

SARS-CoV-2/COVID-19: Empfehlungen zu Diagnostik und Therapie

SARS-CoV-2/COVID-19: Evidence-Based Recommendations on Diagnosis and Therapy



Autoren

Berthold Bein¹, Martin Bachmann², Susanne Huggett³, Petra Wegermann⁴

Institute

- 1 Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin und Schmerztherapie der Asklepios Klinik St. Georg, Hamburg
- 2 Klinik für Intensivmedizin und Beatmungsmedizin, Asklepios Klinikum Harburg, Harburg
- 3 Krankenhaushygiene der Asklepios Kliniken, Hamburg
- 4 Asklepios Klinik Weißenfels, Weißenfels

Schlüsselwörter

SARS-CoV-2, COVID-19, Intensivtherapie, ARDS, akutes Lungenversagen, persönliche Schutzausrüstung, FFP3

Key words

SARS-CoV-2, COVID-19, critical care, adult respiratory distress syndrome, acute lung injury, personal protection equipment, N95 respiratory masks

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/a-1156-3991>
Geburtsh Frauenheilk 2020; 80: 491–498 © Georg Thieme
Verlag KG Stuttgart · New York | ISSN 0016-5751

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Berthold Bein
Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin
und Schmerztherapie, Asklepios Klinik St. Georg
Lohmühlenstraße 5, 20099 Hamburg
b.bein@asklepios.com

ZUSAMMENFASSUNG

COVID-19 ist eine neue Viruserkrankung, die primär die Atemwege und Lungen befällt; sie hat eine weltweite Pandemie ausgelöst und stellt eine ernste Herausforderung für die Gesundheitssysteme auf der ganzen Welt dar. Nach einer mittleren Inkubationszeit von 5–6 Tagen kommt es bei ca. 20% der Patienten zu einem schweren Krankheitsverlauf; rund 5% der Patienten benötigen Intensivtherapie. Die Letalität beträgt rund 1–2%. Ein adäquater Schutz des medizinischen Per-

sonals ist essenziell, um im Krankenhaus erworbene Infektionen vorzubeugen. Bei allen Aerosol produzierenden Maßnahmen ist daher eine Schutzausrüstung mit FFP2/FFP3-Maske, Schutzbrille und flüssigkeitsdichtem Kittel zu tragen. Die Therapie intensivpflichtiger Patienten mit Lungenversagen basiert auf den etablierten Empfehlungen zur Behandlung von Patienten mit ARDS. Lungenprotektive Ventilation, Lagerungstherapie, restriktive Flüssigkeitsgabe und adäquate Beherrschung weiterer Organinsuffizienzen stehen hier im Mittelpunkt. Wenn Patienten mit akutem Lungenversagen eine Notfallbehandlung mittels venovenöser extrakorporaler Membranoxygenierung benötigen, sollte die Behandlung in erfahrenen Zentren durchgeführt werden. Neue und experimentelle Therapieoptionen werden zunehmend diskutiert; evidenzbasiert kann aber für keine dieser Therapien derzeit eine Empfehlung ausgesprochen werden. In jedem Fall ist vor Verwendung einer Substanz als Off-Label Use eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung erforderlich, da auch die jeweiligen Nebenwirkungen beachtet werden müssen.

ABSTRACT

COVID-19, a new viral disease affecting primarily the respiratory system and the lung, has caused a pandemic posing serious challenges to healthcare systems around the world. In about 20% of patients, severe symptoms occur after a mean incubation period of 5–6 days; 5% of patients need intensive care therapy. Mortality is about 1–2%. Protecting healthcare workers is of paramount importance in order to prevent hospital-acquired infections. Therefore, during all procedures associated with aerosol production, personal protective equipment consisting of a FFP2/FFP3 (N95) respiratory mask, gloves, safety glasses and a waterproof overall should be used. Therapy is based on established recommendations issued for patients with acute lung injury (ARDS). Lung protective ventilation, prone position, restrictive fluid management and adequate management of organ failure are the mainstays of therapy. In case of fulminant lung failure, veno-venous extracorporeal membrane oxygenation may be used as a rescue in experienced centres. New, experimental therapies are evolving with ever increasing frequency; currently, however, no evi-

dence-based recommendation is possible. If off-label and compassionate use of these drugs is considered, an individual

benefit-risk assessment is necessary, since serious side effects have been reported.

Abkürzungen

ARDS	Acute respiratory Distress Syndrome
COVID-19	Corona Virus Disease 2019
CRP	C-reaktives Protein
ECMO	extrakorporale Membranoxygenierung
FFP2/FFP3	Filtering Face Piece (Schutzklasse 2/3)
IL	Interleukin
ITN	Intubationsnarkose
LDH	Laktatdehydrogenase
NIV	nichtinvasive Beatmung
NSAID	Nonsteroidal anti-inflammatory Drug (nichtsteroidales Antiphlogistikum)
PSA	persönliche Schutzausrüstung
RKI	Robert Koch-Institut
RT-CPR	Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion
SARS-CoV-2	Severe acute Respiratory Syndrome-Coronavirus 2
SSC	Surviving Sepsis Campaign
TNF	Tumornekrosefaktor

Einleitung

Das neuartige Coronavirus mit der Bezeichnung SARS-CoV-2 (Severe acute Respiratory Syndrome-Coronavirus 2) hat in kurzer Zeit zu einer weltweiten Pandemie geführt. Das klinische Erscheinungsbild bzw. die Erkrankung selbst hat den Namen COVID-19 (Corona Virus Disease 2019) erhalten. Da in der Volksrepublik China und in zahlreichen europäischen Ländern zu Beginn des Infektionsgeschehens ein exponentieller Anstieg der Erkrankungen beobachtet werden konnte [1], der die Kapazität der Gesundheitssysteme z.B. in Italien deutlich überstieg, besteht bei den mit Diagnostik und Therapie der Erkrankung befassten Ärzten und dem Pflegepersonal ein erheblicher Informationsbedarf bezüglich einer rationellen Diagnostik und einer möglichst evidenzbasierten Therapie.

