

COVID-19

AKTUELLES IN DER THERAPIE

Über die Wirksamkeit von verschiedenen medikamentösen Ansätzen bei allen wichtigen Varianten (VOCs) bis Delta, ist viel bekannt aber es gibt nur ganz spärliche Erkenntnisse über die Wirksamkeit dieser Medikamente bei Omikron.

Wenn ich jetzt also die aktuelle Therapie von COVID-19 darstelle, so ist damit eigentlich die Therapie der Varianten bis Delta gemeint, die aber derzeit alle keine Rolle spielen, weil Omikron sie mehr oder weniger komplett verdrängt hat. Prinzipiell setzen die therapeutischen Maßnahmen bei der Vermeidung der COVID-Infektion an und finden ihre Fortsetzung in der Präinfektions-Prophylaxe mittels der Impfungen und der Post-expositions-Prophylaxe mittels monoklonaler Antikörper oder Medikamente. Wenn Funktionseinschränkungen im Bereich des Gasaustausches in Form einer Hypoxämie vorliegen, zielen die etablierten Medikamente auf die Vermeidung einer Hyperinflammation mit einem pulmonalen endothelialen Schaden und einer Immunothrombose. Zu diesem Zweck werden Kortikosteroide, bestimmte Biologika und die Antikoagulation mit einem Heparinoid verwendet. Wenn die Patienten hypoxämisch werden, steht eine Sauerstofftherapie, die high-flow Sauerstofftherapie, die nichtinvasive Ventilation (NIV), die Intubation und Beatmung sowie die extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) zur Verfügung. In Einzelfällen wurden auch erfolgreiche Lungentransplantationen wegen therapierefraktärem COVID-19 ARDS durchgeführt. Eine aktuelle Übersicht aus Perspektive der Österreichischen Gesellschaft für Pneumologie liefert www.ogp.at/management-of-patients-with-sars-cov-2-infections-with-focus-on-patients-with-chronic-lung-diseases.

Vermeidung einer Infektion

COVID-19 gehört nach Angaben der Centers for Disease Control (CDC) zu den „airborne infections“. Vor den größeren Tröpfchen schützen Masken und Abstandregeln sehr gut, nicht aber vor dem Aerosol. Gegen dieses schützt am besten das regelmäßige Lüften oder das Betreiben eines Luftreinigungsgerätes. Weil auch Sonnenlicht ein hervorragender Schutz ist, gab es bisher kaum eine Infektionskette im Freien.

Impfung

Die bisher erfolgreichsten Impfstoffe waren die mRNA-basierten Präparate von Pfizer/BioNTech und Moderna. Die vektorbasierten Impfstoffe von Astra Zeneca und Johnson & Johnson

wurden ebenfalls in großem Umfang eingesetzt, es kam aber unter dem Astra Zeneca Impfstoff zu sehr seltenen tödlichen Nebenwirkungen im Rahmen einer Immunreaktion mit Thrombozytenverbrauch, besonders bei Frauen unter 60 Jahren und bei dem anderen Präparat wurde ein unzureichender Effekt bei einmaliger Impfung festgestellt. Aktuell wurde der proteinbasierte Impfstoff von Novavax zugelassen, welcher in einem „konventionellen“ Verfahren gewonnen wird. Für alle Impfstoffe gilt, dass die Wirkung zeitlich begrenzt ist und dass Boosterimpfungen erforderlich sind. Es besteht kein Zweifel, dass die Impfungen die Mortalität ganz entscheidend gesenkt haben und auch die Inzidenz von Long-Covid. Klar ist auch, dass die Impfstoffe weniger gut gegen die Omikron-Variante wirksam sind, aber nicht klar ist, wie groß der Unterschied zu den früheren Varianten ist.

