COVID-19 Update 12.03.2020

Hauptquelle:

https://emcrit.org/ibcc/COVID19/ Josh Farkas (University of Vermont)

Zusammenstellung:

Jan Rybniker, Klinik 1 für Innere Medizin - Infektiologie, Uniklinik Köln

Die folgenden Folien beinhalten lediglich Hilfestellungen beim Umgang mit COVID-19 Patienten.

Es handelt sich nicht um offizielle Empfehlungen der DGI.

dgi DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR INFEKTIOLOGIE e.V.

Biologie, Nomenklatur

Nomenklatur

Virus: “SARS-CoV-2”

Erkrankung: “COVID-19”

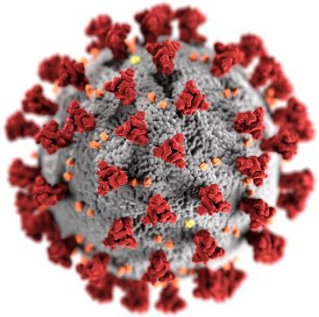


Foto: AP

SARS-CoV-2: einzelsträngiges, behülltes RNA-Virus.

SARS-CoV-2 gehört zur Familie der Coronaviren (CoV):

(i) Die weltweit endemischen CoV (HCoV-NL63, -229E, -OC43 und -HKU1) sind häufige Ursache von leichteren respiratorischen Infektionen.

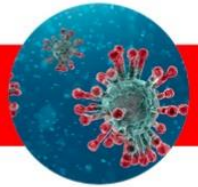
(ii) SARS und MERS – verursachen Epidemien mit hoher Mortalität, ähnlich wie COVID-19.

Es sind Zoonosen (Reservoir Dromedar, Larvenroller).

(iii) SARS-CoV-2 ist genetisch am ehesten mit SARS verwandt.

dgi DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR INFEKTIOLOGIE e.V.

How COVID-19 Compares to Other Coronaviruses as of 3/9/20

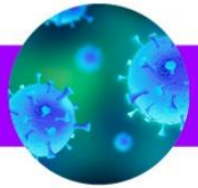


MERS-CoV 34.4% case fatality rate[1]

2,494 cases

858 deaths

Since 2012

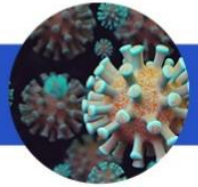


SARS 9.6% case fatality rate[2]

8,098 cases

774 deaths

Since 2003



COVID-19 3.5% apparent case fatality rate[3]

111,354 cases

3,892 deaths

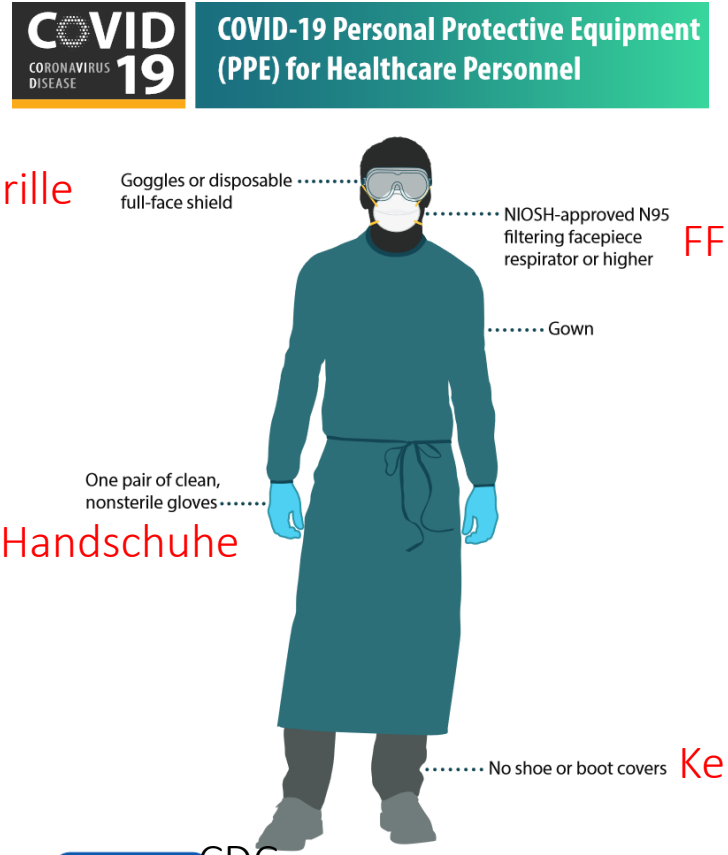
Since Dec 31, 2019

Source:
[1]WHO *www.who.int/emergencies/mers-cov/en*
[2]WHO *www.who.int/ith/diseases/sars/en*
[3]Johns Hopkins University *gisanddata.maps.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6*

AMERICAN SOCIETY FOR MICROBIOLOGY

DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR INFEKTIOLOGIE e.V.

Persönliche Schutzausrüstung beim Umgang mit Patienten (CDC)



Schutzbrille

FFP2 oder FFP3 Maske

1 Paar unsterile 1x-Handschuhe

Keine Überschuhe

Es gelten die Vorschriften der lokal zuständigen Hygienebeauftragten!

CDC

DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR INFEKTIOLOGIE e.V.

Symptome

- Allgemeinsymptome, Symptome im Sinne einer Infektion des oberen und unteren Respirationstrakts (Fieber und Husten). Selten gastrointestinale Symptome.
- Fieber:

› Die Häufigkeit von Fieber ist variabel (43% bis 98% je nach Studie), möglicherweise abhängig vom Krankheitsstadium.

› Abwesenheit von Fieber schließt COVID-19 nicht aus.

Gastrointestinale Symptome: bis zu 10% können initial gastrointestinale Symptome zeigen (e.g. Durchfall, Übelkeit), die vor *Fieber und Dyspnoe auftreten können* (Wang D, Hu B, Hu C, et al. JAMA. 2020).

"Stille Hypoxämie" – scheinbar entwickeln einige Patienten eine Hypoxämie und Lungenversagen ohne vorherige Dyspnoe (eher ältere Patienten)(Xie J, Tong Z, Guan X, et al. Intensive Care Med. 2020)

dgi DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR INFEKTIOLOGIE e.V.

Pathophysiologie schwere Erkrankung

(1) ARDS

- Diffuse alveolare Schädigung. Histologisch sieht man Pneumozyten mit direkter viraler Schädigung (zunächst eher kein rein inflammatorisches Geschehen; (Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Lancet Respir Med. 2020)

(2) Zytokin-Sturm

- Zunehmend Hinweise, dass einige Patienten mit einer überschießenden Immunantwort auf COVID-19 reagieren (ähnlich bakterielle Sepsis oder hämophagozytische Lymphohistiozytose).
- Marker: starker Anstieg des CRPs, Ferritin usw (Ruan Q, Yang K, Wang W et al. Intensive Care Med. 2020).
- Siehe dazu auch Folie 31

dgi DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR INFEKTIOLOGIE e.V.

