

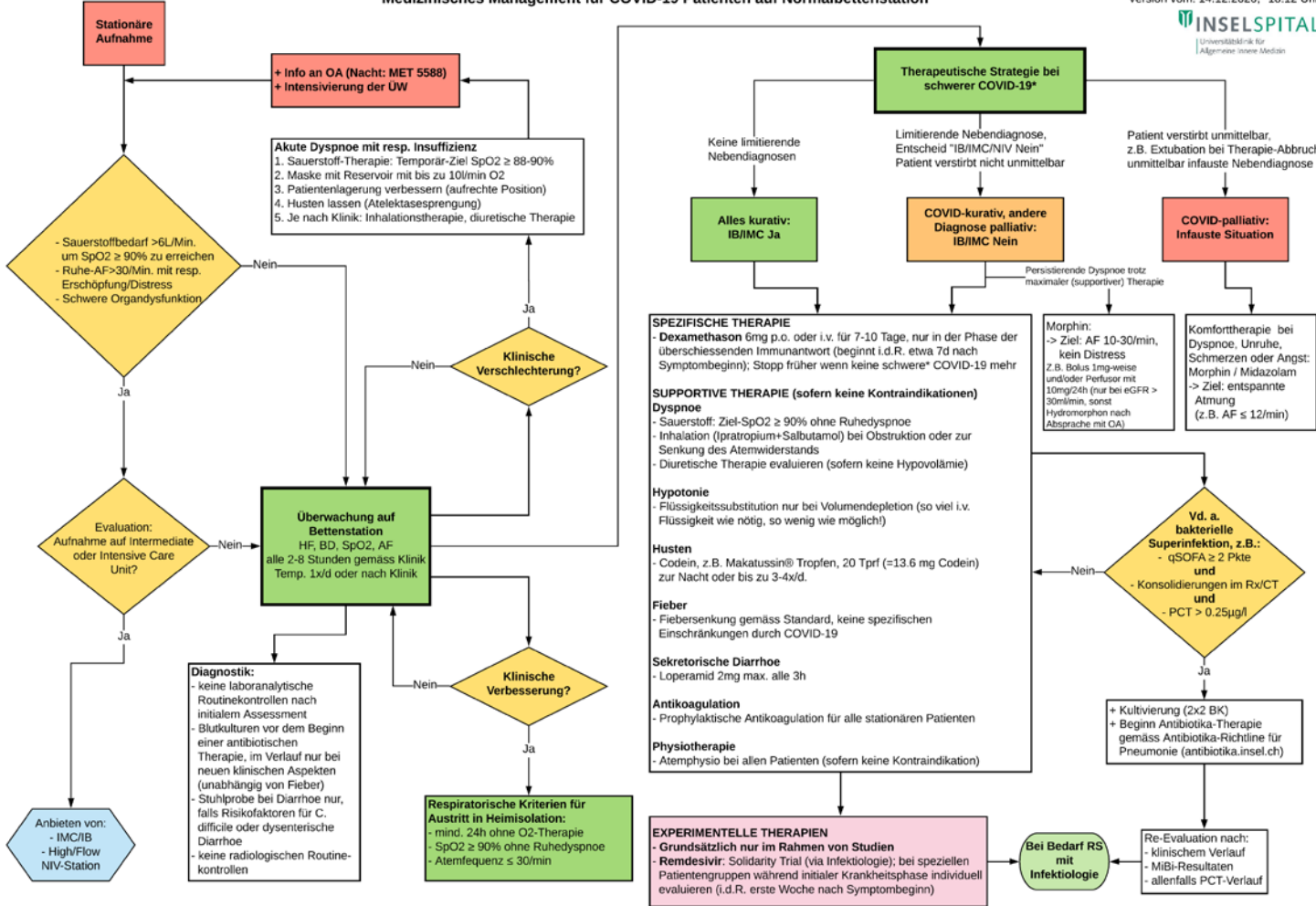
# **COVID-19 – BEHANDLUNGSEMPFEHLUNGEN für Bettenstationen**

