

MARINA LUKAS, MÜNCHEN

COVID-19 – Klinische Aspekte

Seit im Dezember erstmals Fälle des neuartigen Coronavirus (SARS-CoV-2) auftraten, hält dieses Virus die ganze Welt in Atem. Die Erkenntnisse zum Verlauf der Virus-Infektion wachsen ständig, allerdings ist noch Vieles im Fluss. Hier finden Sie einen aktuellen Überblick zu Klinik, Diagnostik und Therapie.

Obwohl SARS-CoV-2 und die dadurch ausgelöste COVID-19 Erkrankung bei einem Großteil der Infizierten eher milde verläuft, verzeichnen die meisten betroffenen Länder eine Übersterblichkeit.¹ Es herrscht große Verunsicherung in der Bevölkerung, vor allem bei Menschen aus Risikogruppen, z.B. HIV-Positiven. Bisher gibt es aber keine Hinweise darauf, dass eine gut therapierte HIV-Infektion ein erhöhtes Risiko für eine Ansteckung mit dem SARS-CoV-2 Virus bzw. für einen schweren Krankheitsverlauf darstellt.^{2,3}

KLINISCHER VERLAUF

Nach Kontakt und Infektion mit dem neuartigen Coronavirus SARS-CoV-2 entsteht nach einer Inkubationszeit von 2-14 Tagen (Median 5 Tage) eine symptomatische COVID-19 Erkrankung oder aber eine asymptomatische SARS-CoV-2 Infektion.⁴ Die meisten Infektionen mit SARS-CoV-2 verlaufen asymptomatisch (25%) bis milde (46-81%). Ein schwerer Krankheitsverlauf wurde bisher bei 14-25% beobachtet, kritisch verlief die Erkrankung bei 5%.^{5,6,7}

Als Hauptsymptome gelten Fieber (bei 42-87%), Husten (50-60%), Fatigue (43%) und Schnupfen (21%).^{8,9} Ferner beschrieben wurden Geschmacksverluste, starke Kopfschmerzen, Gliederschmerzen, Halsschmerzen sowie Durchfall und selten auch Übelkeit.^{10,11} Bei schweren Erkrankungsverläufen traten im Verlauf Komplikationen wie Lungenversagen (ARDS), akutes Nie-

renversagen, myokardiale Schädigungen, Herzrhythmusstörungen sowie eine Gerinnungsstörung mit Thromboseneigung auf.¹¹

KRITISCHE ERKRANKUNG

Als Kriterien für eine schwere Erkrankung gelten subjektive schwere Atemnot, eine beschleunigte Atemfrequenz (>30/min), eine erniedrigte Sauerstoffsättigung ($\leq 93\%$), ein erniedrigter Horowitz-Quotient als Zeichen der insuffizienten Oxygenierung ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio <300 mmHg) sowie ausgeprägte Lungeninfiltrate (>50%) innerhalb der ersten zwei Tage.¹² Hinweise für das Vorliegen einer kritischen Erkrankung sind ein respiratorisches Versagen mit Beatmungspflicht, ein septischer Schock sowie das Vorliegen eines Multiorganversagens.¹⁰

Im Rahmen der Verschlechterung der Lungenfunktion zeigte sich klinisch vor allem eine oft symptomarme Oxygenierungsstörung. Bei Verlegung auf Intensivstation in unserer Klinik bestand bei den meisten Patienten ein binnen weniger Stunden rasch fortschreitendes Einorganversagen (hypoxisches Lungenversagen), welches bei der Mehrheit der Patienten eine maschinelle Beatmung erforderte. In der Regel liegt die Dauer von Symptombeginn bis zum Auftreten von Dyspnoe bei 5 Tagen, bis zur Krankenhausaufnahme bei 7 Tagen¹¹, bis Aufnahme auf die Intensivstation bei ca. 10 Tagen.^{6,11} Die durchschnittliche Behandlungsdauer im Krankenhaus (ohne ICU) lag bei 10 Tagen.¹¹