Virustatika

Derzeit sind 3 Virustatika bei uns zugelassen und in Verwendung, Remdesivir, Molnupiravir und PF07321332/Ritonavir. Für alle diese Virustatika gilt, dass sie dann besonders gut wirksam sind, wenn sie früh im Laufe der Infektion appliziert werden. Während Remdesivir als Infusion an fünf aufeinanderfolgenden Tagen appliziert wird, sind Molnupiravir und PF07321332/Ritonavir als orale Präparate verfügbar und werden fünf Tage lang zweimal täglich verabreicht. Während für Molnupiravir ein teratogenes Risiko besteht, gibt es bei PF07321332/Ritonavir mögliche Medikamenteninteraktionen zu bedenken. Die Therapie soll spätestens fünf Tage nach Symptombeginn begonnen werden. Wirksamkeitsdaten zur Omikron-Variante liegen nicht vor und außerdem wurden keine Studien bei geimpften Personen durchgeführt, sodass für diese Populationen keine Wirksamkeitsdaten vorliegen.

Hyperimmun Seren

Zu Beginn der COVID-19 Pandemie gab es begeisterte Berichte über die Effekte von Serum, welches man Patienten entnommen hat, die gerade eine SARS CoV-2 Infektion überstanden hatten und anderen verabreichte, die gerade schwer erkrankt waren. In randomisierten kontrollierten Studien ließen sich diese Erfolge aber nicht reproduzieren. Derzeit zugelassen sind drei

Präparate, Casirivimab/Imdevimab, Regdanvimab und Sotrovimab. Leider konnte nur für Sotrovimab eine Wirksamkeit gegen Omikron nachgewiesen werden. Alle monoklonalen Antikörper müssen als Infusion verabreicht werden.

Corticosteroide

Bereits in den Berichten über die erste COVID-19 Welle in Wuhan wurde über gute Erfolge von Corticosteroiden berichtet. Erst seit ca. einem Jahr hat sich die Erkenntnis breit durchgesetzt, dass Corticosteroide einen günstigen Effekt auf den Verlauf des COVID-19 ARDS haben. Das gilt allerdings nur für Patienten, die sauerstoffpflichtig oder beatmungspflichtig sind. Für weniger kranke Patienten fanden sich keine oder sogar negative Effekte des Cortisons.

Biologika

Drei verschiedene Medikamente, welche für die rheumatoide Arthritis zugelassen sind, wurden positiv für die Behandlung des COVID-19 ARDS getestet und erhielten von der EMA eine entsprechende Zulassungserweiterung. Dies sind Tocilizumab, Anakinra und Baricitinib. Für alle diese Medikamente gilt, dass sie dann indiziert sind, wenn auch Cortison indiziert ist. Sie werden zusätzlich zum Cortison verabreicht.

Antikoagulation

Für alle krankenhauspflichtigen Patienten wird eine Antikoagulation mit einem niedermolekularen Heparin empfohlen. Dies geschieht normalerweise in einer prophylaktischen Dosis. Bei Patienten mit einem hohen Thromboserisiko oder sehr hohem D-Dimer oder einem Thrombosenachweis kann eine therapeutische Dosis indiziert sein. Bei beatmungspflichtigen Patienten ist allerdings wieder das erhöhte Komplikationsrisiko unter einer therapeutischen Antikoagulation zu bedenken. Eine kaum überblickbare Flut an Publikationen hat die Effekte verschiedener Maßnahmen und Medikamente beschrieben und es gibt eine Vielzahl neu zugelassener Präparate bzw. Zulassungserweiterungen gibt. Ob und in wie fern dies relevant für die Omikron-Variante ist, lässt sich derzeit nicht sicher abschätzen. ←

Literatur beim Verfasser

Univ. Prof. Dr. Horst Olschewski

Klinische Abteilung für Lungenkrankheiten, Universitätsklinikum Graz

Rehabilitation „Post-Covid“

FUNKTIONELLE VERBESSERUNG BEI LONG-/POST COVID

Rehabilitation bietet die Möglichkeit einer effektiven Therapie von schweren oder kritischen Verläufen, zusätzlich kann diese Patienten mit milden oder moderaten Verläufen diagnostisch helfen.

