

ANÄSTHESIE NACHRICHTEN

Zeitschrift für Anästhesiologie, Intensiv-, Notfall-, Schmerz- und Palliativmedizin



Update

SARS-CoV-2-Behandlungs-
empfehlungen für die
Intensivmedizin

Offizielles Organ der Österreichische Gesellschaft
für Anästhesiologie, Reanimation und Intensivmedizin

Ö G A R I



Kooperationspartner: Österreichische Palliativgesellschaft (OPG)

Update SARS-CoV-2-Behandlungsempfehlungen für die Intensivmedizin

Der Anteil von SARS-CoV-2-positiven Patient*innen, die intensivmedizinisch betreut werden müssen, stellt eine große Herausforderung für das medizinische und pflegerische Personal dar. Aktuelle Guidelines unterstützen mit evidenzbasierten Empfehlungen den Umgang mit COVID-19-Patient*innen im intensivmedizinischen Setting, um die maximale Sicherheit der Patient*innen und des medizinischen Betreuungsteams gleichermaßen sicherzustellen.

Diese Handlungsempfehlungen zur Prognose, Aufnahme, Diagnose und Therapiemanagement basieren auf der „SARS-CoV-2-Behandlungsempfehlung für die Intensivmedizin“ sowie der „ICU Therapy guideline for the treatment of patients with a SARS CoV2 infection“¹, 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)“² sowie die S3-Leitlinie „Empfehlungen zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19“³ dar.

„WORK IN PROGRESS“

Die publizierenden Fachgesellschaften weisen ausdrücklich darauf hin, dass es sich bei ihren Empfehlungen nach wie vor um den zum Zeitpunkt der Publikation gültigen wissenschaftlichen Konsensus handelt, obwohl die Datenlage seit der ersten Auflage wesentlich solider ist. Um die große Datenmenge überschaubar zu halten, sind internationale und nationale Behandlungsempfehlungen 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.

VON

- ▶ Dr. Markus Köstenberger (Klagenfurt)
- ▶ Prim. Univ.-Prof. Dr. Walter Hasibeder (Zams)
- ▶ Dr. Daniel Dankl (Salzburg)
- ▶ Prim. Univ.-Prof. Dr. Philip Eisenburger (Wien)
- ▶ Prim. Univ.-Doz. Dr. Reinhard Germann (Feldkirch)
- ▶ Dr. Wilhelm Grandner (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 Schittek (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)

fehlungen 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)^{4,5}. Das mediane Alter der SARS-CoV-2-positiven Pa-

tient*innen beträgt ca. 35 Jahre, die Geschlechterverteilung ist ausgeglichen (RKI Steckbrief⁶, AGES). 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-Patient*innen) wird stationär oder intensivmedizinisch behandelt.⁷⁻⁹ Im Gegensatz zu vielen anderen Infektionskrankheiten zeigen die schweren Verläufe vom Auftreten erster Symptome bis zur lebensbedrohlichen Verschlechterung eine Progredienz über mehrere Tage.¹⁰

Die Übertragung erfolgt überwiegend über eine Tröpfcheninfektion und Aerosole, vor allem Husten oder Niesen. Aber auch im Rahmen medizinischer Maßnahmen mit Aerosolbildung wie etwa Absaugung, Intubation oder Bronchoskopie kann SARS-CoV-2 übertragen werden. Die Übertragung durch Schmierinfektion über kontaminierte Oberflächen, Stuhl oder die Bindehaut der Augen ist nicht ausgeschlossen, konnte bisher aber nicht sicher nachgewiesen werden. Die Möglichkeit einer peripartalen Übertragung oder Übertragung durch Muttermilch ist ebenso noch nicht abschließend geklärt. Die Inkubationszeit beträgt 5 bis 6 Tage (Median 5,1), die Spannweite ist zwischen 2 und 14 Tagen breit. 97,5 Prozent aller Fälle wurden laut Lauer et al. innerhalb eines Intervalls von durchschnittlich 11,5 Tagen symptomatisch.¹¹

Bei den intensivmedizinisch behandelten COVID-19-Patient*innen ist nach aktueller Datenlage mit einer Sterblichkeit von 13 bis 70 Prozent zu rechnen, stark abhängig von Alter, Co-Morbidität und der Schwere der pulmonalen Manifestation.^{12,13} Überlebende leiden in 10 bis 40 Prozent der Fälle variabel an neurologischen, psychiatrischen, kardiologischen, pneumologischen und gastroenterologischen Symptomen, die neuerdings unter dem Begriff „Long Covid“ zusammengefasst werden.