Epidemiologie

Nach aktuellem Stand gehen wir davon aus, dass SARS-CoV-2 aus einem tierischen Reservoir (Markt für Meeresfrüchte und Reptilien in Wuhan, VR China) Anfang Dezember 2019 auf den Menschen übersprungen ist [2]. Die verantwortliche Spezies ist nach wie vor unbekannt, Fledermäuse gelten als wahrscheinlichste Quelle [3]. Ausgehend von Wuhan verbreitete sich das Virus in ganz Festlandchina mit einer deutlichen Häufung in der Provinz Hubei [4].

In allen betroffenen Ländern zeigte sich initial eine exponentielle Zunahme der Erkrankungen, welche durch teils drastische Maßnahmen zur Verminderung sozialer Kontakte in einigen Ländern (VR China, Taiwan, Singapur) jedoch abgeflacht werden konnte [5]. Die exponentielle Infektionscharakteristik beruht wahrscheinlich auf der hohen Kontagiosität von SARS-CoV-2. Die entsprechende Kennziffer (Basisreproduktionsziffer) liegt in einer

Metaanalyse von 12 Studien, die bis zum 7. Februar 2020 veröffentlicht wurden, aktuell mit im Mittel 3,28 Angesteckten pro Infizierten über der von SARS.

Jeder Infizierte hat im Durchschnitt 3,28 andere Personen angesteckt [6].

Die Case Fatality Rate (Zahl der Infizierten, die verstirbt; Letalität) von SARS-CoV-2 beträgt aktuellen Berechnungen nach nur 1,4%, wobei das Risiko für eine symptomatische Infektion mit zunehmendem Alter ansteigt (ca. 4% pro Jahr bei Erwachsenen zwischen 30–60 Jahren) [7]. Patienten über 59 Jahre haben ein 5-fach erhöhtes Risiko, an COVID-19 zu versterben. Kinder sind häufig nicht oder nur in geringem Ausmaß betroffen, können jedoch die Erkrankung übertragen; mit einer größeren Zahl schwer betroffener Kinder wird aber derzeit nicht gerechnet [8].

Die Inkubationszeit beträgt im Mittel zwischen 5–6 Tage (Spanne: 0–14 Tage). Das Virus wird bei Infizierten noch bis 30 Tage nach Erkrankungsbeginn nachgewiesen, was es erschwert, asymptomatische Patienten nach durchgemachter Infektion als geheilt zu klassifizieren [9].

Inwieweit sich nach durchgemachter Infektion eine Immunität ausbildet und wie lange diese bestehen bleiben würde, ist aktuell nicht mit ausreichender Evidenz zu beantworten [10]; tierexperimentelle Daten deuten aber darauf hin, dass sich vergleichbar mit anderen Viruserkrankungen eine Immunität ausbildet, die eine klinisch apparente Neuinfektion verhindert [11].

Klinische Charakteristik

Bei COVID-19 handelt es sich im Wesentlichen um eine Infektion der oberen und unteren Atemwege. Die starke Vermehrung des Virus im Nasen-Rachen-Raum wird ebenfalls als Ursache für die hohe Kontagiosität angesehen [12]. Ansonsten ähnelt die klinische Charakteristik anderen Viruserkrankungen, die die Lunge befallen: Fieber, Husten, Abgeschlagenheit.

Nach den verfügbaren Daten aus der Volksrepublik China sind mehr als 80% der betroffenen Patienten asymptomatisch oder zeigen eine milde Symptomatik, bei ca. 15% entwickeln sich schwerere Allgemeinsymptome inkl. einer Pneumonie, und ca. 5% der Patienten sind kritisch krank mit Entwicklung einer Sepsis, eines septischen Schocks oder eines Multiorganversagens [13–18] (► **Tab. 1**). Die Letalität beträgt ca. 1–2%. Männer sind deutlich häufiger betroffen als Frauen [16, 23]. Abhängig von Intensität und Zeitpunkt der Testung können abweichende Zahlen beobachtet werden. Dies scheint z.B. in Italien der Fall zu sein.

Bei den kritisch kranken Patienten kann sich das klassische Bild eines ARDS ausbilden mit hyalinen Membranen, konsolidierten Lungenarealen und Atelektasen [19]. In der Computertomografie des Thorax bei Aufnahme imponieren in über 50% der Fälle Milchglasinfiltrate und bilaterale Verschattungen [16]; im konventionellen Röntgenbild [20] zeigen sich ebenfalls in > 50% der Fälle bilaterale Verschattungen.

► **Tab. 1** Einteilung von Symptomen und Schweregrad bei an COVID-19 Erkrankten (Daten aus [18]).

Schweregrad	Symptome
leicht (ambulant/ Normalstation)	Fieber Husten Abgeschlagenheit
schwer (IMC = inter- mediate Care)	Dyspnoe Atemfrequenz $\geq 30/\text{min}$ SaO ₂ $\leq 93\%$ paO ₂ /FiO ₂ < 300 Lungeninfiltrate $> 50\%$ innerhalb von 24–48 h
kritisch krank (ITS = Intensiv- station)	Lungenversagen septischer Schock Multiorganversagen

Bei über 80 % der Patienten zeigt sich zum Aufnahmezeitpunkt eine Lymphozytopenie; im Labor waren bei einer Kohorte von 173 Patienten aus Wuhan mit schweren Krankheitsverläufen das CRP ($\geq 10 \text{ mg/l}$, 81,5%), die LDH ($\geq 250 \text{ U/l}$, 58,1%) und die D-Dimere ($\geq 0,5 \text{ mg/l}$, 59,8%) erhöht, während das Procalcitonin nur bei 13,7% der Patienten $\geq 0,5 \text{ ng/l}$ lag [16]. In anderen Kohorten wird auch von erhöhten D-Dimeren und erhöhtem Serum-Ferritin berichtet [21, 22].