LETALITÄT

Die Wahrscheinlichkeit an einer COVID-19 Erkrankung zu sterben ist in der Allgemeinbevölkerung mit einer case fatality rate (CFR) von 2,3% eher niedrig. Beim Vorliegen einer kritischen Erkrankungsschwere (CFR 49%) und höherem Alter steigt die Wahrscheinlichkeit zu Versterben allerdings deutlich an (CFR 15% über 80-jährige, 8% im Alter von 70-79 Jahren).¹³ Bei hospitalisierten Patienten liegt die Mortalität also deutlich höher als im Gesamtkollektiv. Auch Begleiterkrankungen wie arterielle Hypertonie, Diabetes, KHK, Adipositas, chronische Lungenerkrankungen und maligne Tumoren erhöhen die Wahrscheinlichkeit für einen schweren Verlauf bzw. den Tod.^{10,11,14-16}

DIAGNOSE

Präsentiert sich ein Patient während der Pandemie mit respiratorischen Atemwegssymptomen und/oder Fieber in der Praxis oder Klinik sollte eine Diagnostik auf SARS-CoV-2 erfolgen. Zum einen, um eine bedarfsadaptierte Therapie einzuleiten und zum anderen, um bei positivem Virusnachweis Isolationsmaßnahmen einzuleiten und Kontaktpersonenermittlung betreiben zu können.

ABSTRICH

Dieser wird als Nasen-Rachenabstrich mit einem PCR-geeigneten Trockenabstrichtupfer durchgeführt (Wichtig: Kein GEL-Tupfer!). Wichtig hierbei ist die korrekte Durchführung des Abstri-

ches tief in der Nasenhöhle bis weit hinten in den Rachen, da es sonst zu falsch negativen Ergebnissen bei geringer Vortestwahrscheinlichkeit kommen kann. Ein negativer Test schließt eine Infektion keinesfalls aus. Kurz nach Symptombeginn besteht eine höhere Viruslast als im Erkrankungsverlauf, in der Nase scheint die Viruslast höher zu sein als im Rachen.

Asymptomatische Patienten scheinen möglicherweise eine mit symptomatischen Patienten vergleichbare Viruslast zu haben.¹⁷ Die Nukleinsäureextraktion mit anschließender (RT-)PCR dauert etwa 3-5 Stunden. Mittlerweile erfordern nicht mehr alle Tests eine Extraktion (z.B. GeneXpert Xpress SARS-CoV-2). Es sind Fälle beschrieben, dass bei bereits klinisch Genesenen über längere Zeit SARS-CoV-2 in geringer Menge im Abstrich nachgewiesen wurde. Ob diese Personen noch „infektiös“ sind ist unklar, möglicherweise handelt es sich hier nur um RNA-Reste nicht mehr intakter Viren ohne Infektiosität.¹⁸

LABOR

Laborchemisch zeigt sich bei den meisten Patienten eine CRP-Erhöhung, deren Ausprägung prognostisch relevant zu sein scheint.^{8,19} Auch Blutbildveränderungen sind häufig, bei bis zu 80% findet sich eine Lymphopenie, bei 30% eine Leukopenie und bei bis zu 40% eine Thrombopenie.¹⁰ Das Procalcitonin ist bei milder Erkrankung meist normal, bei erhöhten Werten (>0,25-0,5ng/ml) sollte an eine bakterielle Superinfektion gedacht werden.²⁰ Weitere Werte, welchen eine prognostische Bedeutung zugewiesen werden, sind die LDH (Werte >400 sprechen für einen eher schweren Verlauf) sowie das D-Dimer und IL-6.^{19,11} Die absolute Höhe von IL-6 und CRP (IL-6

>80 pg/ml und CRP >97 mg/l) scheint mit der Wahrscheinlichkeit für eine invasive Beatmung zu korrelieren²¹ und könnte daher bei der Beurteilung des klinischen Verlaufs hilfreich sein.