SYMPTOME

Die häufigsten akuten Symptome, die bei COVID-19-Patient*innen beobachtet werden, sind Fieber und ein meist trockener Husten. Manchmal (5 bis 10 Prozent) treten 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, Haarausfall, Lymphknotenschwellung, Apathie und Somnolenz.^{14,15}

Bei etwa jeder 5. Patientin/jedem 5. Patienten entwickelt sich im Verlauf eine schwere Pneumonie mit Atemnot, Tachypnoe und Gasaustauschstörung (ARDS – Acute Respiratory Distress Syndrome). Bei Intensivpatient*innen



(rund 3 Prozent der Gesamtfälle) zeigt sich als Hauptsymptom Dyspnoe, wobei Patient*innen auch bei ausgeprägter Oxygenierungsstörung lange oligo-/asymptomatisch bleiben können („Happy Hypoxemia“). Im Lungenröntgen findet sich bei einem Drittel der Fälle eine bilaterale Verschattung.

AUFNAHME

COVID-19-Patient*innen müssen beim Eintreffen im Krankenhaus isoliert und bei der Gesundheitsbehörde gemeldet werden. Besonderes Augenmerk sollte auf eine engmaschige Überwachung der Atemfrequenz und Sauerstoffsättigung gelegt werden, um eine progrediente Gasaustauschstörung rechtzeitig zu detektieren. Vor allem der ROX-Index (Ratio von SpO₂/FiO₂ zu Atemfrequenz)¹⁶⁻¹⁸ hat sich im Monitoring als valides nichtinvasives Diagnostikum erwiesen, das ein signifikant erhöhtes Risiko für ein intubationspflichtiges respiratorisches Versagen und den Bedarf zur raschen Therapieeskalation aufzeigen kann. Bei einem ROX-Index > 5 kann mit einer Sensitivität von 76,53 Prozent bei einer Spezifität von 89,15 Prozent von einem Erfolg einer HFNC(High Flow Nasal Cannula)-Therapie ausgegangen werden.¹⁹

Für eine Aufnahme an die Intensivstation gelten auch für COVID-19-Patient*innen die etablierten Kriterien in Hinblick auf Indikation und Prognose, eine COVID-19-Erkrankung ergibt keine Priorisierung oder Zurückweisung. Als Aufnahmekriterien auf einer Intensivstation gelten für eine COVID-19-Erkrankung folgende Parameter:

- ▶ Hypoxämie SpO₂ < 90 % (PaO₂ < 60 mmHg) unter 6l O₂/min
- ▶ Dyspnoe
- ▶ Atemfrequenz > 30/min
- ▶ Relevante Hypotonie
- ▶ Erhöhte Laktatwerte (> 2 mmol/l über 2 Stunden ohne andere erklär-bare Ursachen)

SCHUTZAUSRÜSTUNG UND HYGIENEMASSNAHMEN

Vor dem Betreten des Zimmers ist die persönliche Schutzausrüstung (PSA) laut aktuellem Hygienestandard anzulegen. Dies umfasst laut Empfehlungen der Österreichischen Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit (AGES) aktuell folgende Schutzmaßnahmen: Händedesinfektion, Schutzkittel, Handschuhe, Kopfbedeckung (OP-Haube), Schutzbrille, Maske (FFP2 oder FFP3). Weitere und ständig aktualisier-

Abbildung 1: Diagnostische Untersuchungen auf der Intensivstation

Initialuntersuchungen
Abstrich obere Atemwege: Nasen- und Rachenabstrich; tiefe Atemwege: Sputum, Trachealsekret oder Mini-BAL Probennahme Katheter (CAVE: strenge Indikationsstellung für Bronchoskopie + BAL – nur zur genaueren Diagnostik einer Superinfektion!)
Intensivlabor
Blutgasanalyse (BGA)
2 x Blutkultur aus zwei verschiedenen Abnahmestellen
Differentialdiagnose: Influenzaabstrich, RSV, Legionellen- und Pneumokokken-Antigen im Harn
Thorax-Röntgen bei Aufnahme (ggf. nach Anlage des ZVK, Magensonde oder nach Intubation)
Sonografie zur Verlaufsdiagnostik 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
Lungensonografie
Ggf. Echokardiografie
Bei PCT-Anstieg: (CAVE Superinfektion)
Blutkultur; Harnkultur
Ggf. Sputum bzw. bei intubierten Patienten tiefes Trachealsekret abnehmen
Weitere Untersuchungen bei extrathorakalen Komplikationen

te Informationen zu Hygienerichtlinien sind abrufbar unter: Coronavirus-Fachinformationen (sozialministerium.at)

Bei Verlassen des Zimmers ist die PSA unter Vermeidung 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, endotracheales Absaugen bei nicht geschlossenem Absaugsystem, Diskonnektion, Tracheotomie, NIPPV (Noninvasive Positive Pressure Ventilation), HFNC.