Nach 18 Monaten Pandemie müssen wir feststellen, dass es neben der akuten Covid-19 Erkrankung eine zweite Pandemie gibt, die der Patienten mit überstandener Covid Erkrankung. Viele dieser Betroffenen hatten keinen schweren oder gar kritischen Verlauf. Die interdisziplinäre Abklärung ist komplex, eine Therapieoption bietet die Rehabilitation.

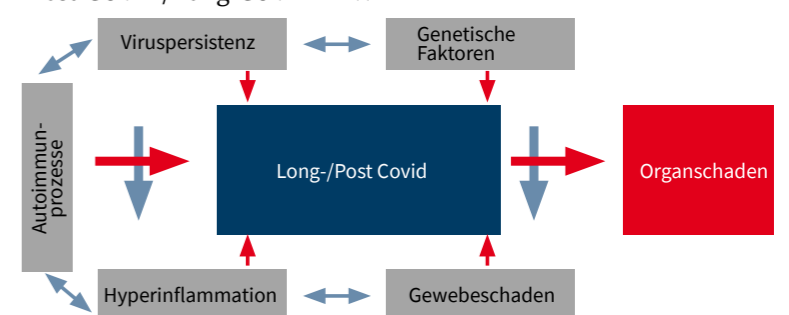
So manche Intensivstation in Österreich war in den letzten zwei Jahren an der Grenze der Belastbarkeit, was Struktur und Personal betrifft. Dort wurden Patienten mit einer SARS-CoV2 Infektion intubiert, zum Teil mit extrakorporaler Membranoxygenierung behandelt oder gar für eine akut-Transplant gelistet.

Das Robert Koch Institut hat bereits im Mai 2020 eine Einteilung der Schweregrade wie folgt empfohlen:

- milder Verlauf: Husten und Fieber (Influenza-like-Illness)
- moderater Verlauf: Pneumonie (ohne Hospitalisierung)
- schwerer Verlauf: hospitalisierte Fälle
- kritischer Verlauf: Intensivstation

Dass fast alle mit schwerem oder kritischem Verlauf im Anschluss eine Rehabilitation benötigen, scheint schlüssig und ist dank der hervorragenden →

Abb.1: Pathomechanismus von Long-/ Post Covid nach: S1-Leitlinie Post-COVID/Long-COVID - AWMF



→ Infrastruktur in Österreich mit der Möglichkeit der stationären und/oder ambulanten Rehabilitation gut abgedeckt. Dass es aber eine nicht unbeträchtliche Zahl an Patienten gibt, die nach mildem oder moderatem Verlauf über lange Zeit Beschwerden haben, ist nicht selbstverständlich.

Die Österreichische Gesellschaft für Allgemeinmedizin (ÖGAM) hat zusammen mit Experten aus vielen Fachgesellschaften eine S1-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Long Covid Patienten publiziert.

Definition Long Covid

Die Definition von Post Covid Syndrom bzw. Long Covid ist eine rein zeitliche und nicht klinisch symptomorientierte.

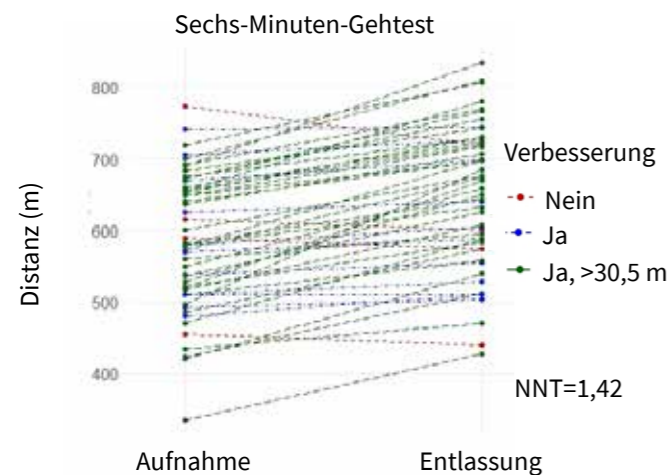
1. Die akute Phase der Covid 19 Erkrankung wurde durch Symptome für vier Wochen definiert.
2. An diese anschließend können bis zu 12 Wochen Covid-19 assoziierte Beschwerden andauern.
3. Das Post Covid Syndrom ist definiert durch Symptome, die länger als 12 Wochen andauern.
4. Long Covid ist ein Überbegriff für anhaltende oder neu aufgetretene Symptome, die länger als vier Wochen andauern, also Punkt 2+3 beinhalten.