Generell scheinen ältere Männer mit Komorbiditäten häufiger schwer zu erkranken und häufiger zu sterben.

Ungefähr die Hälfte der Patienten mit COVID-19 leidet unter chronischen Begleiterkrankungen, überwiegend kardiovaskulären und zerebrovaskulären Komorbiditäten und Diabetes mellitus [23]. Einige Patienten mit schweren Verläufen zeigten Koinfektionen mit Bakterien und Pilzen. In der Kultur wurden u. a. *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Aspergillus flavus*, *Candida glabrata* und *Candida albicans* gefunden [23].

Diagnostik

Das Robert Koch-Institut (RKI) empfiehlt, bei Verdacht auf das Vorliegen einer Infektion mit SARS-CoV-2 je nach klinischer Situation möglichst Proben parallel aus den oberen und den tiefen Atemwegen zu entnehmen. Dabei ist zu beachten, dass für den Virusnachweis geeignete Tupfer verwendet werden müssen (Virustupfer mit entsprechendem Transportmedium oder notfalls trockene Tupfer mit kleiner Menge NaCl-Lösung; keine Agar-Tupfer).

Anschließend wird das Material mittels RT-CPR auf Vorliegen von Virus-RNA untersucht [24]. Bei längerer Aufbewahrungszeit sollte das Material bei 4 °C gelagert werden.

Entsprechend den Empfehlungen des RKI (www.rki.de/covid-19-falldefinition; Stand: 28.03.2020) sollen prinzipiell symptomatische Personen sowie Personen, bei denen im Rahmen einer differenzialdiagnostischen Abklärung ein Verdacht besteht, getestet werden.

Ein klinischer Verdacht besteht aufgrund von Anamnese, Symptomen oder Befunden, die mit einer COVID-19-Erkrankung

vereinbar sind und wenn eine Diagnose für eine andere Erkrankung fehlt, die das Krankheitsbild ausreichend erklärt [25].

In der Praxis stellt sich bei medizinischem Personal immer wieder die Frage, welche Kontakte zu einer Testung führen sollten.

Kontaktpersonen 1. Grades sind definiert als Personen, die kumulativ einen mindestens 15-minütigen Gesichtskontakt zu gesicherten COVID-19-Patienten hatten, z. B. im Rahmen eines Gesprächs [25]. Diese Personen sollen zunächst in eine 14-tägige häusliche Quarantäne geschickt werden. Bei medizinischem Personal wurde eine weitere Unterteilung in Kontaktpersonen der Kategorie Ia und Ib durchgeführt.

Ein Kategorie-Ia-Kontakt liegt demnach bei Personen mit hohem Expositionsrisiko vor, z. B. bei ungeschützter, relevanter Exposition zu Sekreten und Exposition gegenüber Aerosolen von COVID-19-Patienten (Intubation und Extubation des Patienten, Bronchoskopie, Absaugung, Verneblung, manuelle Beatmung vor ITN, Verbringen des Patienten in Bauchlage, NIV, Tracheotomie und kardiopulmonale Wiederbelebung) [26]. Diese Personengruppe soll normalerweise in eine 14-tägige, häusliche Quarantäne geschickt werden. Da medizinisches Personal eine sehr knappe Ressource darstellt, hat das RKI bei relevantem Personalmangel für diese Personengruppe eine verkürzte Isolation von 7 Tagen empfohlen.

Personal der Kontaktkategorie Ib hatte Kontakt zu einem bestätigten COVID-19-Fall im Rahmen von Pflege oder medizinischer Untersuchung ($> 15 \text{ min}$, $\leq 2 \text{ m}$) ohne verwendete Schutzausrüstung, aber ohne Beteiligung an einer Risikoprozedur. Diese Personengruppe kann bei Personalmangel unter Verwendung eines Mund-Nasen-Schutzes für 14 Tage unmittelbar weiterarbeiten.

Bei Kontaktpersonen 3. Grades, z. B. medizinisches Personal, das sich ohne Verwendung adäquater Schutzbekleidung im selben Raum wie ein bestätigter COVID-19-Fall aufhielt, aber eine Distanz von 2 Metern nie unterschritten hat und keinen direkten Kontakt mit Sekreten oder Ausscheidungen des Patienten und keine Aerosolexposition hatte, oder medizinisches Personal mit Kontakt $\leq 2 \text{ m}$, wenn eine adäquate Schutzbekleidung während der gesamten Zeit des Kontakts getragen wurde, sind keine besonderen Vorkehrungen erforderlich [26].

Die Übersicht fasst die Kontaktkategorien und das Vorgehen zusammen.

ÜBERSICHT

Die 3 Kontaktkategorien des medizinischen Personals

Bei medizinischem Personal werden 3 Kontaktkategorien unterschieden.

Kategorie Ia

Risikokontakt mit Aerosolproduktion.

→ Bei Personalmangel 7 Tage häusliche Isolation, dann Testung.

Kategorie Ib

Risikokontakt ohne Aerosolexposition, Distanz zum Patienten $< 2 \text{ Meter}$, Kontaktdauer $> 15 \text{ Minuten}$.

