



Corona-Newsletter

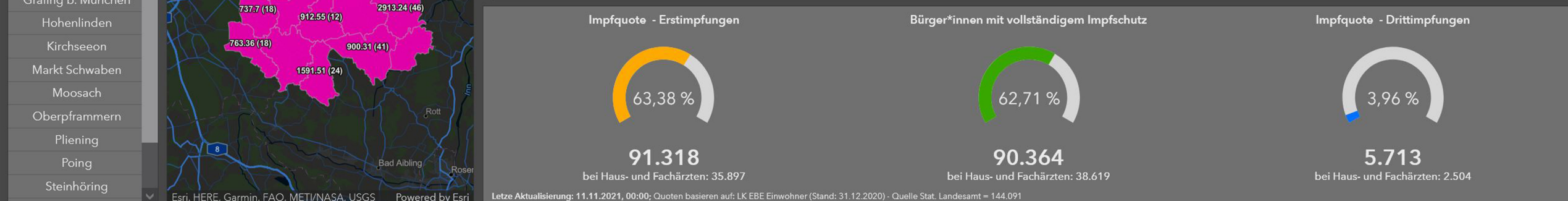
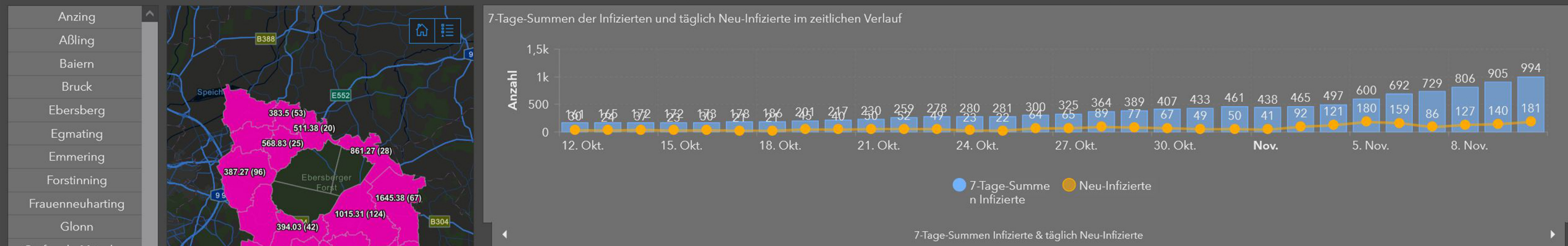
Corona-Lage im Landkreis Ebersberg, in Deutschland, Europa und der Welt

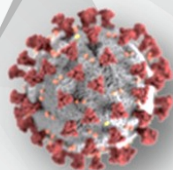
Newsletter Nr. 15 - 11/11/2021



Landratsamt Ebersberg
Eichthalstraße 5
85560 Ebersberg
www.lra-ebe.de

Kontakt
Christiane Siegert
08092 823 520
socialmedia@lra-ebe.de





Infekt Info Nr.75a COVID-19 Corona-Virus Erkrankung

110830Anov21

MEDINT-Hotline 24/7:
+49 89 1249 7575
Bw 90 6227 7575
Kontakt:
OTV Dr. Roßmann
+49 89 1249 7500
Bw 90 6227 7500



GLOBAL

(kumulativ)

251.433.048

bestätigte Fälle

5.072.671 Todesfälle

keine Daten zu Genesenen

188 Länder betroffen

DEUTSCHLAND

(kumulativ)

4.894.250 bestätigte Fälle

97.198 Verstorbenen

4.432.611 Genesene

USA

(kumulativ)

46.792.081 bestätigte Fälle

759.060 Verstorbenen

IND

(kumulativ)

34.401.670 bestätigte Fälle

462.189 Verstorbenen

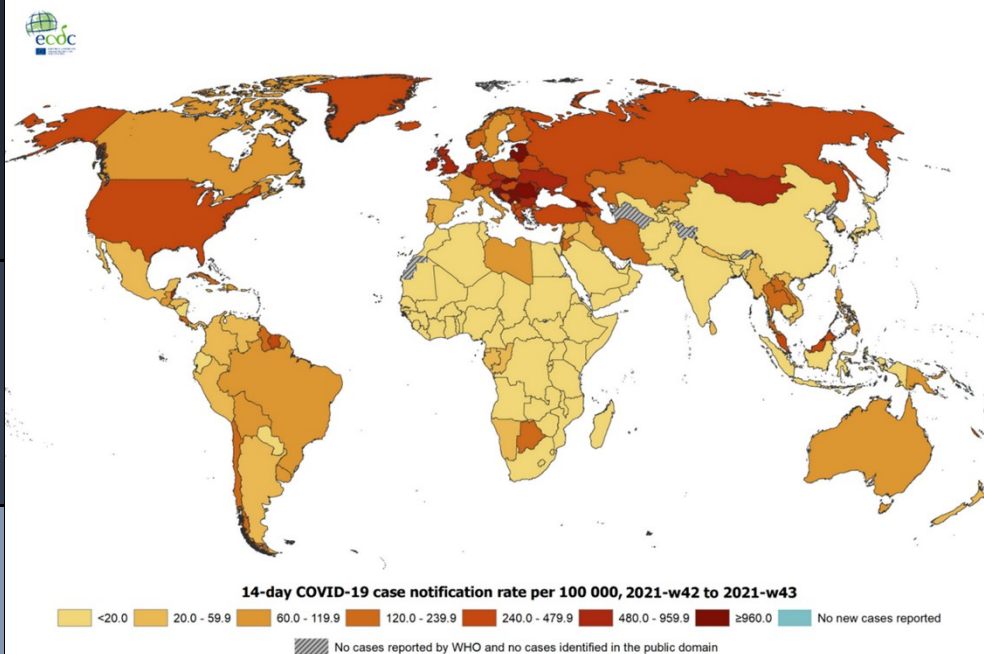
BRA

(kumulativ)