Wir sollten also daran arbeiten, die Patienten zu phänotypisieren und in Gruppen einzuteilen, die unterschiedlich zu bewerten sind.

Pathomechanismus

Der Pathomechanismus ist multifaktoriell und in der S1- Leitlinie der AWMF übersichtlich dargestellt (siehe Abb.1).

Abb. 2: Verbesserungen im 6-Minutengehtest zwischen Aufnahme und Entlassung bei ambulanter Rehabilitation.



nach: Nopp S, Moik F, Klok FA, Gatteringer D, Petrovic M, Vonbank K, Koczulla AR, Ay C, Zwick RH. Outpatient Pulmonary Rehabilitation in Patients with Long COVID Improves Exercise Capacity, Functional Status, Dyspnea, Fatigue, and Quality of Life. Respiration. 2022 Feb 24;1-9. doi: 10.1159/000522118.

In Österreich haben wir flächendeckend das Angebot zu stationärer Rehabilitation mit viel Erfahrung und hohem Spezialisierungsgrad. Dazu gibt es in den Ballungszentren von Bregenz bis Eisenstadt das Angebot der ambulanten Reha.

Erste Publikationen zum Thema Rehabilitation bei Long Covid konnten die Machbarkeit, Sicherheit und Effektivität nach einem schweren Verlauf zeigen. Nach einer dreiwöchigen stationären Rehabilitation verbesserten sich sowohl körperliche Leistungsfähigkeit klinisch relevant (6-Minuten Gehetest: mittel-schwer Betroffene +48 m, schwer Betroffene +124 m) wie auch die psychosomatischen Parameter Angst, Traumatisierung und Depression.

Dieselben Erfahrungen haben wir in sechs Wochen ambulanter Rehabilitation gemacht. Es kommt zu einer klinisch relevanten Verbesserung des 6-Minutengehtests: +62.9m, mit einer number needed to treat (NNT) von 1.4. Die Mehrzahl der Patienten verbesserte sich mehr als der minimal clinical important difference (MCID) von 30.5, nur sehr wenige hatten keinen Benefit (siehe Abb. 2.) zu einer Reduktion der Fatigue – NNT 1.9, zu einer Verbesserung der Dyspnoe – NNT 1.8; publication accepted 1/22). Weitere Studien zeigten eine Verbesserung der restriktiven Lungenfunktionsveränderungen, der Diffusionsstörung und der Atemmuskulatur.