→ Bei Personalmangel unmittelbar mit Mund-Nasen-Schutz am Patienten einsetzbar.

Kategorie III

Kein Aerosolkontakt, Distanz zum Patienten > 2 Meter, Kontaktdauer < 15 Minuten oder Aerosol + adäquate Schutzausrüstung.

→ Keine besonderen Maßnahmen erforderlich.

Hygienemaßnahmen

Cave

Daten aus Wuhan und Italien zeigen, dass sich ca. 4–20% des medizinischen Personals während der Versorgung von COVID-19-Patienten selbst infiziert haben [18, 27].

Insofern kommt neben einer strikten Beachtung der Basishygiene einer adäquaten Ausstattung des Personals mit Schutzausrüstung eine entscheidende Bedeutung zu. Aufgrund der hohen Kontagiosität wird die Verwendung einer FFP2/FFP3-(Face Filtering Piece-)Maske bei allen Verrichtungen am Patienten mit Aerosolbildung empfohlen. Außerdem müssen eine Schutzbrille und eine wasserdichte Schürze oder ein wasserdichter Kittel getragen werden [28].

FFP-Masken der Klassen 2 und 3 zeichnen sich durch eine sehr niedrige Gesamtleckage aus, was ihre gute Schutzwirkung gegen Aerosole („Tröpfcheninfektion“) erklärt; andererseits ist eine Arbeit mit FFP2/FFP3-Atemschutz wegen des hohen Widerstands nur für einen begrenzten Zeitraum möglich [29].

Da im Rahmen der Pandemie mit einer unzureichenden Versorgung mit FFP2/FFP3-Masken gerechnet werden muss, muss im Notfall auch über alternative Konzepte nachgedacht werden. Die Surviving Sepsis Campaign (SSC) zitiert in ihren kürzlich publizierten Empfehlungen zur Behandlung von Patienten mit COVID-19 eine aktuelle Metaanalyse, in der keine Überlegenheit von speziellen „respiratory masks“ (analog unseren FFP2/FFP3-Masken) gegenüber konventionellem Mund-Nasen-Schutz bezüglich einer Ansteckung von medizinischem Personal, das infektiöse Patienten betreut hatte, gefunden werden konnte [30]. Auch in einer randomisierten Studie zur Behandlung von Patienten, unter denen sich auch solche mit Coronavirusinfektion befanden, war der Mund-Nasen-Schutz der N95-Spezialmaske nicht unterlegen [31]. Insofern könnte in Ausnahmesituationen zumindest bei spontan atmenden Patienten eine Ausstattung von Patient und medizinischem Personal mit Mund-Nasen-Schutz das Ansteckungsrisiko für die Mitarbeiter sinnvoll vermindern.

Demgegenüber ist bei allen Aerosol produzierenden Maßnahmen das Tragen mindestens einer FFP2-Maske, besser einer FFP3-Maske (s. o.), zum Selbstschutz unbedingt erforderlich. Detaillierte Empfehlungen hat z. B. die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin kürzlich publiziert [32]. Zur Verminderung des Verbrauchs an FFP2/FFP3-Masken wird empfohlen, mit einer persönlichen Schutzausrüstung (PSA) möglichst viele Verrichtungen am Patienten zu erledigen. Bei Kohortierung können auch mehrere Patienten mit einer PSA versorgt werden. Zwischen den Patientenkontakten kann die FFP-Maske z. B. zwischen 2 keimarmen Nierenschalen aus Pappe gelagert werden, wenn

eine Kontamination der Maskeninnenseite sicher ausgeschlossen werden kann.

Nicht zuletzt wird derzeit die Wiederaufbereitung benutzter FFP3-Masken durch geeignete Aufbereitung erprobt, um trotz erhöhtem Verbrauch im Rahmen der Pandemie jederzeit eine adäquate Ausstattung der Mitarbeiter mit PSA sicherstellen zu können. Ob die Masken nach Aufbereitung weiter ihre Funktion erfüllen, muss vor Freigabe noch getestet werden.

Therapie

Bei ca. 20% der Patienten kommt es zu einer schwereren Symptomatik (► **Tab. 1**), bei ca. 5% ist eine Intensivtherapie erforderlich. Die Lunge reagiert auf das schädigende Agens SARS-CoV-2 ähnlich wie auf andere Viren, die das respiratorische System befallen. Es zeigen sich pathophysiologische Veränderungen, die von Patienten mit Influenza- oder SARS-Viruspneumonien bekannt sind. Das bedeutet konkret, dass die Behandlung von Patienten mit COVID-19 zuallererst auf „Best Standard Care“ beruht, also auf einer optimalen Anwendung evidenzbasierter Therapieempfehlungen, die für die Therapie des akuten Lungenversagens (Acute respiratory Distress Syndrome, ARDS) erarbeitet wurden [33].

Die anlässlich der Coronapandemie ganz aktuell publizierten Empfehlungen der Surviving Sepsis Campaign (SSC) umfassen insgesamt 50 Aussagen, die mit unterschiedlichem Empfehlungsgrad versehen wurden [34].

Eine starke Empfehlung wurde nur ausgesprochen für folgende Maßnahmen (s. a. ► **Abb. 1**):

- Verzicht auf Dopamin,
- lungenprotektive Ventilation: V_t 4–8 ml/kg ideales Körpergewicht, PEEP > 10 cm H₂O, keine stufenweise Rekrutierung,
- Sauerstoffgabe bei einer SpO₂ < 90% (dabei sollte die SpO₂ aber auch nicht > 96% betragen).

Weitere Maßnahmen (z. B. Lagerungstherapie, restriktive Flüssigkeitsgabe und eine venovenöse ECMO als Notfalltherapie) können erwogen werden.