Möglicher (typischer) Ablauf der Erkrankung

- *Inkubationszeit im Median* ~4 Tage (interquartile range 2-7 Tage), bis zu 14 Tage möglich (Del Rio C, Malani PN. JAMA. 2020).
- Entwicklung einer schweren Erkrankung (based on analysis of multiple studies by Arnold Forest, youtube, 11.3.2020)
  - Dyspnea ~ 6 days post exposure.
  - Admission after ~8 days post exposure.
  - ICU admission/intubation after ~10 days post exposure. However, this timing may be *variable* (some patients are stable for several days after admission, but subsequently deteriorate rapidly).

Typical features according to current publications
Age Mean (SD) 55,5 (13-1), Male (68%)
Exposure to Huanan seafood market in Wuhan, China (49%)
Chronic medical underlying illness (51%)
Admission to Intensive Care Unit (23%)

INCUBATION PERIOD and ONSET OF SYMPTOMS 3 DAYS AGO	FIRST WEEK				SECOND WEEK				LONG TERM INFO PENDING
SETTING	WARD Illness day 4	WARD Illness day 5	WARD Illness day 6	WARD Illness day 7	WARD/ICU Illness day 8	ICU Illness day 9	ICU Illness day 10	ICU Illness day 11	
REPEATED SAMPLING OF THE NASOPHARYNX AND TRACHEAL ASPIRATES (IF INTUBATED) BY rRT-PCR FOR THE COVID-19	Initial important viral shedding		Decrease of the viral shedding sometimes associated with transient respiratory deterioration		Respiratory failure, increase of the viral shedding and viremia or Decrease of the viral shedding, and superinfections			Duration of viral excretion unknown	
OXYGEN THERAPY AND MECHANICAL VENTILATION	NO		Consider oxygen support	FNC	FNC followed by MV	MV		MV	
ORGAN FAILURE	**Typical signs according to current publications** Fever, cough, and shortness of breath (15%) bilateral pneumonia (75%), lymphopenia (35%), thrombocytopenia (12%), prothrombin time decreased (30%), elevated liver enzyme levels (about 30%)		Deterioration of respiratory status with most often spontaneous recovery		ARDS If shock beware of superinfections ⚠ Possible renal failure Neurological failure unlikely Hemostasis disorders			YES	
CO-INFECTION/SUPERINFECTION	NOT LIKELY				Consider a possible HAP/VAP and other nosocomial infections (see text for diagnostic procedures)			Profound immune paralysis and late onset infections	
ANTIBIOTICS	NO				Consider antibiotic therapy			YES	
ANTIVIRAL AGENTS	NO				Consider antiviral agents if deterioration[a]				

FNC = flow nasal cannula; HFNC = high flow nasal cannula; HAP = healthcare-associated pneumonia; VAP = ventilator-associated pneumonia; MV = Mechanical ventilation;
[a] The use of immunomodulation including corticosteroids is unlikely but debated

Fig. 1 Global picture of severe cases

Bouadma L et al. Intensive Care Med

Bouadma L, Lescure FX, Lucet JC, Yazdanpanah Y, et al. Intensive Care Med. 2020

DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR INFEKTIOLOGIE e.V.

Bildgebung

- Im CT und RTX typischerweise Milchglasinfiltrate, eher peripher und basal (Patel B, Mohammad RM, Blaustein J et al. Am J Hematol. 1990)
- Im RTX eher diskrete Zeichen
- Zunahme der betroffenen Lungensegmente korreliert mit Erkrankung
- Über die Zeit Zunahme von konsolidierten Arealen

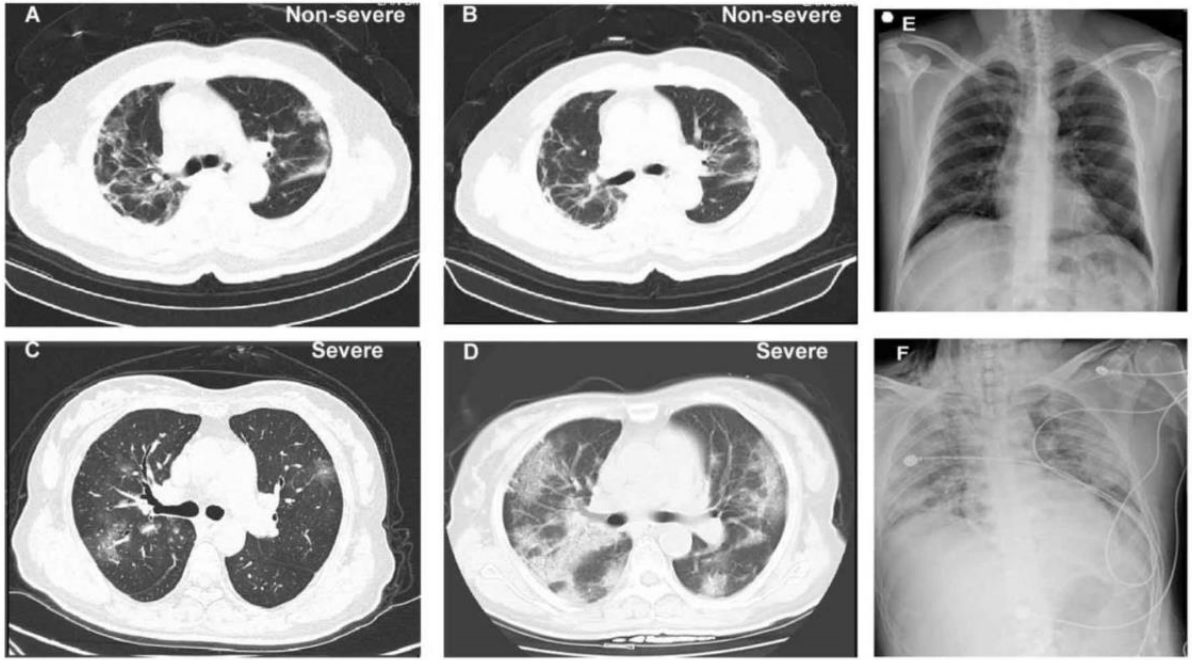
Ungewöhnliche Befunde, die alternative Diagnosen bedeuten könnten:

› Pleuraerguss (nur bei ~5%).

› Kavernen oder Lymphadenopathie

dgi DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR INFEKTIOLOGIE e.V.

Representive chest radiographic manifestation in a non-severe and a severe case with covid-19 (Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. N Engl J Med. 2020)



DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR INFEKTIOLOGIE e.V.

