

- Allg:
- COVID-19 ist eine Infektionskrankheit, die durch SARS-CoV-2, ein Betacoronavirus, verursacht wird. Ab 2020 führte diese Krankheit zu einer von China ausgehenden Pandemie weltweit mit: > 150 Mio. Erkrankten und > 3.1 Mio. Todesfällen (bis April 2021).
 - Charakteristisch ist die Entwicklung einer Systemerkrankung mit stark variabler Klinik, meist mit Pneumonie und zum Teil weiter kompliziertem Verlauf.
 - Als behülltes RNA-Virus ist der Erreger empfindlich auf Alkohol und Seifen. Der Erreger bindet an den ACE-2-Rezeptor, welcher u.a. auf Lungenepithelzellen zu finden ist, um mit Zellen zu fusionieren.
 - Inkubationszeit: 2-12 Tage (Median 5 Tage)
 - Übertragung:
 - «Tröpfcheninfektion»: Inhalation oder direkte Schleimhautdeposition von virushaltigen respiratorischen Partikeln (Aerosole und Tröpfchen), vor allem bei nahem Kontakt.
 - Aerosolinfektion: Bei schlechter Raumlüftung (Innenräume) und grosser Virusausscheidung (z.B. husten, schreien, singen) ist eine Aerosolübertragung auch über grössere Distanz möglich.
 - Kontaktübertragung über Hände oder Oberflächen ist plausibel, aber nicht bewiesen.
 - Eine relevante fäko-orale Transmission oder eine Übertragung über Blut oder Urin ist unwahrscheinlich.
 - Infektiösität: Ein hoher Virusload wird 2 Tage vor, bis 5 Tage nach Symptombeginn beobachtet. Das Ende der Infektiösität ist nicht geklärt. CAVE: Eine positive PCR bedeutet nicht zwingend Infektiösität (PCR kann länger positiv bleiben, auch ohne lebende Viren)!

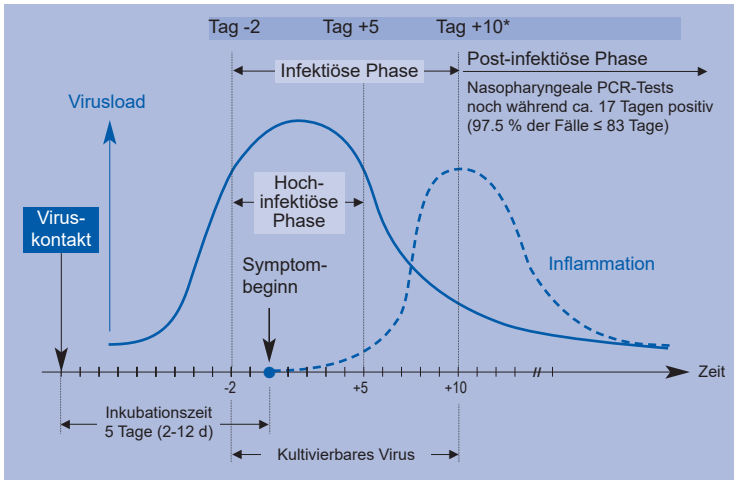


Illustration: Virusload und Infektionsperiode des COVID-19.

PCR Polymerase chain reaction

* Bei immunsupprimierten Patienten kann die Dauer der Virusausscheidung länger dauern.

- Klinische Risikofaktoren für einen schweren Verlauf:
 - Alter (stark steigende Hospitalisierungsrate und Mortalität mit höherem Alter)
 - Zerebro- und kardiovaskuläre Vorerkrankung
 - Übergewicht, männliches Geschlecht, Diabetes mellitus, art. Hypertonie, COPD
- Verschiedene **Virusvarianten** (Kombinationen von Mutationen) sind mit erhöhter Ansteckbarkeit (v.a. bei Mutationen an der Bindungsstelle N501), schwereren Verläufen oder reduzierter Kreuzimmunität (v.a. bei E484 Mutationen) assoziiert:
 - Alpha/B.1.1.7 UK (in der Schweiz > 90 % der Neuinfektionen), ca. 60 % erhöhte Übertragbarkeit und Mortalität, weitgehend erhaltene Kreuzimmunität
 - Beta/B.1.351 SA: Übertragbarkeit und Mortalität unklar, reduzierte humorale Kreuzimmunität
 - Gamma/P.1 BR: Erhöhte Übertragbarkeit, Mortalität unklar, reduzierte humorale Kreuzimmunität
 - Delta, Kappa/B.1.617 IN: Übertragbarkeit stark erhöht, Mortalität unklar, Hinweise auf leicht reduzierte humorale Kreuzimmunität