Das Vorgehen bei einer Hypoxämie zeigt ► **Abb. 2**. Normalerweise stellt die nichtinvasive Beatmung eine wichtige Komponente bei der Therapie des akuten Lungenversagens dar. Allerdings geht die Anwendung von nichtinvasiver Beatmung bzw. nasaler High-Flow-Sauerstofftherapie mit einer Aerosolbildung einher.

Insofern ist bei Durchführung dieser Therapieformen auf einen optimal dichten Sitz der nasalen High-Flow-Brille bzw. der NIV-Maske zu achten. Wenn vom Patienten toleriert, sollten hierfür NIV-Helme bevorzugt eingesetzt werden.

Aufgrund der geschilderten Aerosolproblematik ist bei Patienten mit akuter hypoxämischer respiratorischer Insuffizienz die Beatmung mittels Endotrachealtubus zu bevorzugen [35].

Zur Steuerung der restriktiven Flüssigkeitstherapie kann die transpulmonale Thermodilution (PiCCO2, Pulsion-Maquet bzw. EV1000, Edwards Life Sciences) genutzt werden, die auch eine Bestimmung des extravasalen Lungenwassers erlaubt, das im Rahmen eines akuten Lungenversagens auch von prognostischer Bedeutung ist [36, 37].

Zur Fiebersenkung können Paracetamol oder Metamizol verwendet werden. Die Datenlage zu Ibuprofen ist trotz Rücknahme

COVID-19 mit mildem ARDS	COVID-19 mit moderat-schwerem ARDS	Notfall/Zusatztherapie
✓ Vt 4–8 ml/kg und $p_{\text{plat}} < 30 \text{ cm H}_2\text{O}$ Driving Pressure $< 15 \text{ cm H}_2\text{O}$! Erwägen: höherer PEEP	? unklar: antivirale Therapie, Chloroquin, Anti-IL6
✓ Suche nach bakteriellen Infektionen	! Erwägen: Relaxierung des Patienten	! Erwägen (Bauchlage, hohe p_{plat} , asynchron): kontinuierliche Relaxanziengabe
✓ Ziel- SpO_2 92–96%	! Erwägen (bei Ansprache auf PEEP): Rekrutierungsmanöver	! Erwägen (STOPP bei keiner Reaktion): inhalative NO-Gabe
! Erwägen: restriktive Flüssigkeitstherapie	! Erwägen: Bauchlage 12–16 h/d	! Erwägen: Bauchlage 12–16 h/d
! Erwägen: empirische Antibiotikagabe	! Erwägen (Bauchlage, hohe p_{plat} , asynchron): kontinuierliche Relaxanziengabe	! Erwägen: V-V ECMO oder Überweisung an ECMO-Zentrum
? unklar: systemische Kortikosteroidgabe	✗ keine stufenweise Rekrutierung	
	! Erwägen: kurzzeitige Gabe systemischer Kortikosteroide	
	? unklar: antivirale Therapie, Chloroquin, Anti-IL6	

► **Abb. 1** Zusammenfassung der klinischen Handlungsempfehlungen für COVID-19-Patienten [Daten aus: Alhazzani W, Moller MH, Arabi YM et al. Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) (in press). doi:10.1007/s00134-020-06022-5]. Copyright © 2020 by the Society of Critical Care Medicine and the European Society of Intensive Care Medicine.

der WHO-Warnung unklar, NSAID sind auf jeden Fall mit einer erhöhten Blutungsneigung assoziiert [38].

Experimentelle Verfahren

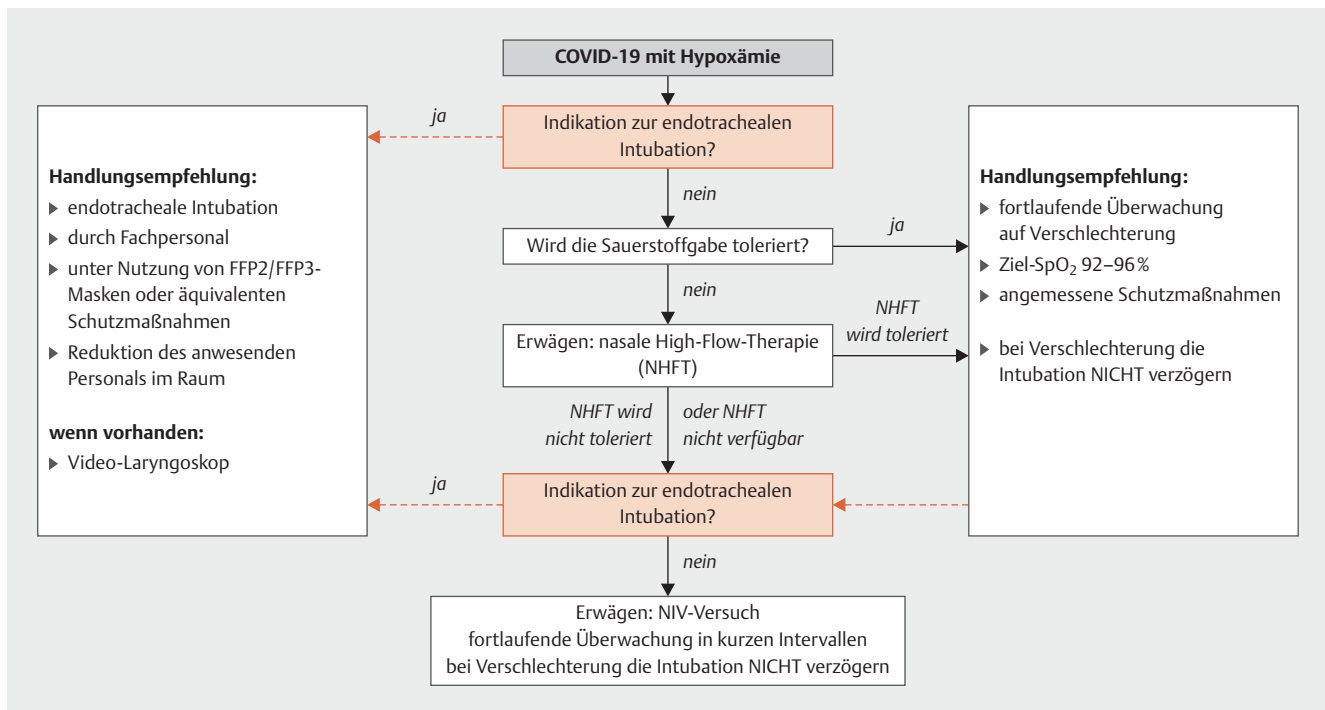
Jenseits von „Best Standard Care“ ist allerdings auch das Interesse an neuen bzw. experimentellen Behandlungsverfahren sehr groß, obwohl für die allermeisten neuen Verfahren aktuell noch keine Daten vorliegen. Eine ganz aktuell publizierte Verwendung einer Kombination aus Lopinavir und Ritonavir konnte bei COVID-19-Patienten keinen Überlebensvorteil zeigen [39].