Hierfür wurden durch die Universitätsklinik für Krankenhaushygiene und Infektionskontrolle der Medizinischen Universität Wien folgende Hygienerichtlinien definiert: dicht sitzende FFP3-Atem-

schutzmaske (empfohlen vom European Center for Disease Prevention and Control/ECDC und vom Robert Koch-Institut/RKI) bzw. FFP2-Atemschutzmaske (WHO, Bundesamt für Gesundheit/BAG), langärmeliger Übermantel, Haube mit Halsschutz, Einmalhandschuhe, Schutzbrille und Visier, die unmittelbar nach dem Gebrauch desinfiziert werden müssen, sowie – bei erwarteter Kontamination mit Flüssigkeiten – eine Einmalschürze. Eine detaillierte Aufstellung der Hygienemaßnahmen finden Sie unter: <https://www.meduniwien.ac.at/hp/krankenhaushygiene/hygienemappe/hygienerichtlinien/>

Es wird empfohlen, die Kontakte mit den Patient*innen auf der Intensivstation auf das für eine gute medizinische und pflegerische Versorgung unbedingt notwendige Maß zu reduzieren, die erfahrenen Teams klein zu halten und da-

bei ein „höchstes Maß an Selbstschutz“ zu beachten. Gleiches gilt für sämtliche Patiententransporte.

ENTISOLISIERUNG

Unter folgenden Bedingungen können Patient*innen aus der Isolation entlassen werden:

- ▶ Zeitpunkt seit Symptombeginn > 10 Tage und mindestens 48 Stunden Symptombefreiheit (darin inkludiert sind: kein Fieber ohne Einnahme von Antipyretika und Freisein von respiratorischen Symptomen; der Verlust des Geruchs- oder Geschmackssinnes kann bei manchen Personen über die infektiöse Phase hinaus bestehen)
- ▶ 2 x negativer PCR-Befund oder positiver PCR-Befund mit jeweils Ct-Wert > 30 aus BAL (Bronchoalveoläre Lavage) oder nasopharyngealem Abstrich mit mindestens 24 Stunden Abstand

DIAGNOSTIK

Die Guidelines definieren initiale und weitere Untersuchungen im Verlauf. Bei intensivpflichtigen Patient*innen mit ungeklärter Pneumonie sind die differentialdiagnostisch wesentlichen Infektionen wie Influenza, Pneumokokken und Legionellen abzuklären und wenn möglich Trachealsekret für mikrobiologische Analysen zu gewinnen. Zusätzlich sollten gleichzeitig zwei Blutkulturen von unterschiedlichen Abnahmestellen gewonnen werden. Bei SARS-CoV-2-Verdacht soll ein „tiefer“ Rachenabstrich, bei fraglichem Erstbefund und hohem klinischem Verdacht bei intubierten Patient*innen unter maximalen Sicherheitsvorkehrungen des Untersuchers eine bronchoalveoläre Lavage zur Gewinnung von tiefem Atemwegssekret durchgeführt werden (siehe Abbildung 1). Studien zeigen ebenso, dass das Vorhandensein von Milchglas-Verschattungen im Thorax-CT ein Hinweis für eine COVID-19-Infektion sein können, diese jedoch eine geringe Spezifität gegenüber anderen atypischen Pneumonien aufweisen. Ein Fehlen solcher Verschattungen schließt eine COVID-19-Infektion jedoch nicht aus.

Laborchemisch zeigen rund 80 Prozent der SARS-CoV-2-positiven Patient*innen 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.²⁰

THERAPIE DER HYPOXIE

Nach bisherigen Berichten steht bei der durch SARS-CoV-2 verursachten Pneumonie primär die Hypoxie im Vordergrund. Das Therapieschema (siehe Abbildung 2) folgt den Therapierichtlinien für das ARDS. Ziel der respiratorischen Therapie ist das Wiederherstellen einer adäquaten Oxygenierung (SaO₂-Werte > 92 %; bei COPD-Patient*innen > 88 %) und eine klinisch eindeutige Besserung von Atemnot und Tachypnoe (Atemfrequenz < 30/min). Die Entscheidung über die Methode der Atmungsunterstützung oder Beatmungsform hängt von der Schwere der Erkrankung und dem Ansprechen auf die eingeleiteten Maßnahmen ab.

Bei einer moderaten Gasaustauschstörung, mit SpO₂-Werten < 92 % (bei bekannter COPD ≤ 88 %) muss eine supportive Sauerstofftherapie begonnen werden. Bei einem akuten hypoxämischen Atemversagen sollten die SpO₂-Werte nicht über 96 Prozent angehoben werden.

