLUNG 7:** Bei COVID-19 Patienten mit deutlich erhöhten Troponinwerten ohne typische EKG Veränderungen eines Typ 1 Myokardinfarkts sollte eine Echokardiographie zur differentialdiagnostischen Abklärung durchgeführt werden. ↑

Eine akute kardiale Beteiligung im Rahmen von kritisch kranken COVID-19-Patienten ist häufig. Eine aktuelle Metaanalyse der vorhandenen Studien zeigte eine Erhöhung des Troponin T oder I oberhalb der 99. Perzentile des oberen Referenzlimits bei 36,9% der

Patienten auf der Intensivstation im Vergleich zu nur 2,3% der Patienten mit nicht-kritischem Verlauf. Die kritisch kranken Patienten mit Troponinerhöhung haben begleitend höhere NT-proBNP Werte, häufig Erhöhungen weiterer kardialer Biomarker wie CK, CK-MB und LDH und höhere Inflammationsmarker als Patienten ohne kardiale Beteiligung auf der Intensivstation.

## NEUROLOGISCHE BETEILIGUNG

**EMPFEHLUNG 8:** Bei Verdacht auf eine zerebrale oder auch spinale Beteiligung (z.B. Blutung oder Ischämie) durch COVID-19 sollten ein CT oder ein MRT durchgeführt werden. ↑

Eine neurologische Beteiligung ist bei hospitalisierten COVID-19-Patienten häufig. Eine Studie aus Chicago (10/2020) zeigt, dass bei über 80% von 509 konsekutiven Patienten neurologische Symptome auftraten, die häufigsten Manifestationen waren Myalgien, Kopfschmerzen, Riech- und Geschmacksstörungen und Benommenheit.

Das Post-Intensive-Care-Syndrom (PICS) stellt eine häufige und ernste Komplikation einer intensivmedizinischen Behandlung dar und kann später zu deutlichen Einbußen in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Teilhabe führen. Das Syndrom zeichnet sich durch Lähmungen, kognitive und emotionale Störungen aus. Diese Komponenten können entweder einzeln oder kombiniert auftreten. Periphere Lähmungen beim PICS sind meist durch eine motorisch und axonal betonte CIP („critical illness polyneuropathy“) und eine CIM („critical illness myopathy“) bedingt, die häufig als Mischbild vorliegen.



© AdobeStock

## LABOR

**EMPFEHLUNG 9:** Bei stationären Patienten mit COVID-19 sollten CRP, LDH, AST, Differentialblutbild sowie D-Dimere Bestandteil der initialen Labordiagnostik sein und bedarfsgerecht regelmäßig kontrolliert werden. ↑

Laborchemisch zeigte sich häufig eine Erhöhung von CRP (58%), LDH (57%), AST (33%) und erniedrigtes Albumin (75%). Die meisten Patienten haben einen normalen Procalcitoninwert, die Höhe korreliert mit dem Schweregrad der Erkrankung. Häufigste Veränderung des Blutbildes ist eine Lymphopenie, die bei bis zu 83% der Patienten bei Krankenhausaufnahme vorliegt, bei einem Drittel der Patienten einhergehend mit einer Leukopenie. Erhöhte D-Dimer-Werte finden sich bei 43% – 60% der Patienten und sind, genau wie erhöhte Ferritinwerte, assoziiert mit einer eingeschränkten Prognose.

## BILDGEBUNG

**EMPFEHLUNG 10:** Ein CT-Thorax sollte bei COVID-19 Patienten bei differentialdiagnostischen Unsicherheiten, u.a. Verdacht auf eine Lungenembolie, durchgeführt werden. ↑

Im konventionellen Röntgenbild zeigen sich bei intensivpflichtigen Patienten regelhaft bilaterale Infiltrate. In der CT finden sich bereits sehr früh im

Laufe der Erkrankung bilaterale, subpleural imponierende Milchglastrübungen und eine Konsolidierung von Lungenabschnitten, Pleuraergüsse und Lymphadenopathie finden sich nur selten. Bildmorphologisch kann bei Zunahme der Verdichtungen ein sogenanntes „Crazy paving Muster“ auftreten, welches an ein ungeordnetes Straßenpflaster erinnert.

## RESPIRATORISCHE INSUFFIZIENZ

**EMPFEHLUNG 11:** Ziel bei akuter hypoxämischer respiratorischer Insuffizienz bei COVID-19 ist es, eine adäquate Oxygenierung sicherzustellen. Es sollte eine SpO<sub>2</sub> ≥90% (bei COPD-Patienten >88%) bzw. ein PaO<sub>2</sub> >55 mmHg erreicht werden (52, 53). ↑

**EMPFEHLUNG 12:** Wir schlagen vor, bei Patienten mit COVID-19 und hypoxämischer respiratorischer Insuffizienz (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> = 100-300 mmHg) unter kontinuierlichem Monitoring und ständiger Intubationsbereitschaft einen Therapieversuch mit High-Flow Sauerstofftherapie (HFNC) oder nichtinvasiver Beatmung durchzuführen (54). ↑