Remdesivir (pharmazeutischer Unternehmer: Gilead Sciences, Inc.) als weitere, antiviral wirksame Substanz wurde ursprünglich zur Therapie bei Infektionen durch das Ebolavirus entwickelt. Seine Wirksamkeit deckt ein breites Spektrum unterschiedlicher Viren ab, darunter Filoviren, Paramyxoviren, Pneumoviren, und pathogene Coronaviren [40]. In mit Middle-East-respiratory-Syndrome-Coronaviren beimpften Zellkulturen war es der Kombination aus Lopinavir/Ritonavir überlegen [30]. Erste Daten aus China werden für Anfang April erwartet. Allerdings ist die Substanz derzeit in Deutschland außerhalb von kontrollierten Studien nicht erhältlich.

Schon früher bestand Interesse an Chloroquin als möglicherweise antiviral wirksamer Substanz; positive Resultate in Zellkulturen und Tierexperimenten konnten jedoch nicht in der klinischen Praxis verifiziert werden [41]. Aktuell existiert ein Letter to the Editor [42], in dem von positiven Effekten bei 100 Patienten im Rahmen einer chinesischen Multicenterstudie berichtet wird. In der Verumgruppe seien die Exazerbation der Pneumonie verhindert, die Befunde der radiologischen Bildgebung verbessert und der Krankheitsverlauf insgesamt verkürzt worden. Relevante Nebenwirkungen seien nicht aufgetreten. Eine Peer reviewed Publikation dazu liegt derzeit nicht vor; in einer Übersichtsarbeit wird empfohlen, Chloroquin nur unter den Bedingungen des „monitored Emergency Use of unregistered Interventions“ einzusetzen [43].

Evidenzbasiert kann für keine dieser Therapien derzeit eine Empfehlung ausgesprochen werden. In jedem Fall ist vor Verwendung einer Substanz als Off-Label Use eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung erforderlich, da auch die jeweiligen Nebenwirkungen beachtet werden müssen [44].

Großes Interesse besteht auch bezüglich einer Notfalltherapie mittels extrakorporaler Membranoxygenierung (ECMO) [45]. Die-



▶ **Abb. 2** Therapiealgorithmus für Patienten mit akuter hypoxämischer respiratorischer Insuffizienz als Folge von COVID-19 [Daten aus: Alhazzani W, Moller MH, Arabi YM et al. Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) (in press). doi:10.1007/s00134-020-06022-5]. Copyright © 2020 by the Society of Critical Care Medicine and the European Society of Intensive Care Medicine.

ses Therapieverfahren ist mittlerweile in der Behandlung des therapierefraktären Lungenversagens als venovenöses Verfahren (vv-ECMO) etabliert und scheint zumindest in einer Subgruppe mit einem Überlebensvorteil assoziiert zu sein [46, 47]. Einigkeit besteht darin, dass diese Therapie nur in erfahrenen Zentren durchgeführt werden sollte. Analog zu anderen Mindestmengen in der Medizin scheint eine Zahl von mindestens 20 venovenösen ECMO-Runs pro Jahr hier ein sinnvolles Eingangskriterium zu sein [20].

Eine kleine Subgruppe von COVID-19-Patienten erleidet während der Infektion einen sog. Zytokinsturm, der durch die überschießende und exzessive Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen (z. B. IL-2, IL-7, Interferon- γ , TNF- α) ausgelöst wird [22]. In dieser Subgruppe waren außerdem das Serum-Ferritin und IL-6 bei Verstorbenen signifikant erhöht [48]. Diese Beobachtung ist die Rationale für eine antiinflammatorische Therapie mit z. B. Interferon β -1b, dem IL-1-Blocker Anakinra, dem IL-6-Rezeptorblocker Tocilizumab und Kortikosteroiden. Evidenzbasierte Daten existieren für keine der hier erwähnten therapeutischen Alternativen; Kortikosteroide können – analog zu den Empfehlungen zur Therapie des septischen Schocks – bei Patienten mit sehr hohen Vasopressor-Dosen im Rahmen einer Hydrokortisontherapie (200 mg/24 h) erwogen werden.