- Klin: • Asymptomatisch: ca. 15 % (bei Kindern höher)
 • Häufige Symptome bei milder/moderater Erkrankung zum Zeitpunkt der Diagnose:

Symptome	Häufigkeit
Kopfschmerzen	70 %
Geruchsverlust	70 %
Rhinitis	68 %
Husten	63 %
Asthenie	63 %
Myalgien	54 %
Geschmacksverlust	54 %
Halsschmerzen	53 %
Fieber	45 %

Tabelle: Häufige Symptome bei COVID-Erkrankung. [J Intern Med 2020;288:335]

- COVID-19 bei Kindern (oft leichtgradiger oder asymptomatischer Verlauf):
 - Fieber (52 %), Husten (47 %), Halsschmerzen (18 %), Müdigkeit (11 %), Diarrhö (10%), Rhinitis (8 %), Erbrechen (7 %). [Eur J Pediatr 2020;179:1029]
 - Eine COVID-19 Infektion kann von anderen Erkältungskrankheiten klinisch nicht zuverlässig unterschieden werden.
 - Befunde:
 - CAVE: Nur gerade 50 % der Patienten haben Fieber zum Zeitpunkt der Diagnose.
 - Manchmal makulopapuläres Exanthem oder bläulich-noduläre Veränderungen an den Zehen («COVID toes»).
- Kpl:
- ARDS (Hauptkomplikation; tritt ca. 7 Tage nach Symptombeginn auf) und Hyperinflammation
 - Thromboembolische Komplikationen (infolge Endotheliitis und Hyperkoagulabilität → aPTT ↑, Fibrinogen ↑, Faktor VIII Aktivität ↑, von Willebrand Faktor ↑):
 - Lungenembolie
 - Mikrovaskuläre Thrombosen
 - Zerebrovaskuläre Ischämien
 - Bei Kindern: PIMS-TS («Pediatric inflammatory multisystem syndrome») = Kawasaki-ähnliches Syndrom mit persistierendem Fieber und Multiorganversagen oder abdomineller Symptomatik.
 - Kardialer Befall: Kardiomyopathie, Arrhythmien
 - GUILLAIN-BARRÉ-Syndrom, Enzephalopathie
 - «Long COVID» (Residualsyndrom nach Erkrankung; auch nach mildem Verlauf):
 - Fatigue, Kopfschmerzen
 - Husten, persistierende Dyspnoe
 - Bei Intubierten: Ventilator-assoziierte Pneumonien und invasive pulmonale Aspergillrose (evaluieren bei sekundärer Verschlechterung im Langzeitverlauf)
- Lab:
- Laboranomalien in einer Studie mit 393 Patienten [NEJM 2020; 382:2372]:
 - Lymphopenie (90 %)
 - Thrombopenie (27 %)
 - ASAT ↑ (47 %), ALAT ↑ (32 %)
 - Erhöhte Entzündungsparameter: Ferritin ↑ (66 %), CRP ↑ (44 %), D-Dimer ↑ (37 %)
 - Procalcitonin: initial oft normal (bei 17 % der Patienten ↑).
 - Prognostisch schlechte Parameter (zu Beginn der Erkrankung):
 - D-Dimer ↑↑, Ferritin ↑↑, CRP ↑↑
- Rx:
- Standardröntgenthorax:
 - Ist bei 30 % der Patienten normal.
 - Häufig: uni- und bilaterale Infiltrate und «Ground-Glass-Veränderungen»
 - Thorax CT (typische Befunde, aber trotzdem nicht pathognomonisch):
 - Peripher betonte «Ground-Glass-Veränderungen» (milchglasartig) ± Konsolidation
 - «Crazy-Paving» (verdickte Interlobulärsepten)
- Dg:
- A. Anamnese + Virusnachweis in Probe aus oberen und/oder unteren Atemwegen.
 B. Virusnachweis:
1. SARS-CoV-2 RT-PCR:
 - Am sensitivsten sind der Nasen-Rachen-Abstrich oder eine Speichelprobe.
 - I.d.R. ist die PCR 1-2 Tage vor Symptombeginn und in den 2-3 Wo danach positiv. Die Sensitivität fällt 5 Tage nach Symptombeginn stark ab.
 - Interpretation der PCR-Tests:
 - ◊ Ein positives PCR-Resultat bestätigt die Diagnose.
 - ◊ Ein negatives Resultat schließt eine COVID-Infektion im späteren Verlauf, und bei hoher klinischer Wahrscheinlichkeit, nicht aus.
 - Analysedauer: 1-24 h (abhängig von der Transportzeit und dem Timing im Labor)