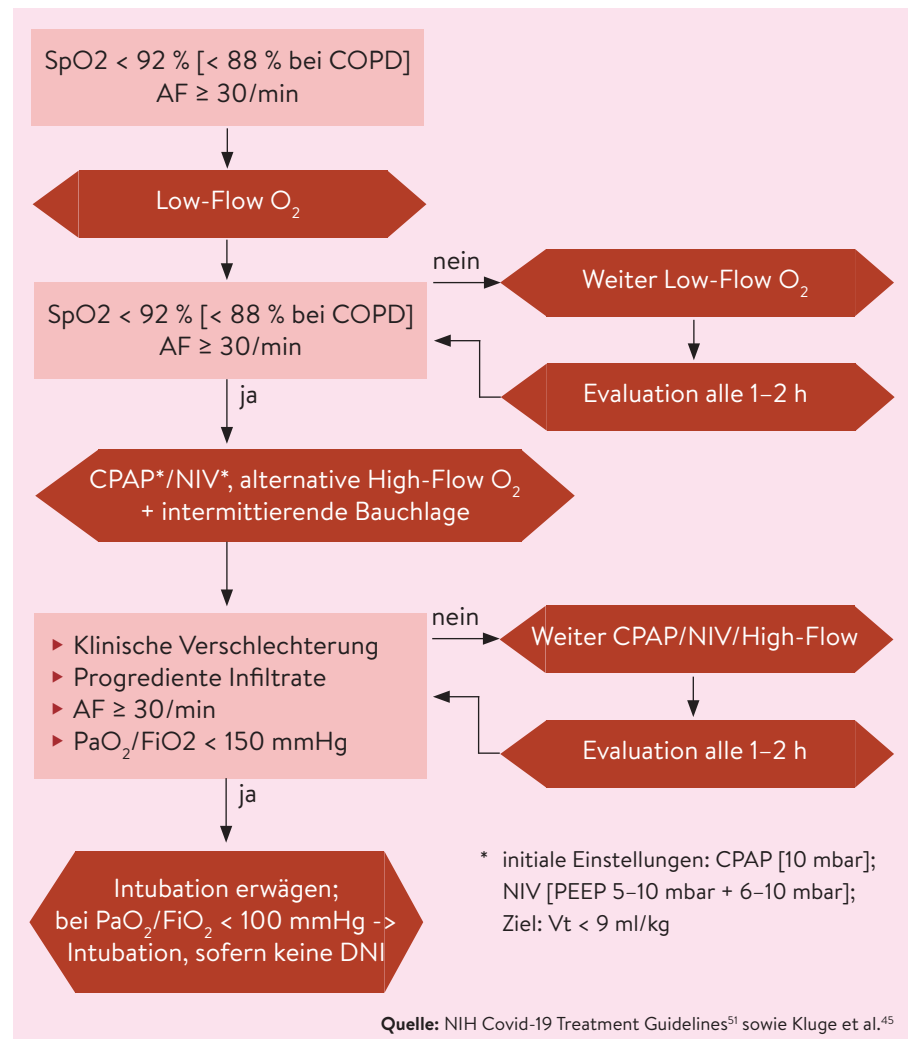
Bei unzureichender Effizienz der Sauerstofftherapie ist eine HFNC, gefolgt von einer Noninvasive Intermittent Positive Pressure Ventilation (NIPPV) über Maske oder Helm angezeigt. Hierbei sollte eine Stabilisierung (SpO₂ > 90 %, keine ausgeprägte Hyperkapnie pH > 7,2) innerhalb von zwei Stunden erzielt werden. Unterstützend können bereits in dieser Phase bei kooperativen Patient*innen Lagerungsmaßnahmen (Seitenlage, Bauchlage, ...) eingesetzt werden.

Sollte die Stabilisierung nicht gelingen, ist eine Intubation der Patient*innen ohne Zeitverzögerung unumgänglich.

INTUBATION UND BEATMUNG

Bei Patient*innen mit schwerer Hypoxämie und/oder klinisch fortschreitendem respiratorischem Versagen ist die Intubation und mechanische Beatmung

Abbildung 2: Therapieempfehlung bei respiratorischer Insuffizienz bei COVID-19-Patient*innen



mit adäquaten PEEP-Werten die Therapie der Wahl, um die Lungenfunktion zu stabilisieren.

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

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

Das Tidalvolumen ist mit ca. 6 ml pro kg ideales Körpergewicht zu planen. Plateaudrucke über 30 cm H₂O gilt es zu vermeiden. Ein möglichst niedriger

Driving Pressure < 16 cm H₂O sollte angestrebt werden.²⁰ Bei Fortschreiten der Lungenpathologie, insbesondere bei Auftreten von Atelektasen in abhängigen Lungenarealen, ist die Bauchlage sowie eine PEEP-Anpassung zur Verhinderung einer neuerlichen Atelektasenbildung notwendig. Ein starrer PEEP-Algorithmus ist nicht empfohlen. Von einer Incremental Stepwise PEEP-Titration wird abgeraten. Methoden zur Minimierung des transpulmonalen Drucks können eingesetzt werden, zum Beispiel mittels Messung des Ösophagusdrucks. Eine frühzeitige Anwendung der Bauchlage (bei Horowitz Index ≤ 200 mmHg) wird empfohlen, wobei die Dauer dieser Therapieform mindestens 16 Stunden betragen soll.

