



## COVID-19

[U07]

- 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: > 378 Mio. Erkrankten und > 5.7 Mio. bestätigten Todesfällen (bis Januar 2022).
  - 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; bei Omicron 3 Tage)
  - Übertragung:
    - «Tröpfcheninfektion» (close range aerosol transmission): 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)!

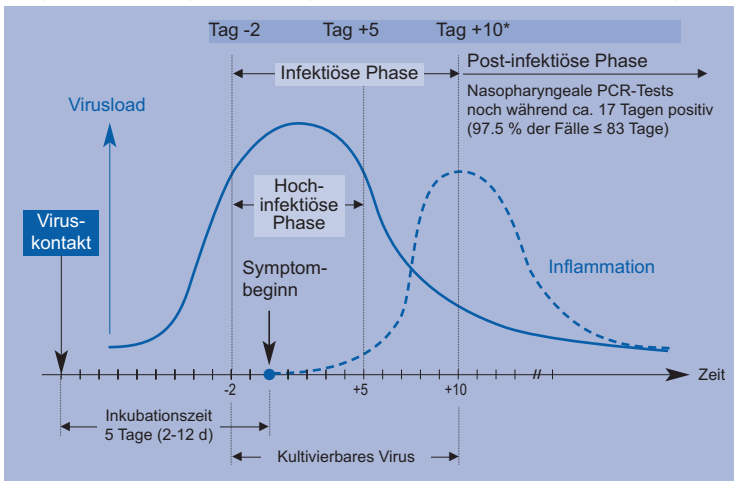


Illustration: Virusload und Infektionsperiode des COVID-19.

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) im Vergleich zum Wildtyp assoziiert, zum Zeitpunkt der Publikation von Relevanz:
  - Delta: Übertragbarkeit stark erhöht, Mortalität und Hospitalisierungsrisiko gegenüber Wildtyp ca. 3x erhöht, leicht reduzierte humorale Kreuzimmunität



- Omicron: Übertragbarkeit nochmals stärker erhöht als bei Delta, Hospitalisierungsrisiko aber wieder tiefer (ca. 40 % von Delta), deutlich reduzierte humorale Kreuzimmunität (Reinfektion und Impfdurchbrüche häufig, mit aber meist reduzierter Krankheitsschwere).

- Klin:
- Asymptomatisch: ca. 15 % (bei Kindern und Omicron 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:
    - Weniger als 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 d nach Symptombeginn auf) und Hyperinflammation
  - Thromboembolische Komplikationen (infolge Endothelitis 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, Myokarditis, 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 Aspergillose (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. Antigen Schnelltest (Nasen-Rachen- oder Nasenabstrich):

- Weniger sensitiv als die PCR-Tests, insb. bei Omicron und 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 Grippesaison)
  - 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, wobei durch rasche Diagnostik die Isolationsdauer im Mehrbettzimmer zum Schutz der Mitpatienten so kurz wie möglich gehalten werden soll (Distanz = Risikoreduktion, aber kein vollständiger Schutz). Auf gute Raumlüftung achten, z.B. durch regelmäßige Fensterlüftung oder Einsatz von HEPA-Filtergeräten.
- Bei Nachweis einer SARS-CoV-2 Infektion: Isolation im Einzelzimmer oder kohortiert mit anderen SARS-CoV-2-Infizierten.
- Bei enger Betreuung (starke Exposition) oder längerem Aufenthalt in Raum mit Verdachtspatienten oder bestätigten SARS-CoV-2-Infizierten: Wechsel auf FFP2-Maske (besserer Schutz vor Aerosolinhalation durch geringere Leckage; in Kohortenstudien Trend zu geringerem Infektionsrisiko).

### 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:
  - SpO<sub>2</sub> ≥ 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 SpO<sub>2</sub> ≥ 90 % zu erreichen
  - Keine Organdysfunktion mit engmaschigem Überwachungsbedarf
- Vorgehen:
  - Isolation siehe oben («Vorg.» Punkt 1)
  - O<sub>2</sub>-Gabe (Ziel SpO<sub>2</sub> ≥ 90 %)
  - Überwachung Blutdruck/Puls/Atemfrequenz/SpO<sub>2</sub> 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. FiO<sub>2</sub> < 40 % um eine SpO<sub>2</sub> ≥ 90 % zu erreichen und Organdysfunktion mit Überwachungsbedarf
    - Falls verfügbar: High-Flow-Sauerstofftherapie
  - Vorgehen:
    - Isolation siehe oben («Vorg.» Punkt 1)
    - O<sub>2</sub>-Gabe (Ziel SpO<sub>2</sub> ≥ 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
    - SpO<sub>2</sub> < 90 % trotz maximaler O<sub>2</sub>-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: monoklonale Antikörper (Punkt 2.C.) und ggf. antivirale Substanzen
    - Im späteren Verlauf → Entzündungshemmer (Punkt 2.A und evtl. 2.B.)
  - Medikamentöse Wechselwirkungen → [www.covid19-druginteractions.org](http://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 O<sub>2</sub>-Gabe notwendig ist
    - Patienten, die intubiert werden müssen
    - Patienten, die sich klinisch verschlechtern
  - Dosis: 6-12 mg 1x/d IV x 10 d (oder stopp bei Spitalentlassung, falls < 10 d)
- 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. Monoklonale Antikörper:
- Beispiele:
    - Falls Variante Omicron bestätigt: Sotrovimab XEVDY®
    - Falls Variante Delta bestätigt: Casirivimab/Imdevimab RONAPREVE® (nicht aktiv gegen Omicron!)
  - Mögliche Indikationen (aktuelle BAG Empfehlungen beachten):
    - i. Frühphase: ≤ 5 Tage nach Symptombeginn bei Risikopatienten für einen schweren Verlauf ohne Impfung in letzten 4 Monaten
    - ii. Im späteren Verlauf, bei Immunsupprimierten mit fehlender Serokonversion und ohne schwere Pneumonie (hier Mortalitätsbenefit zumindest vor Omicron nachgewiesen)