2. Antigenschnelltest (Nasen-Rachen- oder Nasenabstrich):
 - Weniger sensitiv als die PCR-Tests, insb. bei Symptombeginn vor mehr als 4 Tagen.
 - Bei Antigenselbsttests (z.B. Nasenabstrich) ist die Sensitivität noch weiter reduziert (kein zuverlässiger Ausschluss).
 - Analysedauer: 15 min
- C. Bei stationären Patienten mit hohem klinischem COVID-Verdacht, aber negativer Nasen-Rachen-PCR, empfiehlt sich folgendes diagnostisches Vorgehen:
 - CT-Thorax (erlaubt eine wahrscheinliche Diagnose zu stellen)
 - Bei Intubierten ergänzend → bronchoalveoläre Lavage/Sputum mit RT-PCR erwägen.

CAVE

Bei asymptomatischen Patienten widerspiegelt eine negative RT-PCR/negativer Antigen-Schnelltest nur den aktuellen Zeitpunkt, schliesst aber eine Infektion nicht aus (variable Inkubationszeit)!

- D. SARS-CoV-2 Serologie (Antikörpernachweis im Blut): nicht für die Diagnose in der Akutphase geeignet, IgG Antikörper sind erst 14-21 Tage nach Symptombeginn zuverlässig nachweisbar!
 - Die Serologie kann eine stattgehabte Infektion nur bei hoher klinischer Wahrscheinlichkeit einigermassen zuverlässig bestätigen (z.B. typische Symptome und Kontakt, ansonsten viele falsch positive Resultate)!
 - Eine Antikörperbestimmung als Nachweis einer schützenden Immunität wird nicht empfohlen.

- DD:
- Andere Erkältungsviren, Influenza (in Grippezeit)
 - Bei Befall der unteren Atemwege:
 - Andere Pneumonieerreger (Bakterien, Viren, Pilze)
 - Nicht-infektiöses ARDS
 - Bei Immunsupprimierten: Pneumocystis jirovecii

Vorg: 1. Isolation

- Bereits Verdachtspatienten sollten tröpfchen- und kontaktisoliert werden.
- Bei Prozeduren mit erhöhter Aerosolgeneration (z.B. nicht-invasive Beatmung, Extubation, kardiopulmonale Reanimation, Bronchoskopie, Tracheotomie, induziertes Sputum, Atemphysiotherapie) oder stark hustenden Patienten in der Frühphase der Erkrankung, soll auf eine Aerosolisolation umgestellt werden, d.h. Wechsel auf eine FFP2-Maske.
- Auf gute Raumlüftung achten (um Akkumulation von Aerosolen zu reduzieren), z.B. durch regelmässige Fensterlüftung oder Einsatz von HEPA-Filtergeräten.
- Personal mit häufigem engem Kontakt mit COVID-19 Patienten (z.B. Pflege COVID-Kohortierungsstationen, nicht aber Spitalpersonal im Allgemeinen) haben möglicherweise einen zusätzlichen Schutz durch Tragen von FFP2-Masken, verglichen mit der chirurgischen Maske (unpublizierte Kohortenstudie).

2. Triage und Bestimmung des Therapieortes

Die Triage erfolgt unter Berücksichtigung von individuellen Patientencharakteristika, wie Komorbiditäten und Patientenwunsch/Therapierestriktion. Bei stationären Patienten soll insb. auf eine dynamische Verschlechterung geachtet werden (erhöhter Sauerstoffbedarf, progrediente Dyspnoe).

a) Ambulante Therapie:

- Kriterien für eine ambulante Therapie:
 - SpO₂ ≥ 90 % bei Raumluft
 - Normale Atemfrequenz (12-20/min)
 - Keine schwere Dyspnoe
 - Normaler Allgemeinzustand
- Vorgehen:
 - Isolation im häuslichen Umfeld sicherstellen
 - Den Patienten instruieren, dass eine Verschlechterung ca. 7 Tage nach Symptombeginn eintreten kann und falls das der Fall ist, eine ärztliche Beurteilung erfolgen muss.