**EMPFEHLUNG 13:** Wir schlagen vor, bei Patienten mit COVID-19 und einer schwereren Hypoxämie (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> <150 mm Hg) und Atemfrequenzen >30/min die Intubation und invasive Beatmung zu erwägen, bei einem PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> von <100 mmHg sollten im Regelfall eine Intubation und invasive Beatmung erfolgen. ↑

**EMPFEHLUNG 14:** Eine Instrumentierung der Atemwege bei COVID-19 soll ausschließlich mit vollständig angelegter persönlicher Schutzausrüstung erfolgen. ↑ ↑

**STATEMENT:** Für den in der indirekten Laryngoskopie Erfahrenen ist der Einsatz der Videolaryngoskopie bei COVID-19 eine Möglichkeit, mit einer größeren Distanz zu den Atemwegen der Patienten arbeiten zu können.

**EMPFEHLUNG 15:** Bei beatmeten Patienten mit COVID-19 und ARDS sollte das Tidalvolumen ≤6 ml/kg Standardkörpergewicht betragen, der endinspiratorische Atemwegsdruck ≤30 cm H<sub>2</sub>O. ↑

**EMPFEHLUNG 16:** Für die orientierende Einstellung des PEEP bei COVID-19 sollte die FiO<sub>2</sub>/PEEP-Tabelle des ARDS-Networks berücksichtigt werden. Durch ein engmaschiges Monitoring kann der PEEP der individuellen Situation des Patienten angepasst werden. ↑

## ANTIKOAGULATION

**EMPFEHLUNG 17:** Hospitalisierte Patienten mit COVID-19 sollen in Abwesenheit von Kontraindikationen eine standardmäßige medikamentöse Thromboembolieprophylaxe mit niedermolekularem Heparin erhalten. Alternativ kann Fondaparinux zur Anwendung kommen. ↑↑

**EMPFEHLUNG 18:** Bei hospitalisierten Patienten mit COVID-19 und zusätzlichen Risikofaktoren für eine venöse Thromboembolie (VTE) kann bei niedrigem Blutungsrisiko eine intensivierete Thromboembolieprophylaxe\* erfolgen. Zusätzliche VTE-Risikofaktoren sind z.B. Adipositas (BMI >35 kg/m<sup>2</sup>), stattgehabte VTE, bekannte Thrombophilie, intensivmedizinische Behandlung sowie stark erhöhte D-Dimere (>2-3 mg/l).

↔

Thromboembolische Ereignisse sind eine häufige Komplikation bei COVID-19 und betreffen vorwiegend das venöse, jedoch auch das arterielle Gefäßsystem. Alle stationär behandelten Patienten sollten daher zur Prophylaxe einer venösen Thromboembolie (VTE) niedermolekulares Heparin (NMH) in einer für den Hochrisikobereich zugelassenen Dosierung erhalten. Alternativ, z.B. bei Heparinunverträglichkeit oder stattgehabter HIT, ist die Gabe von Fondaparinux möglich.

## MEDIKAMENTÖSE THERAPIE

Für die medikamentöse Therapie hospitalisierter COVID-19 Patienten gibt es zwei Ansätze: antiviral und immunmodulatorisch. Im Folgenden sind Therapien aufgeführt, die mindestens mit einer adäquaten Fallzahl, und einem randomisiert-kontrollierten Studiendesign untersucht, und peer-reviewed veröffentlicht worden sind. Eine konditionale Zulassung für die Therapie von COVID-19 ist bisher in Europa nur für Remdesivir erteilt worden.

## ANTIVIRALE THERAPIEN

### REMDESIVIR

**EMPFEHLUNG 19:** Bei hospitalisierten, nicht beatmeten Patienten mit COVID-19 Pneumonie und Sauerstoffbedarf, kann eine Therapie mit Remdesivir erfolgen (möglichst in der Frühphase der Erkrankung ≤10 Tage nach Symptombeginn). ↔

Die Dosis beträgt 200 mg Remdesivir i.v. an Tag 1, ab Tag 2 100 mg für 5 Tage. Eine Verlängerung der Therapiedauer auf bis zu 10 Tage kann bei unzureichendem Effekt erwogen werden. Empfohlen wird eine tägliche Kontrolle der Leber- und Nierenfunktionsparameter, bei einer GFR <30ml/min sollte keine Behandlung erfolgen.

Die WHO empfiehlt aktuell die Anwendung von Remdesivir nicht, unabhängig vom klinischen Stadium der COVID-19-Erkrankung (schwache oder bedingte Empfehlung).

