

Abschlussarbeit des ÖÄK Diplomlehrganges Geriatrie 2020

COVID-19 mit Fokus auf den
geriatrischen Patienten

Dr. Mona Sailer-Kronlachner

September 2020

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	Seite 2
2. Zielsetzung	Seite 3
3. Methodik	Seite 3
4. Grundlagen	Seite 4
4.1. Epidemiologie	Seite 4
4.2. Das SARS-CoV2 Virus	Seite 5
4.3. Übertragungswege und Inkubationszeit	Seite 6
4.4. Besonderheiten der Immunologie im Alter	Seite 8
5. Klinik	Seite 11
5.1. Spezifikum des geriatrischen Patienten	Seite 14
6. Diagnostik	Seite 20
6.1. Labor	Seite 20
6.1.1. Allgemeine Parameter	Seite 20
6.1.2. RT-PCR	Seite 20
6.1.3. Antikörper-Nachweis	Seite 21
6.2. Radiologische Befunde	Seite 22
7. Therapie	Seite 23
7.1. Allg. Therapiemaßnahmen bei stat. Versorgung	Seite 24
7.2. Medikamentöse Therapieansätze	Seite 25
7.2.1. Inhibitoren der viralen RNA-Synthese	Seite 25
7.2.1.1. Remdesivir	
7.2.1.2. Lopinavir und Darunavir	
7.2.1.3. Favipiravir	
7.2.1.4. Ribavirin	
7.2.2. Antivirale Entry-Inhibitoren	Seite 26

7.2.2.1. Camostat (Foipan)	
7.2.2.2. Chloroquin	
7.2.2.3. Hydroxychloroquin	
7.2.2.4. Umifenovir (Arbidol)	
7.2.2.5. Baricitinib (Olumiant)	
7.2.3. Immunmodulatoren und Immuntherapien	Seite 27
7.2.3.1. Kortikosteroide	
7.2.3.2. Tocilizumab (Roactemra)	
7.2.3.3. Siltuximab (Sylvant)	
7.3. Passive Immunisierung	Seite 28
7.4. Palliative Therapie	Seite 28
8. Zusammenfassung und Schlussfolgerung	Seite 31
9. Literaturverzeichnis	Seite 32
10. Abbildungsverzeichnis	Seite 36

1. Einleitung

Kein anderes Thema hat unser Leben in diesem Jahr in so vielen Bereichen beeinflusst, wie COVID-19. Die gesundheitspolitischen Maßnahmen hatten und haben nach wie vor einschneidende Folgen für unser soziales, berufliches und gesellschaftliches Leben.

Bereits früh wurde erkannt, dass besonders alte und multimorbide Personen eine vulnerable Gruppe darstellten. Somit mussten auch -oder vor allem- im Gesundheits- und Pflegebereich viele Maßnahmen getroffen werden.

Verschiedene altersbedingte immunologische Besonderheiten, auf die in dieser Arbeit im weiteren Verlauf noch im Detail eingegangen werden soll, sowie eine oft gegebene Multimorbidität haben zur Folge, dass ältere Personen ein deutlich erhöhtes Risiko für schwere und letale Verläufe einer COVID-19 Erkrankung haben und aufgrund dessen eine besonders schutzbedürftige Risikogruppe darstellen.

Im Gesundheitsbereich waren abgesehen von den Akutkrankenhäusern vorallem geriatrische Versorgungsstrukturen von den Maßnahmen zur Infektionseindämmung betroffen.

Dies betraf sowohl den akutgeriatrischen Bereich als auch die geriatrische Rehabilitation, sowie ambulante und stationäre Pflegeeinrichtungen. Die flächendeckend getroffenen Maßnahmen sollten einerseits die Eindämmung der Pandemie und zum anderen die Schaffung von Ressourcen und Bettenkapazitäten zur Behandlung von COVID-19 Erkrankten zum Ziel haben.

Als Folge dessen wurden akut nicht-notwendige und elektive Untersuchungen und Behandlungen verschoben. Dies betraf vor allem Patienten mit chronischen Erkrankungen, die bisher in regelmäßigen Intervallen ärztliche Kontrolle in Anspruch nahmen. Auch Hausbesuche und Visiten wurden auf ein notwendiges Maß beschränkt. Aber auch für Rehabilitation unerlässliche Therapiemaßnahmen, wie z.B. Physiotherapie waren in der Akutphase nur in sehr eingeschränkter Form möglich. Auch die Besuchsbeschränkungen und -verbote im stationären Bereich sind zum Schutz der Patienten und Pflegeheimbewohner durchaus nachvollziehbar und

auch als notwendig zu erachten, jedoch sind die sozialen und psychischen Auswirkungen nicht außer Acht zu lassen.

Viele ältere Menschen sind auf die Unterstützung und Versorgung von ambulanten Diensten angewiesen. Durch die teils erschwerte Einreise von ausländischen Pflegekräften, die vor allem den Bereich der 24h Pflege in Österreich betreffen, bestand die Sorge, dass es zu Betreuungsgapen in diesen Bereich kommen könnte.

2. Zielsetzung

Die Arbeit soll einen Überblick über Epidemiologie, Klinik, Diagnostik und Therapie der COVID-19 Erkrankung ermöglichen. Im Speziellen wird auf die Problematik der COVID-19 Erkrankung bei geriatrischen PatientInnen eingegangen.

3. Methodik

Literaturrecherche

4. Grundlagen

4.1. Epidemiologie

Das SARS-CoV2 (Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) ist ein neuartiges β -Coronavirus, das erstmals Ende 2019 in Wuhan (China) auftrat und sich in den folgenden Wochen und Monaten rasant weltweit verbreitete. Das Virus repliziert sich hauptsächlich im oberen und unteren Respirationstrakt. Die hierdurch ausgelöste Erkrankung wird als COVID-19 bezeichnet. Diese Bezeichnung setzt sich aus den Wortteilen „Co“ für „Corona“, „V“ für Virus, „D“ für „Disease“ und 19 für das Jahr in dem die Erkrankung erstmalig auftrat. Die Übertragung erfolgt in erster Linie durch Tröpfcheninfektion. Als Überträger können sowohl symptomatische als auch

asymptomatisch Erkrankte fungieren. Vor allem Zweites begünstigte die rasche Entwicklung der Pandemie enorm.

Die Inkubationszeit beträgt im Durchschnitt 6 Tage (zwischen 2 und 14 Tagen).

Die Mehrheit der Infektionen verläuft unkompliziert, bei ca. 14% finden sich schwere Verläufe und bei 5 % kritische Verläufe. Die wichtigsten Risikofaktoren für einen komplizierten Verlauf sind höheres Alter, Hypertonie, chronische Herz- und Lungenerkrankungen sowie Immundefekte.

4.2. Das SARS-CoV2

Das SARS-CoV2 (Severe Acute Respiratory Syndrome – CoronaVirus 2), Erreger der COVID-19 Erkrankung, gehört zur Gattung der β -Coronaviren. Zur selben Gruppe dieses neuen Beta-Coronavirus gehören auch SARS- und MERS- Coronaviren.

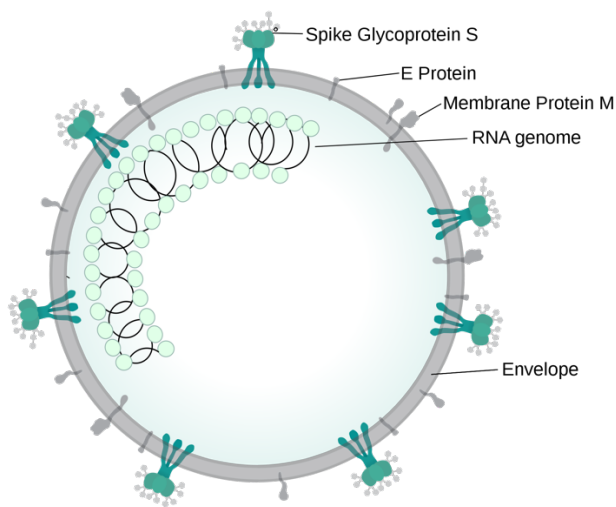


Abb.1: SARS-CoV2 Struktur [45]

Ablauf des Replikationszyklus:

Das SARS-CoV2 exprimiert Glykoprotein S an seiner Oberfläche und nutzt dieses für die Bindung an den ACE2-Rezeptor der Wirtszelle. Die ACE2- Rezeptoren finden sich auf verschiedenen Zellen des menschlichen Körpers. Es findet sich eine hohe

Expressionsdichte dieser Rezeptoren in der Lunge, aber auch in weiteren Organen wie Nieren, Herz und im Endothel.

Im nächsten Schritt spaltet die membranständige Serinprotease TMPRSS2 das virale Glykoprotein S, wodurch dieses aktiviert wird und der Eintritt in die Wirtszelle erfolgt. Nun erfolgte die Freisetzung der Virus-RNA und die Replikation beginnt. Durch die virale RNA-Polymerase wird die Virus-RNA repliziert und in den Ribosomen erfolgt die Translation und Bildung von Virusproteinen. Diese wiederum werden zusammengefügt und in Golgi Vesikel aus der Zelle ausgeschleust.

