

UPDATE SARS-CoV-2 Behandlungsempfehlungen für die Intensivmedizin

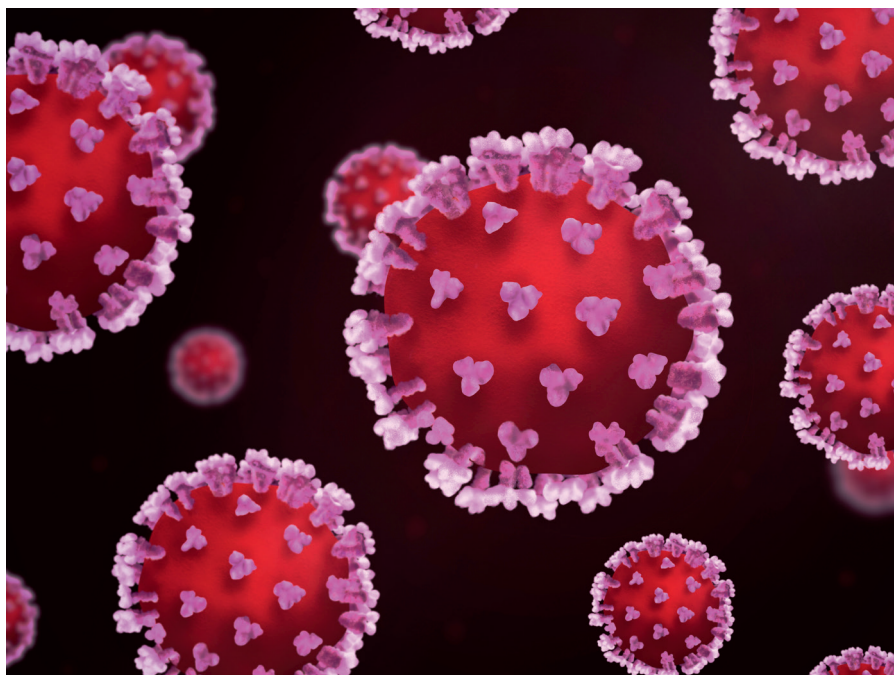
November 2020

Der Anteil von SARS-CoV-2-positiven Patientinnen und Patienten, die intensivmedizinisch betreut werden müssen, ist zwar gering, Herausforderungen und persönliches Risiko für das medizinische Personal aber hoch. Aktuelle Guidelines unterstützen mit evidenzbasierten Empfehlungen den Umgang mit COVID-19-Patienten im intensivmedizinischen Setting, um die maximale Sicherheit der Patientinnen und Patienten und des medizinischen Betreuungsteams gleichermaßen sicherzustellen.

Diese Handlungsempfehlungen zur Prognose, Aufnahme, Diagnose und Therapiemanagement basieren auf der „SARS-CoV2 Behandlungsempfehlung für die Intensivmedizin“ sowie der „ICU Therapy guideline for the treatment of patients with a SARS CoV-2 infection“, die von der Österreichischen Gesellschaft für Anästhesiologie, Reanimation und Intensivmedizin (ÖGARI) erarbeitet, gemeinsam mit dem Verband der intensivmedizinischen Gesellschaften Österreichs (FASIM) und der Österreichischen Gesellschaft für Internistische und Allgemeine Intensivmedizin und Notfallmedizin (ÖGIAIN) aktualisiert und im Rahmen einer interdisziplinären Kooperation publiziert wurde. Eine weitere Quelle stellen die Guidelines der European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) und der Society of Critical Care Medicine (SCCM) „Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)“ sowie die S1 Leitlinie „Empfehlungen zur intensivmedizinischen Therapie von Patienten mit COVID-19-Version 3“ dar.

„WORK IN PROGRESS“

Die publizierenden Fachgesellschaften weisen ausdrücklich darauf hin, dass es sich bei ihren Empfehlungen um Momentaufnahmen handelt. Nahezu täglich ändert sich aufgrund neu erscheinender wissenschaftlicher Publikationen der Informationsstand. Viele dieser Publikationen basieren auf geringen Fallzahlen bzw. kurzen Beobachtungszeiträumen oder ersten Erfahrungen und werden laufend aktualisiert. Eine derartige Informationsflut kann schnell zu Unsicherheit führen. Internationale