COVID Clinical Management INSEL

Version **07.01.2021**



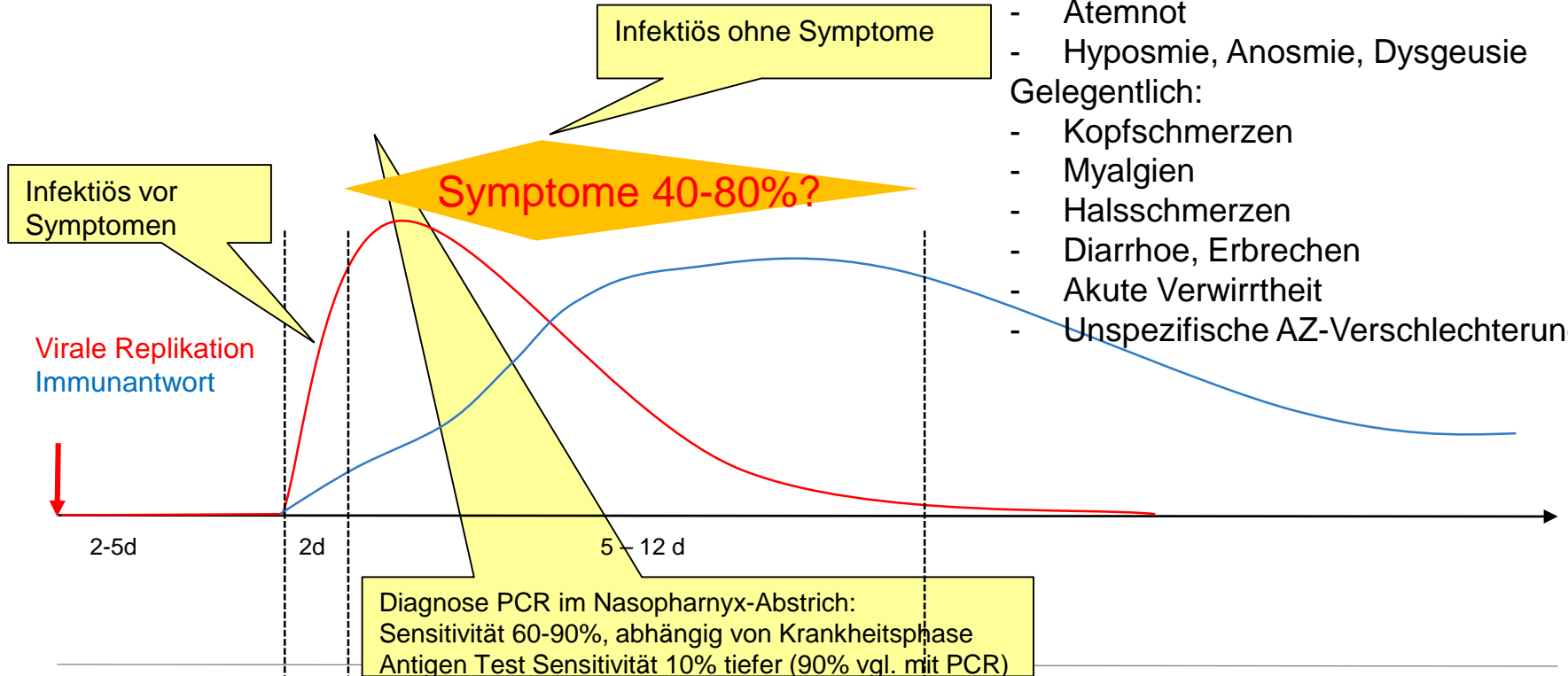
# KAIM Flow-Chart



\* Schwere COVID-19: SpO<sub>2</sub> < 90% bei Atemfrequenz > 30/min unter Raumluft; oder klinische Verschlechterung mit respiratorischem Distress

- Die Flow-Chart wurde von der Universitätsklinik für Allgemeine Innere Medizin für ihre COVID-19 Station erstellt
- Sie fasst die Behandlungsvorschläge der Arbeitsgruppe zusammen

# Günstiger Verlauf



## Symptome

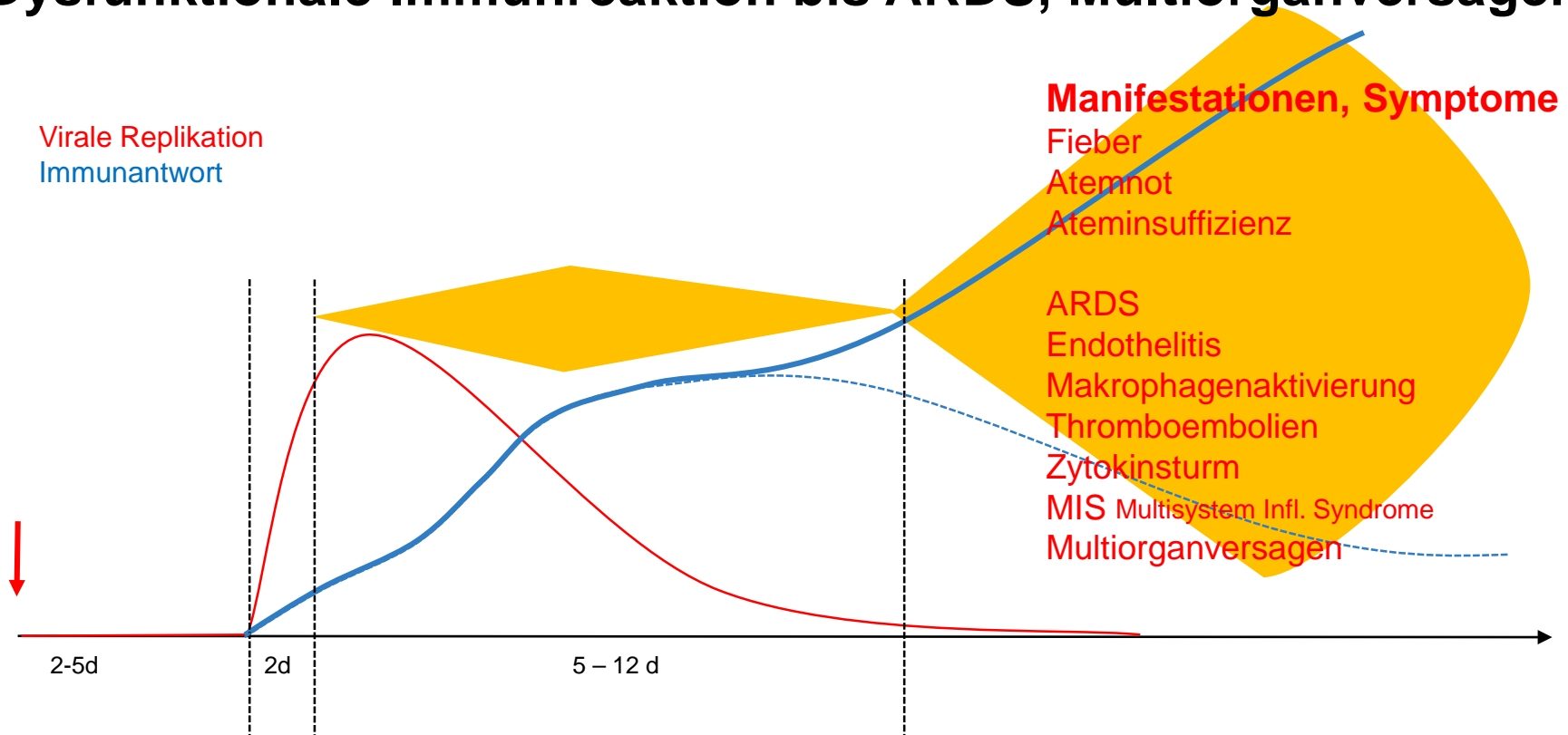
Meistens:

- Husten
- Fieber
- Atemnot
- Hyposmie, Anosmie, Dysgeusie

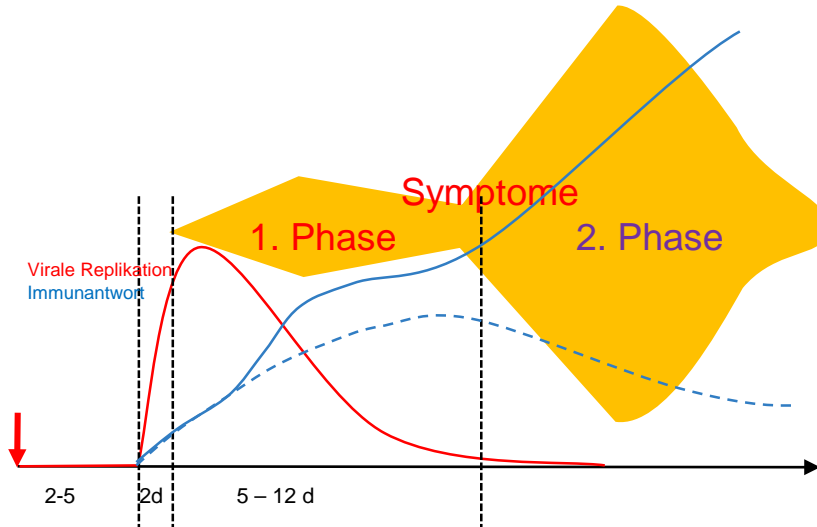
Gelegentlich:

- Kopfschmerzen
- Myalgien
- Halsschmerzen
- Diarrhoe, Erbrechen
- Akute Verwirrtheit
- Unspezifische AZ-Verschlechterung

# Ungünstiger Verlauf in einer 2. Phase Dysfunktionale Immunreaktion bis ARDS, Multiorganversagen



# COVID 19: Konzept des biphasischen Verlaufs



**COVID-19 kann als Krankheit mit zwei in sich übergehenden Phasen charakterisiert werden**

## **1. Phase** (ca. 5 Tage nach Infektion)

- ausgeprägte **Virusreplikation**, welche rund 5-7 Tage nach Symptombeginn deutlich abnimmt
- Häufig wenig oder a-symptomatisch und selbstlimitierend.
- Kann aber zu Pneumonitis mit Sauerstoffbedarf führen

## **2. Phase** (ab ca. 7-10 Tagen nach Symptombeginn)

- **Überschießende/dysfunktionale Immunreaktion** ("Zytokinsturm", Überreaktion des angeborenen (innate) Immunsystems)
- ARDS und Multiorganversagen
- kann Wochen dauern
- Langzeitschäden wahrscheinlich

# Vd. a. COVID-19 (+) PATIENTEN

## TRIAGE von ambulant vs. stationär auf Notfall

### ambulant

Guter AZ, normale AF

SpO<sub>2</sub> ≥ 90% ohne O<sub>2</sub>-Therapie

Kein / minimales Infiltrat im Rx

Risikofaktoren für einen schwereren Verlauf  
wie Diabetes, KHK, Gefässkrankheiten,  
chronische Lungenerkrankung, höheres  
Alter in Beurteilung einbeziehen

Aufklärung über mögliche Verschlechterung  
oft 7-10 Tage nach Symptombeginn  
(zunehmend Fieber, Atemnot)

### stationär

Kriterien für ambulante Therapie nicht  
erfüllt

(z.B. Sauerstoffbedürftigkeit, deutliche  
bilaterale Infiltrate)