Eine neuromuskuläre Blockade (NMB) in den ersten 48 Stunden nach Intubation kann durchgeführt, eine Weiterfüh-

Abbildung 3: Immunmodulatorische Therapieempfehlung

Hospitalisiert ohne Sauerstoffbedarf WHO-Skala 4	Low-Flow O2 WHO-Skala 5	High-Flow O2 oder NIV/CPAP WHO-Skala 6	Invasive Beatmung WHO-Skala 7-9	Krankheitsschwere (WHO-Skala)**
				Mortalitätsreduktion absolut und relatives Risiko mit [95 % KI]
JAK-Inhibitoren „sollte“ (schwach)		unklare/nicht ausreichende Datenlage		10,2 % -> 6,2 % [4,9-8,1 %] RR 0,61 [0,48-0,79]
SARS-CoV-2-spezifische monoklonale Antikörper bei IgG-Seronegativen* (Casirivimab + Imdevimab) „sollte“ (schwach)				29,6 % -> 23,7 % [20,7-26,9 %] RR 0,80 [0,70-0,91]
		Dexamethason „soll“ (stark)		27,5 % -> 24,5 % [22,0-27,5 %] RR 0,89 [0,80-1,00]
		Tocilizumab bei rasch progredientem Verlauf; nicht in Kombination mit JAK-I „sollte“ (schwach)		30,2 % -> 26,6 % [24,5-29,0 %] RR 0,88 [0,81-0,96]
Remdesivir „soll nicht“ (stark)	unklare/nicht ausreichende Datenlage		Remdesivir „soll nicht“ (stark)	10,8 % -> 10,0 % [8,7 %-11,4 %] RR 0,93 [0,81-1,06]

* Sofern keine tagesaktuelle Bestimmung des Serostatus möglich ist, kann bei Patient*innen mit unvollständiger Immunisierung (eine Impfung, keine Impfung oder schwere Immunsuppression) innerhalb von 72 Stunden, maximal bis 7 Tage nach Symptombeginn, eine Therapie mit zugelassenen oder durch die EMA genehmigten Antikörperpräparaten erfolgen (Expertenkonsens).

** WHO Clinical progression scale (Lancet Infect Dis 2020. Doi: 10.1016/ S1473-3099(20)30483-7)

Quelle: Kluge et al.⁴⁵

rung in Einzelfällen erwogen werden. Als Rescue-Therapie kommen inhalative pulmonale Vasodilatoren wie zum Beispiel inhalatives NO in Frage. Eine moderate permissive Hyperkapnie (pH > 7,2) ist bei fortgeschrittenem ARDS etablierte Praxis. Als weitere Rescue-Therapie sollte eine Incremental Stepwise PEEP-Titration veno-venöse Extrakorporale Membran Oxygenierung (VV-ECMO) oder in seltenen Fällen eines kardialen Pumpversagens 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 eine „Handlungsempfehlung zur Initiierung von Extrakorporaler Membran Oxygenierung bei PatientInnen mit COVID-19“ publiziert.²¹)

NIERENERSATZTHERAPIE

Zwischen 30 und 40 Prozent der kritisch erkrankten COVID-19-Patient*innen entwickeln eine akute Nierenschädigung (AKI).^{22,23} Als zu-

grunde liegende Mechanismen werden neben der COVID-19-assoziierten systemischen Inflammationsreaktion direkte Endothelschädigungen der Niere angenommen. Als zusätzliche Faktoren gelten beatmungsassoziierte und hämodynamische Effekte auf die Nierenperfusion bei COVID-19-assoziiertem ARDS.^{24,25} Kritisch kranke COVID-19-Patient*innen benötigen in 15 Prozent eine Nierenersatztherapie. Unter nichtinvasiver Beatmung tritt dies deutlich seltener ein. Die Kriterien zur Indikationsstellung weichen nicht von denen anderer Intensivpatient*innen ab. Die erhöhte Koagulationsneigung bei COVID-19-Patient*innen steigert das Risiko von vorzeitigem Filterclotting, das selbst unter regionaler Citratantikoagulation auftreten kann. Die Umstellung auf diffusive Verfahren (kontinuierliche venovenöse Hämodialyse CVVHD bzw. kontinuierliche venovenöse Hämodiafiltration CVVHDF) in Kombination mit erhöhter systemischer Antikoagulation kann in diesen Fällen nötig sein.

HÄMODYNAMISCHES MANAGEMENT

Empfohlen wird eine balancierte Flüssigkeitstherapie. Noradrenalin sollte als Vasopressor der ersten Wahl verwendet werden. Bei unzureichendem Ansprechen 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 Patient*innen wird ein erweitertes hämodynamisches Monitoring – Echokardiografie, invasives hämodynamisches Monitoring – empfohlen. Bei deutlicher hämodynamischer Instabilität und rasch zunehmendem Vasopressorbedarf kann Hydrocortison angewendet werden.