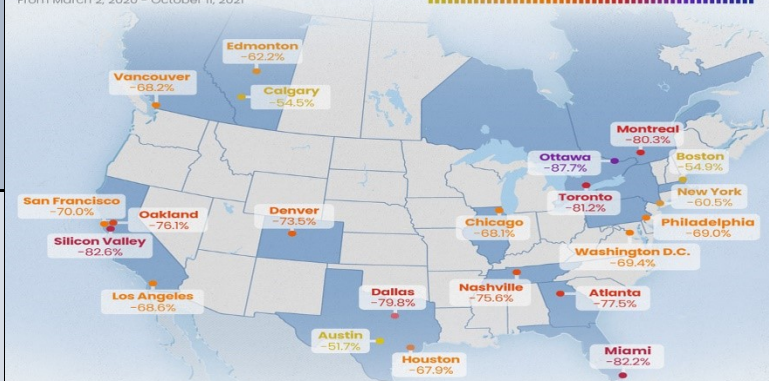
21.909.298 bestätigte Fälle

610.036 Verstorbenen

Sachstand-Update



Change in Downtown Office Traffic
From March 2, 2020 - October 11, 2021

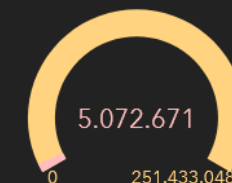


How Are Downtowns Recovering From The Pandemic?

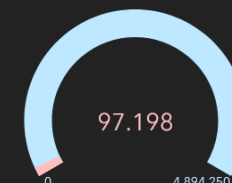
Aktuelles

- Die WHO hat veröffentlicht, dass nur in EUR die Zahl an Neuinfektionen zunehmen um 7% in der letzten Woche. DEU gehört zu den 5 Ländern mit den meisten Neuinfektionen.
- DEU: Der Deutsche Ethikrat hat eine zügige Prüfung einer berufsbezogenen Impfpflicht für Beschäftigte im Gesundheits- und Pflegebereich empfohlen.
- AUT: Österreichs Gesundheitsminister Wolfgang Mückstein hat einen Lockdown für Ungeimpfte für die am stärksten vom Coronavirus betroffenen Regionen vorgeschlagen.
- ISR: Israels Pandemie-Beratungsgremium hat sich für eine Verabreichung des Covid-19-Vakzins von Pfizer und BioNTech an Kinder zwischen fünf und elf Jahren ausgesprochen.
- ITA: Italien will ab 1. Dezember Menschen zwischen 40 und 60 Jahren die Auffrischungsimpfung gegen Covid-19 anbieten.
- BGR: Angesichts der Corona-Notlage in Bulgarien hat die Regierung in Sofia andere EU-Staaten um Hilfe gebeten. Bulgarien habe den EU-Katastrophenschutz aktiviert, sagte ein Sprecher der EU-Kommission. Es würde medizinische Ausrüstung wie Sauerstoffmasken oder Intensivbetten gebraucht.
- FRA: Das Land macht Druck beim Impfen. Für Menschen ab 65 soll eine Boosterimpfung Mitte Dezember verpflichtend für einen Corona-Pass werden. Aus diesem Grund gab es einen Ansturm auf die Termine zur Impfauffrischung.

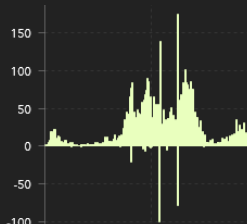
Verstorbene/ best. Fälle weltweit



Verstorbene/ best. Fälle in DEU & CFR



Neue Fälle pro Tag Bw



COVID-19-IMPFUNGEN
Stand 10.11.21

ERSTIMPFUNG (DEU)

58,0 Millionen

Impfquote 69,8 %

ZWEITIMPFUNG (DEU)

55,9 Millionen

Impfquote 67,3 %

COVRIIN—Neue Therapiealgorithmen I

COVID-19 von leicht bis schwer richtig behandeln

Die Fachgruppe COVRIIN (Infektiologie, Intensivmedizin und Notfallmedizin) am Robert Koch-Institut (RKI) gibt aufgrund von aktueller Evidenz und klinischer Erfahrung der Fachgruppenmitglieder Handlungsempfehlungen zu medikamentöser und nichtmedikamentöser Therapie von COVID-19. Die Empfehlungen sind als lebendes Dokument zu verstehen und unter www.rki.de/covid-19-covriin detailliert beschrieben.

Frühe Erkrankungsphase

Für nicht oder nur unvollständig immunisierte Personen, die nach der aktuellen RKI-Definition engen Kontakt mit einem infektiösen Indexfall haben oder hatten, reduziert eine frühzeitige SARS-CoV-2-Postexpositionsprophylaxe (PEP) mit neutralisierenden monoklonalen Antikörpern (mAb) die Wahrscheinlichkeit einer symptomatischen Erkrankung. Schwer immunsupprimierten Patienten mit absehbar unzureichender Impfantwort kann nach Auffassung der Fachgruppe auch nach abgeschlossener Immunisierung eine SARS-CoV-2-PEP im Rahmen eines individuellen Heilversuches angeboten werden. Diese haben neben einer erhöhten Wahrscheinlichkeit einer verminderten Impfeffektivität ein erhöhtes Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf.