VON

- ▶ Dr. Markus Köstenberger (Klagenfurt)
- ▶ Prim. Univ.-Prof. Dr. Walter Hasibeder (Zams)
- ▶ OA Prof. Dr. Romuald Bellmann (Innsbruck)
- ▶ Dr. Daniel Dankl (Salzburg)
- ▶ Prim. Univ.-Prof. Dr. Philip Eisenburger (Wien)
- ▶ Prim. Univ.-Doz. Dr. Reinhard Germann (Feldkirch)
- ▶ Dr. Wilhelm Grander (Hall)
- ▶ Prim. Assoc. Prof. Dr. Christoph Hörmann (St. Pölten)
- ▶ Univ.-Prof. Dr. Michael Joannidis (Innsbruck)
- ▶ Univ.-Prof. Dr. Klaus Markstaller (Wien)
- ▶ Dr. Steve-Oliver Müller-Muttonen (Villach)
- ▶ Dr. Stefan Neuwersch-Sommeregger (Klagenfurt)
- ▶ PD Dr. Bettina Pfausler (Innsbruck)
- ▶ Dr. Otmar Schindler (Gratwein)
- ▶ Dr. Gregor Schitteck (Graz)
- ▶ Assoc. Prof. PD Dr. Eva Schaden (Wien)
- ▶ Univ.-Prof. Dr. Thomas Staudinger (Wien)
- ▶ Ao. Univ.-Prof. Dr. Roman Ullrich (Wien)
- ▶ Dr. Matthias Urban, PhD (Wien)
- ▶ Prim. Univ.-Prof. Dr. Andreas Valentin, MBA (Schwarzach)
- ▶ Prim. Univ.-Prof. Dr. Rudolf Likar (Klagenfurt)

und nationale Behandlungsempfehlungen sind daher im Sinne eines „work in progress“ bemüht, aus dieser Flut regelmäßig jene Informationen herauszufiltern, zusammenzufassen und zu interpretieren, die dem jeweils aktuellen medizinisch-wissenschaftlichen Wissensstand am ehesten entsprechen. Sie werden ständig überarbeitet und an die aktuelle Evidenz angepasst.

SARS-CoV-2

Der Erreger SARS-CoV-2 verursacht die Erkrankung COVID-19 (Corona virus disease 2019). Das mediane Alter der SARS-CoV-2-positiven Patientinnen und Patienten beträgt ca. 45 Jahre, die Geschlechterverteilung ist ausgeglichen (RKI Steckbrief). Die Erkrankung verläuft in den meisten Fällen leicht (milde Pneumonie und leichte Atemnot), nur ein geringer Anteil an schwer Erkrankten (ca. 5 Prozent aller COVID-19-Patienten) wird stationär oder intensivmedizinisch behandelt. Im Gegensatz zu vielen anderen Infektionskrankheiten zeigen die schweren Verläufe vom Auftreten erster Symptome bis zur lebensbedrohlichen Verschlechterung eine Progredienz über mehrere Tage.

Die Übertragung erfolgt überwiegend über eine Tröpfcheninfektion, vor allem Husten oder Niesen. Aber auch im Rahmen medizinischer Maßnahmen wie etwa Absaugung, Intubation oder Bronchoskopie kann SARS-CoV-2 übertragen werden. Theoretisch ist auch eine Schmierinfektion über kontaminierte Oberflächen, Stuhl oder die Bindehaut der Augen möglich. Die Inkubationszeit beträgt 5-6 Tage (Median 5,1), die Spannweite ist zwischen 2 und 14 Tagen breit. 97,5 Prozent aller Fälle wurden laut Laurer et al. innerhalb eines Intervalls von durchschnittlich 11,5 Tagen symptomatisch.

Bei den intensivmedizinisch behandelten COVID-19-Patientinnen und -Patienten ist nach aktueller Datenlage mit einer Sterblichkeit von 20 bis 70 Prozent zu rechnen. Das ist kein außergewöhnlich hoher Wert bei älteren Patienten mit schwerem Akutem Atemnotsyndrom (ARDS – Acute Respiratory Distress Syndrome). Überlebende leiden an den üblichen Folgen einer langen Intensivbehandlung. Berichten

zufolge könnte es im Anschluss gehäuft zu Lungenfibrosen kommen. Die Evidenz dafür ist schwach, die Möglichkeit sollte aber in der Nachbeobachtung berücksichtigt werden.

SYMPTOME

Die häufigsten Symptome, die bei COVID-19-Patientinnen und -Patienten beobachtet werden, sind Fieber und ein meist trockener Husten. Manchmal (fünf bis zehn Prozent) treten zusätzlich auch Schnupfen und Halsschmerzen auf, selten auch Atemnot. Weitere mögliche Symptome sind Kopf- und Gliederschmerzen, Appetitlosigkeit, Verlust des Geruchs- und Geschmackssinns, Gewichtsverlust, gastrointestinale Symptome wie Durchfall, Übelkeit, Bauchschmerzen oder Erbrechen, Konjunktivitis, Hautausschlag, Lymphknotenschwellung, Apathie und Somnolenz.

In China, woher der Großteil der empirischen Daten bislang kommt, verzeichneten etwa 80 Prozent aller erfassten Fälle die oben beschriebenen Symptome. Bei etwa jedem 5. Patienten entwickelt sich im Verlauf eine schwere Pneumonie mit Atemnot, Tachypnoe und Gasaustauschstörung. Bei Intensivpatienten (rund drei Prozent der Gesamtfälle) zeigt sich ein Dyspnoe-Hauptleitsymptom, im Lungenröntgen in 33 Prozent der Fälle eine bilaterale Verschattung.