SONOGRAPHIE DER LUNGE

Die Sonographie ist ein kostengünstiges und flächendeckend auch in Praxen verfügbares Verfahren. Die Lungensonographie jedoch bedarf einiger Erfahrung und einer strukturierten Untersuchungsdurchführung (z.B. anhand eines Protokolls: www.degum.de), um valide Aussagen treffen zu können. Hinweise auf eine COVID-19 Infektion sind eine fragmentierte Pleuralinie sowie vermehrte B-Linien mit Kometenschweifartefakten. Auch dreieckförmige echoarme Konsolidierungen unterschiedlicher Größe mit z.T. positivem Aerobronchogramm (Lufteneinschlüsse in Konsolidierungen) können vorliegen.²² Die Lungensonographie ist bislang nur an wenigen Zentren Standard und wird aktuell V.a. neben dem CT zum zusätzlichen Informationsgewinn bzw. in Situationen mit mangelnder Verfügbarkeit eines CTs eingesetzt (Abb. 1).

LUNGEN-CT

Häufig eingesetzte bildgebende Verfahren bei V.a. eine COVID-19 Erkrankung sind das Röntgen sowie das CT

des Thorax. Während sich im CT bei 85% der positiven Patienten Veränderungen finden, sind es übersichtsradiographisch nur 50-60%.²³ Veränderungen können im CT bereits vorhanden sein, bevor Abstriche positiv werden.^{24,25} Daher ist bei Verfügbarkeit eines CTs dieses zu bevorzugen. Die CT-Untersuchung sollte bei COVID-19 Verdacht als native Dünnschicht-CT mit einem Niedrigdosisprotokoll (low-dose CT) erfolgen.

Hinweise auf eine COVID-19 Pneumonie können milchglasartige Infiltrate, bilaterale oder seltener unilaterale Verdichtungen und/oder interstitielle Zeichnungsvermehrung sein (Abb. 2).²⁶ Der Schweregrad der Pneumonie kann durch eine Quantifizierung der betroffenen Lungenabschnitte bestimmt werden.²⁷ Zudem lässt sich aus dem Charakter der Infiltrate vermutlich auch ein Rückschluss auf den zeitlichen Verlauf der COVID-19-Pneumonie ableiten.²⁷

Die oben beschriebenen Bildbefunde sind jedoch unspezifisch und können sich genauso auch bei anderen viralen und atypischen Pneumonien wie z.B. durch eine Infektion mit CMV oder Pneumocystis jirovecii zeigen – dies stellt insbesondere bei immunsupprimierten HIV Patienten ein differentialdiagnostisches Problem dar.

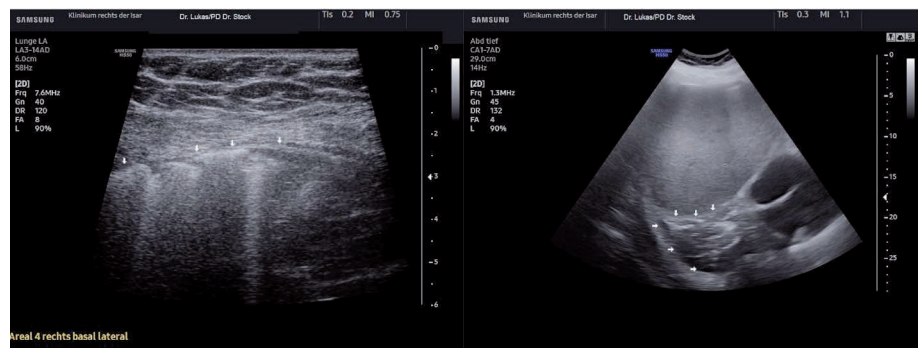


Abb 1 **Fragmentierte Pleura (linkes Bild) und eine Konsolidierung mit positivem Aerobronchogramm (rechtes Bild) als typische sonographische Zeichen einer COVID-19 Pneumonie.** (Reproduktion mit freundlicher Genehmigung von PD Dr. K. Stock, Klinikum rechts der Isar München)

Auch die Unterscheidung einer COVID-19 Pneumonie mit bakterieller Superinfektion von einer alleinigen bakteriellen Pneumonie kann radiologisch sehr schwierig bis unmöglich sein (Abb. 3).