Grundsätzlich kommen mAb zur passiven Immunisierung in der Frühphase der Erkrankung für

seronegative Patienten mit laborbestätigter SARS-CoV-2-Infektion und Risikofaktoren für einen schweren COVID-19-Verlauf ebenfalls infrage. Da sich mAb in Deutschland aktuell im Zulassungsverfahren befinden, werden sie noch als individueller Heilversuch angewendet, für den eine Aufklärung erfolgen muss. Die Verträglichkeit der Präparate ist sehr gut. Eine Liste der Apotheken, die mAb vorhalten, ist auf www.rki.de/covid-19-arzneimittelbevorratung aufgeführt.

Bei asymptomatischen Patienten oder jenen mit milden bis moderaten Symptomen und nennenswerten Risikofaktoren, die nichtimmunisiert oder unvollständig immunisiert sind, können mAb ohne Abwarten des Serologiebefundes verabreicht werden. Der Einsatz von mAb sollte jedoch unbedingt frühzeitig innerhalb der ersten 3 bis maximal 7 Tage nach Symptombeginn oder innerhalb der ersten 3 Tage nach PCR-Nachweis bei asymptomatischen Patienten erfolgen. Auch für vollständig Geimpfte, die schwer immunsupprimiert sind oder bei denen begründeter Verdacht für einen unzureichenden Impfschutz besteht, ist ebenfalls der Einsatz von mAb in der frühen Krankheitsphase gerechtfertigt.

Für die Wirksamkeit anderer Substanzen wie inhalative Kortikosteroide oder Fluvoxamin gibt es in dieser frühen Infektions- oder Erkrankungsphase bisher keine ausreichende Evidenz. Andere – zum Beispiel Azithromycin, Ivermectin oder Vitamin D3 – haben eine evidenzbasierte Nega-

tivempfehlung erhalten. Zeitnah werden Daten einer Phase-3-Studie zu dem oral verabreichten Ribonukleosid-Analogen Molnupiravir bei ambulanten COVID-19-Patienten erwartet. Laut den Zwischenauswertungen und einer Pressemeldung versprechen die Ergebnisse eine sehr gute Wirksamkeit, weshalb die Studie vorzeitig beendet wurde.

Optionen für Schwerkranke

Auch bei hospitalisierten COVID-19-Patienten, die maximal eine Low-Flow-O₂-Supplementation benötigen, können mAb bei Seronegativität (Anti-Spike-IgG) innerhalb der ersten 7 Symptomtage eingesetzt werden. Sind SARS-CoV-2-Anti-Spike-Antikörper nicht tagesaktuell bestimmbar, empfiehlt die Fachgruppe unabhängig vom Impfstatus eine großzügige Indikationsstellung innerhalb dieses Zeitfensters. Nach Ablauf der ersten 7 Tage nach Symptombeginn oder wenn der Symptombeginn unklar ist, sind mAb nur bei nachgewiesener Seronegativität gerechtfertigt.

Werden Patienten bereits intensivmedizinisch versorgt, haben sie keinen Vorteil von einer mAb-Gabe zu erwarten, da im fortgeschrittenen Krankheitsstadium im Allgemeinen die Serokonversion erfolgt ist. Eine Einzelfallentscheidung für den Einsatz von mAb in der späten Erkrankungsphase sollte nur für seronegative Patienten erwogen werden. Hier stehen Zentren mit Expertise etwa über das STAKOB-Beraternetzwerk (www.rki/stakob-ibn) für Fall-

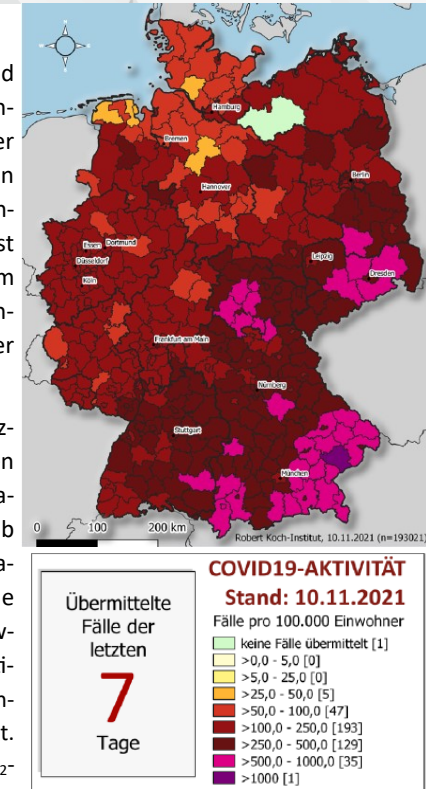
diskussionen zur Verfügung.

Schwere hypoxämische COVID-19-Verläufe sind durch eine komplexe Immunreaktion gekennzeichnet, die noch während oder zum Ende der viralen Phase einsetzt und durch eine Sekretion von Zytokinen aus infizierten Alveolar- und Endothelzellen getriggert wird. Dexamethason ist seit Veröffentlichung der RECOVERY-Studie im Juni 2020 zur Standardtherapie für alle Patienten ab O₂-pflichtiger Hypoxämie aufgrund einer COVID-19-Pneumonie geworden.