AUFNAHME

COVID-19-Patienten müssen beim Eintreffen im Krankenhaus isoliert und bei der Gesundheitsbehörde gemeldet werden.

Generell gelten für eine Aufnahme an die Intensivstation für COVID-19-Patientinnen und -Patienten die selben Kriterien wie für andere potentielle Intensivpatienten. Die alleinige Tatsache einer COVID-19-Erkrankung ergibt keine Priorität für eine Intensivstationsaufnahme, vielmehr sind die etablierten Kriterien zur Intensivstationsaufnahme im Hinblick auf die Prognose und eine damit verbundene Indikation zur Intensivmedizinischen Therapie anzuwenden. Als Aufnahmekriterien auf einer Intensivstation gelten folgende Parameter:

- ▶ Hypoxämie SpO₂ < 90% unter 4-6l O₂/min und

- ▶ Dyspnoe
- ▶ Atemfrequenz > 25-30/min
- ▶ Relevante Hypotonie
- ▶ Erhöhte Laktatwerte

SCHUTZAUSRÜSTUNG UND HYGIENMASSNAHMEN

Vor dem Betreten des Zimmers ist die persönliche Schutzausrüstung (PSA) laut aktuellem Hygienestandard, angepasst an die auszuführende Tätigkeit, anzulegen. Dies umfasst laut Empfehlungen der Österreichischen Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit (AGES) aktuell folgende Schutzmaßnahmen: Händedesinfektion, Schutzkittel, Handschuhe, Kopfbedeckung (OP-Haube), Schutzbrille, Maske (FFP 2 oder FFP 3). Weitere und ständig aktualisierte Informationen zu Hygienrichtlinien sind abrufbar unter: www.sozialministerium.at/Themen/Gesundheit/Antimikrobielle-Resistenzen-und-Gesundheitssystem-assoziierte-Infektionen/Gesundheitssystem-assoziierte-Infektionen/Krankenhaushygiene-und-PROHYG/Krankenhaushygienische-Informationen-zu-nCov.html

Bei Verlassen des Zimmers ist die PSA unter Beachtung einer möglichen Kontamination abzulegen.

Eine grundsätzliche Unterscheidung notwendiger Hygienemaßnahmen betrifft die „normale“ Exposition (zum Beispiel Visiten im Patientenzimmer) und Tätigkeiten mit Aerosol-Produktion (etwa Abstrichnahme, Intubation, endotracheale Absaugung bei nicht geschlossenem Absaugsystem, Diskonnektion, Tracheotomie, NIPPV (noninvasive positiv pressure ventilation), HFNC (high flow nasal cannula)). Dafür hat die Universitätsklinik für Krankenhaushygiene und Infektionskontrolle der Medizinischen Universität Wien eigene Hygienrichtlinien definiert: Neben einer dicht sitzenden FFP3-Atemschutzmaske (empfohlen vom European Center for Disease Prevention and Control ECDC und vom Robert Koch-Institut RKI) bzw. einer FFP2-Atemschutzmaske (WHO, Bundesamt für Gesundheit BAG), sind ein langärmeliger Übermantel, Haube mit Halsschutz, Einmalhandschuhe, eine Schutzbrille und Visier, die unmittelbar nach dem Gebrauch desinfiziert werden müssen sowie – bei erwarteter Konta-



mination mit Flüssigkeiten – eine Einmalschürze zu tragen. Eine detaillierte Aufstellung der Hygienemaßnahmen finden Sie unter: www.meduniwien.ac.at/hp/krankenhausthygiene/hygienemappe/hygienerichtlinien/

Es wird empfohlen, die Patientenkontakte auf der Intensivstation auf das für eine gute medizinische und pflegerische Versorgung unbedingt notwendige Maß zu reduzieren, die erfahrenen Teams klein zu halten und dabei ein „höchstes Maß an Selbstschutz“ zu beachten. Gleiches gilt für sämtliche Patienten-Transporte.

ENTISOLISIERUNG

Unter folgenden Bedingungen können Patientinnen und Patienten wiederum aus der Isolation entlassen werden:

- ▶ Zeitpunkt seit Symptombeginn >10d und mindestens 48 Stunden Symptombefreiheit¹ und
- ▶ 2x negativer PCR Befund Mini-BAL (Broncho alveoläre Lavage) (alternativ nasopharyngealer Abstrich) mit mind. 24h Abstand oder
- ▶ 2x positiver PCR Befund aber jeweils CT (cycle threshold Wert) >30 mit mind. 24h Abstand