SEROLOGIE

Um die Bildung von Antikörpern gegen SARS-CoV-2 nachzuweisen, stehen sowohl ELISA-basierte Verfahren als auch immunochromatografische Lateral-Flow-Kassetten-tests und Immunfluoreszenztests zur Verfügung. Diese Verfahren sind nicht für die Akutdiagnostik geeignet, da die Sensitivität im frühen Krankheitsverlauf gering ist (ELISA-basierte Verfahren <30%). Erst im Verlauf können IgM-Antikörper nachgewiesen werden, die Sensitivität steigt auf 75% an Tag 8-14 und >94% an Tag 15-39.²⁸ IgG-Antikörper werden meist erst innerhalb der zweiten bzw. am Ende der zweiten Krankheitswoche nachgewiesen.^{28,29} Ein weiteres Problem der serologischen Testverfahren stellt die eingeschränkte Spezifität bei Kreuzreaktivität der Tests gegenüber anderen endemisch zirkulierenden Coronaviren dar.¹⁸

Im Rahmen der bestehenden Immunsuppression bei nicht adäquat therapierten Patienten mit HIV Infektion könnte es möglicherweise zu einer inadäquaten Antikörperproduktion mit folglich falsch negativer Serologie kommen.³⁰ Zusammenfassend ist festzuhalten, dass alle Diagnoseverfahren für sich alleine genommen keine hundertprozentige Sicherheit bieten können. Mit der Kombination mehrerer Verfahren kann in den meisten Fällen allerdings die Diagnose bestätigt oder verworfen werden. Im Zweifel sollte immer eine Selbstisolation/Quarantäne für den Erkrankungszeitraum mit Ansteckungsgefahr für andere Personen angestrebt werden.

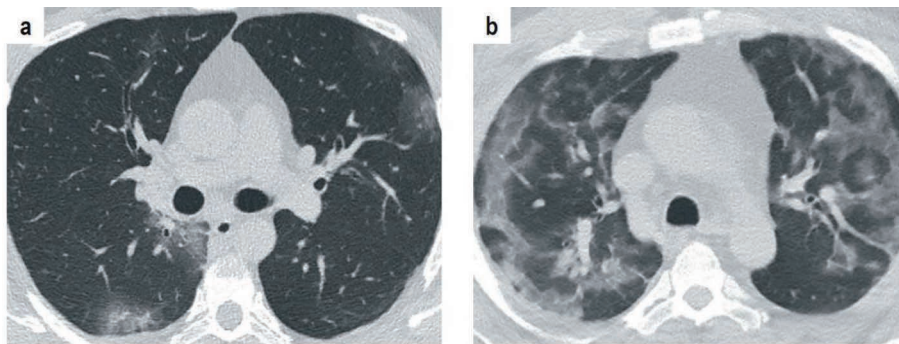


Abb 2 **Patient A zeigt geringe Milchglasinfiltrate, es erfolgte eine Behandlung auf einer Normalstation. Patient B zeigt ausgedehnte, teils konfluierende Milchglasinfiltrate und bedurfte einer invasiven maschinellen Beatmung.** (Reproduktion mit freundlicher Genehmigung von Dr. F. Lohöfer, Klinikum rechts der Isar München²⁷)