- Anamnese: Symptombeginn, Dynamik in letzten 24h
- Weitere Diagnostik
  - Leuk-Diff, CRP, Kreatinin, Elektrolyte, Glucose
  - (ggf. Troponin, CK, Leberwerte → wird auf Notfall empfohlen, da Assoziation von COVID mit Myokardschaden und erhöhten Leberwerten (von unklarer Signifikanz) beschrieben [1], [2])
  - Urinstatus (Nephritis könnte mit schlechterem Verlauf assoziiert sein)
  - Legionellen- und Pneumokokken-AG im Urin – MiBi
  - Abstriche SARS-CoV-2 (falls noch nicht gemacht), in Grippesaison RSV/Influenza
  - Nullserum IFIK, falls nicht ohnehin eine Serologie abgenommen wird
  - Radiologie:
    - Rx Thorax falls keine klinische Indikation für CT
    - CT falls SARS-CoV-2 PCR negativ, charakteristische CT-Veränderungen können angesichts der nur 70 - 90% Sensitivität der PCR den COVID Verdacht erhärten. Angio-CT erwägen.
  - EKG
  - Procalcitonin zur Hilfe der Indikationsstellung für Antibiotika (kein Antibiotikum < 0.25ug/l; falls darüber nur wenn noch andere Hinweise für bakterielle Infektion: z.B. Milchglasinfiltrate und ≥ 2 Punkte im Quick-SOFA )

## INSELGRUPPE COVID-19 Verdacht, negative PCR

- Die nasopharyngeale PCR hat in den ersten Tagen der Krankheit eine Sensitivität von 60-90%
- Ein Anstieg der spezifischen Antikörper gegen SARS-CoV-2 beim individuellen Patienten hat aber whs. einen guten positiven prädiktiven Wert. Darum initial Nullserum.
- Vorgehen bei klinischem Verdacht, negativer initialer PCR und keiner anderen ätiologischen Erklärung
  - Weiterhin Tröpfchen-, und Kontakt-Isolation (vgl. [Hygieneordner Merkblatt 326](#))
  - CT Thorax
  - Falls charakteristische Radiologie und Klinik: Wahrscheinlicher COVID 19 Fall:
    - zweite PCR, falls möglich aus respiratorischer Probe (Sputum, TBS, BAL), sonst nasopharyngeal
  - Falls zweite PCR negativ, Verlaufsserologie (ifik) 5-10 Tage nach Nullserum
  - Falls Anstieg der spezifischen Antikörper: COVID-19 Diagnose sehr wahrscheinlich
  - Ein negativer Anstieg schliesst gemäss jetzigem Wissensstand eine COVID-19 nicht sicher aus



## Vd. a. COVID-19 – TRIAGE von spitalbedürftigen Patienten

Indikationen für Rücksprache mit MET-Team 181 5588

### BETTENSTATION

Sauerstoffbedarf  $\leq 6\text{L/min}$

$\text{SpO}_2 \geq 90\%$

Keine Rhythmusstörung

### INTERMEDIATE CARE

Sauerstoffbedarf  $> 6\text{L/min}$

$\text{SpO}_2 \geq 90\%$

Andere Organdysfunktion, die  
Überwachung braucht

### INTENSIVSTATION

Falls eines dieser Kriterien:

- **Atemfrequenz  $> 30/\text{min. plus respiratory distress}$**
- **$\text{SpO}_2 \leq 90\%$  trotz  $\text{F}_1\text{O}_2 > 40\%$**
- **$\text{SpO}_2 \leq 90\%$  trotz  $\text{O}_2 > 6\text{L/min}$**
- **Laktatazidose**
- **Schock**

**INTUBATION**

# COVID-19 PATIENTEN – Management

## Überwachung

- Blutdruck/Puls, SpO<sub>2</sub>: mind. 3x/d oder häufiger gemäss Klinik
- Atemfrequenz routinemässig mind. 3x/d oder häufiger gemäss Klinik
- Temperatur: mind. 1x/d oder häufiger gemäss Klinik
- Intensivierung bzw. Reduktion der Überwachung gemäss klinischem Verlauf
- Medikamenten-Interaktionen auf Bettenstationen automatisch durch klinische Pharmakologie
  - s.a. [www.covid19-druginteractions.org](http://www.covid19-druginteractions.org)

## Supportive Therapie

- Restriktive Volumengabe solange Hämodynamik stabil
- Kardiale Kompensation beachten
- So viel i.v. Flüssigkeit wie nötig, so wenig wie möglich!
- Lagerung (self-proning)
- Antipyretische Therapie: keine spezifischen Einschränkungen durch COVID-19
- COVID-19 ist keine Kontraindikation für ACE-Hemmer / Sartan!
- Sauerstoff !!

Tägliche Besprechung mit [Infektiologie-Konsiliardienst](#) (181 6666)

# COVID-19 – SAUERSTOFF/BEATMUNG

## Sauerstoff / Nicht-invasive Beatmung

- Bei O<sub>2</sub>-Gabe Zielbiox  $\geq 90$  %
- Schlafapnoe: CPAP Therapie stopp soweit möglich (aerosolgenerierend), evtl. Kons Pneumo (Sucher 6019)
- Keine nicht-invasive Beatmung (NIV, BiPAP, High Flow) auf Notfall oder Bettenstationen – Aufnahme NIV Patienten primär auf **KIM** bzw. nach Rücksprache auf **Pneumologie** (NIV aerosolgenerierend, strengere Hygienerichtlinien)