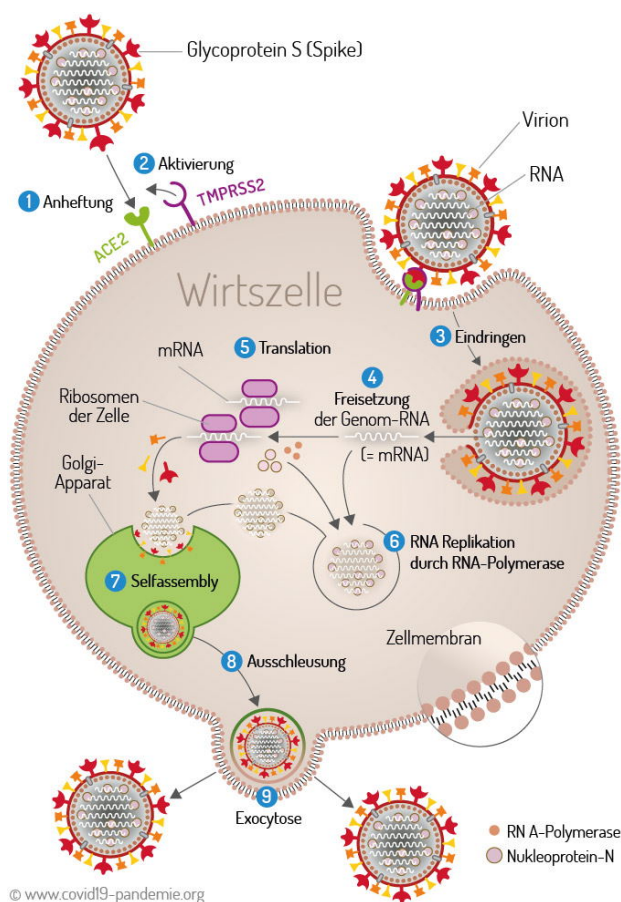


Abb. 2: SARS-CoV2 Replikationszyklus [47]

4.3. Übertragungswege und Inkubationszeit

Die Übertragung erfolgt primär über Tröpfcheninfektion und direkte Kontakte von Mensch zu Mensch. Hauptübertragungsweg ist die Aufnahme virushaltiger Flüssigkeitspartikel über den Respirationstrakt. Diese Flüssigkeitspartikel entstehen

beim Atmen, Husten, Sprechen und Niesen und werden je nach Partikelgröße als Tröpfchen ($> 5 \mu\text{m}$) oder Aerosole ($< 5 \mu\text{m}$) bezeichnet.

Ob und wie schnell sich Tröpfchen oder Aerosole zu Boden absinken bzw. in der Luft schweben ist neben der Partikelgröße auch von einer Reihe an weiteren Faktoren, wie Temperatur, Luftfeuchtigkeit und Belüftung abhängig.

In einer Studie wurde die Oberflächenstabilität und Lebensfähigkeit von SARS CoV2 auf unterschiedlichen Materialien untersucht. Vermehrungsfähige Viren waren in experimentell hergestellten Aerosolen bis zu 3 Stunden nachweisbar. Auf Plastik und Edelstahl waren die Viren auch nach 72h, wenn auch mit deutlich reduziertem Titer, noch nachweisbar. Diese Eigenschaften waren vergleichbar mit denen von SARS-CoV1 [13].

Besonders im medizinischen Bereich sind Aerosol-produzierende Vorgänge, wie z.B. Intubation, Bronchoskopie oder zahnärztliche Eingriffe als hochkontagiös zu werten.

Die Wahrscheinlichkeit einer Exposition gegenüber Tröpfchen und Aerosolen ist vor allem im Umkreis von 1-2 Metern um eine infizierte Person herum erhöht [15]. Eine Übertragung durch kontaminierte Oberflächen ist besonders in unmittelbarer Umgebung der infektiösen Person nicht auszuschließen [16]. In einzelnen Studien konnte ein positiver Virusnachweis aus Stuhlproben von Personen, die an COVID-19 erkrankt waren, verifiziert werden [17,18].

Die Inkubationszeit liegt zwischen 1,8 und 14,6 Tagen; im Schnitt kann man von einer Zeit von 5 bis 7 Tagen ausgehen

Table 2. Estimated incubation periods for SARS-CoV-2 from different studies

	n	Distribution estimated	Incubation period	
			Mean (days)	95th percentile (days)
Li et al. (2020) [7]	10	Log-normal	5.2 (4.1, 7)	12.5 (9.2, 18)
Backer et al. (2020) [8]	88	Weibull	6.4 (5.6, 7.7)	10.3 (8.6, 14.1)
Backer et al. (2020) [8]	88	Gamma	6.5 (5.6, 7.9)	11.3 (9.1, 15.7)
Backer et al. (2020) [8]	88	Log-normal	6.8 (5.7, 8.8)	13.3 (9.9, 20.5)
This study (Travelers to Hubei)	175	Weibull	1.8 (1.0, 2.7)	3.2 (1.0, 3.8)
This study (Non-travelers)	175	Weibull	7.2 (6.1, 8.4)	14.6 (12.1, 17.1)

Abb. 3: Geschätzte Inkubationszeit für SARS-CoV2 in verschiedenen Studien [19]

4.4. Die Immunologie im Alter

Das Immunsystem unterliegt tiefgreifenden Veränderungen im Rahmen des Alterungsprozesses. Diese Veränderungen werden unter dem Überbegriff der „Immunoseneszenz“ zusammengefasst und betreffen das angeborene als auch das adaptive Immunsystem. Daraus resultiert eine erhöhte Mortalität und Morbidität in Hinblick auf Infektionen im Alter und ein vermindertes Ansprechen auf Impfungen. Desweiteren sind auch die immunologischen Regelmechanismen gestört, was wiederum zu einer überschießenden Reaktion führen kann. Hier reicht das Spektrum von Autoimmunerkrankungen bis hin zum Zytokinsturm im Rahmen von Infektionskrankheiten. Natürliche Killerzellen und andere Bestandteile der unspezifischen Immunabwehr bleiben länger aktiv, setzen vermehrt proinflammatorische Zytokine frei und führen zu einer eben solchen überschießenden Immunantwort.

Die Funktionalität des erworbenen Immunsystems wird aufgrund einer reduzierten Zahl von naiven T-Lymphozyten beeinträchtigt, gleichzeitig findet sich eine erhöhte Anzahl an Effektor- und Gedächtniszellen.

Es findet sich eine verstärkte und zum Teil überschießende Aktivität des angeborenen Immunsystems auf Kosten des erworbenen Immunsystems. Konkret äußert sich das in einer erhöhten Anzahl an natürlichen Killerzellen und vermehrt produzierten proinflammatorischen Zytokinen [23]. Diese chronisch aktivierte unspezifische Immunantwort resultiert auch in einer subklinischen chronischen Inflammation. Hierdurch vermutet man auch eine Begünstigung von chronischen Krankheitsbildern wie Atherosklerose, Alzheimer-Erkrankung, Diabetes und chronischen Herzerkrankungen [24]. Dieses Phänomen wird in der englischsprachigen Literatur als „Inflammaging“ oder „Inflamm-ageing“ bezeichnet.

Die Schlüssel-moleküle sind hierbei proinflammatorische Zytokine, im Speziellen IL-6, CRP und TNF α .

Die Veränderungen im Rahmen der Immunseneszenz umfassen eine Reihe an Faktoren. Einen wesentlichen Faktor hierbei stellt die physiologische Thymusinvolution im Laufe des Lebens dar, die bereits mit Einsetzen der Pubertät beginnt. Im 70. Lebensjahr besitzt der Thymus lediglich 10% des Volumens eines

Jugendlichen. Hierdurch erklärt man sich die reduzierte Zahl naiver T-Lymphozyten im höheren Alter. Besonders die CD8+ T Zellen zeigen die eindrucksvollsten phänotypischen und funktionellen Veränderungen, während die Effektor- und Gedächtniszellen ein vermehrtes Vorkommen zeigen. Das auf T-Lymphozyten exprimierte Molekül CD28 hat einen immunstimulierenden Effekt. Fehlt dieses Molekül, ist die Immunantwort deutlich eingeschränkt. Bei vielen alten Menschen exprimieren mehr als die Hälfte der CD8+- T-Lymphozyten im peripheren Blut kein CD28 [49].

Die Ursache der Immunoseneszenz ist bis heute nicht ganz geklärt, eine Anhäufung von Antigen-spezifischen T-Zellen im Laufe des Lebens (hier könnte auch die CMV-Infektion eine Rolle spielen) könnte hierfür mitverantwortlich sein. Es wird vermutet, dass eine lebenslang latente CMV-Infektion das Immunsystem dahingehend stimuliert, dass es zu einer massiven T-Zell Aktivierung und in weiterer Folge zu einer Erschöpfung führt, sodass dies eine Immunseneszenz begünstigen kann. [22]

Auch B-Zellen sind altersabhängigen Veränderungen unterworfen. B-Lymphozyten von älteren Menschen produzieren weniger Antikörper gegen zuvor unbekannte Erreger als die von jungen Menschen.

Ab einem Alter von 65 Jahren nehmen die genetischen Unterschiede der Immunantwort dem Artikel zufolge zu, sodass ältere Männer eine stärkere Reaktion der angeborenen Immunabwehr und eine höhere Aktivität der proinflammatorischen Zytokine IL-6 und IL-18 zeigen als Frauen. Die Reaktion der adaptiven Immunabwehr fällt dagegen bei Männern im Alter noch schwächer aus als bei Frauen.

Die Unterschiede sind zwar nicht groß, aber vorhanden. Sie könnten eine Erklärung dafür liefern, dass Männer häufiger an COVID-19 erkranken und auch versterben als Frauen.