Mehrere Studiengruppen untersuchten im letzten Jahr, ob andere Immunmodulatoren einen zusätzlichen Nutzen für schwerer Erkrankte haben könnte. Für die 2 JAK-Inhibitoren Baricitinib und Tofacitinib wurde in 2 randomisierten, placebokontrollierten Studien gezeigt, dass die Gabe die 28- und 60-Tage-Mortalität bei Low-Flow-O₂-Therapie signifikant senkt. Für Baricitinib wurde zudem auch bei Patienten mit High-Flow-O₂-Therapie ein Überlebensvorteil gezeigt. JAK-Inhibitoren wurden in diesen Studien bei O₂-Pflichtigkeit bis zur Beendigung der Sauerstoffinsufflation, jedoch nicht länger als 14 Tage in Kom-



© picture alliance, Die Zeit



COVRIIN—Neue Therapiealgorithmen II

L-6 RA und JAK-Inhibitoren

Als weiterer Immunmodulator kann der Interleukin-6-Rezeptor-Antagonist Tocilizumab bei schwer erkrankten Patienten unter bestimmten Voraussetzungen sinnvoll eingesetzt werden. In den großen prospektiven Open-Label- adaptiven Plattformstudien RECOVERY und REMAP-CAP konnte eine frühere Beendigung der Atemunterstützung und Mortalitätsreduktion vor allem bei Low- und High-Flow-O₂-Therapie gezeigt werden. Tocilizumab wurde hier innerhalb von 1–2 Tagen nach stationärer Aufnahme appliziert.

Die Fachgruppe empfiehlt eine einmalige Infusion innerhalb von 72 Stunden nach Beginn der O₂-Pflichtigkeit für Patienten mit High-Flow-O₂-Bedarf oder rascher Zunahme des Low-Flow-O₂-Bedarfs unter Dexamethasontherapie. Verschlechtern sich Patienten unter Dexamethason und JAK-Inhibitor weiter pulmonal, ist eine Umstellung auf Tocilizumab nach Absetzen des JAK-Inhibitors prinzipiell möglich, bedarf aber einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung. Die Gabe von Tocilizumab setzt einen CRP-Wert ≥ 75 mg/l und SpO₂ < 92 % unter Raumluft sowie einen Nachweis bipulmonaler Milchglasinfiltrate und/oder eines schnellen klinischen Progress voraus.

Alle bisherigen Studien mit JAK-Inhibitoren und Tocilizumab schlossen Patienten mit vorbestehender Immunsuppression oder aktiver Tumorerkrankung aus. Für sie sollte daher die Gabe der Substanzen nur im Rahmen von Einzelfall-

entscheidungen und möglichst nach Beratung durch ein erfahrenes Zentrum erfolgen. Von einer gleichzeitigen Verabreichung von JAK-Inhibitoren und Tocilizumab wird aufgrund fehlender Daten dringend abgeraten. Ebenso wird bei gleichzeitig vorliegender schwerer bakterieller oder fungaler Super-/Koinfektion von einer Eskalation der immunmodulatorischen Therapie über Dexamethason hinaus abgeraten. Sowohl JAK-Inhibitoren als auch Tocilizumab können für COVID-19 nur Off-Label eingesetzt werden.

Seit Kurzem gibt es evidenzbasierte Daten im Hinblick auf eine therapeutische Antikoagulation bei COVID-19. Für hospitalisierte COVID-19-Patienten wird eine prophylaktische Antikoagulation mit Heparinen für den gesamten stationären Aufenthalt empfohlen. Orale Antikoagulanzen (NOAK/DOAK) kommen in diesem Kontext als Alternative explizit nicht in Betracht. Zwei große, aussagekräftige Studien haben die therapeutische Antikoagulation bei COVID-19-Patienten, die normalstationär in der Frühphase oder auf Intensiv behandelt wurden, untersucht. Intensivpflichtige Patienten hatten durch eine therapeutische Antikoagulation keinen Vorteil im klinischen Verlauf, aber vermehrte Blutungskomplikationen. Jene, die in der Frühphase auf der Normalstation therapeutisch antikoaguliert wurden, hatten zwar einen Überlebensvorteil. Allerdings war auch die Blutungsrate leicht erhöht, sodass die Entscheidung zur therapeutischen Antikoagulation bei COVID-19 nach gründlicher Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen sollte D

-Dimere > 2 mg/L können hier eine wichtige Hilfestellung geben.