# COVID-19 - Thromboseprophylaxe

- COVID-19 ist auf der Intensivmedizin mit einem hohen thrombo-embolischen Risiko assoziiert. Auf der Bettenstation steigt das Risiko analog zu anderen Krankheiten mit zusätzlichen Risikofaktoren (Padua Score<sup>1</sup>) und ist bei Ambulanten klein ([Piazza JACC 2020](#)).
- Deshalb wird bei wenig mobilen COVID-19 Hospitalisierten ohne Kontraindikation eine pharmakologische Thromboembolieprophylaxe empfohlen (analog zu hohem Risiko im Padua Score  $\geq 4$  Punkte<sup>1</sup>: Reduzierte Mobilität plus Akute Infektion):
  - Enoxaparin (Clexane®) 40mg s.c. 1x/d bis Patient wieder mobil oder Spitalaustritt
  - Bei KreaClearance  $< 30$ ml/min: Heparin (Calciparine®) 5000 IE s.c. 8-12 stdl.
  - Bei erhöhtem Blutungsrisiko: graduierte Kompressionsstrümpfe

# COVID-19 – ANTIBIOTISCHE STRATEGIE

## ANTIBIOTIKA

- Die COVID-19 Pneumonitis ist viral und benötigt **keine Antibiotika**. Bakterielle Superinfektionen sind ausserhalb der Intensivstation selten. Keine systematische Verabreichung von Antibiotika bei COVID-19
- Ein hoher, whs. meist unnötiger Einsatz von Antibiotika im Rahmen von COVID-19 wurde mit Zunahme der lokalen Antibiotikaresistenz assoziiert
- Die Entzündungsparameter (z.B. CRP, PCT) können insbesondere in der 2. Phase auch ausserhalb bakterieller Infektion erhöht sein. Ein PCT  $<0.25 \mu\text{g/l}$  spricht stark gegen eine, ein höheres PCT beweist aber keine bakterielle Superinfektion
- Empirische initiale Therapie **NUR** bei hohem klinischen, radiologischem Verdacht auf bakterielle Superinfektion z.B. bei Erstmanifestation Konsolidierung im Rx anstatt Milchglasinfiltrate **und**  $\geq 2$  Punkte im Quick-SOFA **und** erhöhtes PCT
- Eine Verschlechterung mit zunehmenden Entzündungsparametern während der Hospitalisation kann einerseits der natürliche Verlauf von COVID-19 sein. Andererseits muss das ganze klinische und radiologische Bild evaluiert werden, um den Verdacht auf bakterielle Superinfektion zu erhärten und eine antibiotische Behandlung einzuleiten.
- Vor Beginn immer BK
- Ceftriaxon (1x/T) [Co-Amoxi 3x/T]; bei Peni/Cephalosporin-Allergie: Moxifloxacin  
*Re-Evaluation je nach MiBi Resultaten nach 48 Std.*
- Bei Verdacht auf zusätzliche atypische Pneumonie → falls Ceftriaxon oder CoAmoxi: zusätzlich Doxycyclin oder Clarithromycin
- 2. Wahl: Moxifloxacin Monotherapie bei Betalactamallergie (v.a. Soforttyp)