Bildgebung

- Befunde sind unspezifisch (Milchglasinfiltrate)
- Keine Differenzierung zwischen COVID-19 und anderen Pneumonie-Erregern
- Bildgebung kann pulmonalen Befall ausschließen (CT)
- Bildgebung ist nur ein Puzzleteil der Diagnostik

dgi DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR INFEKTIOLOGIE e.V.

Labortests

- Leukozytenzahl in der Regel normal
- Lymphopenie ist häufig, bei ~80% der Patienten (Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. N Engl J Med. 2020, Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Lancet Respir Med. 2020)
- Milde Thrombozytopenie häufig (selten <100). Sehr niedrige Werte prognostisch schlecht (Ruan Q, Yang K, Wang W et al. Intensive Care Med. 2020).

Admission laboratory pattern in patients with COVID-19

	Guan et al NEJM (largest cohort)	Shi et al Lancet	Chen et al Lancet	Huang et al. Lancet	Xu et al. BMJ
WBC count	4.7 (3.5-6)	7.8 (2.5)	7.5 (4)	6.2 (4-10.5)	4.7 (3.5-5.8)
Platelet count	168 (132-207)	213 (100)	214 (79)	164 (132-263)	176 (136-215)
Lymphocyte count (normally >1)	1 (0.7-1.3)	1 (0.3)	0.9 (0.5)	0.8 (0.6-1.1)	1 (0.8-1.5)
Hemoglobin	13.4 (12-15)	12.7 (1.3)	13 (1.5)	12.6 (11.8-14)	13.7 (12.9-15.2)

dgi DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR INFEKTIOLOGIE e.V.

Labortests

Procalcitonin

- COVID-19 scheint **keine Erhöhung des PCT** zu verursachen; PCT < 0.5 bei 95% der Patienten (Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. N Engl J Med. 2020)
- Hohes PCT sollte an alternative Diagnose denken lassen!
  (z.B. bakterielle Pneumonie) oder bakterielle Superinfektion.

C-reactives Protein (CRP)

- COVID-19 Infektionen verursachen **CRP-Erhöhung**. Höhe ist mit Schwere und Prognose assoziiert.
  Normales CRP und respiratorisches Versagen -> Alternativdiagnose.
- Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, et al. JAMA. 2020: CRP ist assoziiert mit O_2Bedarf
  Kein ohne O_2Bedarf: Ø CRP 11 mg/L; IQR 1-20
  O_2Bedarf / Hypoxie: Ø CRP 66 mg/L; IQR 48-98
- Ruan Q, Yang K, Wang W et al. Intensive Care Med. 2020 : CRP ist assoziiert mit Mortalität
  Überlebende: Ø CRP 40 mg/L; IQR 10-60
  Versterben: Ø CRP 125 mg/L; IQR 60-160

dgi DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR INFEKTIOLOGIE e.V.

TABLE 1. Patients, deaths, and case fatality rates, as well as observed time and mortality for n=44,672 confirmed COVID-19 cases in Mainland China as of February 11, 2020.

Baseline characteristics	Confirmed cases, N (%)	Deaths, N (%)	Case fatality rate, %	Observed time, PD	Mortality, per 10 PD
Overall	44,672	1,023	2.3	661,609	0.015
Age, years					
0–9	416 (0.9)	–	–	4,383	–
10–19	549 (1.2)	1 (0.1)	0.2	6,625	0.002
20–29	3,619 (8.1)	7 (0.7)	0.2	53,953	0.001
30–39	7,600 (17.0)	18 (1.8)	0.2	114,550	0.002
40–49	8,571 (19.2)	38 (3.7)	0.4	128,448	0.003
50–59	10,008 (22.4)	130 (12.7)	1.3	151,059	0.009
60–69	8,583 (19.2)	309 (30.2)	3.6	128,088	0.024
70–79	3,918 (8.8)	312 (30.5)	8.0	55,832	0.056
≥80	1,408 (3.2)	208 (20.3)	14.8	18,671	0.111
Sex					
Male	22,981 (51.4)	653 (63.8)	2.8	342,063	0.019
Female	21,691 (48.6)	370 (36.2)	1.7	319,546	0.012
Comorbid condition†					
Hypertension	2,683 (12.8)	161 (39.7)	6.0	42,603	0.038
Diabetes	1,102 (5.3)	80 (19.7)	7.3	17,940	0.045
Cardiovascular disease	873 (4.2)	92 (22.7)	10.5	13,533	0.068
Chronic respiratory disease	511 (2.4)	32 (7.9)	6.3	8,083	0.040
Cancer (any)	107 (0.5)	6 (1.5)	5.6	1,690	0.036
None	15,536 (74.0)	133 (32.8)	0.9	242,948	0.005
Missing	23,690 (53.0)	617 (60.3)	2.6	331,843	0.019
Province					
Hubei	33,367 (74.7)	979 (95.7)	2.9	496,523	0.020
Other	11,305 (25.3)	44 (4.3)	0.4	165,086	0.003

Chinese Center für Disease Control and Prevention

DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR INFEKTIOLOGIE e.V.

TABLE 1. Patients, deaths, and case fatality rates, as well as observed time and mortality for n=44,672 confirmed COVID-19 cases in Mainland China as of February 11, 2020.

Baseline characteristics	Confirmed cases, N (%)	Deaths, N (%)	Case fatality rate, %	Observed time, PD	Mortality, per 10 PD
Overall	44,672	1,023	2.3	661,609	0.015
Age, years					
0–9	416 (0.9)	–	–	4,383	–
None	15,556 (74.0)	155 (32.8)	0.9	242,948	0.005
Missing	23,690 (53.0)	617 (60.3)	2.6	331,843	0.019
Province					
Hubei	33,367 (74.7)	979 (95.7)	2.9	496,523	0.020
Other	11,305 (25.3)	44 (4.3)	0.4	165,086	0.003