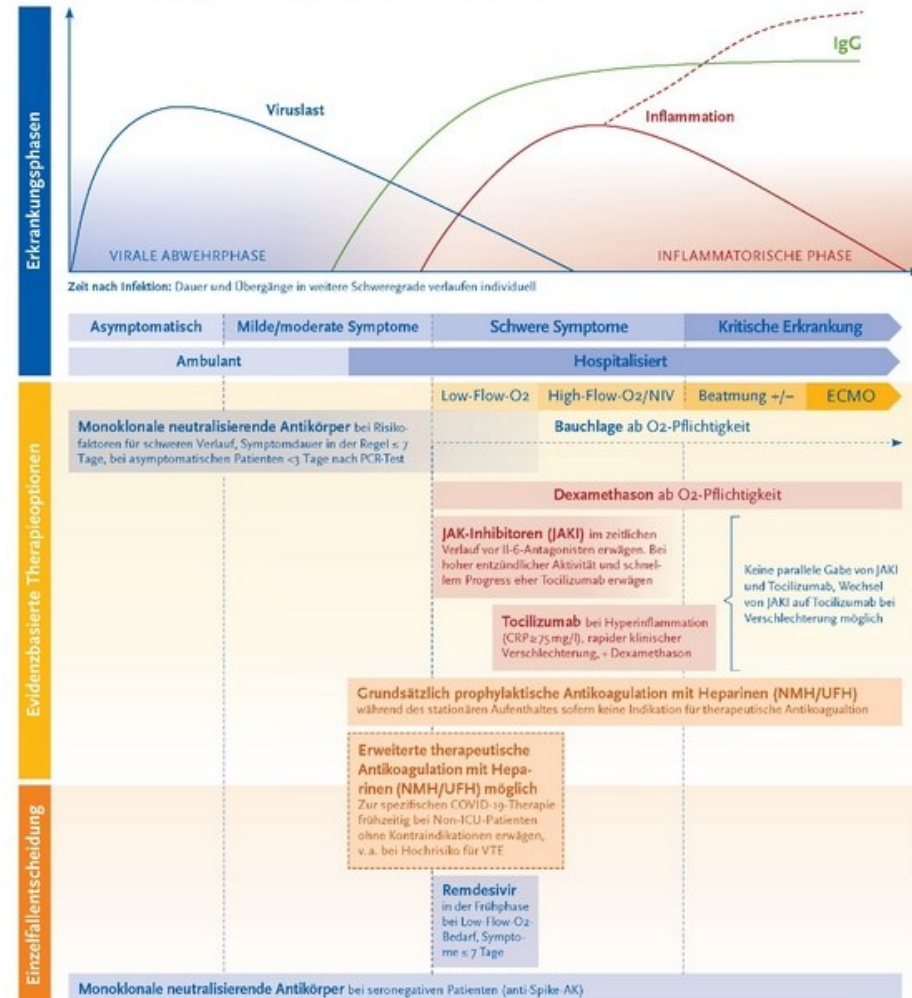
Die Rolle von Remdesivir

Remdesivir ist aktuell das einzige antivirale Medikament, das in der Europäischen Union zur COVID-19-Behandlung bedingt zugelassen ist. Die Anwendungsempfehlung nach Einzelfallentscheidung ist beschränkt auf die Low-Flow-O₂-Pflichtigkeit. Diese Subgruppe profitierte in der ACTT-1 Studie von der frühzeitigen Behandlung mit Remdesivir. Eine Reduktion der Sterblichkeit wurde allerdings in anderen Studien nicht bestätigt. Die Empfehlungen der Fachgruppe für den Einsatz von Dexamethason, mAB und JAK-Inhibitoren gelten unabhängig von einer eventuellen Remdesivir-Therapie. Neben der medikamentösen Therapie empfiehlt die Fachgruppe für alle COVID-19-Patienten eine Bauchlagerung (prone position), sobald diese Zeichen einer respiratorischen Insuffizienz zeigen und mindestens eine Low-Flow-O₂-Supplementation notwendig ist. Bauchlagerung kann evidenzbasiert die Intubationsrate bei pulmonal insuffizienten Patienten mit COVID-19-Pneumonie senken.

www.aerzteblatt.de/lit4421

COVID-19: Medikamentöse und nicht-medikamentöse Therapieempfehlungen nach Erkrankungsphase

Orientierungshilfe für Ärztinnen und Ärzte



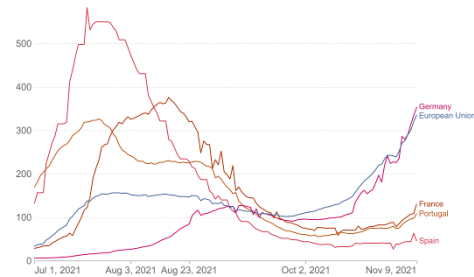
Lage EUROPA

SPANIEN

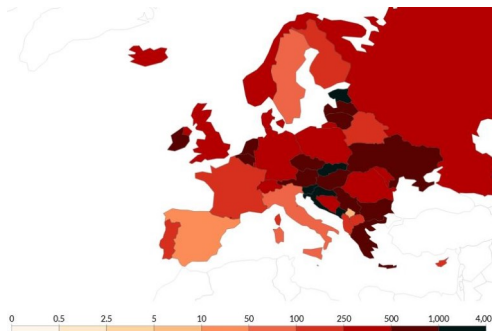
SPANIEN MIT EU-WEIT NIEDRIGSTER INZIDENZ

ESP war in dieser Pandemie eines der am frühesten und auch am härtesten betroffenen Länder. Die ESP Regierung hat auf anrollende Wellen immer mit für DEU Verhältnisse schwer vollstellobarer Härte reagiert, indem sie umfangreiche, harte Lockdowns durchgesetzt hat. Diese Bemühungen waren zwar erfolgreich, konnten aber aus sozialer und wirtschaftlicher Perspektive unmöglich zum Dauerzustand werden. Nach einer weiteren Welle im Sommer diesen Jahres hat sich die Lage in ESP nun signifikant verbessert und das Land weist derzeit die EU-weit niedrigste Inzidenz auf (s. Abbildungen unten). Wie konnte es ESP gelingen, diesen auch für DEU erhofften Zustand zu erreichen?

Daily new confirmed COVID-19 cases per million people
7-day rolling average. Due to limited testing, the number of confirmed cases is lower than the true number of infections.

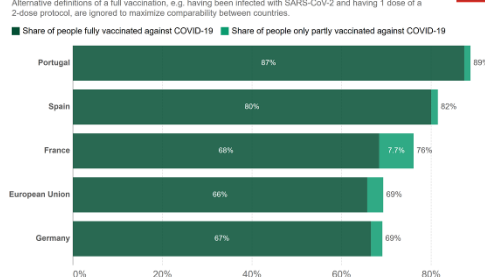


Source: Johns Hopkins University CSSE COVID-19 Data



CC BY

Share of people vaccinated against COVID-19, Nov 9, 2021
Alternative definitions of a full vaccination, e.g. having been infected with SARS-CoV-2 and having 1 dose of a 2-dose protocol, are ignored to maintain comparability between countries.