DIAGNOSTIK

Die Guidelines definieren initiale und weitere Untersuchungen im Verlauf. Bei intensivpflichtigen Patientinnen und Patienten mit ungeklärter Pneumonie sind die differentialdiagnostisch wesentliche Infektionen wie Influenza, Pneumokokken und Legionellen abzuklären und wenn möglich Trachealsekret für mikrobiologische Analysen zu gewinnen. Zusätzlich sollten möglichst gleichzeitig zwei Blutkulturen von unterschiedlichen Abnahmestellen gewonnen werden. Bei SARS-CoV-2-Verdacht soll ein „tiefer“ Rachenabstrich zur Diagnostik eingeschickt, bei fraglichem Erstbefund und hohem klinischem Verdacht bei intubierten Patienten unter maximalen Sicherheitsvorkehrungen des Untersuchers eine bronchoalveoläre Lavage (MiniBAL) zur Gewinnung von tiefem Atemwegsse-

Abbildung 1: DIAGNOSTISCHE UNTERSUCHUNGEN AUF DER INTENSIVSTATION

INITIALUNTERSUCHUNGEN
Abstrich obere Atemwege: Nasen-und Rachenabstrich; tiefe Atemwege: Sputum, Trachealsekret oder Mini-BAL Probennahmekatheter (CAVE: strenge Indikationsstellung für Bronchoskopie + BAL – nur zur genaueren Diagnostik einer Superinfektion!)
Intensivlabor
Blutgasanalyse (BGA)
2 x Blutkultur aus zwei verschiedenen Abnahmestellen
Differenzialdiagnose: Influenzaabstrich, RSV, Legionellen-Pneumokokken-Antigen im Harn
Thorax-Röntgen bei Aufnahme (ggf. nach Anlage des ZVK, Magensonde oder nach Intubation)
Sonographie zur Verlaufsdagnostik regelhaft anwenden (B-Lines)!
CT Thorax: von Routine-CT wird abgeraten, bei spezifischen Fragestellungen empfohlen
WEITERE UNTERSUCHUNGEN IM VERLAUF
Labor (Blutbild, Albumin, Kreatinin, Harnstoff, Bilirubin, LDH, CRP)
Labor alle 3 Tage zusätzlich Myoglobin, IL-6, CK, CK-MB, Troponin, Myoglobin
Blutgasanalyse
Lungensonographie
Ggf. Echokardiographie
BEI PCT-ANSTIEG: (CAVE SUPERINFEKTION)
Blutkultur; Harnkultur
Ggf. Sputum bzw. beim intubierten Patienten tiefes Trachealsekret abnehmen
WEITERE UNTERSUCHUNGEN BEI EXTRATHORAKALEN KOMPLIKATIONEN

cret durchgeführt werden (siehe Abbildung 1). Studien zeigen ebenso, dass das Vorhandensein von glasigen Infiltraten im Thorax-CT ein Hinweis für eine COVID-19-Infektion sein können.

Laborchemisch zeigen rund 80 Prozent der SARS-CoV-2-positiven Patientinnen und Patienten eine Lymphopenie, ca. 40 Prozent weisen eine Thrombozytopenie, LDH-Erhöhen und D-Dimer-Erhöhen auf, etwa ein Drittel eine milde Leukopenie. Eine massive Lymphopenie, hohe CRP-, hohe IL-6 und hohe LDH-Werte sprechen für einen komplizierten, schweren Erkrankungsverlauf, erhöhtes Procalcitonin weist auf eine mögliche bakterielle Superinfektion hin.

THERAPIE DER HYPOXIE

Nach bisherigen Berichten steht bei der durch SARS-CoV-2 verursachten Pneumonie primär die Hypoxie im Vordergrund. Das Therapieschema folgt

den Therapierichtlinien für das ARDS. Ziel der respiratorischen Therapie ist das Wiederherstellen einer adäquaten Oxygenierung (SaO_2 -Werte $\geq 92\%$; bei COPD-Patienten $\geq 88\%$) und eine klinisch eindeutige Besserung von Atemnot und Tachypnoe (Atemfrequenz $< 30/\text{Min}$). Die Entscheidung über die Methode der Atmungsunterstützung oder Beatmungsform hängt unter anderem von der Schwere der Erkrankung bzw. der physiologischen Antwort der bzw. des Erkrankten auf die Therapie ab.

Ist eine moderate Gasaustauschstörung diagnostiziert, muss bei SpO_2 -Werten $< 90\%$ (sollte jedoch schon bei SpO_2 -Werten $\leq 92\%$; bei Patientinnen und Patienten mit vorbestehender COPD $\geq 88\%$) eine supportive O_2 -Therapie begonnen werden. Bei einem akuten hypoxämischen Atemversagen sollten die SpO_2 -Werte nicht über 96% angehoben werden.