Forschungsergebnisse zeigen desweiteren, dass bei den älteren Personen nicht nur ACE2 und TMPRSS2 vermehrt gebildet werden, sondern auch andere Bestandteile des ACE-Angiotensin II-Stoffwechselwegs in den Herzmuskelzellen. Interessanterweise wird im Alter auch der Rezeptor für das Interleukin 6 vermehrt auf den Kardiomyozyten gebildet. Interleukin 6 ist wesentlich für

den Zytokinsturm verantwortlich, der vermutlich die Überlebenschancen von COVID-19-Patienten verschlechtert. [35]

Auch die Immunantwort auf Impfungen nimmt ab dem 50. Lebensjahr ab. [50]

Die Effektivität von Impfstoffen kann grundsätzlich durch Adjuvanzen oder einen erhöhten Antigengehalt gesteigert werden. Nachdem CD8+CD28- Zellen bei älteren Menschen akkumulieren, reagiert die zellvermittelte Immunantwort von Senioren schlechter auf neue Antigene. Die Reaktion auf eine Boosterung nach früher erfolgter Immunisierung ist allerdings noch erhalten, da antigenspezifische CD4+ und CD8+ Zellen bis ins hohe Alter persistieren. Aus diesem Grund sollten Grundimmunisierungen bei Erwachsenen nach Möglichkeit vor dem 50. Lebensjahr durchgeführt werden

5. Klinik

Es zeigt sich eine hohe Variabilität der Krankheitsverläufe, von symptomlosen über oligosymptomatische Verläufe bis hin zu schweren Pneumonien mit septischem Schock/Multiorganversagen und Todesfolge.

Klinische Klassifikation nach Schweregrad [20, 25]:

- Leicht und unkompliziert (keine Pneumonie)
- Moderat (leichte Pneumonie)
- Schwer (Pneumonie, definiert durch Fieber und beidseitige Lungeninfiltrate und entw. Atemfrequenz > 30/min, schwere Luftnot od. SpO₂ <90% bei Raumluft)
- Kritisch (ARDS, Hyperinflammation mit dem klinischen Bild einer Sepsis, bzw. eines septischen Schocks mit Multiorganversagen)

Zu den häufigsten Krankheitssymptomen zählen:

- Fieber
- Husten
- Fatigue

Weitere Symptome sind:

- Atembeschwerden oder Kurzatmigkeit
- Halsschmerzen
- Durchfall
- Kopf- und Gliederschmerzen
- Störung des Geschmacks- und/oder Geruchssinns

Die mannigfaltigen und teilweise sehr unspezifischen Symptome wirken sich erschwerend auf eine zeitkritische Diagnosestellung aus. Die Tatsache, dass auch völlig asymptomatische Verläufe vorkommen, kann desweiteren die Dunkelziffer beeinflussen, sowie eine unbemerkte Übertragung begünstigen.

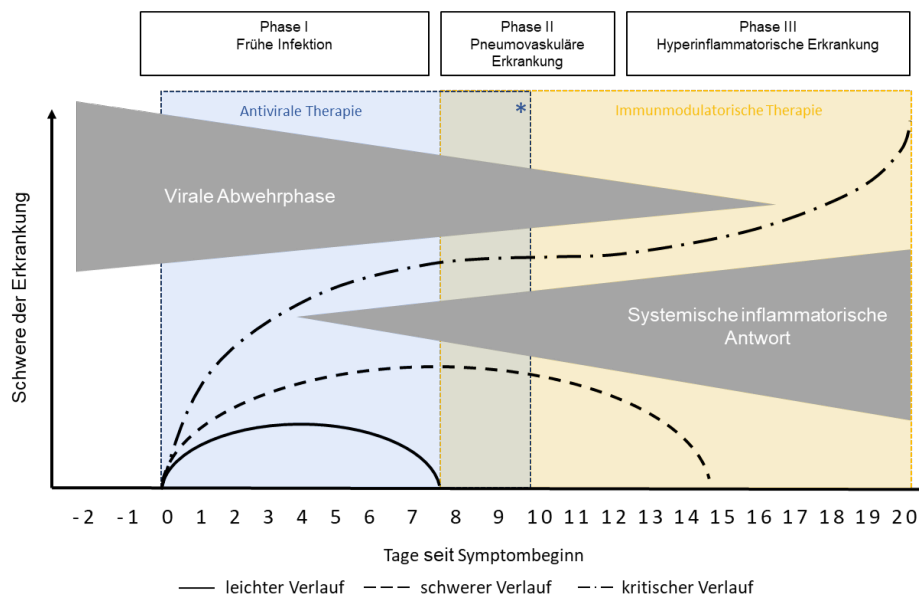
Nach Siddiqi et al. wird der klinische Verlauf einer COVID-19 Infektion in drei Phasen unterteilt [38]. Die erste Phase (frühe Infektion) ist gekennzeichnet durch eine Virusvermehrung mit Fieber und trockenem Husten, welche innerhalb weniger Tage abklingt. Die zweite klinische Phase wird als pneumovaskuläre Erkrankung bezeichnet und ist mit hohem Fieber, Hypoxämie und dem Fortschreiten zu Pneumonie-ähnlichen Symptomen verbunden. In dieser Phase gelangt das Virus vom Rachen in die tiefen Atemwege und durch die Virusreplikation in der Lunge beginnt die pulmonale Beteiligung. Durch Aktivierung sowohl des angeborenen als auch des adaptiven Immunsystems kommt es zur Produktion von proinflammatorischen Zytokinen und Chemokinen. Die meisten Infektionen werden in diesem Stadium immunologisch kontrolliert. Bei einigen Patienten scheint es jedoch zu einer unkontrollierten Ausschüttung dieser Zytokine zu kommen, sodass sich ein Zytokinsturm mit fulminanter Entzündungsreaktion entwickelt und die späte (hyperinflammatorische) Phase III eingeleitet wird. Diese kann zu Veränderungen des Gerinnungssystems und Multiorganversagen führen. In Folge des Zytokinsturms und der Gewebsinfiltration mit aktivierten Lymphozyten und Makrophagen kommt es zu zerebraler, pulmonaler, hepatischer oder renaler Funktionseinschränkung mit Entwicklung eines Multiorganversagens. Patienten mit Hyperinflammationssyndrom leiden meist an persistierendem Fieber unklarer Genese und variablen Organmanifestationen wie Knochenmarksdepression, Splenomegalie, Hepatitis, sowie pulmonale und cerebrale Manifestation. Die Trennung einer schwer verlaufenden Infektion von einer inadäquat überschießenden Inflammation ist schwierig und klinisch häufig nicht sicher möglich. Kennzeichnend für diese Erkrankungsphase ist trotz abnehmender Virustiter eine inadäquat verstärkte Immunantwort. Die genaue Inzidenz einer Hyperinflammation bei COVID-19 ist unbekannt, da es zum aktuellen Zeitpunkt keine prospektiven Studien gibt, die diese Fragestellung adressieren. Zu einer klinischen Verschlechterung kommt es meist 8-15 Tage nach Symptombeginn, wobei sowohl eine bakterielle bzw. mykotische Superinfektion als auch ein Übergang in die hyperinflammatorische Phase als Ursache hierfür möglich sind.

Für die Zuordnung der einzelnen Erkrankungsphasen können Laborparameter wie Lymphozytenzahl, CRP, IL-6 und Ferritin herangezogen werden. Prädiktoren für einen schweren Verlauf (Phase III) scheinen eine Lymphozytopenie bzw. eine erhöhte Neutrophilen/Lymphozyten-Ratio (NLR) sowie eine Erhöhung der Entzündungsmediatoren wie CRP, IL-6 und Ferritin zu sein [41].

In einer retrospektiven Beobachtungsstudie konnte 13 Tage nach Symptombeginn ein Anstieg des Serumferritins, des IL-6 und CRP als Surrogatparameter für eine mögliche Hyperinflammation beobachtet werden. [39]

Bei Patienten mit schwerer Erkrankung wurde über erhöhte Plasmakonzentrationen von proinflammatorischen Zytokinen berichtet, darunter Interleukin 6 (IL-6), Tumornekrose-Faktor (TNF- α) und Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor (G-CSF). [36] Jüngste Studien zeigen, dass die Lymphozytenzahlen im Blut vermindert waren und die Zytokinspiegel mit dem Schweregrad der Erkrankung korrelierten.

Wang et al. berichten bei 70,3 % der intensivmedizinischen Patienten von einer Lymphozytopenie, welche bei Verstorbenen persistierend ausgeprägt war. Intensivpatienten, die eine COVID-19-Infektion nicht überlebt haben, wiesen durchschnittliche Werte von 600 / μ l (400-700 / μ l) vs. Überlebende 1000 / μ l (800-1400 / μ l, ($p < 0,001$)) auf [41]. In der Analyse von Zhou et al. kam eine Lymphozytenzahl unterhalb von 800 / μ l häufiger bei Verstorbenen vor (76 % vs. 26 %, $p < 0,0001$). [39] Betrachtet man die Subpopulationen der Lymphozyten genauer, zeigt sich bei COVID-19-Patienten serologisch eine verminderte CD4+- und CD8+-T-Zell-Zahl [42], wobei alle intensivmedizinisch behandelten Patienten niedrige CD4+-T-Zellen aufwiesen.



* Bei Immunsupprimierten oder in Ausnahmesituationen (wenn z.B. ein quantitativer Nachweis einer relevanten Viruslast vorliegt) ist eine antivirale Therapie auch nach dem Tag 10 nach Symptombeginn bzw. in den späteren Erkrankungsphasen als Einzelfallentscheidung zu diskutieren (siehe Praxisbericht „Zeitpunkt einer antiviralen Therapie bei COVID-19 unter https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/COVRIIN.html)

Abb.4: Klinische Verläufe einer COVID-19 Erkrankung [47]

5.1. Spezifikum des geriatrischen Patienten

Ein wichtiger Aspekt der Altersmedizin ist eine veränderte Symptom- und Körperwahrnehmung, sodass Patienten Beschwerden oft nur mit Verzögerung bemerken und kommunizieren. Die Schilderung der Symptomatik kann bei geriatrischen Patienten oft erschwert sein, einerseits durch kognitive Einschränkungen andererseits durch Sprachschwierigkeiten (Z.n. bei Insult- oder Morbus Parkinson Patienten).