Source: Official data collected by Our World in Data. This data is only available for countries which report the breakdown of doses administered by first and second doses in absolute numbers.

Wurde mittlerweile Herdenimmunität erreicht?

Lässt sich die EU-weit niedrigste 7-Tage-Inzidenz von 32 (Stand: 10.11.2021, zum Vergleich DEU: 232) nun dadurch erklären, dass mit der für EU-Verhältnisse sehr hohen Impfquote in ESP bereits jetzt Herdenimmunität erreicht werden konnte? Und dies alles bei gleichzeitiger Lockerung der Anti-Corona-Maßnahmen? Wie so oft in dieser Pandemie gibt es darauf keine einfache Antwort und in ESP ist vermutlich nicht allein die Impfquote als Erklärung für die

Überaus erfolgreiche Impfkampagne

Mit bisher etwas über 5 Mio. Infizierten und knapp 88 Tsd. Toten bei knapp 47 Mio. Einwohnern (zum Vergleich DEU: ca. 4,8 Mio. Infizierte, 97 Tsd. Tote, 83 Mio. EW) hat ESP bisher vergleichsweise stark unter der Pandemie gelitten. Bei heute nur etwa 10% Genesenen ist man aber dennoch von einer mittels Durchseuchung erzielten Herdenimmunität weit entfernt. Das Erreichen derselben durch Impfungen erschien daher als einziger gangbarer Weg. Nach einem relativ langsamen Start der Impfkampagne im Frühjahr 2021 hat die ESP Regierung ihre Bemühungen aber verstärkt und seitdem 80% der EW des Landes vollständig geimpft (s. Abbildung unten). Und bei Kindern liegt die Impfquote sogar noch etwas über diesem Wert!

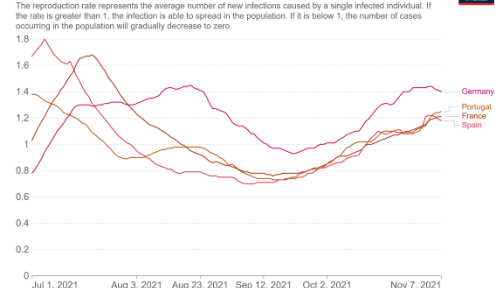
derzeit positive Corona-Lage heranzuziehen. Einige Epidemiologen des Landes gehen aber davon aus, dass die hohe Impfquote der wesentliche (weil derzeit einzig plausible) Faktor ist, insbesondere die hohe Impfquote unter den Kindern. In DEU hingegen liegt die Impfquote bei den Jugendlichen landesweit bei nur etwa 43% und gerade in dieser Bevölkerungsgruppe sind die höchsten Inzidenzen zu verzeichnen (0-4: 115, 5-14: 358, 15-34: 244, 35-59: 214, 60-79: 115, >80: 126). Allerdings zeigt das Beispiel des EU-Impfchampions PRT (87% vollständig Geimpfte), dass die Impfquote allein wohl nicht als Erklärung herangezogen werden kann: PRT hat trotz der höheren Impfquote mit 76 eine mehr als doppelt so hohe 7-Tage-Inzidenz als ESP und die Zahl der Neuinfektionen steigt dort weiterhin an. Experten sind daher der Ansicht, dass weitere Faktoren eine Rolle bei der niedrigen Inzidenz in ESP spielen müssen, insbesondere das Verhalten der Bevölkerung.

Beginnende Zunahme der Neuinfektionen

So sparen denn auch dieselben ESP Experten, die den Erfolg ihres Landes benennen, nicht mit mahnenden Worten, insbesondere angesichts der Kaltwetter-Phase und einem R-Wert über 1 (s. Abbildung unten).

Die Zeichen könnten also auch in ESP kurz- und mittel-

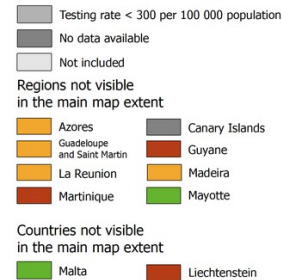
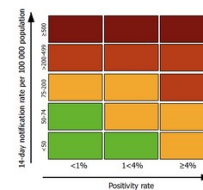
Estimate of the effective reproduction rate (R) of COVID-19
The reproduction rate represents the average number of new infections caused by a single infected individual. If the rate is greater than 1, the infection is able to spread in the population. If it is below 1, the number of cases occurring in the population will gradually decrease to zero.



Source: Amorys Mariot F, Bullano F, Kucenasas S, Rondin-Moreno C (2021) Tracking R of COVID-19: A new real-time estimation using the Kalman filter.



14-day COVID-19 case notification rate per 100 000 population and test positivity, EU/EEA weeks 42 - 43



Administrative boundaries: © EuroGeographics © UN-FAO © Turkstat © Kartverket © Instituto Nacional de Estatística - Statistics Portugal. The boundaries and names shown on this map do not imply official endorsement or acceptance by the European Union. ECDC. Map produced on: 4 Nov 2021

fristig wieder auf eine Zunahme der täglichen Neuinfektionen hindeuten. Die ESP Regierung macht daher auch bei der Verabreichung der Auffrischungsimpfungen (sog. Booster) entsprechend großen Druck. So werden durch die Gesundheitsbehörden beispielsweise Menschen direkt zu Hause angerufen, um dann auch sofort einen Termin für die Auffrischungsimpfung zu vereinbaren. Die dritte Dosis wird allerdings bislang nur bei Hochrisikogruppen verabreicht.