# COVID-19, Mögliche Behandlungsstrategien

Impfung

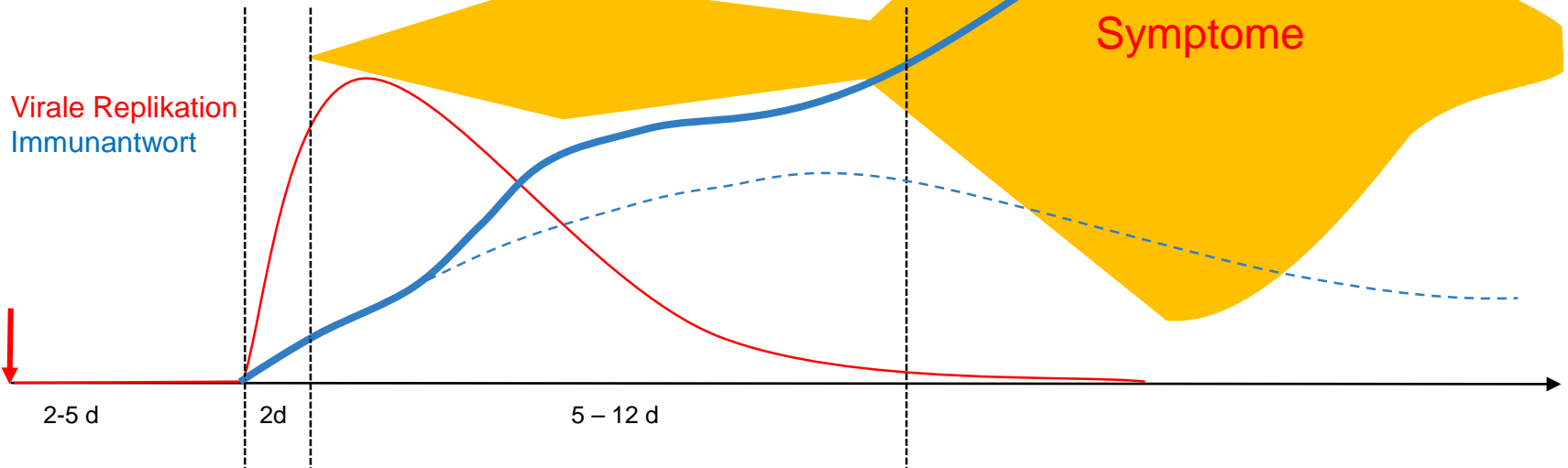
Antiviral  
Thromboprophylaxe

Immunmodulation  
(Steroide, ?)  
Thromboprophylaxe

Langzeit-  
beobachtung

Virale Replikation  
Immunantwort

Symptome



- Vgl. auch <https://ssi.guidelines.ch/guideline/3352> der Schweiz. Gesellschaft für Infektiologie
- Mehrere Medikamente werden/wurden in RCTs evaluiert.
  - **Remdesivir (Veklury®)** In einem adaptiven RCT (ACTT-1) zeigte Remdesivir eine 4-5 Tage kürzere Zeit bis zur Erholung ([Beigel NEJM 2020](#)), aber nicht falls Einsatz >9 Tage nach Symptombeginn. Kein signifikanter Einfluss auf Mortalität (HR 0.7 (0.47-1.04)), allerdings Hinweis auf geringere Mortalität bei Patienten mit Sauerstoffbedürftigkeit aber ohne Beatmung (HR 0.3 (0.14-0.64)).
    - Dauer 5 Tage mindestens ebenbürtig zu 10 Tagen ([Spinner JAMA 2020](#) , [Goldmann NEJM 2020](#)).
    - Im Solidarity-Trial ([NEJM 2020](#)) bei wenig selektioniertem Einsatz bisher keine geringere Sterblichkeit.
    - Keine Hinweise für Wirksamkeit in der 2. Phase der dysfunktionalen Immunreaktion
    - Von Swissmedic am 30.6.20 befristet zugelassen, kann via BAG verwaltet in definierten Fällen eingesetzt werden
    - **Indikation siehe übernächste Seite**
  - **Konvaleszentenplasma:** Ausserhalb von Beobachtungsstudien meist negative Resultate ([Li JAMA](#)) ([Agarwal BMJ](#)). Kleineres Risiko pulmonaler Verschlechterung bei Patienten >65 j. und Einsatz <3Tage nach Symptombeginn ([Libster NEJM](#)). Einzelne Schweizer Unispitäler (BS, GE) verfügen über eigene Konvaleszentenplasma. Bei B-Lymphozyten Insuffizienz (z.B. Rituximab) nach Rücksprache mit Hämatologie und Infektiologie im Verlauf erwägen.
  - **Hyper-Gammaglobuline:** RCTs laufen. In Inselgruppe nicht verfügbar.
  - **monoklonale Antikörper:** Ein [RCT](#) (Bamlanivimab, Lilly) wegen Unwirksamkeit bei Hospitalisierten vom NIH abgebrochen. Andererseits Hinweise für Vorteile bei frühem Einsatz ([Chen, NEJM](#)). Regeneron berichtet über günstigen Effekt ihres Produktes bei frühem Einsatz bei Ambulanten. [Emergency Use Authorization FDA](#) 10.11.20 für frühen Einsatz von Bamlanivimab für Risiko-Infizierte. In Inselgruppe keine monoklonalen Antikörper verfügbar.
  - Lopinavir/Ritonavir (Kaletra ®), Hydroxychloroquin, Chloroquin(+/- Azithromycin) , Interferon-β in grossen [Trials](#) unwirksam, werden in Inselgruppe nicht eingesetzt

- Die Insel Gruppe nimmt am **WHO SOLIDARITY Trial** teil. In diesem **adaptive RCT** werden bei hospitalisierten Patienten aktuelle Therapieoptionen gegen Placebo verglichen und die Therapien den neuen Erkenntnissen angepasst.
  - Standard of Care (SOC) versus
    - Remdesivir
    - Neue Arme auch mit immunomodulierenden Substanzen werden in diesem adaptiven Trial kontinuierlich evaluiert
- Zur Zeit ist der Einschluss pausiert



- In der Inselgruppe werden antivirale Substanzen gegen COVID-19 im Rahmen von randomisierten Studien (Solidarity) oder bei erfüllter BAG Indikation für Remdesivir in den ersten 7 (evtl-10) Tagen nach Symptombeginn eingesetzt.
- **Einsatz von Remdesivir (vgl. auch [BAG](#))**
  - 1. Indikation erfüllt:**
    - Erfüllt BAG Falldefinition für SARS-CoV-2
      - Radiologisch Lungeninfiltrate
      - Hospitalisiert
      - Benötigt O<sub>2</sub> (SpO<sub>2</sub> <92% ohne O<sub>2</sub> in 2 Messungen)
      - Nicht intubiert und nicht am ECMO
  - 2. Kontraindikationen/Vorsichtsmassnahmen**
    - Nicht empfohlen bei eGFR <30ml/min oder Nierenersatzverfahren (aktiver Metabolit wird v.a. renal eliminiert)
    - Interaktionen beachten (Substrat von CYP2C8, 2D6 und P-gP, Substrat und Hemmer von 3A4 und OATP1B1): [klinische.pharmakologie@insel.ch](mailto:klinische.pharmakologie@insel.ch) oder [www.covid19-druginteractions.org](http://www.covid19-druginteractions.org) )
    - Hepatotoxizität möglich, Leberwerte vor Gabe und unter Therapie
  - 3. Entscheid des Einsatzes nach [Infektiologischem Konsilium](#)**, insbesondere Entscheid SOLIDARITY Trial, Remdesivir oder keine antivirale Therapie
  - 4. [Ablauf](#) der Bestellung in der Inselgruppe**
  - 5. Ausfüllen des spezifischen [Formulars](#)**
    - Senden an [HMR\\_COVID@bag.admin.ch](mailto:HMR_COVID@bag.admin.ch) (cc: [bb@globomedica.ch](mailto:bb@globomedica.ch) ; [ZUCOVID19@gilead.com](mailto:ZUCOVID19@gilead.com) ) und  
Inselspitalapotheke [arzneimittel-hotline@insel.ch](mailto:arzneimittel-hotline@insel.ch).
  - 6. Dosierung:** 1. Tag 2 Vials à 100mg i.v., 2.-5.Tag 1Vial à 100mg i.v.