Das klinische Bild kann desweiteren durch Komorbiditäten unscharf werden. So kann Dyspnoe beispielsweise zusätzlich durch eine Herzinsuffizienz oder eine chronische Atemwegserkrankung verursacht sein. Daher gilt insbesondere bei geriatrischen Patienten, dass stets überprüft werden muss, ob eine chronische Erkrankung oder die SARS-CoV2 Infektion ursächlich für die Symptome ist.

Desweiteren berichten immobile Patienten erst mit erheblicher Latenz von Dyspnoe, da sich die Atemnot durch das Fehlen der körperlichen Belastung erst spät bemerkbar macht.

Ein weiteres Charakteristikum ergibt sich aus dem Auftreten atypischer und unspezifischer Symptome, wie z.B. Verwirrtheit als einziges Symptom einer Infektion.

Ältere Menschen zeigen weiters aufgrund diverser physiologischer Veränderungen eine erhöhte Tendenz für das Auftreten von Pneumonien. Zu diesen Veränderungen zählen z.B. eine reduzierte mukoziliäre Clearance, die Immunseneszenz („Alterung des Immunsystems“), ein verminderter Hustenstoß, Dysphagie und Immobilität mit konsekutiver verminderter Lungenbelüftung.

Risikogruppen für schwere Verläufe [14]:

- Ältere Personen (steigendes Risiko ab 50-60 Jahren)
- Raucher
- Stark adipöse Personen
- Personen mit bestimmten Vorerkrankungen:
 1. Herz-Kreislauf-Erkrankungen (z.B. Bluthochdruck, KHK)
 2. Chronische Lungenerkrankungen (z.B. COPD)
 3. Chronische Lebererkrankungen

4. Diabetes mellitus
 5. Krebserkrankungen
- Immunschwäche (erkrankungsbedingt oder bei medikamentöser Immunsuppression)

Dass das geriatrische Patientenkollektiv sowohl durch das höhere Alter als auch meist durch chronische Vorerkrankungen für einen schweren COVID 19 Verlauf gefährdet ist, zeigt sich in den folgenden Grafiken eindrucksvoll:

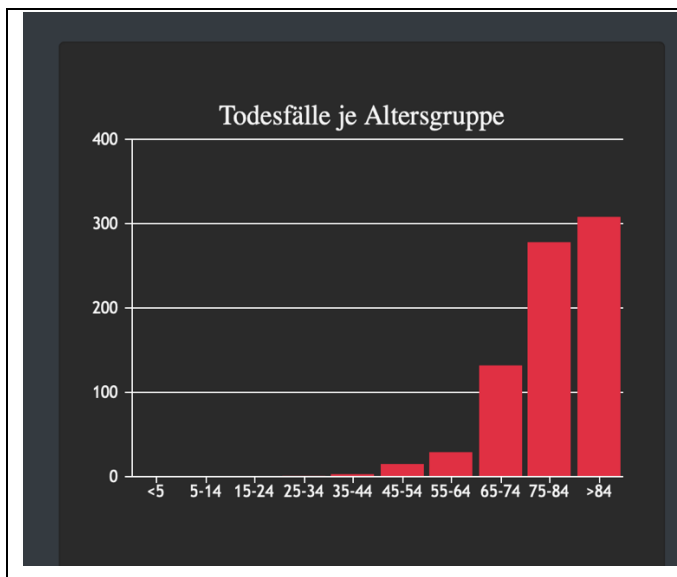


Abb. 5: Todesfälle je Altersgruppe

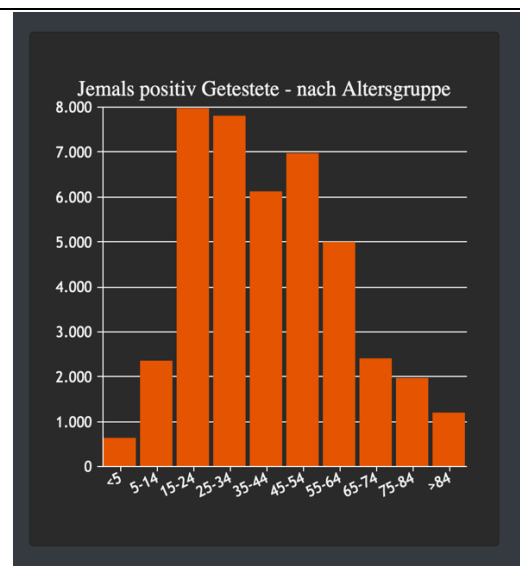


Abb. 6: Zahlen pos. Getesteter in Ö

Amtliches Dashboard Covid19 , Stand 26.09.2020

© Bundesministerium für Soziales, Gesundheit, Pflege und Konsumentenschutz

Trotz der vergleichsweise geringeren Infektionszahlen in der Altersgruppe der über 65 Jährigen verglichen mit der Altersgruppe der 15-65 Jährigen (siehe Abb.6), findet sich eine Umkehr in Hinblick auf die Anzahl der letalen Verläufe (siehe Abb.5)

Es wird angenommen, dass 81% der diagnostizierten Personen einen milden Verlauf (keine oder mild verlaufende Pneumonie), ca 14% einen schweren Verlauf (z.B. Atemnot, Atemfrequenz >30/min, SO₂ <93%) und 5% einen kritischen Krankheitsverlauf (Lungenversagen, septischer Schock und/od. Multiorganversagen) zeigen. [12]

Bedeutsam ist, dass nicht nur eine unterschiedliche Dichte der ACE2- Rezeptoren in verschiedenen Geweben besteht, sondern die ACE2-Rezeptor Expression mit dem Alter korreliert. Es wird eine 1,2- fache Zunahme alle 10 Jahre angenommen. Dies wird als vermutliche Erklärung für die Beobachtung herangezogen, dass ältere Personen anfälliger für SARS-CoV2 sind [7,47]

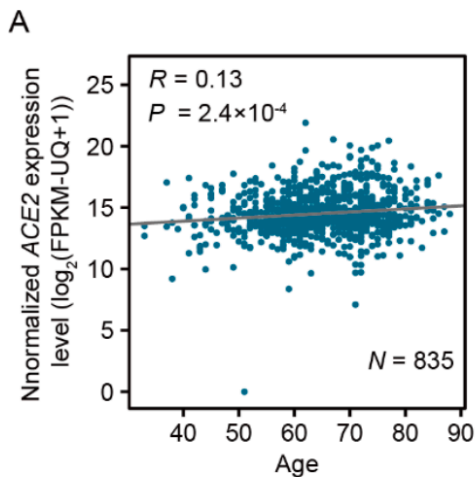


Abb. 7: Altersabhängige ACE2-Rezeptor Expression [48]

Geschlechtsspezifische Unterschiede konnten jedoch bei der ACE2-Rezeptorexpression nicht verifiziert werden.

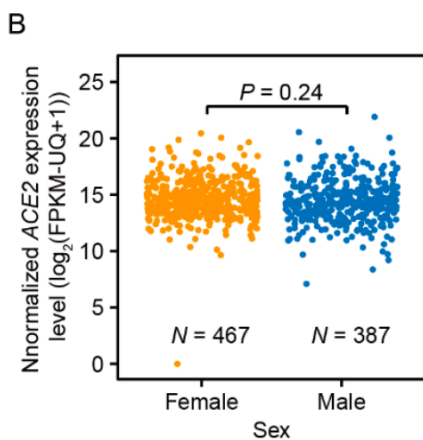
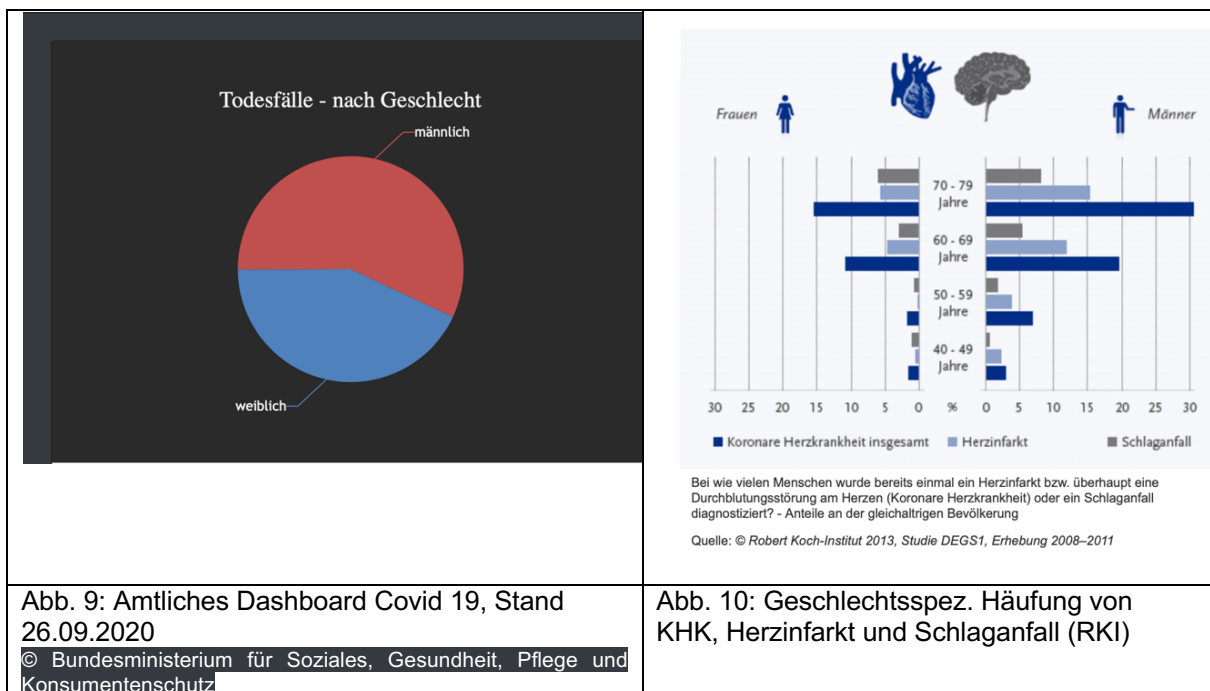


Abb. 8: Geschlechtsabhängige ACE2-Rezeptor Expression [48]

Statistisch zeigt sich jedoch eine häufigere Inzidenz schwerer COVID19 Verläufe bei Männern, was im Übrigen auch bei MERS-CoV und SARS-CoV beobachtet wurde. Dies erklärt man sich in erster Linie durch X-chromosomale und geschlechtshormonelle Eigenschaften, die eine Rolle bei der angeborenen und erworbenen Immunität spielen dürften. [8] Zudem findet sich ein erhöhtes Vorkommen von kardiovaskulären Vorerkrankungen in der männlichen Population.(s. Abbildung 10).