Fazit

Es stellt sich nach wie vor die Frage, ab welchem Punkt einer Immunisierung der Bevölkerung wirklich von einer Herdenimmunität gegen SARS-CoV-2 gesprochen werden kann. Neben PRT ist sicherlich ESP

eines der Länder der EU, wo sich die Erreichung dieses Zieles quasi wie in einem Reagenzglas beobachten lassen wird.

<https://www.corona-in-zahlen.de/weltweit/>
https://ourworldindata.org/explorers/coronavirus-data-explorer?erzählt-einzig-plausible-theorie_id=24402515.html
<https://www.focus.de/gesundheit/coronavirus/einst-sorgenkind-heute-vorzeigeland-spanien-hat-nur-noch-inzidenz-von-26-infektiologie-impfquote-noch-keine-herdenimmunitaet-bringt-5WOY7YSJNH7DHAQNAMEWBA3WE.html>
<https://www.rnd.de/gesundheit/spanien-warum-eine-hohe-corona-impfquote-noch-keine-herdenimmunitaet-bringt-5WOY7YSJNH7DHAQNAMEWBA3WE.html>
<https://www.stern.de/gesundheit/warum-spanien-im-kampf-gegen-corona-aktuell-so-gut-dasteht-30894318.html>
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S22132600210049512via%3Dihub>
https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Situationsberichte/



Einreisesperre der USA für Europäer aufgehoben

Nach 515 Tagen wurde am Montag, den 08.11.2021, die Einreisesperre für Geimpfte aufgehoben.

Zu Beginn der Pandemie verhängte der damalige US-Präsident Donald Trump am 11.März 2020 ein Einreisverbot. Ohne eine der wenigen Ausnahmegewilligungen oder über längere Umwege durch Drittstaaten, durften Reisende aus Europa nicht in die USA einreisen. Trotz der wieder steigenden Corona Fälle in Europa wird diese Beschränkung gelockert: Vollständig Geimpfte dürfen seit Montag wieder einreisen. Ausnahmen stellen Reisende unter 18 Jahren und Genese, deren Erkrankung nicht mehr als 90 Tage zurückliegt, dar. Zudem können Reisende aus Ländern, in denen keine Impfstoffe zur Verfügung stehen, ebenfalls eine Ausnahmegewilligung beantragen, müssen sich jedoch nach Ankunft immunisieren lassen. Dies gilt auch für Transitpassagiere an Flughäfen, sowie Landesgrenzen. Nach Ankunft wird zusätzlich ein eigenverantwortlich durchgezogener Covid-Test zwischen dem dritten und fünften Tag nach Ankunft verlangt.



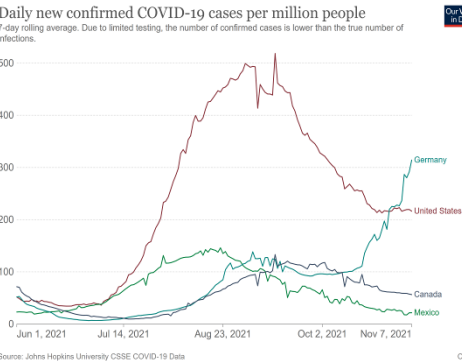
Resultat dieser Bestimmung sind zahlreiche Buchungen, Airlines und Hotels freuen sich über den ersehnten Nachfrageschub. Mit Hinblick auf die steigenden Corona Zahlen ist es jedoch fraglich, wie lange dieser

Jubel anhält. Die Öffnung der Landesgrenzen für Europäer stellt jedoch zumindest für den Tourismus eine neue Perspektive dar.

Verlauf der Fallzahlen seit Juni: 91% der Toten ungeimpft

Im Sommer wurde das Land stark von der Delta-Welle getroffen. Inzwischen sind die Infektionszahlen jedoch wieder rückläufig. Laut einer Kaiser Family Foundation (KFF) Studie waren 91% der Todesopfer seit Juni ungeimpft. Dies entspricht 90.000 Todesfälle von Juni bis September 2021 durch Covid-19, die eventuell verhindert hätten werden können. Die meisten Tode geschahen, nachdem der Impfstoff schon lange für alle zugänglich war. Insgesamt erwies sich die Delta-Welle des Virus als besonders tödlich für jüngere Erwachsene (zwischen 25 und 54 Jahren), die im August und September nach KFF-Analyse, mehr Menschen in dieser Altersgruppe töteten als in jedem Monat zuvor. In den USA ist die die Ausbreitung des Virus längst zu einer Pandemie der Ungeimpften geworden.

Die gesamte Infektionsrate beträgt in den USA fast 14%, mit einer Letalitätatsrate von 1,6%. Die derzeitige 7-Tage-Inzidenz liegt bei 151 Neuinfektionen, weswegen die Vereinigten Staaten als Hochrisikogebiet, verbunden mit einer Reisewarnung durch die deutschen Behörden deklariert wurden. Die Anzahl an belegten Intensivbetten ist jedoch rückläufig.