Bei Patienten im septischen Schock mit hohen Zytokinkonzentrationen (z. B. ab einem IL-6 \geq 1000 pg/ml) konnte in Fallserien das Outcome durch die Verwendung eines Zytokinfilters (Cytosorbents, Berlin) verbessert werden [49]. Voraussetzung ist ein extrakorporaler Kreislauf (Hämofiltration und/oder ECMO), in den der Filter eingebaut werden kann. Bei Patienten, die obige Vorausset-

zungen erfüllen, könnte die Zytokinrentfernung eine interessante Therapieoption darstellen. Auf eine Anpassung der Antibiotikadosierungen ist ggf. zu achten.

KERNAUSSAGEN

- COVID-19 ist eine neuartige virale Erkrankung, die die Atemwege befällt. Aktuell verfügbare Daten legen nahe, dass es in ca. 20% der Fälle es zu einem schwereren Krankheitsverlauf kommt, der in ca. 5% aller Fälle auch intensivmedizinische Maßnahmen erforderlich macht. Die Letalität beträgt zwischen 1 und 2% aller Erkrankten.
- Eigenschutz des Personals ist essenziell, um eine nosokomiale Infektion zu vermeiden. Bei allen Aerosol produzierenden Maßnahmen ist daher eine Schutzausrüstung mit FFP2/FFP3-Maske, Schutzbrille und flüssigkeitsdichtem Kittel zu tragen.
- Die Therapie intensivpflichtiger Patienten mit Lungenversagen basiert auf den etablierten Empfehlungen der Fachgesellschaften zur Behandlung von Patienten mit ARDS. Lungenprotektive Ventilation, Lagerungstherapie, restriktive Flüssigkeitsgabe und adäquate Beherrschung weiterer Organinsuffizienzen stehen hier im Mittelpunkt. Wenn eine Behandlung mittels extrakorporaler Membranoxygenierung nötig ist, sollte die Behandlung in erfahrenen Zentren durchgeführt werden.

- Neue und experimentelle Therapieoptionen mit unterschiedlichsten Angriffspunkten werden zunehmend diskutiert; evidenzbasiert kann für keine dieser Therapien derzeit eine Empfehlung ausgesprochen werden. In jedem Fall ist vor Verwendung einer Substanz als Off-Label Use eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung erforderlich, da auch die jeweiligen Nebenwirkungen beachtet werden müssen.

Danksagung

Die Autoren danken Herrn Hauke Sieg, Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin und Schmerztherapie Asklepios Klinik St. Georg, Hamburg für das Anfertigen der Abbildungen. Herrn PD Dr. Wiest, Klinik für Pneumologie, Asklepios Klinikum Harburg, und Herrn Dr. Hohl-Radke, Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie, Asklepios Fachkliniken Brandenburg, danken wir für wertvolle Hinweise und Kommentare.

Interessenkonflikt

Prof. Bein hat Honorare für Vorträge und Beratertätigkeit von Pulsion/Maquet, Edwards Life Sciences und Cytosorbents erhalten. Die anderen Autorinnen/Autoren geben an, dass keine Interessenkonflikte bestehen.

Zitierweise für diesen Artikel

Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 2020; 55: 257–265.
doi:10.1055/a-1146-8674

Literatur

- [1] Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. Coronavirus COVID-19 Global Cases by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University. Online: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>; Stand: 28.03.2020
- [2] Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun* 2020. doi:10.1016/j.jaut.2020.102433
- [3] Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI et al. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat Med* 2020. doi:10.1038/s41591-020-0820-9
- [4] Adhikari SP, Meng S, Wu Y-J et al. Epidemiology, causes, clinical manifestation and diagnosis, prevention and control of coronavirus disease (COVID-19) during the early outbreak period: a scoping review. *Infect Dis Poverty* 2020; 9: 29
- [5] Wang CJ, Ng CY, Brook RH. Response to COVID-19 in Taiwan. *JAMA* 2020. doi:10.1001/jama.2020.3151
- [6] Cheng ZJ, Shan J. 2019 Novel coronavirus: where we are and what we know. *Infection* 2020; 48: 155–163
- [7] Wu JT, Leung K, Bushman M et al. Estimating clinical severity of COVID-19 from the transmission dynamics in Wuhan, China. *Nat Med* 2020. doi:10.1038/s41591-020-0822-7
- [8] Cruz A, Zeichner S. COVID-19 in children: initial characterization of the pediatric disease. *Pediatrics* 2020. doi:10.1542/peds.2020-0834
- [9] Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China. *JAMA* 2020. doi:10.1001/jama.2020.2648
- [10] Center of Disease Control. Healthcare Professionals: frequently asked questions and answers. CDC. Online: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/faq.html>; Stand: 28.03.2020
- [11] Bao L, Deng W, Gao H et al. Reinfection could not occur in SARS-CoV-2 infected rhesus macaques. *bioRxiv*. Cold Spring Harbor Laboratory 2020
- [12] Zou L, Ruan F, Huang M et al. SARS-CoV-2 Viral load in upper respiratory specimens of infected patients. *N Engl J Med* 2020; 382: 1177–1179
- [13] Yang X, Yu Y, Xu J et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* 2020. doi:10.1016/S2213-2600(20)30079-5
- [14] 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: 1061
- [15] Huang C, Wang Y, Li X et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395: 497–506
- [16] Guan W, Ni Z, Hu Y et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020. doi:10.1056/NEJMoa2002032
- [17] Zhou F, Yu T, Du R et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020; 395: 1054–1062. doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3
- [18] Wu Z, McGoogan J. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020. doi:10.1001/jama.2020.2648
- [19] Fan E, Brodie D, Slutsky AS. Acute respiratory distress syndrome. *JAMA* 2018; 319: 698
- [20] AWMF. S3-Leitlinie Invasive Beatmung und Einsatz extrakorporaler Verfahren bei akuter respiratorischer Insuffizienz, 1. Aufl., Langversion. Stand 04.12.2017. Online: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/001-0211_S3_Invasive_Beatmung_2017-12.pdf; Stand: 28.03.2020
- [21] Wu C, Chen X, Cai Y et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* 2020. doi:10.1001/jamainternmed.2020.0994
- [22] Mehta P, McAuley DF, Brown M et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020; 395: 1033–1034. doi:10.1016/S0140-6736(20)30628-0
- [23] Chen N, Zhou M, Dong X et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020; 395: 507–513
- [24] Reusken CBEM, Broberg EK, Haagmans B et al. Laboratory readiness and response for novel coronavirus (2019-nCoV) in expert laboratories in 30 EU/EEA countries, January 2020. *Eurosurveillance* 2020. doi:10.2807/1560-7917.ES.2020.25.6.2000082
- [25] Robert Koch-Institut – RKI. Coronavirus SARS-CoV-2 – Hinweise zur Testung von Patienten auf Infektion mit dem neuartigen Coronavirus SARS-CoV-2. Online: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Vorl_Testung_nCoV.html; Stand: 28.03.2020
- [26] Robert Koch-Institut – RKI. Coronavirus SARS-CoV-2 – Optionen zum Management von Kontaktpersonen unter medizinischem Personal bei Personalmangel. Online: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/HCW.html; Stand: 28.03.2020
- [27] Anonymous. COVID-19: protecting health-care workers. *Lancet* 2020; 395: 922. doi:10.1016/S2213-2600(20)30066-7
- [28] AWMF online. Empfehlungen Krankenhaushygiene: Hygieneanforderungen respiratorisch übertragbare Infektions-Erkrankungen. Online: https://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/029_AWMF-AK_Krankenhaus-_und_Praxishygiene/HTML-Dateien/029-0321_S1_Hygiene_respiratorisch-uebertragbare_Infektionserkrankungen_2016-01.html; Stand: 28.03.2020