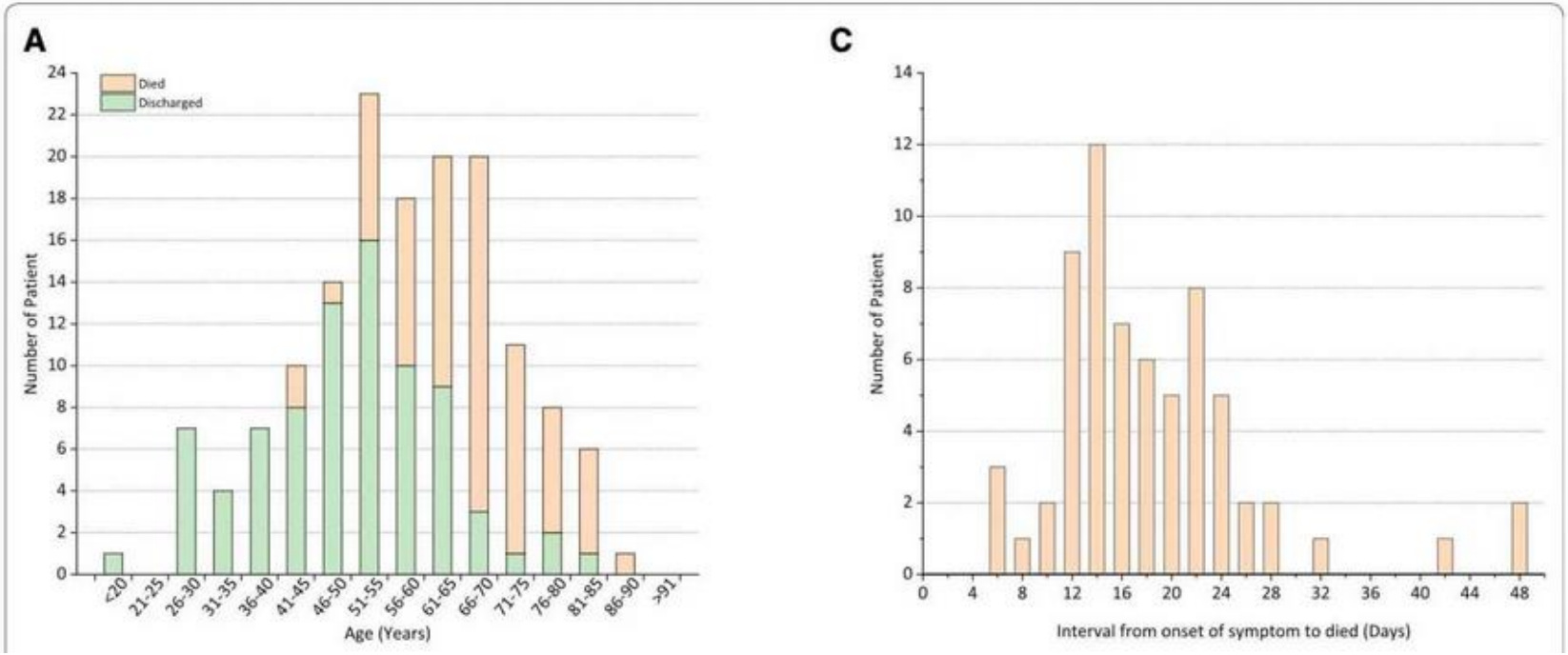
Chinese Center für Disease Control and Prevention

Risikofaktoren

- Alter
- Männliches Geschlecht
- Komorbiditäten
  - Chron. Lungenerkrankungen
  - Kardiovaskuläre Erkrankungen
  - Zerebrovaskuläre Erkrankungen
  - Diabetes

dgi DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR INFEKTIOLOGIE e.V.

Altersverteilung und Zeitraum Symptombeginn bis Tod von bestätigten COVID-19 Fällen (Wuhan, China)



Ruan Q, Yang K, Wang W et al. Intensive Care Med. 2020

DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR INFEKTIOLOGIE e.V.

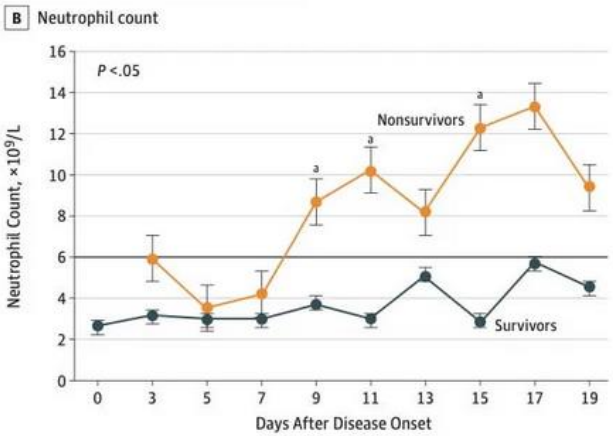
Laborchemische Risikostratifizierung

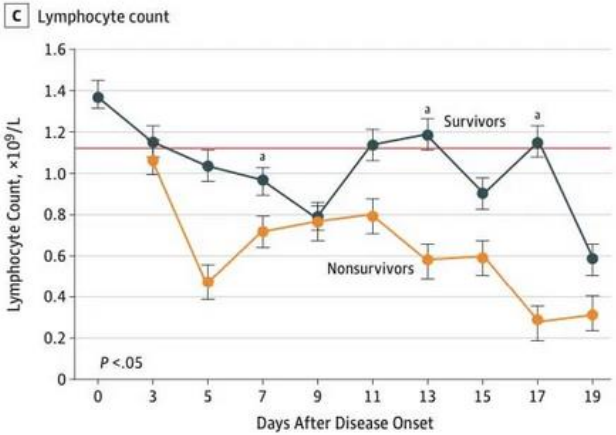
- Hohes CRP
- Blutbildveränderungen
- Lymphopenie und zeitl. Verlauf (anhaltende oder verschlechternde Lymphopenie deutet auf schlechtes Outcome (Chu CM, Cheng VC, Hung IF, et al. Thorax. 2004)
- Neutrophil/Lymphozyten-Ratio (NLR) scheint als prognostischer Marker CRP und Lymphopenie alleine überlegen zu sein.
- NLR > 3 bedeutet schlechte Prognose (Liu J, Liu Y, Xiang P, Pre-print).

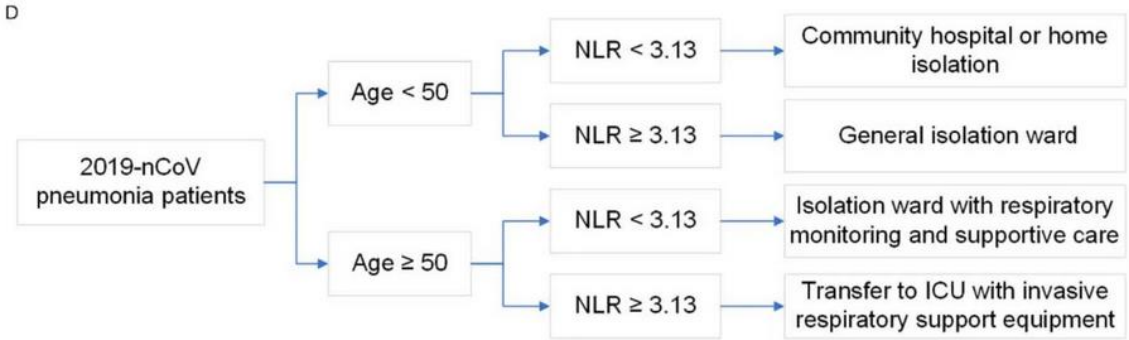
Ruan Q, Yang K, Wang W et al. Intensive Care Med. 2020,
Xie J, Tong Z, Guan X, et al. Intensive Care Med. 2020,
Wang D, Hu B, Hu C, et al. JAMA. 2020

dgi DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR INFEKTIOLOGIE e.V.