Vermeintlich „milder Verlauf“

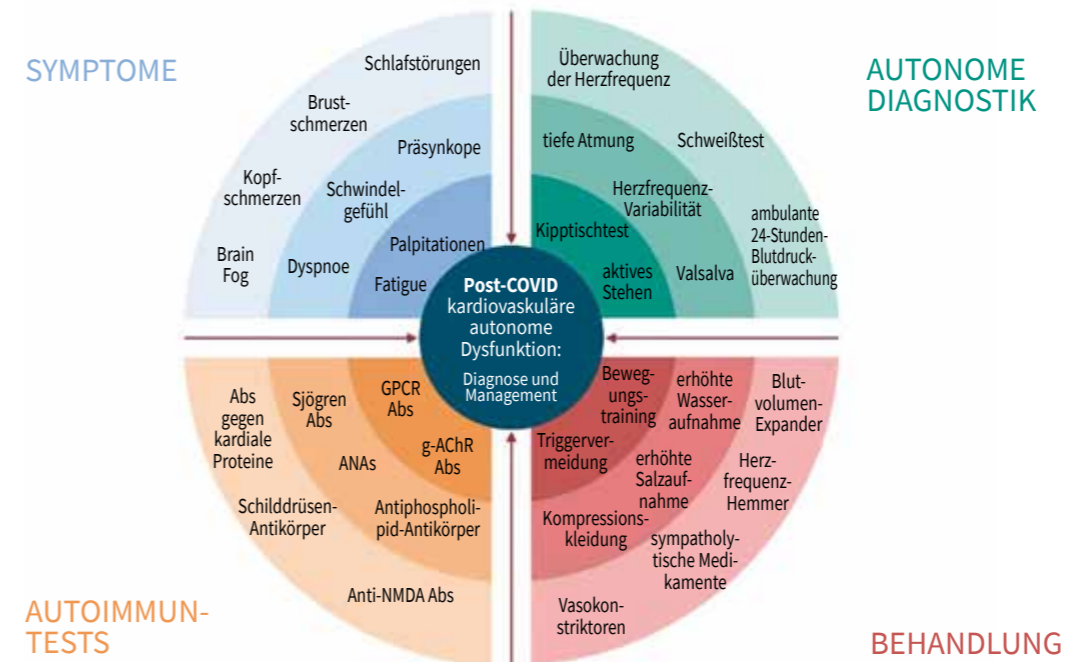
Wir haben in den letzten 18 Monaten viele Patienten mit Long Covid gesehen und behandelt und haben diese in der Publikation in Form des Schweregrades des initialen Verlaufs in hospitalisierte und nicht hospitalisierte eingeteilt. Das erstaunliche ist, dass auch viele Patienten mit vermeintlich „milden“ Verläufen nach 4.4 Monaten dieselben Beschwerden haben wie diejenigen, die hospitalisiert oder gar auf der Intensivstation waren. In unserem Kollektiv hatten unabhängig vom Schweregrad der Infektion fast 70 Prozent Dyspnoe, 63 Prozent Fatigue und fast 40 Prozent neurokognitive Defizite.

Autonome Dysfunktion

Diese Beschwerden sind häufig auf eine autonome Dysfunktion zurückzuführen. Diese lässt sich einfach mit einem Schellong Test diagnostizieren, der beim Wechsel vom Liegen zum Aufstehen eine überschießende hypersympatiktone Dysfunktion mit überproportionalem Anstieg der Herzfrequenz, des diastolischen und systolischen Blutdrucks zeigt. Wir schicken diese Patienten dann weiter zur neurologischen Abklärung inklusive Kipptischuntersuchung. Als Therapie konnten in prospektiv randomisierten Studien einfache Maßnahmen wie Kompressionsstrumpfhose Klasse II, 10g NaCl/Tag und 3-4 Liter Flüssigkeit/Tag Erfolge zeigen. Eine rezente Publikation fasst die Symptome (blau), Tests (grün) und Therapiemöglichkeiten (rot) sehr gut zusammen (Abb. 3). Die Domäne der Rehabilitation ist hier die erstmalige Diagnostik der autonomen Dysfunktion, die Therapie mit Pacing und Training sowie nichtmedikamentöse Interventionen, wie oben beschrieben. Nach fachärztlicher Be-