Klinische Manifestationen:

COVID 19 manifestiert sich zwar in den meisten Fällen pulmonal, kann jedoch auch andere Organsysteme betreffen. Entscheidend ist hierbei u.a. auch die Dichte der ACE-2-Rezeptoren im jeweiligen Gewebe, die dem SARS-CoV2 Virus den Eintritt in die Zelle ermöglichen.

- **Pulmonal:**

Am häufigsten manifestiert sich die Erkrankung pulmonal. Das Spektrum reicht von leichten Pneumonien bis hin zu schweren Verläufen mit ARDS, die eine Beatmung

oder gar eine extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) erforderlich machen können.

- **Gastrointestinale Symptome**

Ca 60% der COVID19 Erkrankten präsentieren sich mit Übelkeit, Erbrechen und/oder Durchfall. [3]

- **Herz-Kreislauf-Erkrankungen**

Insbesondere bei schweren Verläufen finden sich dokumentierte Fälle von Myokardschädigungen, Myokarditis, Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen und venösen thromboembolischen Ereignissen. [4]

Zu den Angriffszielen von SARS-CoV2 zählen nicht nur die Pneumozyten, sondern häufig auch die Kardiozyten. Vor allem bei älteren Erkrankten erklärt sich dadurch der häufige Troponinanstieg. [37]

- **Neurologische Symptome**

Als neurologische Symptome wurden Cephalaea, Vertigo und Anosmie beschrieben. Die Häufigkeit der Geruchs- und Geschmacksstörungen veranschaulichte auch eine europäische Studie: Über 85 % von 419 COVID-19-Patienten mit milden bis moderaten Symptomen aus 12 europäischen Kliniken berichteten von Störungen des Geruchs- und Geschmackssinns. [5]

Darüber hinaus wurden einzelne Fälle von Enzephalopathie und Meningitis sowie 2 dokumentierte Fälle über Miller-Fisher-Varianten eines Guillain-Barré-Syndrom beschrieben. [6]

- **Nierenbeteiligung**

Einige Studien [1, 2] zeigen, dass Patienten, die an COVID-19 erkrankt waren, eine gehäufte Inzidenz von Albuminurie und/oder Hämaturie aufwiesen.

Bei einem geringen Prozentsatz der Betroffenen (3–9%) kommt es zu einem akuten Nierenversagen. Das Auftreten eines AKI scheint ein unabhängiger Prädiktor für Mortalität zu sein. [2]

- **Dermatologische Manifestationen**

In einer Publikation von S.Recalcati präsentierten sich von 88 an COVID-19 erkrankten Patienten 18 (20,4%) mit Hautmanifestationen. 8 davon entwickelten dermatologische Symptome bereits bei Erkrankungsbeginn, 10 erst im Rahmen der Hospitalisation. Hierbei wurden erythematöse Ausschläge bei der Mehrheit der betroffenen Patienten sowie vereinzelt Urtikaria und Varizellen-ähnliche Bläschen beschrieben. Hauptbetroffene Region war der Rumpf, Juckreiz war eher selten bis kaum vorhanden, die Ausprägung der kutanen Veränderungen korrelierte nicht mit der Krankheitsintensität und die Läsionen heilten auch innerhalb einiger Tage wieder ab. [9]

Neben den o.g. Manifestationen werden auch überschießende Immunreaktionen, Ko-Infektionen sowie Durchblutungsstörungen in Folge einer Hyperkoagulopathie beobachtet [10,11]

6. Diagnostik

6.1. Labor

6.1.1 Allgemeine Laborparameter

Häufig treten eine Leukopenie mit Lymphozytopenie, Thrombozytopenie, sowie CRP-, Transaminasen- und LDH-Wert-Erhöhungen auf. Seltener und dann meistens gering ausgeprägt ist eine Procalcitonin-Erhöpfung zu beobachten, die ggf. hinweisgebend für eine bakterielle Infektion sein kann. Troponin-Erhöhungen sind wahrscheinlich häufig Ausdruck einer COVID-19-assoziierten Kardiomyopathie, seltener eines Myokardinfarktes und mit einer schlechteren Prognose assoziiert. Anhaltende oder zunehmende Erhöhungen der D-Dimere können ein Hinweis auf relevante thrombembolische Ereignisse sein. Interleukin (IL)-6 gehört zu den proinflammatorischen Interleukinen und stellt einen Vermittler zwischen unspezifischem (angeborenem) und spezifischem (adaptivem) Immunsystem dar und spielt eine wichtige Rolle bei Entzündungsprozessen. Bei schweren systemischen Infektionen können Werte über 1000 pg/ml beobachtet werden.

6.1.2 RT-PCR (Reverse Transkriptase- Polymerase-Ketten-Reaktion)

Der direkte Nachweis von SARS-CoV2 RNA gilt als Goldstandard der COVID-19 Diagnostik. Je nach Testsystem sind die einzelnen Analyseschritte unterschiedlich stark automatisiert: Vollautomatische Extraktions- und Amplifikationssysteme erlauben einen großen Probendurchsatz. Die RT-PCR basiert meist auf der Detektion von 2 Nukleotidsequenzen, die als E (envelope) Gen und RdRp (RNA dependent RNA-Polymerase) Gen bezeichnet werden. Die analytische Sensitivität liegt etwa im Bereich von 10 Kopien viraler RNA pro Reaktion.

Die korrekte Durchführung des Abstrichs ist für die Qualität des Ergebnisses essentiell. Die Probe kann aus einem tiefen Nasopharyngeal-/ Oropharyngealabstrich oder Sputum gewonnen werden und mittels PCR ausgewertet werden.

Point-of-Care-Systeme: Seit kurzem sind POC-PCR-Systeme (Point-of-Care-Tests) als Kartuschensysteme verfügbar, sogenannte molekulargenetische Schnelltests, die in einem Point-of-Care-Setting eine rasche Analyse von Einzelproben erlauben.

Bei negativem Testergebnis und dringendem klinischem Verdacht, sollte eine zweite Probe getestet werden. Bei Patienten im späteren Verlauf der Erkrankung (Pneumonie, ARDS) kann der Abstrich in der spezifischen PCR-Untersuchung bereits wieder SARS-CoV-2 negativ sein, während in den unteren Atemwegen noch virale RNA nachweisbar ist.

In einer Studie wurden 1070 Proben von insgesamt 205 an COVID-19 Erkrankten untersucht. Die Proben umfassten Abstriche aus Rachen oder Nase, sowie Sputum, Urin, Faeces und Blut. Desweiteren wurden fiberbronchoskopische Bürstenbiopsien und BAL bei beatmeten Patienten mit schweren Verläufen analysiert. Die Ergebnisse zeigten, dass die höchste Rate an positiven Ergebnissen die BAL mit 93% lieferte. Die weiteren Proben ergaben folgende positive Auswertungen: Sputum (72%), Nasenabstrich (63%), fiberbronchoskopische Bürstenbiopsie (46%), Rachenabstrich (32%), Fäces (29%) und Blutproben (1%). Keine der Urinproben ergab einen positiven Nachweis. Eine weitere Schlussfolgerung war, dass die Entnahme von mehreren unterschiedlichen Proben bei verdächtigen Patienten die Sensitivität erhöhte und die Rate falsch-negativer Ergebnisse reduzierte. [28]

Das Auftreten von Mutationen muss in der Diagnostik überwacht werden, um die Erfassung der Zielregionen weiterhin zuverlässig zu ermöglichen. Auch für die Entwicklung von Impfstoffen ist ein Mutationsmonitoring von wichtiger Bedeutung.

6.1.3. Antikörper-Nachweis

Der diagnostische Nutzen von COVID-19 Antikörpertests ist derzeit, außerhalb von epidemiologischen Studien, noch Gegenstand laufender Untersuchungen.

Da sich in der frühen Phase der Infektion nur niedrige Serokonversionsraten finden, werden Antikörpertests weder zum Nachweis noch zum Ausschluss einer akuten SARS-CoV2 Infektion empfohlen. Sie sind zwar für die Diagnose einer frischen

Infektion nicht geeignet, können jedoch für epidemiologische Fragestellungen von Interesse sein.

Es stehen mehrere Testverfahren (z.B. ELISA, CLIA) zur Verfügung, mit denen IgM-, IgA-, IgG- oder Gesamtantikörper nachgewiesen werden können.