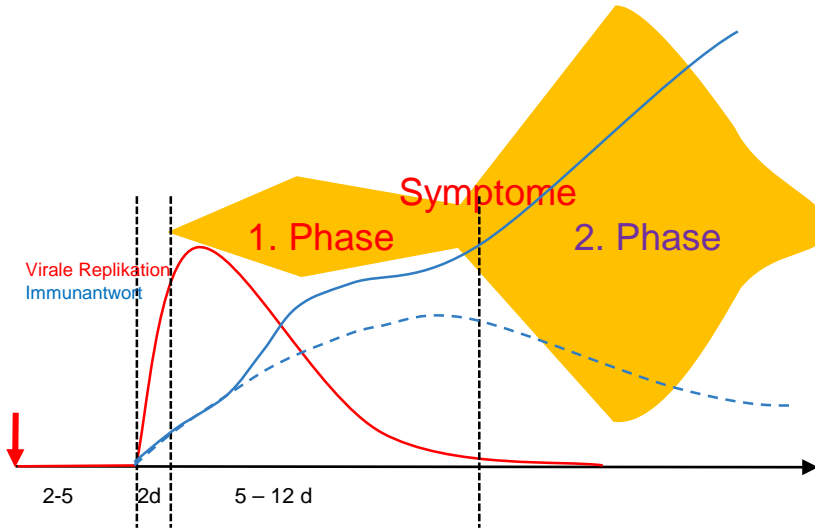
- **Dexamethason:** Im grossen RCT "[RECOVERY](#)" (preliminary report) zeigte sich eine signifikante Reduktion der 28 Tage Sterblichkeit bei PatientInnen, welche intubiert waren oder Sauerstoff benötigten und mindestens 7 Tage Symptome hatten, wenn **6mg Dexamethason täglich bis maximal 10 Tage** verabreicht wurde.
  - Die Studie hatte eine 40% Mortalität bei Intubierten. Deutlich höher als bei uns, externe Validität der Studie für Inselgruppe?
  - **In der Inselgruppe werden > 7 Tage nach Symptombeginn und bei typischer Klinik/Labor der zweiten Phase der Erkrankung Glucocorticoide, in ähnlicher Dosierung wie in Recovery, individuell indiziert verabreicht. Der Einsatz von anderen Corticosteroiden dürfte einen ähnlichen Effekt haben ([WHO REACT](#)).** Die 10 Tage sind nicht in Stein gemeisselt. Auch ein Tapering der Steroiddosis soll in Erwägung gezogen werden, da wir bei Absetzen der vollen Dosis ein Wiederaufflammen der Symptome beobachtet haben.
- **Andere Immunomodulatoren:** viele klinische Studien laufen.
  - Der adaptive WHO **Solidarity Trial**, an dem Inselgruppe teilnimmt, hat den Arm mit dem Brutonkinasehemmer **Acalabrutinib** nach negativen Resultaten der Phase 2 [CALAVI](#) Studie am 13.11.20 abgebrochen.
  - **Colchizin** zeigte in einem [griechischen RCT](#) bei 105 Hospitalisierten auf der Normalstation eine signifikante Reduktion der klinischen Verschlechterung (7-grade clinical status scale)
    - In der Inselgruppe wenden wir Colchizin (noch) nicht an
  - **Tocilizumab (IL-6 receptor Ab)** nach günstigen Resultaten in Beobachtungsstudien z.B. [Gupta](#), in 4 RCTs kein Mortalitätsbenefit, Übersicht [Parr JAMAInternal](#). Die Insel Gruppe nahm am RCT (**CORON-ACT**, PI Prof. Villiger, Bern) teil, welcher abgebrochen wurde.
    - Tocilizumab wird in der Inselgruppe nicht mehr systematisch gegen COVID-19 verabreicht.