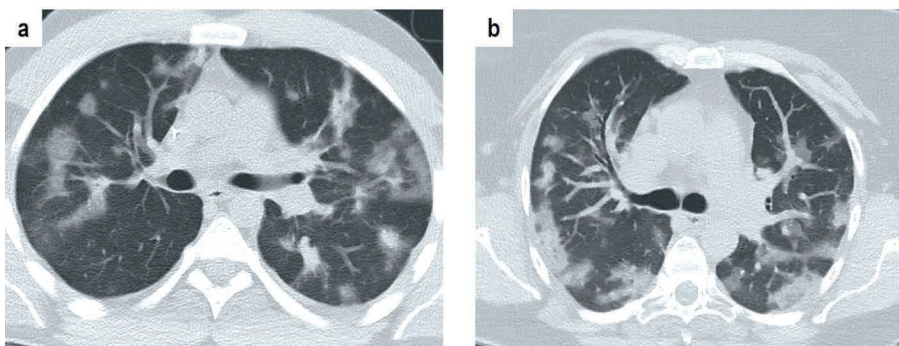


Abb 3 **Patient mit Hodgkin-Lymphom (Bild a) und bestätigter Pneumocystis-Pneumonie sowie Patientin mit bestätigter COVID-19 Pneumonie (Bild b). In beiden CT Bildern sind ähnliche bipulmonale, teils milchglasartige, teils konsolidierte Areale zu sehen.** (Reproduktion mit freundlicher Genehmigung von Dr. F. Lohöfer, Klinikum rechts der Isar München²⁷)

MANAGEMENT

Eine Krankenhauseinweisung sollte bei subjektiver Dyspnoe, einer Sauerstoffsättigung von <95% bei Raumluft oder einem Sättigungsabfall bei Belastung (z.B. kurzer Gehstest) erwogen werden. Prinzipiell ist bei Patienten mit bekannter symptomatischer HIV-Erkrankung im Spätstadium, d.h. CD4-Helferzellen <350/ μ l die Indikation niederschwelliger zu stellen. Eine bereits bestehende antiretrovirale Therapie sollte unverändert weiter eingenommen werden. Eine symptomatische Therapie mit Inhalationen (z.B. Kochsalzlösung oder Atrovent®/Sultanol bei spastischer Komponente), fiebersenkende Maßnahmen mit Paracetamol, atemgymnastische Übungen sowie eine Thromboseprophylaxe mit niedermo-

lekularem Heparin werden bei hospitalisierten Patienten empfohlen. Hintergrund für die Thromboseprophylaxe ist eine Häufung thromboembolischer Ereignisse bei COVID-19 Erkrankten. Als Ursache wird eine Veränderung von Endothel und Thrombozyten mit Gerinnungsstörung als Infektionsfolge vermutet möglicherweise in Verbindung mit einer Immobilisierung durch Isolationsmaßnahmen.^{31,32}

Bei deutlich erhöhten Infektwerten, insbesondere bei erhöhtem PCT (>0,25-0,5 ng/ml)³³ und bei Hinweisen auf eine bakterielle Pneumonie im CT sollte eine antibiotische Therapie z.B. mit Betalaktamen zur Behandlung einer potentiell bestehenden bakteriellen Superinfektion erwogen werden.²³ Vielerorts erfolgte eine empirische The-

rapie mit Makroliden (z.B. Azithromycin) bei bildgebend atypischer Pneumonie. Lokale Besonderheiten und Erregerempfindlichkeiten sollten bei der Auswahl der Antibiotika berücksichtigt werden.²³ Insgesamt sollte die Indikation zur frühzeitigen antibiotischen Therapie wie bei allen bestätigten viralen Infektionen bei fraglichem Benefit zurückhaltend gestellt werden – insbesondere im ambulanten Setting. Bei fehlendem Erregernachweis und normwertigem Procalcitonin sollte die antibiotische Therapie innerhalb von 48h wieder beendet werden.²³

Während des stationären Aufenthaltes sollten regelmäßige Laborkontrollen (Infektparameter inkl. PCT, Retentionsparameter, Elektrolyte, Leberwerte, Blutbild, Gerinnung) erfolgen. Bei Auftreten einer Leberwerterhöhung (14-53% der Fälle) sollte zunächst abwartend kontrolliert werden, hepatotoxische Medikamente sollten abgesetzt werden. Die Hepatopathie, welche a.e. im Rahmen einer viralen Begleithepatitis entsteht, zeigt sich in der Regel nach wenigen Tagen bis Wochen rückläufig.³⁴ Komplikationen im Krankheitsverlauf wie die Verschlechterung einer vorbestehenden bzw. das Neuauftreten Nieren- oder Herzinsuffizienz sollten leitliniengerecht mitbehandelt werden. Hier steht insbesondere die Vermeidung einer Volumenüberladung mit zusätzlicher pulmonaler Belastung im Vordergrund (negative bis ausgeglichene Flüssigkeitsbilanz).