Neutrophil/lymphocyte ratio (NLR)







(Liu J, Liu Y, Xiang P, Pre-print).

dgi DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR INFEKTIOLOGIE e.V.

Laborchemische Risikostratifizierung

- Troponin könnte ein starker prognostischer Marker sein

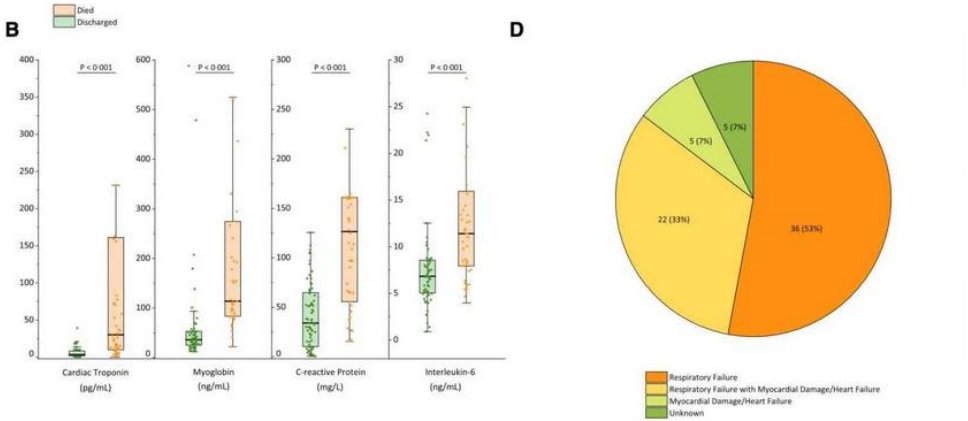


Fig. 1 **a** Age distribution of patients with confirmed COVID-19; **b** key laboratory parameters for the outcomes of patients with confirmed COVID-19; **c** interval from onset of symptom to death of patients with confirmed COVID-19; **d** summary of the cause of death of 68 died patients with confirmed COVID-19

Ruan Q et al 3/3, ICM

Ruan Q, Yang K, Wang W et al. Intensive Care Med. 2020,
Xie J, Tong Z, Guan X, et al. Intensive Care Med. 2020,
Wang D, Hu B, Hu C, et al. JAMA. 2020

dgi DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR INFEKTIOLOGIE e.V.

Kardiomyopathie?

- Schwere COVID-19 Infektionen verursachen meistens Troponin-Erhöhungen (kein Typ-I Myokardinfarkt)
- ~7% der Todesfälle durch fulminante Myokarditis. Bei ~33% beitragender Faktor (Ruan Q, Yang K, Wang W et al. Intensive Care Med. 2020)
- 12% der Verlegungen auf ITS wegen Arrhythmien (Wang D, Hu B, Hu C, et al. JAMA. 2020)
- Troponin ist ein guter prognostischer Marker für Mortalität, aber:

  Kardiale Beteiligung vs. Epiphenomen bei schwerer systemischer Erkrankung (kardialer Stress)?

dgi DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR INFEKTIOLOGIE e.V.

Kardiomyopathie

- Das Coronavirus SARS-CoV-2 bindet über Spike-Protein (rot) an den ACE2-Rezeptor auf menschlichen Zellen.
- ACE2-Rezeptoren werden unter anderem im Herz und in der Lunge stark exprimiert.
- ACE-Inhibitoren sind möglicherweise kontraindiziert, da sie den ACE-Rezeptor hoch regulieren
- Kein Grund eine Herzinsuffizienz Therapie zu modifizieren
- Chloroquin als therapeutischer Ansatz (siehe unten)?

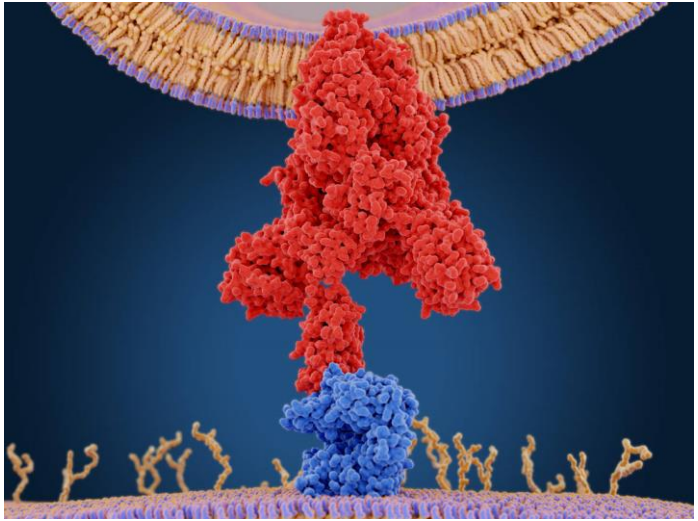


Foto: Getty Images/selvanegra

dgi DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR INFEKTIOLOGIE e.V.

Therapie: Empirische Antibiotikatherapie?

- COVID-19 ist keine Indikation für prophylaktische Antibiotikagabe
- Bei v.a. bakterieller Superinfektion:
  - Blutkulturen and PCT vor Einleitung einer empirischen Therapie
  - Absetzen ≤ 48 h H.a. bakterielle Superinfektion nicht bestätigt (vgl. Influenzapneumonie)

- Bakterielle Superinfektionen können im Verlauf verzögert auftreten
  - Insbesondere VAP bei beatmeten Patienten
  - Sekundäre Infektionen bei 16% (11/68) Todesfällen durch COVID-19 (Ruan Q, Yang K, Wang W et al. Intensive Care Med. 2020)
  - Diagnostik und Behandlung idem zu VAP/HAP

Therapie: Remdesivir

- Auf Grundlage von *in vitro* und Tier-Experimenten mit MERS könnte Remdesivir exzellente Wirksamkeit aufweisen (z.B. Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, et al. Nat Commun. 2020).
- “compassionate use”-Therapie für einen der ersten Infizierten in den USA (Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, et al. N Engl J Med. 2020)
- Aktuell nicht kommerziell verfügbar
- In den USA in laufenden klinischen Studien untersucht (NIH gefördert)
- Alternativer Ansatz: Compassionate-Use-Programm Gilead

ClinicalTrials.gov

Find Studies ▾ About Studies ▾ Submit Studies ▾ Res

Home > Search Results > Study Record Detail

Mild/Moderate 2019-nCoV Remdesivir RCT

The safety and scientific validity of this study is the responsibility of the study sponsor and investigators. Listing a study does not mean it has been evaluated by the U.S. Federal Government. Know the risks and potential benefits of clinical studies and talk to your health care provider before participating. Read our disclaimer for details.

ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04252664

Recruitment Status : Recruiting
First Posted : February 5, 2020
Last Update Posted : February 24, 2020

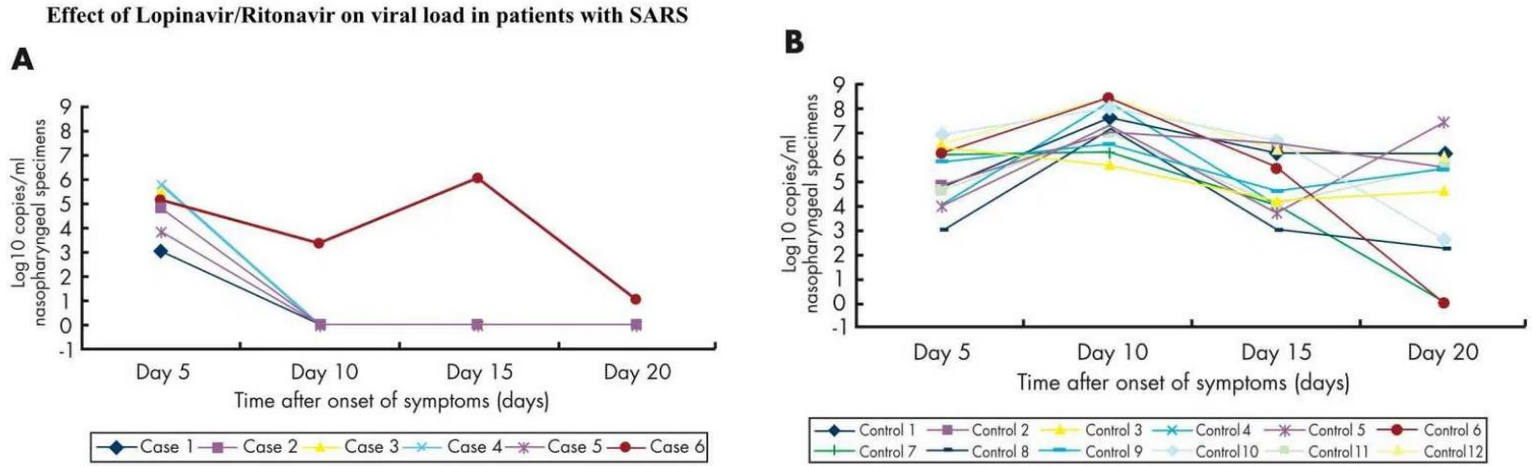
See Contacts and Locations

Condition or disease	Intervention/treatment	Phase
2019-nCoV	Drug: Remdesivir Drug: Remdesivir placebo	Phase 3

HE
SCHAFT
EKTIOLOGIE e.V.

Lopinavir/Ritonavir (Kaletra)

- Bekannte antiretrovirale Substanzen
- Protease-Inhibitoren, welche die virale Replikation blockieren
- Lopinavir scheint der eigentlich wirksame Bestandteil zu sein
- Ritonavir erhöht Wirkstoffspiegel von Lopinavir durch Interaktion mit CYP3A
- Bekannte Aktivität gegen Corona-Viren



(Chu CM, Cheng VC, Hung IF, et al. Thorax. 2004)

dgi DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR INFEKTIOLOGIE e.V.

Covid-19 and Kaletra treatment (Lim J, Jeon S, Shin HY, et al. J Korean Med Sci. 2020)

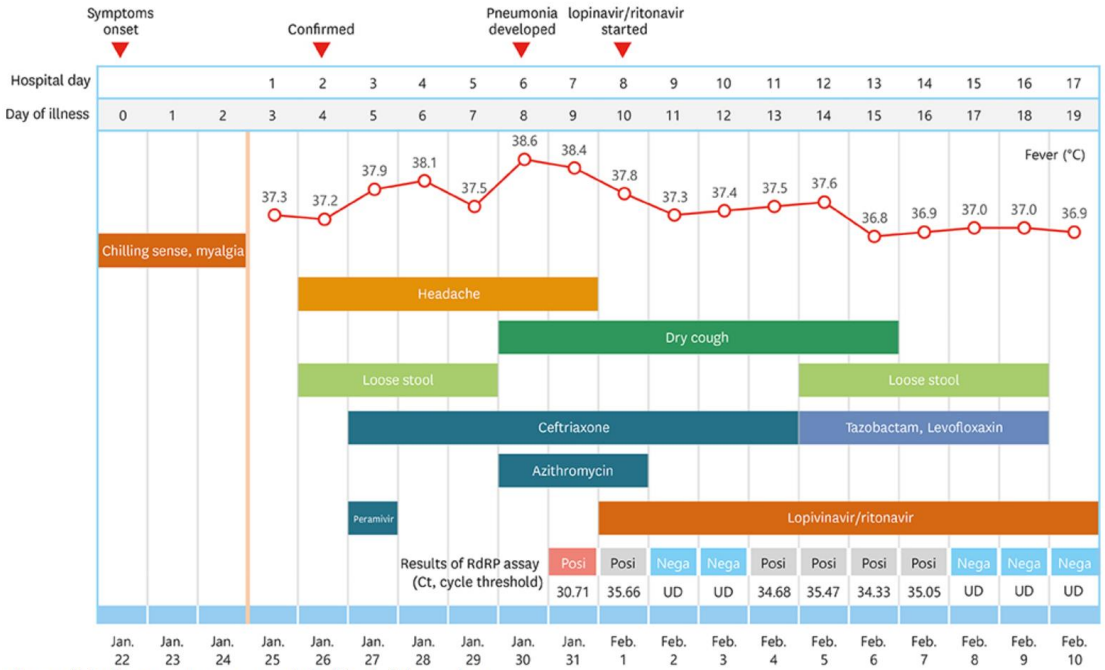
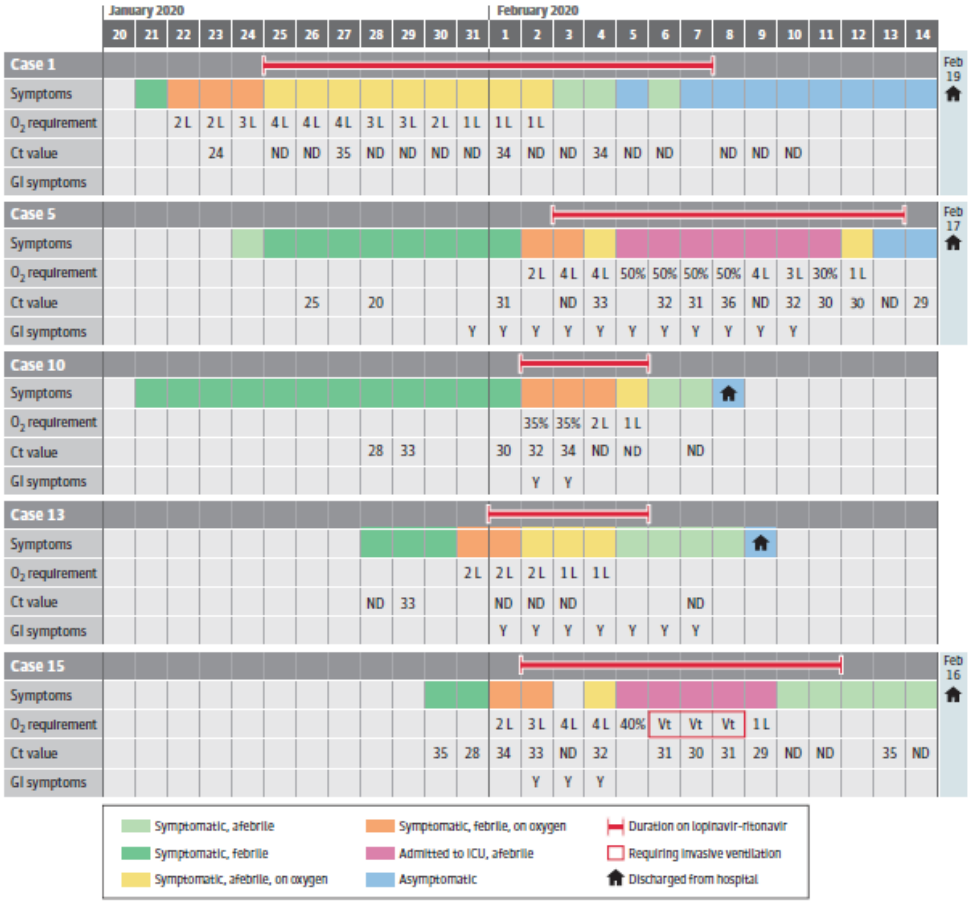