¹ Inkludiert kein Fieber ohne Einnahme von Antipyretika und Freisein von respiratorischen Symptomen; der Verlust des Geruchs- oder Geschmacksinnes kann bei manchen Personen über die infektiöse Phase hinaus bestehen

Bei unzureichender Effizienz der O₂-Therapie ist eine High Flow Nasal Cannula (HFNC) angezeigt. Sollte dies nicht ausreichend sein, um den pulmonalen Gasaustausch zu stabilisieren, wird alternativ eine Noninvasive Intermittent Positive Pressure Ventilation (NIPPV) über Maske oder Helm eingesetzt. Hierbei sollte eine Stabilisierung (SPO₂ > 92%, keine ausgeprägte Hyperkapnie pH > 7,2) innerhalb von 2 Stunden erzielt werden. Unterstützend können bereits in dieser Phase bei kooperativen Patientinnen und Patienten Lagerungsmaßnahmen (Seitenlage, Bauchlage, ...) eingesetzt werden.

Sollte die Stabilisierung nicht gelingen oder die NIPPV wegen mangelnder Compliance des/der PatientenIn nicht möglich sein, muss der/die PatientIn umgehend intubiert und mechanisch beatmet werden.

INTUBATION UND BEATMUNG

Bei Patientinnen und Patienten mit schwerer Hypoxämie und/oder klinisch fortschreitendem respiratorischem Versagen ist die Intubation und mechanische Beatmung mit adäquaten PEEP-Werten die Therapie der Wahl, um die Lungenfunktion zu stabilisieren.

Auch die Intubation ist ein Vorgang mit stark erhöhtem Infektionsrisiko für das Personal und muss daher unter strengsten persönlichen Sicherheitsvorkehrungen und nach exakter Vorbereitung und Besprechung durchgeführt werden. Die Verwendung eines Videolaryngoskops wird empfohlen.

Bei der Beatmung sind immer geschlossene Absaugsysteme zu verwenden. Bei jeder Diskonnektion des Tubus sollte dieser zuvor mit einer breiten Klemme abgeklemmt werden.

Das Tidalvolumen ist mit ca. 6 ml pro kg Körpergewicht zu planen. Plateaudrücke über 30 cm H₂O gilt es zu vermeiden. Bei Fortschreiten der Lungenpathologie, insbesondere bei Auftreten von Atelektasen in abhängigen Lungenarealen, ist ein regelmäßiger Lagerungswechsel zwischen Rücken und Bauchlage und eine PEEP Anpassung zur Verhinderung einer neuerlicher Atelektasenbildung notwendig. Ein starrer PEEP-Algorithmus ist nicht

empfohlen. Methodisch sollten Messungen zur Minimierung des transpulmonalen Drucks eingesetzt werden, zum Beispiel mittels Messung des Ösophagusdrucks. Von einer incremental stepwise PEEP Titration wird abgeraten. Eine frühzeitige Anwendung der Bauchlage (bei Horovitz Index ≤ 200) wird empfohlen, wobei die Dauer dieser Therapieform mind. 16 Stunden betragen soll.

Die Durchführung einer neuromuskulären Blockade kann in Einzelfällen erwogen werden. Als Rescue-Therapie kommen inhalative pulmonale Vasodilatoren sowie die Verwendung von inhalativem NO in Frage. Eine moderate Hyperkapnie (paCO₂ < 60 mmHg) ist bei fortgeschrittenem ARDS durchaus tolerierbar. Als weitere Rescue-Therapie sollte eine veno-venöse Extrakorporale Membran Oxygenierung (VV-ECMO) oder eine veno-arterielle ECMO (VA-ECMO) erwogen werden. In diesem Fall ist eine Kontaktaufnahme mit spezialisierten Zentren dringend zu empfehlen. *(Die COVID-19 ECMO Arbeitsgruppe der MedUni Wien hat rezent eine „Handlungsempfehlung zur Initiierung von Extrakorporaler Membran Oxygenierung bei PatientInnen mit COVID-19“ publiziert.)*

NIERENERSATZTHERAPIE

Zwischen 30 und 40 Prozent der kritisch erkrankten COVID-19-Patientinnen und -Patienten entwickeln eine akute Nierenschädigung (AKI). Als zugrundeliegende Mechanismen werden neben der Covid-19 assoziierten systemischen Inflamationsreaktion, Endothelschädigung der Niere angenommen. Als zusätzliche Faktoren gelten beatmungsassoziierte Effekte und hämodynamische Beeinträchtigung der Nierenperfusion bei COVID-19 assoziiertem ARDS. Kritisch Kranke COVID-19 Patienten benötigen in 15 Prozent eine Nierenersatztherapie. Die Kriterien zur Indikationsstellung weichen nicht von denen anderer Intensivpatienten ab. Die erhöhte Koagulationsneigung bei COVID-19 Patienten steigert das Risiko von vorzeitigem Filterclotting, das selbst unter regionaler Citratantikoagulation auftreten kann. Die Umstellung auf diffusive Verfahren (CVVHD, CVVHDF) in Kombination mit erhöhter systemischer Antikoagulation kann in diesen Fällen nötig sein.