THERAPIE

Aktuell gibt es keine zugelassene spezifische Therapie für COVID-19. Als Hoffnungsträger gilt das ursprünglich zur Behandlung einer Ebolainfektion untersuchte Remdesivir, ein RNA Polymerasehemmstoff mit breiter antiviraler Aktivität gegenüber zahlreichen

RNA-Viren. Erste Studienergebnisse zeigen eine Verkürzung der Krankheitsdauer und positive Beeinflussung der Symptomschwere.^{35,36,37,38} Darüber hinaus existieren einzelne positive Fallberichte über eine Therapie mit Rekonvaleszentenserum.^{39,40} In der Prüfung sind ferner eine große Anzahl weiterer Substanzen. Aussagekräftige Ergebnisse kontrollierter Studien liegen allerdings bislang nicht vor.

ENTLASSUNG

Eine Entlassung in die ambulante Versorgung ist prinzipiell möglich, sobald eine stabile Sauerstoffsättigung bei Raumluft über mehrere Tage ohne subjektive Dyspnoe vorliegt. Bei V.a. einer bakteriellen Superinfektion sollte die intravenöse antibiotische Therapie über 5-7 Tage fortgeführt werden und der Behandlungserfolg mittels Infektwertverlauf kontrolliert werden. Nach Entlassung aus dem Krankenhaus bei stationär behandlungsbedürftiger COVID-19 Infektion muss nach derzeitigen RKI-Empfehlungen eine häusliche Isolierung über 14 Tage eingehalten werden.⁴¹

EMPFEHLUNGEN FÜR IMMUNSUPPRIMIERTE

Eine regelmäßige hygienische Händedesinfektion, das Tragen von Mund-Nasen-Schutz und das Einhalten eines Sicherheitsabstandes zu anderen Personen sind wichtige Bausteine zur Vermeidung einer Ansteckung. Sollten Symptome eines Atemwegsinfektes bestehen, sollte eine rasche Testung mittels Abstrich sowie ggf. ein CT Thorax erfolgen. Wo möglich sollten telefonische und elektronische Arzt-Patienten-Kommunikation genutzt werden. Wichtige Therapien sowie Verlaufskontrollen der Blutwerte sollten allerdings nicht aus Angst vor einer Ansteckung verzögert werden.

PROGNOSE COVID-19 / HIV

Prinzipiell besteht bei einer unzureichend therapierten Infektion durch den Mangel an CD4-Zellen, die reduzierte spezifische Immunantwort durch B-Zellen sowie eine reduzierte mukoziliäre Funktion im oberen Respirationstrakt ein erhöhtes Risiko für pulmonale Infektionen.⁴² Allerdings gibt es keine Hinweise darauf, dass z.B. eine Infektion mit dem Influenzavirus H1N1, welches 2009 eine Pandemie auslöste, einen schwereren Verlauf bei Patienten mit HIV Infektion verursacht.⁴³ Niedrige CD4-Zahlen korrelierten allerdings mit einem längeren Krankenhausaufenthalt sowie vermehrt bakteriellen Superinfektionen.^{44,45}

Bei HIV-Erkrankten muss also prinzipiell zwischen Patienten mit reduzierter CD4-Zellzahl (<350) und Patienten mit gut kontrollierter HIV-Erkrankung unterschieden werden. Insbesondere für Patienten mit gut therapierter HIV-Infektion gibt es aktuell keine Hinweise für ein erhöhtes Infektionsrisiko oder einen schweren Krankheitsverlauf.³ Bei nicht ausreichend therapierter Infektion scheint ein höheres Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf mit bakteriellen Superinfektionen möglich.

*Dr. med. Marina Lukas
Klinikum rechts der Isar
Technische Universität München
Ismaninger Str. 22 · 81675 München
marina.lukas@mri.tum.de*

Literatur beim Verfasser