- [29] Robert Koch-Institut – RKI. Infektionsprävention im Rahmen der Pflege und Behandlung von Patienten mit übertragbaren Krankheiten. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 2015; 58: 1151–1170
- [30] Martinez MA. Compounds with therapeutic potential against novel respiratory 2019 coronavirus. Antimicrob Agents Chemother 2020. doi:10.1128/AAC.00399-20
- [31] Radonovich LJ, Simberkoff MS, Bessesen MT et al. N95 Respirators vs. Medical Masks for Preventing Influenza Among Health Care Personnel. JAMA 2019; 322: 824
- [32] Sektion 2 Endoskopie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin. Empfehlung. Online: https://pneumologie.de/fileadmin/user_upload/Aktuelles/2020-03_DGP-Empfehlung_Broncho_Covid19.pdf; Stand: 04.04.2020
- [33] Fan E, Brodie D, Slutsky AS. Acute respiratory distress syndrome. JAMA 2018; 319: 698
- [34] Oczkowski S, Levy MM, Derde L et al. Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Authors Intensive Care Medicine (ICM) and Critical Care Medicine (CCM). Intensive Care Med 2020. doi:10.1007/s00134-020-06022-5
- [35] Kluge S, Janssens U, Welte T et al. Empfehlungen zur intensivmedizinischen Therapie von Patienten mit COVID-19. Med Klin Intensivmed Notfallmed 2020. doi:10.1007/s00063-020-00674-3
- [36] LeTourneau JL, Pinney J, Phillips CR. Extravascular lung water predicts progression to acute lung injury in patients with increased risk. Crit Care Med 2012; 40: 847–854
- [37] Bein B, Renner J. Best practice & research clinical anaesthesiology: Advances in haemodynamic monitoring for the perioperative patient. Best Pract Res Clin Anaesthesiol 2019; 33: 139–153
- [38] Müller C. DAZ online. WHO rät doch nicht von Ibuprofen ab: Ibuprofen und COVID-19: WHO rudert zurück. Online: <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/news/artikel/2020/03/19/ibuprofen-und-covid-19-who-rudert-zurueck>; Stand: 28.03.2020
- [39] Cao B, Wang Y, Wen D et al. A Trial of lopinavir–ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. N Engl J Med 2020. doi:10.1056/NEJMoa2001282
- [40] Zhang L, Liu Y. Potential interventions for novel coronavirus in China: A systematic review. J Med Virol 2020; 92: 479–490
- [41] Touret F, de Lamballerie X. Of chloroquine and COVID-19. Antiviral Res 2020; 177: 104762
- [42] Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. Biosci Trends 2020; 14: 72–73
- [43] Cortegiani A, Ingoglia G, Ippolito M et al. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. J Crit Care 2020. doi:10.1016/j.jcrc.2020.03.005
- [44] Kalil AC. Treating COVID-19 – Off-label drug use, compassionate use, and randomized clinical trials during pandemics. JAMA 2020. doi:10.1001/jama.2020.4742
- [45] Ramanathan K, Antognini D, Combes A et al. Planning and provision of ECMO services for severe ARDS during the COVID-19 pandemic and other outbreaks of emerging infectious diseases. Lancet Respir Med 2020. doi:10.1016/S2213-2600(20)30121-1
- [46] Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R et al. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial. Lancet 2009; 374: 1351–1363
- [47] Combes A, Hajage D, Capellier G et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. N Engl J Med 2018; 378: 1965–1975
- [48] Ruan Q, Yang K, Wang W et al. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. Intensive Care Med 2020. doi:10.1007/s00134-020-05991-x
- [49] Kogelmann K, Jarczak D, Scheller M et al. Hemoadsorption by CytoSorb in septic patients: a case series. Crit Care 2017; 21: 74