Es gibt Fallberichte über Myokardbeteiligungen bei an COVID-19 Erkrankten. Schwerwiegende myokardiale Probleme stellen aber die Ausnahme dar. Die Therapie sowohl der Myokarditis als auch



einer SARS-CoV-2-bedingten Sepsis folgt den allgemeinen Richtlinien.

SPEZIELLE MEDIKAMENTÖSE THERAPIE

Ernährungstherapie und Stressulcus-Prophylaxe erfolgen nach den etablierten Kriterien der Intensivtherapie. Auf eine suffiziente Thromboseprophylaxe mit niedermolekularem Heparin (NMH) ist zu achten.^{26,27} Eine genaue Zusammenfassung zur Antikoagulation kann unter www.oegari.at/web_files/cms_daten/agpg_covid19-2020_2.pdf abgerufen werden.

Bei COVID-19 sind Procalcitonin (PCT)-Erhöhungen selten. Ein plötzlicher PCT-Anstieg ist als Hinweis auf eine zusätzliche bakterielle Superinfektion zu interpretieren und erfordert bei entsprechendem klinischen/laborchemischen Verdacht eine antibiotische Therapie.

Der Einsatz von Chloroquin/Hydroxychloroquin²⁸ +/- Azithromycin sowie von Lopinavir/Ritonavir wird nicht empfohlen.^{29,30}

REMDESIVIR

Der Einsatz von Remdesivir³¹⁻³⁸ zeigte in einigen Studien eine moderate Verkürzung der Erkrankungsdauer bei nicht beatmeten Patient*innen, insgesamt jedoch keinen Mortalitätsbenefit.^{39,40} Der routinemäßige Einsatz des Medikaments wird aktuell nicht empfohlen. Im frühen Krankheitsverlauf (< 5 Tage nach Symptombeginn) ist eine Gabe im Einzelfall zu erwägen (siehe Abbildung 3).

IMMUNMODULATORISCHE THERAPIE

Der Benefit von Steroiden konnte unter anderem in der RECOVERY-Studie und im DEXA-ARDS Trial gezeigt werden. Dexamethason (Dosis 6 mg einmal täglich für 10 Tage, alternativ Hydrocortison 50 mg alle 6 Stunden i.v. oder per Sonde wird empfohlen).^{41,42} Falls Patient*innen unter invasiver Beatmung 24 Stunden nach Beatmungsoptimierung nach wie vor Kriterien eines moderaten bzw. schweren ARDS (Horowitz Index < 200) aufweisen, sollte die Gabe von Dexamethason (20 mg/d für 5 Tage gefolgt von 10 mg über 5 Tage) in Erwägung gezogen werden (DEXA-ARDS trial).



Die Gabe inhalativer Steroide hat bei ambulant behandelten mild und moderat symptomatischen Patient*innen einen leichten Vorteil gezeigt, ist für Intensivpatient*innen derzeit jedoch nicht von zusätzlichem Nutzen.

Die Gabe von Tocilizumab (auch in Kombination mit Dexamethason) zeigt einen klinischen Nutzen bei Patient*innen mit progredienter schwerer COVID-19-Erkrankung ohne Nachweis einer bakteriellen/mykologischen Superinfektion. Bei beatmungspflichtigen Patient*innen wurde kein Benefit gezeigt.^{43,44}

JAK (Januskinase)-Inhibitoren wie Baricitinib, Tofacitinib und Ruxolitinib zeigen einen günstigen Einfluss auf die 28-Tage-Mortalität bei Patient*innen ohne Sauerstoffbedarf oder mit Low-Flow-Sauerstofftherapie.⁴⁵⁻⁴⁸

Die monoklonalen Antikörper (Casirivimab/Imdevimab) zeigen bei IgG-seronegativen Patient*innen ohne Sauerstofftherapie oder unter Low-Flow-Sauerstofftherapie eine Risikoreduktion der 28-Tage-Mortalität.⁴⁹

Der Einsatz von „Rekonvaleszenten-Plasma“⁴⁵⁰ hat keine gesicherte Evidenz und kann derzeit nur im Rahmen von Studien empfohlen werden.

Die American Heart Association empfiehlt, bei Patient*innen, 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-Hem-

mer 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 meisten Fällen mild, ca. 5 Prozent der Patient*innen entwickeln jedoch einen schweren Verlauf, die Hälfte davon zeigt ein schweres Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) und muss intensivmedizinisch betreut werden. Die Intensivmedizin sieht sich daher vor große Herausforderungen bezüglich der Kapazitäten sowie medizinischer, hygienischer und sicherheitstechnischer Aspekte gestellt. 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 Patient*innen eine bronchoalveoläre Lavage zur Gewinnung von tiefem Atemwegssekret durchgeführt werden. Eine schwere Lymphopenie, hohe CRP-, hohe IL-6- und hohe LDH-Werte sprechen für einen komplizierten, schweren Erkrankungsverlauf. Bakterielle Superinfektionen kommen vor.