b) Management auf der Bettenstation:

- Kriterien zur stationären Therapie auf einer Bettenstation:
 - Sauerstoffbedarf < 6 L/min um eine SpO₂ ≥ 90 % zu erreichen
 - Keine Organdysfunktion mit engmaschigem Überwachungsbedarf
- Vorgehen:
 - Isolation siehe oben («Vorg.» Punkt 1)
 - O₂-Gabe (Ziel SpO₂ ≥ 90 %)
 - Überwachung Blutdruck/Puls/Atemfrequenz/SpO₂ mind. 3x/d
 - Medikamentöse Therapie → S. 1018 «Th.» Punkt 2



- c) Management auf der IMC («intermediate care»):
- Kriterien zur Therapie auf der IMC:
 - Sauerstoffbedarf < 6 L/min bzw. FiO₂ < 40 % um eine SpO₂ ≥ 90 % zu erreichen und Organdysfunktion mit Überwachungsbedarf
 - Falls verfügbar: High-Flow-Sauerstofftherapie
 - Vorgehen:
 - Isolation siehe oben («Vorg.» Punkt 1)
 - O₂-Gabe (Ziel SpO₂ ≥ 90 %) oder High-Flow-Sauerstofftherapie
 - Kontinuierliche Überwachung der Vitalparameter
 - Medikamentöse Therapie → folgend «Th.» Punkt 2
- d) Management auf der Intensivstation (IPS):
- Kriterien für eine Therapie auf der IPS (1 Kriterium genügt):
 - Atemfrequenz > 30/min mit Atemnot
 - SpO₂ < 90 % trotz maximaler O₂-Therapie (inkl. falls unter High-Flow-Sauerstofftherapie)
 - Respiratorische Erschöpfung
 - Laktatazidose
 - Schock
 - Vorgehen:
 - Intubation (protektive Beatmung während ≥ 72 h)
 - Medikamentöse Therapie → folgend «Th.» Punkt 2

Th: **1. Sauerstofftherapie** - von Fall zu Fall Intubationskriterien evaluieren → S. 61

2. Medikamentöse Therapie

- Allg:
- Je nach Stadium bzw. Verlauf können folgende Substanzen empfohlen werden:
 - Frühphase: ggf. antivirale Substanzen (Punkt 2.C.) oder monoklonale Antikörper (Punkt 2.D.).
 - Im späteren Verlauf → Entzündungshemmer (Punkt 2.A und evtl. 2.B.)
 - Medikamentöse Wechselwirkungen → www.covid19-druginteractions.org

- Th: A Dexamethason (klarer Mortalitätsbenefit mit NNT 8):
- Indikation: [NEJM 2021;384:693]
 - Patienten, bei denen ≥ 7 Tage nach Symptombeginn eine O₂-Gabe notwendig ist
 - Patienten, die intubiert werden müssen
 - Patienten, die sich klinisch verschlechtern
 - Dosis: 6 mg 1x/d **IV** x 10 d (oder bis Spitalentlassung)
- B. Tocilizumab (rekombinanter monoklonaler Antikörper gegen den humanen Interleukin-6-Rezeptor):
- Therapieoption bei hospitalisierten, schwerkranken Patienten mit persistierender Hyperinflammation trotz Dexamethason (hier additiver Mortalitätsbenefit) [Lancet 2021;397:1637].
 - Dosierung: Einmalig 8 mg/kg **IV** (max. 800 mg). Dosiswiederholung bei ausbleibender Besserung nach 24 h.
- C. Remdesivir:
- Diese antivirale Substanz verkürzt die Zeit bis zur klinischen Besserung, hat aber keinen Einfluss auf die Mortalität. [NEJM 2020;383:1813]
 - Indikation:
 - Erwägen in der Frühphase der Erkrankung (bis maximal 7 Tage nach Symptombeginn) bei Patienten, die Lungeninfiltrate aufweisen und eine Sauerstofftherapie benötigen (aber keine mechanische Ventilation).
 - Dosierung (Voraussetzung: eGFR > 30mL/min/1.73 m²):
 - Tag 1: 200 mg 1x/d **IV**
 - Tag 2-5: 100 mg 1x/d **IV**
 - INFO: Angehörige/Patienten sollen über den limitierten Nutzen der Therapie aufgeklärt werden («shared decision making»).
- D. Monoklonale Antikörper (Casirivimab/Imdevimab):
- Mögliche Indikationen (BAG Empfehlungen beachten):
 - In den ersten 5 Tagen nach Symptombeginn bei Risikopatienten für einen schweren Verlauf
 - Im späteren Verlauf, bei immunsupprimierten Hospitalisierten mit fehlender Serokonversion (hier Mortalitätsbenefit)
- E. Antibiotika:
- Bakterielle Pneumonien (Superinfektion) bei COVID-19 sind selten.
 - Eine empirische AB-Therapie ist nur in folgenden Situationen indiziert (1 Kriterium genügt):
 - Weitere Hinweise auf einen Superinfekt (z.B. konsolidierendes Infiltrat v.a. nach längerer Intubation)
 - Früh erhöhtes Procalcitonin (im Verlauf ist die Erhöhung ohne bakteriellen Infekt häufig)
 - Sepsis