In der randomisierten Doppelblindstudie ACTT-1 mit 1.062 Patienten wurde ein klinischer Nutzen von Remdesivir bei hospitalisierten erwachsenen Patienten nachgewiesen. Eine 10-tägige Behandlung verringerte in der Gesamtgruppe die Zeit bis zur Genesung von median 15 auf 10 Tage gegenüber Placebo [Risiko-Verhältnis für Genesung, 1.29; 95% KI, 1.12 - 1.49; P 30 ml/min). In der randomisierten SOLIDARITY-Studie erhielten 2.750 Patienten Remdesivir. Es fand sich kein Vorteil hinsichtlich der Endpunkte Sterblichkeit, Initiierung einer Beatmung und Dauer der Hospitalisierung. Allerdings liegen die Ergebnisse der Studie noch nicht als Volltextpublikation vor, sodass diese Studie von der Leitliniengruppe, im Gegensatz zur WHO, nur eingeschränkt berücksichtigt wurde.

#### STEROIDE

**EMPFEHLUNG 20:** Bei Patienten mit schwerer (SpO<sub>2</sub> <90%, Atemfrequenz >30/min) oder kritischer (ARDS, Sepsis, Beatmung, Vasopressorengabe) COVID-19-Erkrankung soll eine Therapie mit Dexamethason erfolgen (124). ↑↑

Die Dosis beträgt 6 mg Dexamethason p.o./i.v. täglich für 10 Tage. Alternativ kann auch ein anderes Glukokortikoid (z.B. Hydrocortison 50 mg i. v. alle 8h) verwendet werden.

Eine durchgeführte Metaanalyse aus sieben randomisierten Studien mit 1.703 Intensivpatienten, bei denen eine Steroidtherapie bei schwerer COVID-19-Erkrankung mit Standardtherapie oder Placebo verglichen wurde zeigte: Die Verabreichung sys-

temischer Kortikosteroide ist bei Patienten mit COVID-19 mit einer signifikant geringeren 28-Tage-Gesamsterblichkeit verbunden. Daraufhin wurde eine Therapieempfehlung von der WHO veröffentlicht.

#### NICHT EMPFOHLEN AUSSERHALB VON STUDIEN:

**TOCILIZUMAB (TCZ):** Potential für positive Wirkung durch kompetitive Bindung an zellgebundene und lösliche IL-6-Rezeptoren, Unterbrechung des IL-6 Signalweges, Hemmung der Inflammation.

**INTERFERON SS-1B:** Potential für positive Wirkung: in-vitro Wirksamkeit (MERS-CoV), antivirale Wirksamkeit in Kombination mit Lopinavir/Ritonavir vs. Lopinavir/Ritonavir in randomisierter Studie gezeigt

**ANAKINRA:** Potential für positive Wirkung durch kompetitive Bindung an den IL-Rezeptor wird der Signalweg über IL-1 unterbrochen

**REKONVALESZENTENPLASMA:** Potential für positive Wirkung in Analogie zu Studien bei anderen Infektionskrankheiten (z.B. Ebola)

#### NICHT EMPFOHLEN: CHLOROQUIN/HYDROXYCHLOROQUIN, AZITHROMYCIN, LOPINAVIR/RITONAVIR

#### PROGNOSE

Die Sterblichkeit von Patienten mit COVID-19 und intensivmedizinischer Behandlung lag in Deutschland laut den Daten des DIVI-Intensivregisters zuletzt bei 22% (Stand November 2020), wobei Verlegungen zwischen den Krankenhäusern nicht berücksichtigt werden.

#### PERSISTIERENDE SYMPTOME

**EMPFEHLUNG 21:** Bei Patienten mit stationär behandelter COVID-19-Erkrankung sollte nach 8-12 Wochen eine Nachuntersuchung bezüglich Langzeitfolgen erfolgen. ↑

Das „Post-COVID-19 Syndrom“ kann unabhängig von der Schwere der Erkrankung auftreten, also auch bei Patienten, die nur leicht erkrankt waren und ambulant behandelt wurden. Im Bereich der Lunge werden fibrosierende Lungenveränderungen beschrieben, wobei verschiedene histologische Pathologien (organisierende Pneumonie, nicht spezifische interstitielle Pneumonie, NSIP, idiopathische Lungenfibrose) genannt werden. Eine MRT-Studie des Herzens zeigte bei 15% genesener COVID-19 Patienten nach 11-53 Tagen Befunde, die auf eine Myokarditis hindeuteten, allerdings ist der klinische Stellenwert dieser Befunde unklar. Alle nachweisbaren Organveränderungen nach COVID-19 sollten Anlass zu einer für die jeweilige Erkrankung empfohlenen Diagnostik und eventuell Therapie geben. Neben Organmanifestationen findet sich häufig ein Fatigue-Syndrom, das neben einem allgemeinen Krankheitsgefühl mit Mattigkeit, Antriebslosigkeit, schneller Erschöpfung und mangelnder Belastbarkeit auch neurokognitive Störungen wie vermehrte Vergesslichkeit und Konzentrationsstörungen umfasst. Die Mehrzahl dieser Patienten ist nur mit Mühe oder gar nicht in der Lage den Alltag zu bewältigen. Pathophysiologisch gibt es bisher für das Fatigue-Syndrom keine überzeugende Erklärung. Therapeutisch werden derzeit spezifische Rehabilitationsprogramme entwickelt, die atemphysiologische, muskelstimulierende und neurokognitive Komponenten beinhalten.