Bei leichteren Verlaufsformen hilft die NIPPV, eine Intubation zu vermeiden. Bei Patient*innen mit schwerer Hypoxämie und/oder klinisch fortschreitendem respiratorischem Versagen ist Intubation und mechanische Beatmung mit adäquaten PEEP-Werten die Therapie der Wahl, weiters die Bauchlagerung und in Einzelfällen NMB oder inhalative pulmonale Vasodilatoren. Bei instabilen Patient*innen 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 Mortalitäts-



reduktion unter der Gabe von Dexamethason. Die Daten für Tocilizumab sind tendenziell positiv.

Referenzen:

- Köstenberger M, Hasibeder W, Dankl D et al. SARS-CoV-2: recommendations for treatment in intensive care medicine. *Wien Klin Wochenschr.* 2020; 132(21-22):664-670
- Alhazzani W, Evans L, Alshamsi F et al. Surviving Sepsis Campaign Guidelines on the Management of Adults With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in the ICU: First Update. *Crit Care Med.* 2021; 49(3):e219-e234
- Kluge St JU, Welte T et al. S3-Leitlinie – Empfehlungen zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19. *AWMF Online.* 2021
- Bi Q, Wu Y, Mei S et al. Epidemiology and transmission of COVID-19 in 391 cases and 1286 of their close contacts in Shenzhen, China: a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2020; 20(8):911-919
- Wang Y, Liao B, Guo Y et al. Clinical Characteristics of Patients Infected With the Novel 2019 Coronavirus (SARS-CoV-2) in Guangzhou, China. *Open Forum Infect Dis.* 2020; 7(6):ofaa187
- RKI. Epidemiologischer Steckbrief zu SARS-CoV-2 und COVID-19. 2021
- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020; 382(18):1708-1720
- Murthy S, Gomersall CD, Fowler RA. Care for Critically Ill Patients With COVID-19. *Jama.* 2020; 323(15):1499-1500
- Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA.* 2020; 323(13):1239-1242
- WHO. Coronavirus disease (COVID-19) Weekly Epidemiological Update and Weekly Operational Update. 2021
- Lauer SA, Grantz KH, Bi Q et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann Intern Med.* 2020; 172(9):577-582
- Nguyen VH, Le MH, Cheung RC, Nguyen MH. Differential Clinical Characteristics and Mortality Outcomes in Persons With NAFLD and/or MAFLD. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2021; 19(10):2172-2181 e2176
- Oliveira E, Parikh A, Lopez-Ruiz A et al. ICU outcomes and survival in patients with severe COVID-19 in the largest health care system in central Florida. *PLoS One.* 2021; 16(3):e0249038
- Zhang L, Zhu F, Xie L et al. Clinical characteristics of COVID-19-infected cancer patients: a retrospective case study in three hospitals within Wuhan, China. *Ann Oncol.* 2020; 31(7):894-901
- Zhang L, Liu Y. Potential interventions for novel coronavirus in China: A systematic review. *J Med Virol.* 2020; 92(5):479-490
- Roca O, Messika J, Caralt B et al. Predicting success of high-flow nasal cannula in pneumonia patients with hypoxemic respiratory failure: The utility of the ROX index. *J Crit Care.* 2016; 35:200-205
- Nasa P, Azoulay E, Khanna AK et al. Expert consensus statements for the management of COVID-19-related acute respiratory failure using a Delphi method. *Crit Care.* 2021; 25(1):106
- Roca O, Caralt B, Messika J et al. An Index Combining Respiratory Rate and Oxygenation to Predict Outcome of Nasal High-Flow Therapy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019; 199(11):1368-1376
- Prakash J, Bhattacharya PK, Yadav AK, Kumar A, Tudu LC, Prasad K. ROX index as a good predictor of high flow nasal cannula failure in COVID-19 patients with acute hypoxemic respiratory failure: A systematic review and meta-analysis. *J Crit Care.* 2021; 66:102-108
- Pascarella G, Strumia A, Piliiego C et al. COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review. *J Intern Med.* 2020; 288(2):192-206
- Wiedermann D, Bernardi MH, Gollasch G et al. ECOM-Outcome bei PatientInnen mit COVID-19. Medizinische Universität Wien. https://www.intensivmedizin.at/sites/default/files/ecmocovidmuv_kurzfassung_final_approved.pdf, Published 2021. Accessed 14.10.2021
- Hirsch JS, Ng JH, Ross DW et al. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. *Kidney Int.* 2020; 98(1):209-218
- Hirsch JS, Ikizler TA, Sharma S, Mohammed A. Acute Kidney Injury and Advanced Kidney Disease in the COVID-19 Pandemic: Proceedings From a National Kidney Foundation Symposium. *Kidney Med.* 2021; 3(3):426-432