Laut aktuellen Daten finden sich IgG- und IgM-Antikörper 8 bis 14 Tage nach Beginn der Symptome nur bei 70% der infizierten Personen. Zwischen Tag 15 und 35 nach dem Auftreten der ersten Symptome fand sich eine Serokonversion bei 90% der infizierten Personen. Es gibt noch nicht genügend Studien, um die Sensitivität von Antikörpertests für Zeiträume länger als 35 Tage nach Beginn der Symptome abzuschätzen. [29]

6.2 Radiologische Befunde

Im konventionellen Röntgenbild des Thorax werden bei 50-60% der Erkrankten Veränderungen sichtbar. In der CT-Untersuchung der Lunge werden in Abhängigkeit vom Erkrankungsstadium in ca. 85% der Fälle Veränderungen gefunden. Diese umfassen milchglasartige meist bilaterale oder seltener unilaterale, häufig peripher lokalisierte Verdichtungen und/oder interstitielle Zeichnungsvermehrung. Bei schwereren Ausprägungen finden sich „crazy paving“ (landkartenartig angeordnete Milchglastrübungen mit überlagerten verdickten Interlobärsepten und intralobulären irregulären Verdichtungen, die an das Bild irregulär angeordneter polygonaler Pflastersteine erinnern) und „reversed halo“ (milchglasartiges Areal umgeben von einer ringförmigen Konsolidierung).[21]

In einer retrospektiven Studie wurden 121 Thorax-CTs von symptomatischen COVID-19 Patienten aus 4 Zentren in China im Zeitraum zwischen 18.01.2020 und 02.02.2020 ausgewertet. Als radiologische Kennzeichen einer COVID-19 Infektion galten bilaterale, periphere Milchglas-Veränderungen sowie Konsolidierungen, „crazy paving“ und „reversed halo“. In Abhängigkeit vom zeitlichen Abstand zwischen dem Symptombeginn und der CT-Untersuchung wurden folgende Daten erhoben: 56% der Patienten zeigten in den ersten 2 Tagen nach Symptombeginn keine pathologischen CT Veränderungen, während sich bei 28% bilaterale Veränderungen fanden. Bei 76%

der Patienten im Zeitfenster zwischen 3-5 Tagen sowie bei 88% der Patienten zwischen Tag 6 und 12 nach Symptombeginn fanden sich ebenfalls bilaterale Veränderungen. [26]

Ein höheres Alter und progressive Konsolidierungen können im Sinne einer schlechteren Prognose gewertet werden.

Abgesehen von der Bildgebung in der Akut-Phase wird auch eine CT-Verlaufskontrolle empfohlen, um permanente Lungenschädigungen (z.B. Fibrose) zu erkennen, wie dies bereits auch bei SARS und MERS beobachtet wurde. [27]

7. Therapie

Die Therapie richtet sich nach der Schwere der Erkrankung und besteht in erster Linie aus supportiven Maßnahmen. Bei Zunahme der Dyspnoe, vermehrter Hypoxämie und Persistenz von Fieber sollte die mögliche Entwicklung eines schweren Verlaufs in Betracht gezogen werden.

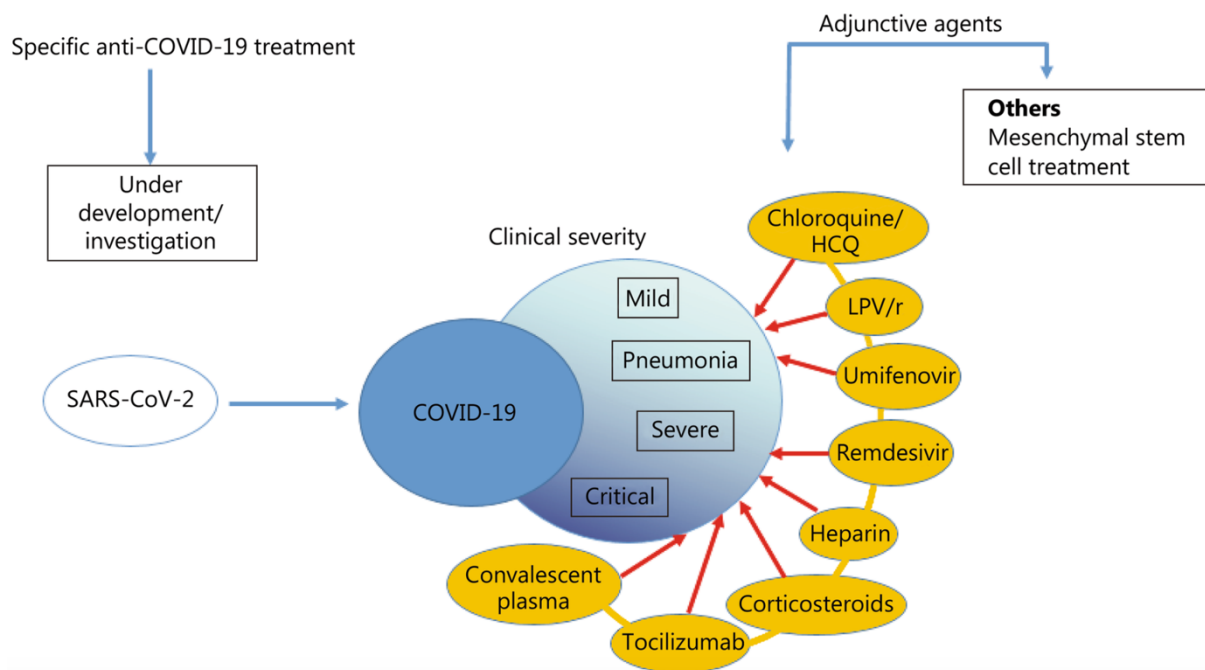


Abb. 11: Therapieansätze [30]

7.1. Allgemeine Therapiemaßnahmen bei stationärer Versorgung

- Restriktive Flüssigkeitstherapie (da diese die Oxygenierung verschlechtern kann)
- Ernährungsoptimierung
- Engmaschige Überwachung der Vital-Parameter um schwere Verläufe frühzeitig zu erkennen
- Konsequente Einleitung einer Thromboseprophylaxe, ggf. therapeutische Antikoagulation unter Berücksichtigung des möglichen Blutungsrisikos
- Berücksichtigung von Komorbiditäten
- Sauerstoffgabe nach Bedarf (nasal, über Maske, ggf. nasale „High-Flow-Sauerstofftherapie“. Ziel SpO₂ > 90% bei nicht-schwangeren Erwachsenen, > 92 – 95 % bei Schwangeren (WHO clinical management)
CAVE: Mögliche Aerosolbildung bei hohem Sauerstofffluss
- Regelmäßige Kontrolle der Entzündungsparameter (CRP, IL-6), Nierenfunktion, Leberwerte, Gerinnung (inkl. D-Dimer)
- Bildgebung je nach klinischem Verlauf
- Koinfektion/Sekundärinfektionen berücksichtigen
- Ggf. Abnahme von mehreren Blutkultur-Sets
- Respiratorische Materialien je nach klinischem Verlauf , gemäß WHO-Empfehlung alle 2-4 Tage Diagnostik bzgl. COVID-19

Bei der Behandlung von Patienten mit schweren und kritischen Verlaufsformen müssen folgende Punkte regelmäßig reevaluiert werden:

- Frühzeitige Gabe von Sauerstoff, sofern möglich bereits Bauchlagerung bei wachen Patienten („awake proning“), ggf. nasale „High-Flow“-Sauerstofftherapie, nicht-invasive oder invasive Beatmung
- Bei Bedarf ECMO (Extra Corporale Membran Oxygenierung), frühzeitige Kontaktaufnahme mit regionalem ECMO-Zentrum zur Beratung bei schwierigen Beatmungssituationen

7.2. Medikamentöse Therapieansätze:

Derzeit finden sich unterschiedliche Therapieansätze, die meist im Rahmen von Studien angewandt werden. Das Spektrum umfasst antivirale Substanzen, die entweder Enzymsysteme oder den Eintritt von SARS-CoV2 in die Wirtszelle hemmen sowie Immunmodulatoren, die eine überschießende inadäquate Immunantwort bis hin zum pathogenetisch bedeutsamen Zytokinsturm mindern sollen. Speziell in Hinblick auf geriatrische Patienten sollte hier die Polypharmazie nicht außer Acht gelassen werden. Da viele der nachfolgenden Substanzen eine QT-Verlängerung hervorrufen können, sollte hier besonders auf mögliche Arzneimittelinteraktionen geachtet werden.

7.2.1. Inhibitoren der viralen RNA-Synthese

7.2.1.1. Remdesivir

ist ein Nukleotidanalogen, das die Hemmung der RNA-abhängigen RNA Polymerase (RdRP) und somit die Hemmung der Virusreplikation als Ansatzpunkt hat. Remdesivir wurde ursprünglich zur Behandlung von Ebola entwickelt, für diese Indikation jedoch aufgrund unzureichender Wirksamkeit nicht weiterentwickelt.

Am 03. Juli 2020 hat die Europäische Kommission die bedingte Zulassung für Remdesivir (Veklury®) erteilt. Remdesivir ist für die Behandlung von an einer COVID-19 Pneumonie erkrankten, sauerstoffpflichtigen Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren indiziert.

7.2.1.2. Lopinavir und Darunavir

Es wurde vermutet, dieser Proteaseinhibitor auch bei Coronaviren wirkt. Bisher kein Nachweis eines klinischen Nutzen.

In einer Datenauswertung des Therapie-Armes Lopinavir/Ritonavir im Vergleich zu standard-of-care der RECOVERY-Studie und der WHO Solidarity Studie konnte kein klinischer Benefit in der Gruppe der Patienten mit Lopinavir/Ritonavir-Therapie gezeigt werden. [33]

7.2.1.3. Favipiravir

In einigen Ländern Zulassung für die Behandlung von Influenza A und B. Kürzere Fieberperioden (2,5 vs. 4,2 Tage), schnellere Virusclearance (4 vs. 11 Tage)

7.2.1.4. Ribavirin

Hemmung der RNA-abhängigen RNA-Polymerase, bisher nur in Kombination mit Lopinavir/Ritonavir oder Interferon kombiniert. Es konnte kein Effekt in der Monotherapie nachgewiesen werden.

7.2.2. Antivirale Entry-Inhibitoren

7.2.2.1 Camostat (Foipan)

Inhibition der zellulären transmembranen Serinprotease 2 (TMPRSS2)

7.2.2.2 Chloroquin

Erhöhung des endosomalen pH-Wertes und somit Störung der Virus-Zell-Fusion.