3. Thromboseprophylaxe

- Ind: • Eine Thromboseprophylaxe ist bei allen hospitalisierten COVID-Patienten indiziert (ausser wenn kontraindiziert oder eine Indikation für eine therapeutische Antikoagulation gegeben ist).
- Vorg: • CrCl \geq 30 mL/min: NMH in prophylaktischer Dosis (z.B. Enoxaparin 40 mg/d **SC**)
• CrCl < 30 mL/min: unfraktioniertes Heparin, z.B. Heparin 5000 IE **SC** alle 12 h. Auf der IPS kann unfraktioniertes Heparin auch intravenös verabreicht werden, mit Steuerung nach Anti-Xa-Aktivität.

4. Impfung

- Allg: • In der Schweiz sind aktuell 2 mRNA-Impfstoffe zugelassen (Stand Juli 2021):

Impfstoffname	Alter (Jahre)	Impfschema	Mind. Intervall zwischen Dosen
Comirnaty® Pfizer/BioNTech	\geq 16	2 Dosen (IM , 0,5 mL): 0, 4(-6) Wochen	21 Tage
COVID-19 Vaccine Moderna® Moderna	\geq 18	2 Dosen (IM , 0,3 mL): 0, 4(-6) Wochen	28 Tage

Tabelle: Aktuell in der Schweiz zugelassene Impfstoffe. [BAG; Stand 14.4.2021]

- mRNA-Impfstoffe vermitteln einen sehr guten Schutz vor COVID-Erkrankung (94-95 %), aber auch vor einer (asymptomatischen) Infektion (90 %).
 - Die mRNA-Impfstoffe dringen nicht in den Zellkern ein und verursachen somit KEINE Modifikation der DNA!
 - Dauer des Impfschutzes (respektive Zeit bis Booster) noch unklar.
- NW:
- Lokale NW:
 - Lokale Schmerzen an Injektionsstelle (60-80 %), \pm Schwellung.
 - Selten (0,8 %) begrenzte Rötung/Schwellung 4-10 Tage nach Impfung (T-Zellreaktion, spontane Regredienz, nicht therapiebedürftig; keine Antibiotika(!); die zweite Impfdosis kann trotzdem gegeben werden)
 - Systemische NW:
 - Inflammatorisches Syndrom (v.a. nach der 2. Dosis): Myalgien, Kopfschmerzen (25-60 %), Fieber (10-15 %). Dauer i.d.R. 1 Tag. Es sind keine schwerwiegenden bleibenden NW bekannt.
 - Anaphylaktische Reaktionen bei ca. 1:100'000 Dosen (> 80 % innerhalb 15-30 min). Die Prognose ist gut.
- Ind:
- Empfehlung (Stand Juli 2021):
 - Alle Personen \geq 16 Jahren (< 16 Jahre noch fehlende Daten); inkl. Immunsupprimierte und auch während der Stillzeit.
 - Schwangerschaft: Impfung empfohlen ab dem 2. Trimester nach Aufklärung und Einverständniserklärung.
 - Patienten mit Allergien:
 - Keine Impfung bei Polyethylenglykol- oder Macrogolallergie
 - Keine «Modernaimpfung» bei Tromethaminallergie.
 - Falls Grad III/IV-Anaphylaxie auf unbekanntem Auslöser oder nicht abgeklärt auf frühere Impfung, idiopathische Anaphylaxie, kutane/systemische Mastozytose, chronische Urtikaria oder hohe basale Serum-Tryptase \rightarrow allergologische Konsultation vor Impfung indiziert.
 - Andere Allergien: Impfung mit normaler Überwachung (15-30 min)