HÄMODYNAMISCHES MANAGEMENT

Empfohlen wird eine restriktive Flüssigkeitstherapie. Noradrenalin sollte als Vasopressor der ersten Wahl verwendet werden. Bei unzureichendem Erfolg wird der zusätzliche Einsatz von Vasopressin empfohlen. Ziel ist ein mittlerer arterieller Druck (mean arterial pressure MAP) von 60 bis 65 mmHg, bei vorbestehender Hypertonie sollte allerdings ein höherer MAP (75-80 mmHg) in Erwägung gezogen werden.

Bei instabilen Patientinnen und -Patienten wird ein erweitertes hämodynamisches Monitoring – Echokardiografie, invasives hämodynamisches Monitoring – empfohlen. Bei deutlicher hämodynamischer Instabilität kann Hydrocortison angewendet werden.

Es gibt Fallberichte über Myokardbeteiligungen bei an COVID-19 Erkrankten. Schwerwiegende myokardiale Probleme stellen aber eher die Ausnahme dar. Die Myokarditis bei SARS-CoV-2-Infektionen ist nach heutigem Wissensstand nicht anders zu behandeln als jede andere virale Myokarditis. Auch bei einer durch SARS-CoV-2 ausgelösten Sepsis verläuft die hämodynamische Therapie analog zum üblichen Algorithmus.

SPEZIELLE MEDIKAMENTÖSE THERAPIE

Ernährungstherapie und Stressulkus-Prophylaxe erfolgen nach den etablierten Kriterien der Intensivtherapie. Aufgrund diverser Fallberichte ist vor allem auf eine suffiziente Thromboseprophylaxe zu achten. Alle stationär behandelten Patientinnen und -Patienten sollten daher zur Prophylaxe einer venösen Thromboembolie (VTE) niedermolekulares Heparin (NMH) in einer für den Hochrisikobereich zugelassenen Dosierung erhalten.

Üblicherweise bleibt bei viralen Erkrankungen das Procalcitonin im Normbereich. Ein plötzlicher PCT-Anstieg kann ein Hinweis auf eine zusätzliche bakterielle Superinfektion sein. Bei klinischen und laborchemischen Zeichen einer bakteriellen Superinfektion ist eine Breitenspektrum-Antibiotikatherapie indiziert.

Der Einsatz von Chloroquin/Hydroxychloroquin +/- Azithromycin sowie



von Lopinavir/Ritonavir und Tocilizumab wird außerhalb von klinischen Studien nicht empfohlen.

Remdesivir

Der Einsatz von Remdesivir zeigte in einer rezenten Studie eine moderate Verkürzung der Erkrankungsdauer (nicht für beatmete Patienten), jedoch keinen Mortalitätsbenefit. Eine Hepatotoxizität ist möglich, das Nebenwirkungs-Profil ist jedoch noch nicht gut charakterisiert. In einer aktuellen WHO-Studie, die bisher nur als preprint (nicht peer reviewed) vorliegt, konnte für Remdesivir kein Benefit hinsichtlich 28-Tage Mortalität, Notwendigkeit einer Beatmung, Dauer der Hospitalisierung nachgewiesen werden. Auch wenn Remdesivir eine Zulassung durch die FDA und eine Notfallgenehmigung („Zulassung unter besonderen Bedingungen“) durch die EMA erhalten hat, würde daher der routinemäßige Einsatz des Medikaments derzeit nicht auf einer unter Normalbedingungen geforderten Evidenz beruhen.

Immunmodulatorische Therapie

Steroide haben das Potential für eine positive Wirkung: In der am 17.07.2020 im New England Journal of Medicine publizierten RECOVERY-Studie konnte ein deutlicher Vorteil bei beatmungspflichtigen Patienten mit COVID-19 gefunden werden. Der Einsatz von Dexamethason (Dosis 6 mg/d einmal täglich für 10 Tage) wird empfohlen. Alternativ kann eine Gabe von Hydrocortison (Dosis 50mg alle 6h iv oder per Sonde) erfolgen. Falls Patientinnen und -Patienten unter invasiver Beatmung 24h nach Beatmungsoptimierung nach wie vor Kriterien eines moderaten bzw. schweren ARDS (Hawthorn Index < 200) aufweisen, sollte Dexamethason (20 mg/d für 5 Tage gefolgt von 10 mg über 5 Tage) in Erwägung gezogen werden (DEXA-ARDS trial). Der Einsatz von „Rekonvaleszenten-Plasma“ hat keine gesicherte Evidenz und kann derzeit nur im Rahmen von Studien empfohlen werden.

Die American Heart Association empfiehlt, bei Patienten, die auf SARS-CoV-

2-Virus positiv getestet wurden und deren kardiovaskuläre Erkrankung mit ACE-Hemmern und Angiotensin-II-Rezeptorblockern behandelt werden, diese Medikamente keinesfalls abzusetzen. Es gibt zurzeit keinen wissenschaftlichen Beweis, dass ACE-Hemmer und Angiotensin-Rezeptorblocker das Risiko schwerer SARS-CoV-2-Erkrankungen erhöhen.

Ein guter Überblick über die Interaktionen der „spezifischen Therapeutika“ ist unter www.covid19-druginteractions.org zu finden.