Fig. 2. Clinical course, treatment and viral load of the patient.

DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR INFEKTIOLOGIE e.V.

Figure 2. Clinical Progress in Patients Treated With Lopinavir-Ritonavir



Cohort study describing 16 COVID-19 patients in Singapore. Five were treated with lopinavir/ritonavir (200 mg/100 mg BID, which is half of the usual dose of lopinavir);

Four of the 5 patients treated with lopinavir-ritonavir developed nausea, vomiting, and/or diarrhea, and 3 developed abnormal liver function test results.

Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, et al. JAMA. 2020

DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR INFEKTIOLOGIE e.V.

Chloroquin

- Chloroquin wird seit Jahrzehnten verwendet (Malaria, SLE)
- Bekannte anti-virale Aktivität in vitro, keine klinischen Studiendaten
- Chloroquin scheint mehrere antivirale Wirkmechanismen zu haben:

› Modifikation des ACE2 Rezeptors (Bindestelle für Coronaviren)

› Interferiert mit Virus-Transport in der Wirtszelle

- Chloroquin wirkt immunsuppressiv. Es ist unklar ob dies bei COVID-19 hilfreich oder schädlich ist
- *In vitro* Daten zeigen, dass Chloroquine COVID-19 Replikation hemmt (50% inhibitory concentration of 1 uM). Erreichen therapeutischer Spiegel im Menschen scheint möglich zu sein (Wang M, Cao R, Zhang L, et al. Cell Res. 2020)

Chloroquin

BioScience Trends **Advance Publication** P1

Letter

Advance Publication DOI: 10.5582/bst.2020.01047

Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies

Jianjun Gao[1,*], Zhenxue Tian[2], Xu Yang[2]

[1] Department of Pharmacology, School of Pharmacy, Qingdao University, Qingdao, China;
[2] Department of Pharmacy, Qingdao Municipal Hospital, Qingdao, China.

dgi DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR INFEKTIOLOGIE e.V.

Expert Consensus China

Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi. 2020 Feb 20;43(0):E019. doi: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.0019. [Epub ahead of print]

[Expert consensus on chloroquine phosphate for the treatment of novel coronavirus pneumonia].

[Article in Chinese; Abstract available in Chinese from the publisher]

multicenter collaboration group of Department of Science and Technology of Guangdong Province and Health Commission of Guangdong Province for chloroquine in the treatment of novel coronavirus pneumonia.

Abstract in **English**, Chinese

At the end of December 2019, a novel coronavirus (COVID-19) caused an outbreak in Wuhan, and has quickly spread to all provinces in China and 26 other countries around the world, leading to a serious situation for epidemic prevention. So far, there is still no specific medicine. Previous studies have shown that chloroquine phosphate (chloroquine) had a wide range of antiviral effects, including anti-coronavirus. Here we found that treating the patients diagnosed as novel coronavirus pneumonia with chloroquine might improve the success rate of treatment, shorten hospital stay and improve patient outcome. In order to guide and regulate the use of chloroquine in patients with novel coronavirus pneumonia, the multicenter collaboration group of Department of Science and Technology of Guangdong Province and Health Commission of Guangdong Province for chloroquine in the treatment of novel coronavirus pneumonia developed this expert consensus after extensive discussion. It recommended chloroquine phosphate tablet, 500mg twice per day for 10 days for patients diagnosed as mild, moderate and severe cases of novel coronavirus pneumonia and without contraindications to chloroquine.

Tabelle 3: Anzahl der 250 mg Tabletten zur Malariabehandlung

Körpergewicht (kg)	1. Tag 1. Dosis (Anzahl Filmtabletten)	1. Tag 2. Dosis [6 h später] (Anzahl Filmtabletten)	Tagesdosis für weitere 2 bis 3 Tage (Anzahl Filmtabletten)
≥25- <38	2	1	1
≥38-<55	3	1½	1½
≥55	4	2	2

Chloroquin phosphat (Resochin)
Cave: QTc-prolongation

DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR INFEKTIOLOGIE e.V.

Oseltamavir & andere Neuraminidase inhibitoren

Neuraminidase-Inhibitoren scheinen bei COVID-19 nicht zu wirken (Tan EL, Ooi EE, Lin CY, et al. Emerg Infect Dis. 2004)

dgi DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR INFEKTIOLOGIE e.V.

Kortikosteroide

- Kein genereller Einsatz von Kortikosteroiden
- Kein Vorteil bei früheren SARS/MERS-Ausbrüchen
- Könnten virale Replikation verstärken (Lee N, Allen Chan KC, Hui DS, et al. J Clin Virol. 2004)
- Einzige Ausnahme: zusätzliche starke Indikationen
  (z.B. COVID-19 Infektion plus akute Asthmaexazerbation, *therapierefraktärer septischer Schock*)

dgi DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR INFEKTIOLOGIE e.V.