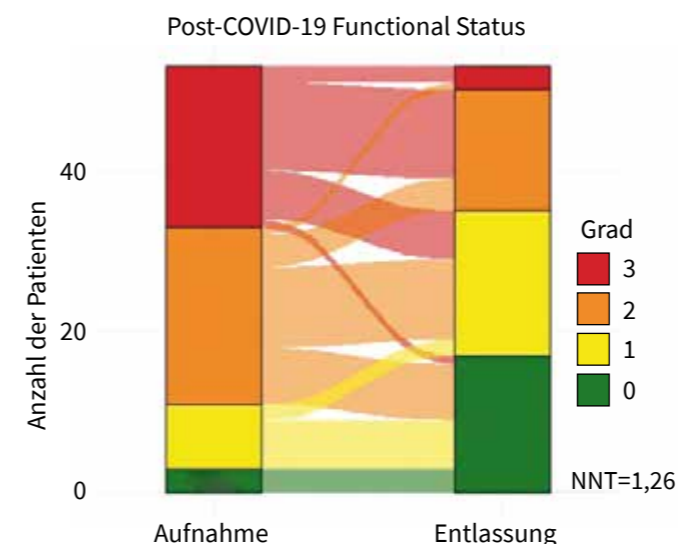
Abb. 3: Symptome, Diagnostik und Therapiemöglichkeiten bei Post-COVID kardiovaskulärer autonomer Dysfunktion, nach:

Bisaccia, G.; Ricci, F.; Recce, V.; Serio, A.; Iannetti, G.; Chahal, A.A.; Stählberg, M.; Khanji, M.Y.; Fedorowski, A.; Gallina, S. Post-Acute Sequelae of COVID-19 and Cardiovascular Autonomic Dysfunction: What Do We Know? J. Cardiovasc. Dev. Dis. 2021, 8, 156. https://doi.org/10.3390/jcdd8110156



gutachtung durch Neurologen kann diese um medikamentöse Therapien (rot) erweitert werden. Hierzu gibt es weiters verschiedenste neue Konzepte, von der Behandlung der endothelialen Dysfunktion, Durchblutungsstörungen/Thrombozytenaktivierung, Mastzellaktivierung bis hin zu Immunglobulinen

Abb. 4: Verbesserung der funktionellen Einschränkung zwischen Aufnahme und Entlassung.



nach: Nopp S, Moik F, Klok FA, Gatteringer D, Petrovic M, Vonbank K, Koczulla AR, Ay C, Zwick RH. Outpatient Pulmonary Rehabilitation in Patients with Long COVID Improves Exercise Capacity, Functional Status, Dyspnea, Fatigue, and Quality of Life. Respiration. 2022 Feb 24;1-9. doi: 10.1159/000522118.

AUTONOME DIAGNOSTIK

BEHANDLUNG

(gelb) oder Plasmapherese, die spezialisierten Zentren überlassen bleiben.

Das Kollektiv der „milden Verläufe“ war in unserem Kollektiv durchwegs jünger (im Schnitt 43 Jahre alt) und zu 60 Prozent weiblich. Das bestätigt die Autoimmunhypothese, da bei Frauen auch Autoimmunerkrankungen gehäuft vorkommen. Das Kollektiv der „schweren Verläufe“ war im Schnitt 10 Jahre älter und zu 85 Prozent männlich. Dies deckt sich mit anderen Erfahrungen im klinischen Alltag, dass Kollegen berichten, sie könnten klinisch Patienten mit Long Covid so schwer einschätzen.

Die funktionelle Einschränkung ist initial messbar, ab dem Grad 2 ist laut Leitlinien eine Reha indiziert, hier kam es zu einer deutlichen Verbesserung der Post Covid Functional Scale – NNT 1.2 bei der Mehrzahl der Patienten (siehe Abb. 4).

Zusammenfassend bietet die Rehabilitation die Möglichkeit einer effektiven Therapie von schweren oder kritischen Verläufen, zusätzlich aber konnten wir vielen Menschen mit milden oder moderaten Verläufen diagnostisch helfen. Rehabilitation führt zu einer Verbesserung von Leistungsparametern und zu einer funktionellen Verbesserung der Patienten mit Post/Long Covid. ←

Literatur beim Verfasser

Dr. Ralf Harun Zwick
Ärztlicher Leiter Ambulante Internistische Rehabilitation,
Therme Wien Med