ZUSAMMENFASSUNG

COVID-19-Erkrankungen verlaufen in den allermeisten Fällen mild, ca. fünf Prozent der Patientinnen und -Patienten entwickeln jedoch ein schweres Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS). Drei Prozent aller COVID-19-Patientinnen und Patienten müssen intensivmedizinisch betreut werden, weshalb sich die Intensivmedizin vor große Herausforderungen bezüglich

der Kapazitäten und medizinischer, hygienischer und sicherheitstechnischer Herausforderungen gestellt sieht. Deshalb sollte nur erfahrenes ärztliches und Pflege-Personal in möglichst kleinen Teams eingesetzt werden. Für alle Teammitglieder ist eine konsequente Anwendung der persönlichen Schutzausrüstung essenziell.

Zur Diagnostik sollte bei SARS-CoV-2-Verdacht ein „tiefer“ Rachenabstrich, bei fraglichem Erstbefund und hohem klinischem Verdacht bei intubierten Patienten eine bronchoalveoläre Lavage (Mini-BAL) zur Gewinnung von tiefem Atemwegssekret durchgeführt werden. Eine massive Lymphopenie, hohe CRP-, hohe IL-6 und hohe LDH-Werte sprechen für einen komplizierten, schweren Erkrankungsverlauf. Ein erhöhtes Procalcitonin weist auf eine mögliche bakterielle Superinfektion hin.

Bei leichteren Verlaufsformen hilft die NIPPV die Intubation zu vermeiden. Bei Patientinnen und Patienten mit schwerer Hypoxämie und/oder klinisch fortschreitendem respiratorischem Versagen ist Intubation und mechanische Beatmung mit adäquaten PEEP-Werten die Therapie der Wahl, um die Lungenfunktion zu stabilisieren. Bei instabilen Patienten ist ein erweitertes hämodynamisches Monitoring in Betracht zu ziehen. Auf eine suffiziente Thromboseprophylaxe ist zu achten.

Es gibt derzeit keine gesicherte, spezifische Therapie gegen SARS-CoV-2. Die aktuelle Evidenz zeigt eine Mortalitätsreduktion unter der Gabe von Dexamethason. Die Anwendung anderer Substanzen wird derzeit nur im Rahmen von Studien empfohlen.

Referenzen:

- Agostini ML, Andres EL, Sims AC et al. Coronavirus Susceptibility to the Antiviral Remdesivir (GS-5734) Is Mediated by the Viral Polymerase and the Proofreading Exoribonuclease. *mBio* 2018; 9. doi: 10.1128/mBio.00221-18;
- Alhazzani D, Hylander Moller M, Arabi YM et al. Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). 2020; doi: 10.1007/s00134-020-06022-5;
- Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, et al. ACTT-1 Study Group Members. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. *N Engl J Med*. 2020 Oct 8;NEJMoa2007764. doi: 10.1056/NEJMoa2007764. Epub ahead of print. PMID: 32445440; PMCID: PMC7262788.
- Bi Q, Wu Y, Mei S et al. Epidemiology and Transmission of COVID-19 in Shenzhen China: Analysis of 391 cases and 1,286 of their close contacts. *medRxiv pre print* 2020; <https://doi.org/10.1101/2020.03.03.20028423>;
- Brown AJ, Won JJ, Graham RL et al. Broad spectrum antiviral remdesivir inhibits human endemic and zoonotic deltacoronaviruses with a highly divergent RNA dependent RNA polymerase. *Antiviral Res* 2019; 169:104541;
- Chai KL, Valk SJ, Piechotta V, Kimber C, Monsef I, Doree C, Wood EM, Lamikanra AA, Roberts DJ, McQuilten Z, So-Osman C, Estcourt LJ, Skoetz N. Convalescent plasma or hyperimmune immunoglobulin for people with COVID-19: a living systematic review. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020, Issue 10. Art. No.: CD013600. DOI: 10.1002/14651858.CD013600.pub3.
- Cortegiani A, Ingoglia G, Ippolito Met al. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. *Journal of Critical Care* 2020.pii: S0883-9441(20)30390-7; doi: 10.1016/j.jccr.2020.03.005;
- Diagnosis and Treatment Protocol for Novel Coronavirus Pneumonia. NHC. March 2020 http://www.kankyokansen.org/uploads/uploads/files/jsip/protocol_V7.pdf(abgerufen 26.3. 2020);
- DeWit E, Feldmann F, Cronin J et al. Prophylactic and therapeutic remdesivir (GS-5734) treatment in the rhesus macaque model of MERS-CoV infection. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2020, 117 (12) 6771-6776; 201922083; doi: 10.1073/pnas.1922083117;
- Gordon CJ, Tchesnokov EP, Feng JY et al. The antiviral compound remdesivir potently inhibits RNA-dependent RNA polymerase from Middle East respiratory syndrome coronavirus. *Journal of Biological Chemistry* 2020; jbc.AC120.013056;
- Guan W, Zheng-yi H, Yu H et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine* 2020; doi: 10.1056/NEJMoa2002032;
- Hirsch J. S., et al. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. *Kidney Int*, doi:10.1016/j.kint.2020.05.006 (2020)
- Köstenberger M, Hasibeder W et al. ICU Therapy guideline for the treatment of patients with a SARS CoV2 infection. <https://www.anaesthesie.news/wp-content/uploads/%C3%96GARI-FASIM-%C3%96GAIIN-Guideline-NEU-Covid19-290320.pdf> (abgerufen am 30.3. 2020)
- Joannidis M, Forni LG, Klein SJ, Honore PM, et al. Lung-kidney interactions in critically ill patients: consensus report of the Acute Disease Quality Initiative (ADQI) 21 Workgroup. *Intensive Care Med*. 2020 Apr;46(4):654-672. doi: 10.1007/s00134-019-05869-7. Epub 2019 Dec 9. PMID: 31820034; PMCID: PMC7103017.
- Keyaerts E, Vijgen L, Maes P et al. In vitro inhibition of severe acute respiratory syndrome coronavirus by chloroquine. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 323:264-268;
- Kluge St, Janssens U, Welte T, et al. Empfehlungen zur intensivmedizinischen Therapie von Patienten mit COVID-19. S1-Leitlinie.
- Ko WC, Rolain JM, Lee NY et al. Arguments in favour of remdesivir for treating SARS-CoV-2 infections. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2020; <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105933>;
- Laurer SA et al. *Ann Int Med* 2020; doi: 10.736/M20-0504;
- Murthy S, Gomersall CD, Fowler RA. Care for Critically Ill Patients With COVID-19. *JAMA* 2020; Published online March 11, 2020; doi: 10.1001/jama.2020.3633;
- Nadim, M.K., Forni, L.G., Mehta, R.L. et al. COVID-19-associated acute kidney injury: consensus report of the 25th Acute Disease Quality Initiative (ADQI) Workgroup. *Nat Rev Nephrol* (2020). <https://doi.org/10.1038/s41581-020-00356-5>
- Pascarella G, Strumia A, Piliog G, Bruno F, Del Buono R, Costa F, Scarlata S, Agrò FE. COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review. *J Intern Med*. 2020 Aug;288(2):192-206. doi: 10.1111/joim.13091. Epub 2020 May 13. PMID: 32348588; PMCID: PMC7267177.
- RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, Staplin N, Brightling C, Ustianowski A, Elmahi E, Prudon B, Green C, Felton T, Chadwick D, Rege K, Fegan C, Chappell LC, Faust SN, Jaki T, Jeffery K, Montgomery A, Rowan K, Juszczak E, Baillie JK, Haynes R, Landray MJ. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 - Preliminary Report. *N Engl J Med*. 2020 Jul 17;NEJMoa2021436. doi: 10.1056/NEJMoa2021436. Epub ahead of print. PMID: 32678530; PMCID: PMC7383595.
- Robert Koch Institut. SARS-CoV-2 Steckbrief zur Coronavirus-Krankheit-2019; https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Steckbrief.html (abgerufen am 5.10. 2020);
- Sheahan TP, Sims AC, Graham RL et al. Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses. *Sci. Transl. Med.* 2017; 9(396); pii: eaal3653; doi: 10.1126/scitranslmed.aal3653;
- Sheahan TP, Sims AC, Leist SR et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nature Communications* 2020; 11. doi: 10.1038/s41467-019-13940-6;
- Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virol J* 2005; 2:69;
- Villar J, Ferrando C, Martínez D, et al. Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial. *The Lancet Respiratory Medicine*. February 2020. doi:10.1016/s2213-2600(19)30417-5
- Wang D, Hu B, Hu C et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020;323(11):1061-1069; doi:10.1001/jama.2020.1585;
- Wang M, Cao R, Zhang L et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res Published Online First* 2020; doi: 10.1038/s41422-020-0282-0;
- WHO Situation report; <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019> (abgerufen am 26.3. 2020);
- WHO Solidarity trial consortium, Hongchao Pan, Richard Peto, Quarraisha AbdoolKarim, et al. Repurposed antiviral drugs for COVID-19 – interim WHO SOLIDARITY trial results. *medRxiv* 2020.10.15.20209817; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.10.15.20209817>
- Wu Z, Mc Googan JM. Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China. *JAMA*. Published online February 24, 2020; doi: 10.1001/jama.2020.2648;
- Zhang L, Liu Y. Potential interventions for novel coronavirus in China: A systematic review. *J Med Virol*. 2020;92:479-490; <https://doi.org/10.1002/jmv.25707>.

REDAKTION: Mag. Volkmar Weilguni

KORRESPONDIERENDER AUTOR:

Dr. Markus Köstenberger
Klinikum Klagenfurt am Wörthersee, Abteilung für Anästhesiologie und Intensivmedizin