- Joannidis M, Furni LG, Klein SJ et al. Lung-kidney interactions in critically ill patients: consensus report of the Acute Disease Quality Initiative (ADQI) 21 Workgroup. *Intensive Care Med.* 2020; 46(4):654-672
- Nadim MK, Furni LG, Mehta RL et al. COVID-19-associated acute kidney injury: consensus report of the 25th Acute Disease Quality Initiative (ADQI) Workgroup. *Nat Rev Nephrol.* 2020; 16(12):747-764
- Investigators I, Sadeghipour P, Talasaz AH et al. Effect of Intermediate-Dose vs Standard-Dose Prophylactic Anticoagulation on Thrombotic Events, Extracorporeal Membrane Oxygenation Treatment, or Mortality Among Patients With COVID-19 Admitted to the Intensive Care Unit: The INSPIRATION Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2021; 325(16):1620-1630
- Investigators R-C, Investigators AC-a, Investigators A et al. Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021; 385(9):777-789
- Cortegiani A, Ippolito M, Ingoglia G, Iozzo P, Garrantano A, Einav S. Update I. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine/hydroxychloroquine for COVID-19. *J Crit Care.* 2020; 59:176-190
- Consortium WHOST, Pan H, Peto R et al. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 – Interim WHO Solidarity Trial Results. *N Engl J Med.* 2021; 384(6):497-511
- WHO. WHO COVID-19 Solidarity Therapeutics Trial. 2021
- 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(2)
- de Wit E, Feldmann F, Cronin J et al. Prophylactic and therapeutic remdesivir (GS-5734) treatment in the rhesus macaque model of MERS-CoV infection. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 2020; 117(12):6771-6776
- Gordon CJ, Tchesnokov EP, Feng JY, Porter DP, Gotte M. The antiviral compound remdesivir potently inhibits RNA-dependent RNA polymerase from Middle East respiratory syndrome coronavirus. *J Biol Chem.* 2020; 295(15):4773-4779
- Ko WC, Rolain JM, Lee NY et al. Arguments in favour of remdesivir for treating SARS-CoV-2 infections. *Int J Antimicrob Agents.* 2020; 55(4):105933
- Sheahan TP, Sims AC, Zhou S et al. An orally bioavailable broad-spectrum antiviral inhibits SARS-CoV-2 in human airway epithelial cell cultures and multiple coronaviruses in mice. *Sci Transl Med.* 2020; 12(541)
- Pruijssers AJ, George AS, Schafer A et al. Remdesivir Inhibits SARS-CoV-2 in Human Lung Cells and Chimeric SARS-CoV Expressing the SARS-CoV-2 RNA Polymerase in Mice. *Cell Rep.* 2020; 32(3):107940
- Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virology.* 2005; 2:69
- Wang M, Cao R, Zhang L et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res.* 2020; 30(3):269-271
- Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 – Final Report. *N Engl J Med.* 2020; 383(19):1813-1826
- 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
- Group RC, Horby P, Lim WS et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021; 384(8):693-704
- Villar J, Ferrando C, Martinez D et al. Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2020; 8(3):267-276
- Investigators R-C, Gordon AC, Mouncey PR et al. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021; 384(16):1491-1502
- Group RC. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet.* 2021; 397(10285):1637-1645
- Kluge St JU, Welte T et al. S3-Leitlinie – Empfehlungen zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/113-001LGI_S3_Empfehlungen-zur-stationaeren-Therapie-von-Patienten-mit-COVID-19_2021-10_1.pdf, Published 2021. Accessed 14.10.2021
- Guimaraes PO, Quirk D, Furtado RH et al. Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med.* 2021; 385(5):406-415
- Kalil AC, Stebbing J. Baricitinib: the first immunomodulatory treatment to reduce COVID-19 mortality in a placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2021
- Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK et al. Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021; 384(9):795-807
- Kreuzberger N, Hirsch C, Chai KL et al. SARS-CoV-2-neutralising monoclonal antibodies for treatment of COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021; 9:CD013825
- Chai KL, Valk SJ, Piechotta V et al. Convalescent plasma or hyperimmune immunoglobulin for people with COVID-19: a living systematic review. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020; 10:CD013600
- NIH. Covid-19 Treatment Guidelines. 2021

KORRESPONDIERENDER AUTOR:

Dr. Markus Köstenberger

Klinikum Klagenfurt am Wörthersee, Abteilung für Anästhesiologie und Intensivmedizin

REDAKTION: Mag. Volkmar Weilguni