7.2.2.3. Hydroxychloroquin

Aufgrund von Hinweisen auf schwerwiegende Nebenwirkungen bei bisher fehlendem Wirksamkeitsnachweis halten die Autoren eine Verwendung von Hydroxychloroquin zur Therapie oder Prophylaxe von SARS-CoV-2-Infektionen außerhalb von kontrollierten Studien für nicht gerechtfertigt. [34]

7.2.2.4. Umifenovir (Arbidol)

Membran-Fusions-Inhibitor

7.2.2.5. Baricitinib (Olumiant)

vermutlich Hemmung der ACE-vermittelten Endozytose

7.2.3 Immunmodulatoren und Immuntherapien

Diese Therapien zielen darauf ab, den Schaden durch die Dysregulation proinflammatorischer Zytokin- und Chemokinreaktionen zu begrenzen.

7.2.3.1 Kortikosteroide

In einer retrospektiven Studie mit 401 SARS-Patienten wurde festgestellt, dass niedrige Dosen, die Mortalität und die Krankenhausaufenthaltsdauer für kritisch Kranke verkürzen kann. In einer retrospektiven Studie an insgesamt 201 COVID-19 Patienten verringerte Methylprednisolon bei Patienten mit ARDS die Mortalität. Es wird keine routinemäßige Kortikosteroid-Gabe ohne eindeutige Indikation empfohlen, da bisher vorliegende Erkenntnisse zur Therapie von SARS oder MERS auf einen nachteiligen Effekt von Kortikosteroiden hinweisen.

Daten der RECOVERY-Studie zeigen einen mortalitätssenkenden Effekt durch eine Therapie mit Dexamethason bei beatmeten COVID-19 Patienten. Dieser Effekt war am stärksten ausgeprägt in der Gruppe der Patienten mit invasiver Beatmung und einer bei Einschluss vorliegenden Krankheitsdauer von mehr als 7 Tagen. [51]

In der Gruppe der Patienten mit Sauerstoff-Therapie oder nicht-invasiver Beatmung war dieser Effekt weniger ausgeprägt, jedoch konnte auch hier eine signifikante Reduktion der Mortalität gezeigt werden.

Bei Patienten ohne Atemwegsunterstützung (insbesondere ohne Sauerstofftherapie) konnte kein Benefit gezeigt werden und daher besteht weiterhin keine Indikation für eine Therapie mit Dexamethason. Nach Ergebnissen der RECOVERY-Studie könnte hier sogar ein nachteiliger Effekt mit Erhöhung der Mortalität vorliegen.

7.2.3.2. Tocilizumab (Roactemra)

Der Wirkstoff Tocilizumab ist ein monoklonaler Antikörper, der auf den Interleukin-6-Rezeptor abzielt. Ziel des Einsatzes ist es, eine Hyperinflammation zu bremsen, wobei die Erwartungen in der Phase III Studie bisher nicht erfüllt werden konnten. Eine Publikation der Ergebnisse steht noch aus. [36] Der Einsatz erfolgt ausschließlich im Rahmen von Studien bei ARDS mit deutlich erhöhten CRP und IL-6 Spiegeln.

7.2.3.3. Siltuximab (Sylvant)

Gegen Interleukin-6 gerichteter Antikörper.

7.2.4. Passive Immunisierung

Verabreichung neutralisierender Antikörper von Rekonvaleszenten. Am 26.03.2020 genehmigte die FDA die Verwendung von Plasma von genesenen Patienten zur Behandlung von schwerkranken Menschen mit COVID-19.

7.2.5. Palliative Therapie

Es ist ärztliche Aufgabe, die Indikation zur intensivmedizinischen Behandlung, aber auch zur Therapiebegrenzung zu stellen. Dies sollte mit fachärztlicher Expertise möglichst im 4-Augen-Prinzip erfolgen. Danach sind die Einwilligungsfähigkeit und der geäußerte Patientenwille zu ermitteln (ggf. mit Unterstützung von Betreuungsbefugten/Vorsorgebevollmächtigten). Im Falle einer klinischen Verschlechterung trotz Ausschöpfung der indizierten und gewünschten medizinischen Maßnahmen besteht die Pflicht, eine bestmögliche Symptomlinderung und ggf. Sterbebegleitung zu gewährleisten. Die symptomorientierte Therapie sollte u.a. Dyspnoe, Angst, Fieber und trockenen Husten im Fokus haben.

Im Folgenden wird auf die Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Palliativmedizin eingegangen [44] :

Symptomatische Therapie bei Dyspnoe:

An nicht-medikamentösen Maßnahmen können div. Körperpositionen (Kutschersitz, Kissen unter Arme etc.), Entspannung oder Kühlung des Gesichts durch ein kühles Tuch zur Linderung der Atemnot beitragen.

Wenn eine Intensivtherapie und invasive Beatmung nicht indiziert sind, können Sauerstoffgabe und nasale High-Flow-Therapie zu einer Symptomlinderung beitragen.

Bei therapierefraktärer Atemnot können medikamentöse Maßnahmen, wie z.B. orale oder parenterale Opioide, zur Symptomkontrolle eingesetzt werden. An dieser Stelle wird auf die Leitlinie der Gesellschaft für Palliativmedizin verwiesen. Retardierte Opioide mit einem kontinuierlichen Wirkspiegel zeigen eine bessere Linderung der Atemnot als nichtretardierte Formen. Allerdings ist eine rasche Dosistitration mit regelmäßigen kurzwirksamen Applikationen bei akuter Atemnot und sich rasch verschlechternder Symptomatik vorzuziehen.

Symptomatische Therapie von Husten:

PatientInnen mit COVID-19 Atemwegserkrankung können sowohl durch trockenen als auch produktiven Husten (bedingt durch bakterielle Superinfektion) belastet sein.

An allgemeinen Maßnahmen werden ausreichende Luftfeuchtigkeit, orale Flüssigkeitsaufnahme, das Lutschen saurer Bonbons, ein hochgelagerter Oberkörper sowie pflanzliche Antitussiva (wie z.B. Thymian-Hustensaft) empfohlen.

Symptomatische Therapie von Rasselatmung:

In der terminalen Phase kann auch bei COVID-19 PatientInnen eine Rasselatmung auftreten. Um dies zu vermeiden, ist eine frühzeitige antisekretorische Therapie, sowie eine Restriktion der parenteralen Flüssigkeitszufuhr in der Sterbephase angezeigt.

Symptomatische Therapie von Unruhe/Angst:

Häufig ist Atemnot mit Unruhe, Angst- und Paniksymptomen verbunden. Bei PatientInnen mit respiratorischer Insuffizienz und Therapielimitation sollten Atemnot sowie Angstsymptomatik engmaschig erfasst und schnellstmöglich medikamentös behandelt werden.

Symptomatische Therapie von akuter Agitation und Delir:

Besonders bei geriatrischen PatientInnen können bedingt durch Infektion, Hypoxie und Isolationsmaßnahmen häufig Agitation und Delir auftreten, die frühzeitig behandelt werden müssen.

Mögliche weitere Ursachen für Agitation und Delir sollten abgeklärt und wenn möglich behandelt werden.

Zu den nichtpharmakologischen Maßnahmen gehören neben Klärung und Behandlung möglicher Ursachen ausreichende Kommunikation, wenn möglich Ruhe (ruhiges und beleuchtetes Zimmer) und Orientierungshilfen für PatientInnen.

Palliative Sedierung:

Bei therapierefraktärer Atemnot mit Erstickungsängsten, Angst- und Unruhezuständen kann bei COVID-19-PatientInnen am Lebensende eine tiefe kontinuierliche Sedierung (palliative Sedierung) zur Symptomkontrolle und Ermöglichung eines friedlichen Sterbens notwendig sein.

Die Durchführung einer palliativen Sedierung in der oben genannten Situation sollte gut dokumentiert sein. Nach Beginn der Sedierung sind Symptomlinderung, Sedierungstiefe mit Bewusstseinsniveau und Vigilanz regelmäßig zu evaluieren und zu dokumentieren.

8. Zusammenfassung und Schlussfolgerung

Die vorliegende Arbeit soll aufzeigen, wie komplex und vielschichtig sich eine COVID-19 Erkrankung klinisch manifestieren kann.

Zudem wird deutlich, mit welcher multifaktoriellen Problemen – sowohl in klinischer wie auch in ethischer Sicht – die Patientenversorgung im Rahmen einer COVID-19-Erkrankung konfrontiert ist. Eine besonders vulnerable Patientengruppe stellen geriatrische Patienten dar.

Im Rahmen der Literaturrecherche wurde mir in der Zeit der Erstellung dieser Arbeit bewusst, vor welcher komplexer neuen Herausforderung die Medizin hier steht und wie schnell sich Studienlagen in Hinblick auf Therapieempfehlungen und diagnostische Vorgehen ändern.

Es ist also damit zu rechnen, dass sich in absehbarer Zeit hier noch viele neue Erkenntnisse ergeben werden.

Zu hoffen bleibt, dass nach Verfügbarkeit einer suffizienten Impfung die rasante Ausbreitung der Erkrankung gebremst werden kann und vor allem Risikogruppen geschützt werden können.