## D. 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 ≥ 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.

- Alternative bei erhöhtem Blutungsrisiko: graduierte Kompressionsstrümpfe.

#### 4. Impfung

- Allg:**
- Eine durchgemachte Infektion kann im Prinzip wie eine Impfdosis gezählt werden, wenn der Abstand zu anderen Dosen mindestens 4 Wochen beträgt.
  - mRNA-Impfstoffe vermitteln mit Auffrischimpfung auch bei Omicron einen guten Schutz vor schwerer COVID-Erkrankung (> 90 %) und Erkrankung (ca. 75 %), sowie einen partiellen Schutz vor Infektion, auch asymptomatisch (ca. 50 %).
  - Der Vektorimpfstoff schützt bei Omicron nach ersten Daten mit 60-80 % weniger zuverlässig vor schweren Verläufen.
  - Die mRNA-Impfstoffe dringen nicht in den Zellkern ein und verursachen somit KEINE Modifikation der DNA!
- Ind:**
- Empfehlung (Stand 02/2022):
    - Alle Personen ≥ 12 Jahren; sowie 5-11 Jahren nach individueller Nutzen-Risikoabwägung
    - Schwangerschaft: Impfung empfohlen ab dem 2. Trimester; ebenso in Stillzeit.
  - 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 → allergologische Konsultation vor Impfung indiziert.
    - Andere Allergien: Impfung mit normaler Überwachung (15-30 min)
- Bsp:**
- In der Schweiz sind aktuell 2 mRNA-Impfstoffe und ein adenoviraler Vektorimpfstoff zugelassen (Stand 02/2022):

Impfstoffname	Alter (Jahre)	Impfschema (immer <b>IM</b> )	Impfvolumen	Mind.abstand zw. Dosen
Comirnaty® Pfizer/BioNTech (mRNA)	≥ 12	0, 4 Wochen*; 6 Monate**	0.3 mL	21 Tage
	5-11	Kinderimpfstoff: 0, 4 Wochen*	0.2 mL/10 µg	21 Tage
Spikevax® Vaccine Moderna (mRNA)	12-30	0, 4 Wochen*; 6 Monate mit Comirnaty®**	0.5 mL; bei AFI** 0.25 mL	28 Tage
	> 30	0, 4 Wochen*; 6 Monate**	0.5 mL; bei AFI** 0.25 mL	28 Tage
COVID-19 Vaccine Janssen® (Vektorimpfstoff)	> 18	0; 2 Monate**	0.5 mL	2 Monate

Tabelle: Aktuell in der Schweiz zugelassene Impfstoffe. [BAG; Stand 03/22]

AFI Auffrischimpfung

\* Bei schwerer Immunsuppression zusätzliche Impfdosis 4 Wo nach 2. Dosis

\*\* Die Auffrischimpfung (AFI) ist auch mit jeweils anderem Impfstoff möglich; bei Personen < 30 Jahren soll wenn möglich Spikevax® nicht verabreichen.

- NW:**
- A. Nebenwirkungen mit mRNA Impfstoffen (Comirnaty®, Spiekvax®):**
- Lokale NW:**
    - Lokale Schmerzen an Injektionsstelle (60-80 %), ± Schwellung.
    - Selten (0.8 %) begrenzte Rötung/Schwellung 4-10 Tage nach Impfung (T-Zellreaktion, spontane Regredienz, nicht therapiebedürftig: keine Antibiotika(!); die 2. 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.
    - Selten Myokarditiden (gute Prognosen), diese sind bei COVID aber deutlich häufiger.
    - Anaphylaktische Reaktionen bei ca. 1:100'000 Dosen (> 80 % innerhalb 15-30 min). Die Prognose ist gut.
- B. Nebenwirkungen mit Vektorimpfstoff (COVID-19 Vaccine Janssen®):**
- Lokale NW:** idem «mRNA Impfstoffen»
  - Systemische NW, zusätzlich zu den bei mRNA erwähnten NW:**
    - Thrombose mit Thrombozytopenie (1:120'000 geimpften Personen < 50 J)
    - GUILLAIN-BARRÉ-Syndrom (selten)