# Problemliste bei PatientInnen mit COVID-19

Für eine schnelle Orientierung über Stadium und Therapie bei COVID-19 PatientInnen auf Bettenstationen werden folgende Punkte in der Problemliste unter COVID-19 Diagnose aufgeführt

- Symptombeginn am:
- Erstdiagnose am:
- O2 Substitution (evtl. Flussrate/Applikationsform) seit:
- Remdesivir seit:
- (Solidarity Trial diskutiert:      Eingeschlossen:)
- Steroide seit:
- Antibiotika seit:
- Thromboembolieprophylaxe/Antikoagulation seit:

# COVID 19: Therapie je nach Phase



**COVID-19 kann als Krankheit mit zwei (überlappenden) Phasen charakterisiert werden**

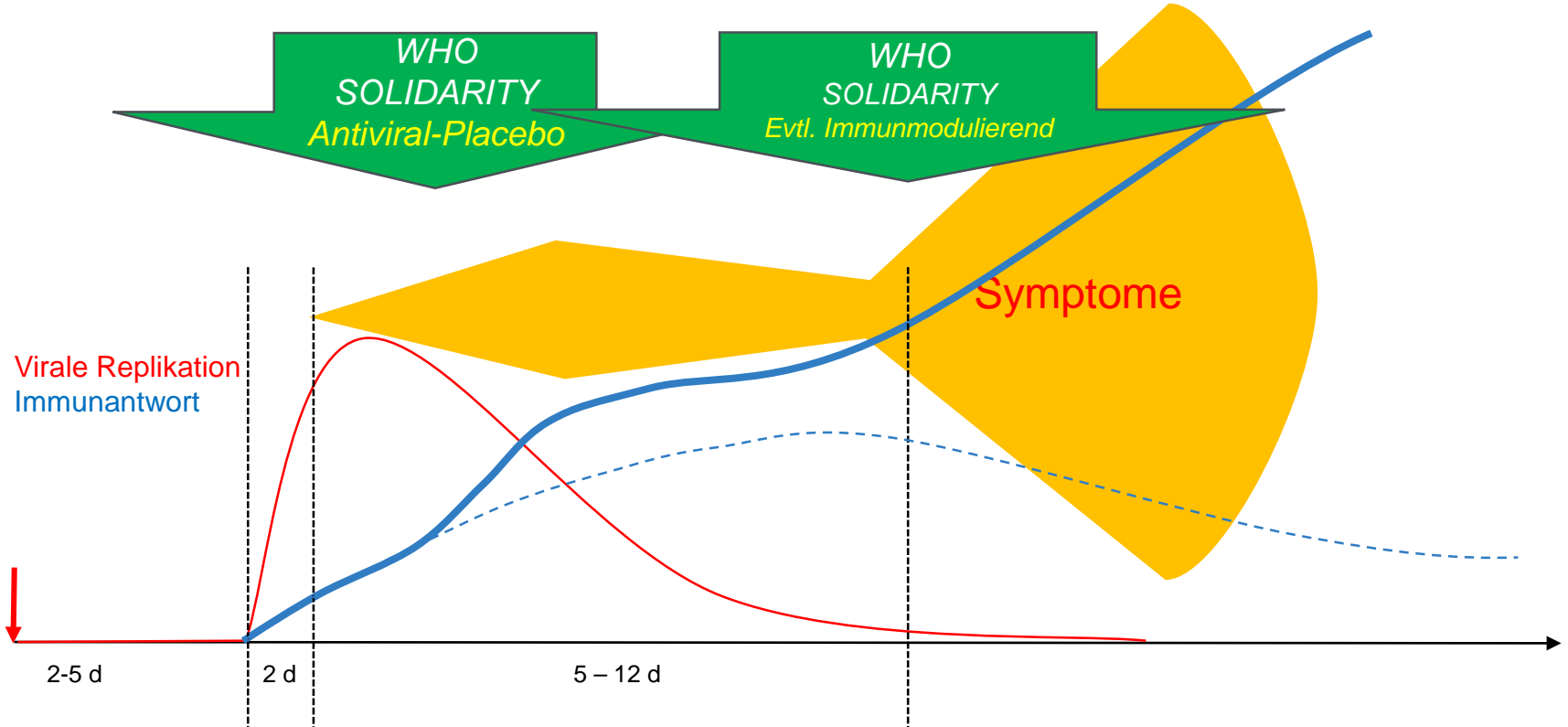
**1. Phase** (ca. 5 Tage nach Infektion) **Virusreplikation**

- Innerhalb der ersten 7 Tage nach Symptombeginn
- Entscheid ob
  - Remdesivir für 5 Tage
  - Nur supportive Therapie (O2, Lagerung etc)

**2. Phase** (ab ca. 7-10 Tagen nach Symptombeginn) **Überschiessende/dysfunktionale Immunreaktion**

- Supportive Therapie, insbesondere O2, Lagerung
- Entscheid ob **Steroide**, zB. Dexamethason 6mg täglich.  
Entscheid über Dauer und Tapering

# COVID-19, RCTs InselGruppe, zur Zeit inaktiv



# Massnahmen bei COVID-19 mit ungünstiger Prognose und Therapieeskalations-Restriktion

- Palliativteam zuziehen **Telefonnummer intern 2-5040 (Konsiliardienst Palliative Care)** oder nachts und am Wochenende via Hintergrunddienst 079 4433331.
  - Palliativ Care Toolkit mit Empfehlungen für:
    - nicht intubierte Patienten mit Atemversagen im Endstadium
    - Intubierte Patienten mit ungünstigem Verlauf und schlechter Prognose
    - Patienten mit unsicherer Prognose und schweren Symptomen
- Palliative Massnahmen sind nicht gleichbedeutend mit terminaler Situation!