Zytokinsturm? HLH?

- Erhöhte proinflammatorische Zytokinwerte bei schweren Verläufen
- Bisher wenig Evidenz für massiven *Zytokinsturm oder HLH*

	Normal Range	Died (N=68)	Discharged (N=82)	p-value
Interleukin-6, ng/mL	0.0-7.0	11.4 (8.5)	6.8 (3.61)	<0.001
Serum ferritin, ng/mL	21.8-274.7	1297.6 (1030.9)	614.0 (752.2)	<0.001

Ruan Q, Yang K, Wang W et al. Intensive Care Med. 2020

Mögliches Vorgehen:

- Bestimmung von Ferritin, IL-6.
- Bei sehr hohen Werten medikamentöse Immunsuppression erwägen (Target: IL-1 oder IL-6)

dgi DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR INFEKTIOLOGIE e.V.

Prognose/Zusammenfassung

1. Es bleibt unklar wieviele Patienten hospitalisiert werden müssen

- Wahrscheinlich viele Patienten mit mildem Verlauf, die keinen Kontakt zum Gesundheitssystem suchen und nicht gezählt werden
- Die übergroße Mehrheit der Infizierten (>80%) erleidet keine schwere Infektion und benötigt keine stationäre Versorgung

2. Zahlen zu hospitalisierten Patienten (Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. N Engl J Med. 2020)

- ~10-20% benötigen intensivmedizinische Versorgung
- ~3-10% benötigen maschinelle Beatmung
- ~2-5% versterben

3. Verlauf: Prolongierte Beatmungsabhängigkeit?

- Prolongierte Beatmung notwendig trotz Überleben der Initialphase (radiologische H.a. Entwicklung von pulmonaler Fibrose, Zhang W. Intensive Care Med. 2020)
- Schwieriges Weaning: Mit fortschreitender Epidemie mit Rückstau bei Beatmungseinheiten zu rechnen

dgi DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR INFEKTIOLOGIE e.V.

Referenzen

Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China [published online ahead of print, 2020 Feb 7]. JAMA. 2020;e201585. doi:10.1001/jama.2020.1585)

Xie J, Tong Z, Guan X, Du B, Qiu H, Slutsky AS. Critical care crisis and some recommendations during the COVID-19 epidemic in China [published online ahead of print, 2020 Mar 2]. Intensive Care Med. 2020;10.1007/s00134-020-05979-7. doi:10.1007/s00134-020-05979-7).

Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome [published online ahead of print, 2020 Feb 18] [published correction appears in Lancet Respir Med. 2020 Feb 25;:]. *Lancet Respir Med*. 2020;S2213-2600(20)30076-X. doi:10.1016/S2213-2600(20)30076-X

Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China [published online ahead of print, 2020 Mar 3]. *Intensive Care Med*. 2020;10.1007/s00134-020-05991-x. doi:10.1007/s00134-020-05991-x

Del Rio C, Malani PN. COVID-19-New Insights on a Rapidly Changing Epidemic [published online ahead of print, 2020 Feb 28]. *JAMA*. 2020;10.1001/jama.2020.3072. doi:10.1001/jama.2020.3072

Arnold Forest, COVID-19 (SARS-CoV-2) Epidemic with Dr. Forest Arnold, youtube, 11.3.2020

Bouadma L, Lescure FX, Lucet JC, Yazdanpanah Y, Timsit JF. Severe SARS-CoV-2 infections: practical considerations and management strategy for intensivists [published online ahead of print, 2020 Feb 26]. *Intensive Care Med*. 2020;10.1007/s00134-020-05967-x. doi:10.1007/s00134-020-05967-x

Patel B, Mohammad RM, Blaustein J, al-Katib A. Induced expression of a monocytoid B lymphocyte antigen phenotype on the REH cell line. *Am J Hematol*. 1990;33(3):153–159. doi:10.1002/ajh.2830330302

Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China [published online ahead of print, 2020 Feb 28]. *N Engl J Med*. 2020;10.1056/NEJMoa2002032. doi:10.1056/NEJMoa2002032

Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study [published online ahead of print, 2020 Feb 24] [published correction appears in Lancet Respir Med. 2020 Feb 28;:]. *Lancet Respir Med*. 2020;S2213-2600(20)30079-5. doi:10.1016/S2213-2600(20)30079-5

Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, et al. Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected With SARS-CoV-2 in Singapore [published online ahead of print, 2020 Mar 3]. *JAMA*. 2020;10.1001/jama.2020.3204. doi:10.1001/jama.2020.3204

Chu CM, Cheng VC, Hung IF, et al. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. Thorax. 2004;59(3):252–256. doi:10.1136/thorax.2003.012658

Jingyuan Liu1,*, Yao Liu2,*, Pan Xiang1, Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Predicts Severe Illness - Patients with 2019 Novel Coronavirus in the Early Stage. Pre-print

Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nat Commun*. 2020;11(1):222. Published 2020 Jan 10. doi:10.1038/s41467-019-13940-6

Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, et al. First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States. *N Engl J Med*. 2020;382(10):929–936. doi:10.1056/NEJMoa2001191

Lim J, Jeon S, Shin HY, et al. Case of the Index Patient Who Caused Tertiary Transmission of COVID-19 Infection in Korea: the Application of Lopinavir/Ritonavir for the Treatment of COVID-19 Infected Pneumonia Monitored by Quantitative RT-PCR. *J Korean Med Sci*. 2020;35(6):e79. Published 2020 Feb 17. doi:10.3346/jkms.2020.35.e79

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. doi:10.1038/s41422-020-0282-0

Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies [published online ahead of print, 2020 Feb 19]. *Biosci Trends*. 2020;10.5582/bst.2020.01047. doi:10.5582/bst.2020.01047

Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi. [Expert Consensus on Chloroquine Phosphate for the Treatment of Novel Coronavirus Pneumonia] 2020;43(0):E019. doi:10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.0019

Tan EL, Ooi EE, Lin CY, et al. Inhibition of SARS coronavirus infection in vitro with clinically approved antiviral drugs. *Emerg Infect Dis*. 2004;10(4):581–586. doi:10.3201/eid1004.030458

Lee N, Allen Chan KC, Hui DS, et al. Effects of early corticosteroid treatment on plasma SARS-associated Coronavirus RNA concentrations in adult patients. *J Clin Virol*. 2004;31(4):304–309. doi:10.1016/j.jcv.2004.07.006

Zhang W. Imaging changes of severe COVID-19 pneumonia in advanced stage [published online ahead of print, 2020 Mar 2]. *Intensive Care Med*. 2020;10.1007/s00134-020-05990-y. doi:10.1007/s00134-020-05990-y

DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR INFEKTIOLOGIE e.V.