9. Literaturverzeichnis:

1. Li Z, Wu M, Guo J. et al. Caution on Kidney Dysfunctions of 2019-nCoV Patients. medRxiv preprint. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.08.20021212>
2. Cheng Y, Luo R, Wang K, et al. Kidney impairment is associated with in-hospital death of COVID-19 patients. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.18.20023242>
3. Walker D, Redd M.D, Joyce C, Zhou, Kelly E, Hathorn M.D., Thomas R, McCarty M.D., Ahmad NajdatBazarbashi M.D., Christopher C. Thompson M.D., MSc LinShen M.D., Walter W.Chan M.D., M.P.H. Prevalence and Characteristics of Gastrointestinal Symptoms in Patients with SARS-CoV-2 Infection in the United States: A Multicenter Cohort Study doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.04.045>
4. Long B, Brady WJ, Koyfman A, Gottlieb M. Cardiovascular complications in COVID-19. American Journal of Emergency Medicine. 2020
5. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati D, et al.: Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. Eur Arch Otorhinolaryngol 2020; 1-11 CrossRefPubMedCentral
6. Gutiérrez-Ortiz C, Méndez A, Rodrigo-Rey S, et al.: Miller Fisher Syndrome and polyneuritis cranialis in COVID-19. Neurology 2020; 10.1212/WNL.00000000000009619 CrossRef MEDLINE
7. Chen et al., 2020b; Huang et al., 2020; Li et al., 2020; The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team, 2020
8. Jaillon S, Berthenet K, Garlanda C. Sexual dimorphism in innate immunity. Clin Rev Allergy Immunol. 2019;56:308-321 Pubmed
9. Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. J. Eur Acad Dermatol Venerol 2020. <https://dx.doi.org/10.1111/jdv.16387>
10. Lai C-C, Wang C-Y, Hsueh P-R. Co-infections among patients with COVID-19: the need for combination therapy with non-anti-SARS-CoV-2 agents? Journal of Microbiology, Immunology and Infection. 2020.
11. Sardu C, Gambardella J, Morelli MB, Wang X, Marfella R, Santulli G. Hypertension, Thrombosis, Kidney Failure and Diabetes: Is COVID-19 an Endothelial Disease? A Comprehensive Evaluation of Clinical and Basic Evidence. Journal of clinical medicine. 2020;9(5).

12. Wu Z, McGoogan JM, 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- Journal of the American Medical Association.2020
13. Van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. The New England journal of medicine.2020
14. RKI [Steckbrief zu COVID-19.](#)
15. Liu L, Li Y, Nielsen PV, Wie J, Jensen RL. Short-range airborne transmission of expiratory droplets between two people. Indoor air. 2017;27(2):452-62.
16. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Factsheet for health professionals on Coronaviruses European Centre for Disease Prevention and Control; 2020 <https://www.ecdc.europa.eu/en/factsheet-health-professionals-coronaviruses>
17. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. Jama. 2020
18. Xiao F, Sun J, Xu Y, Li F, Huang X, Li H, et al. Infectious SARS-CoV-2 in Feces of Patients with Severe COVID-19. Emerging infectious diseases. 2020; 26(8).
19. Leung C (2020) The difference in the incubation period of 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) infection between travelers to Hubei and non-travelers: The need of a longer quarantine period. Infect Control Hosp. Epidemiol. <https://doi.org/10.1017/ice.2020.81>
20. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX et al (2020) Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. N Engl.J. Med. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
21. Wu J, Wu X, Zeng W, Guo D, Fang Z, Chen L et al (2020) Chest CT findings in patients with corona virus disease 2019 and its relationship with clinical features. Invest Radiol. <https://doi.org/10.1097/RL10.1056/NEJMc2004973>
22. James Chapman et al, Immunosenescence in Humans: Changes to the Aged T Lymphocyte Population in Response to persistent CMV Infection <https://www.researchgate.net/publication/281831245>
23. Panda A, Arjona A, Sapey E, Bai F, Fikrig E, Montgomery RR, Lord JM, Shaw AC (July 2009). "Human innate immunosenescence: causes and consequences

- for immunity in old age". Trends in Immunology. Doi:10.1016/j.it.2009.05.004. pMC 4067971, PMID 19541535
24. Franceschi C, Bonafe M, Valensin S, Olivieri F, De Luca M, Ottaviani E, De Benedictis G (June 2000). "Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence". Annals of the New York Academy of Sciences doi: 10.1111/j.1749-6632.2000.tb06651.x. PMID 10911963
 25. Torsten Feldt, Wolfgang Guggemos, Katrin Heim, Bettina Klug, Regine Lehnert, Christoph Lübbert, Michaela Niebank, Frieder Pfäfflin, Katja Rothfuss, Stefan Schmiedel, Miriam S. Stegemann, August Stich, Timo Wolf. Hinweise zu Erkennung, Diagnostik und Therapie von Patienten mit COVID-19 (RKI).
 26. Adam Bernheim, Xueyan Mei, Mingqian Huang, Yang Yang, Zahi A. Fayad, Ning Zhang, Kaiyue Diao, Bin Lin, Xiqi Zhu, Kunwei Li, Shaolin Li et al. Chest CT Findings in Coronavirus Disease-19 (COVID-19): Relationship to Duration of Infection <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200463>
 27. Melina Hosseiny, Soheil Kooraki, Ali Gholamrezanezhad, Sravanthi Reddy Radiology Perspective of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Lesson From Severe Acute Respiratory Syndrome and Middle East Respiratory Syndrom <https://www.ajronline.org/doi/10.2214/AJR.20.22969>
 28. Safa Tahmasebi, Elnaz Khosh, Abdolreza Esmaeilzade The outlook for diagnostic purposes of the 2019-novel coronavirus disease <https://doi.org/10.1002/jcp.29804> May 2020
 29. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013652>
 30. Xinni Xu, Yew Kwang Ong, De Yun Wang, Role of adjunctive treatment strategies in COVID-19 and a review of international and national clinical guidelines.
 31. <https://mmrjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40779-020-00251-x>
 32. <http://www.rki.de/Covid-19-therapie-stakob>
 33. <https://www.recoverytrial.net/news/no-clinical-benefit-from-use-of-lopinavir-ritonavir-in-hospitalised-covid-19-patients-studied-in-recovery;>
 34. <https://www.who.int/news-room/detail/04-07-2020-who-discontinues-hydroxychloroquine-and-lopinavir-ritonavir-treatment-arms-for-covid-19>
 35. Biying Hu, Shaoying Huang, Lianghong Yin: The cytokine storm and COVID-19
 36. Ärzteblatt.de vom 29.07.2020: COVID-19: Tocilizumab bleibt in Phase-3-Studie erfolglos.

37. Ärzteblatt.de vom 19.08.2020: COVID-19 Warum das Herz älterer Menschen anfälliger für SARS-CoV2 ist
38. H.K.Siddiqi and M.R. Mehra, "COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal doi:10.1016/j.healun.2020.03.012.
39. F.Zhou et al., "Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study" doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
40. C.Huang et al "Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China", Lancet, doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5
41. Y Wang et al., "Clinical Course and Outcomes of 344 Intensive Care Patients with COVID-19", Am J.Respir Crit Care Med, doi:10.1164/rccm.202003-0736LE
42. Y.Zhou, B. Fu, X, Zheng, „Pathogenic T cell and inflammatory monocytes incite inflammatory storm in severe COVID-19 patients", National Science Review 2020.
43. <https://cdn.aerzteblatt.de/pdf/116/29/p18.pdf?ts=16%2E07%2E2019+19%3A09%3A34>
44. W.Nehls, S.Delis, B.Haberland, B.O. Maier, K. Sänger, G.Tessmer, L.Radbruch, C.Brausewein, Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin, Handlungsempfehlung zur Therapie von PatientInnen mit COVID-19 aus palliativmedizinischer Perspektive 2.0
45. https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Coronavirus_virion_structure.svg
46. https://commons.wikimedia.org/wiki/File:SARS-CoV-2_Vermehrungszyklus.jpg
47. https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/COVRIIN.html
48. Ying Chen, Kejla Shan and Wenfeng Quian, Asians and other races express similar levels of and share the same genetic polymorphisms of the SARS-CoV-2 cell entry receptor, doi:10.20944/preprints202002.0258.v1
49. Morley JK, Batliwalla FM, Hingorani R, Gregersen PK: Oligoclonal CD8+ T cells are preferentially expanded in the CD57+ subset. J Immunol 1995; 154(11): 6182–90.
50. Amanna IJ: Balancing the Efficacy and Safety of Vaccines in the Elderly. Open Longev Sci 2012; 6 (2012): 64–72.
51. <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2021436>

10. Abbildungsverzeichnis

1. Abb. 1: SARS-CoV2 Virusstruktur [44]
https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Coronavirus_virion_structure.svg
2. Abb. 2: SARS-CoV2 Replikationszyklus [45]
3. Abb. 3: Geschätzte Inkubationszeit für SARS-CoV2 in verschiedenen Studien [19]
4. Abb. 4: Klinische Verläufe einer COVID-19 Erkrankung [46] Quelle: Modifiziert nach H. K. Siddiqi and M. R. Mehra, "COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal" (in eng), J Heart Lung Transplant, vol. 39, no. 5, pp. 405-407, 05 2020, doi: 10.1016/j.healun.2020.03.012.
5. Abb. 5: Todesfälle je Altersgruppe (Amtliches Dashboard Covid-19, Bundesministerium für Soziales, Gesundheit, Pflege und Konsumentenschutz, Stand 26.09.2020)
6. Abb. 6: Zahlen positiv auf COVID-19 Getesteter in Österreich (Amtliches Dashboard COVID-19, Bundesministerium für Soziales, Gesundheit, Pflege und Konsumentenschutz, Stand 26.09.2020)
7. Abb. 7: Altersabhängige ACE2-Rezeptor Expression [47]
8. Abb. 8: Geschlechtsspezifische ACE2-Rezeptor Expression [47]
9. Abb. 9: Todesfälle nach Geschlecht (Amtliches Dashboard Covid-19, Bundesministerium für Soziales, Gesundheit, Pflege und Konsumentenschutz, Stand 26.09.2020)
10. Abb. 10: Geschlechtsspezifische Häufung von KHK, Herzinfarkt und Schlaganfall [RKI]
11. Abb. 11: Therapieansätze [31]