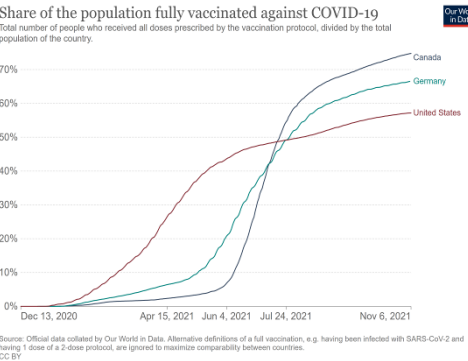
Lage WELTWEIT
USA



Stockende Impfkampagne aufgrund politischer Propaganda

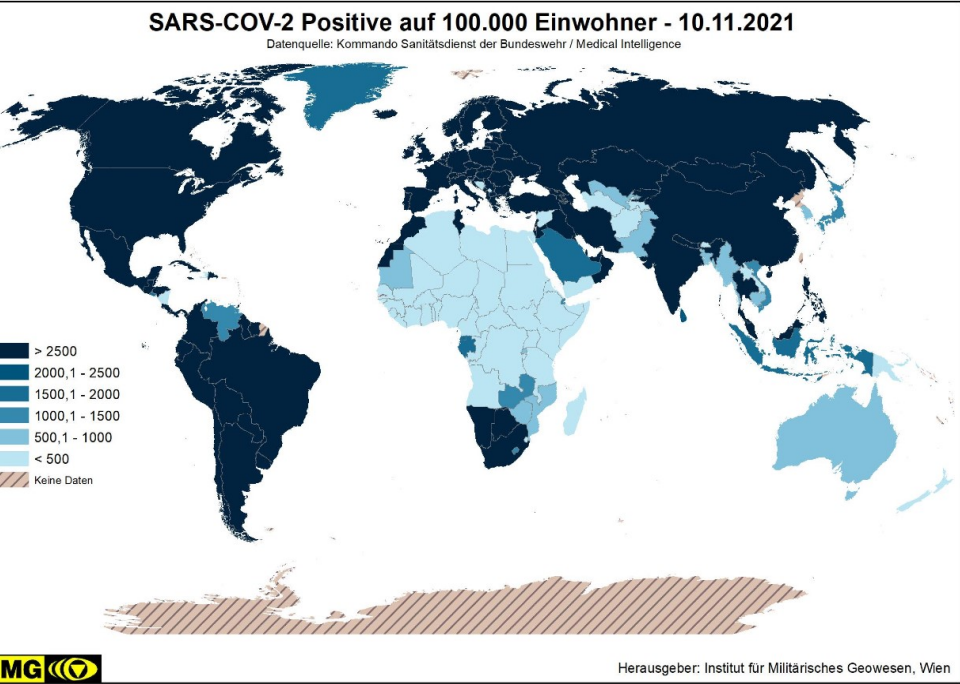
Impfstoff besitzt die USA im Überfluss. Impfmöglichkeiten bestehen in Museen, Friseuren und im Drogeriemarkt. Dennoch stockt die Impfkampagne in den USA gefährlich. Trotz des frühen und erfolgreichen Impfstarts zu Beginn des Jahres, wurde das Land nun von seinen Nachbarländern und Deutschland deutlich überholt (Abbildung unten). Die derzeitige Impfquote beträgt gerade mal 57% (DEU: 67%) von vollständig Geimpften. Grund hierfür sind politische Verschwörungstheorien, die der Regierung Bidens und dem Impfstoff nicht vertrauen. Die Impfung ist längst zu einem parteipolitischen Propagandainstrument geworden. Die angebotenen Geschenke, wie Joints, Donuts, ein College-Stipendium oder ein Glückslos, im Austausch gegen eine Impfung, verfehlen ihre Wirkung. Gerade in republikanisch regierten Staaten bleibt die Impfquote unter 50% stehen (Tennessee: 48%, Georgia: 48,6%).

Aufgrund dieser Problematik wurde die Strategie des Weißen Haus geändert. Nach Kontaktaufnahme mit Fox News, berichtete der Sender über namhafte Republikaner, die sich positiv über das Impfen äußerten. Diese Kehrtwende brachte den erwünschten Erfolg: Die Impfquote verzeichnet wieder einen leichten Anstieg.



Juristischer Rückschlag bei Bemühungen um weitgehende Impfpflicht

Die Regierung von Joe Biden möchte bei Unternehmen mit mehr als 100 Beschäftigten und bestimmte Arbeitnehmern im Gesundheitswesen eine weitgehende Impfpflicht einführen. Ab dem 4. Januar sollen die 100 Millionen Betroffenen entweder eine vollständige Immunisierung oder wöchentlich negative Corona-Tests nachweisen. Einige Unternehmen und republikanisch regierte Bundesstaaten hatten dagegen geklagt. Das Bundes-Berufungsgericht in New Orleans setzte am 06.11.2021 die Umsetzung einer entsprechenden Verfügung aus. Das Gericht argumentierte, dass die Maßnahmen „schwerwiegende gesetzliche und verfassungsrechtliche Probleme“ aufwiesen. Bis zu einer endgültigen Entscheidung wird eine beschleunigte Überprüfung der Verfügung durchgeführt.



Health in Conflict & Crises

Rohingya in Bangladesch I

Neuerungen:

in rot

Bangladesch: Rohingya im größten Flüchtlingslager der Welt

Im Distrikt Cox's Bazar in Bangladesch befindet sich das größte Flüchtlingslager der Welt: Kutupalong. Es besteht aus 23 einzelnen Camps und beherbergt laut UN eine der am meisten verfolgten Minderheiten der Welt: die Rohingya. Hunderttausende muslimische Rohingya waren 2017 aus dem buddhistischen Myanmar geflohen

Info-Box

Gruppe der Rohingya: geschätzt mehr als 2,1 Mio. Angehörige.

Status: ca. 600.000 staatenlos in Myanmar, 1,5 Millionen staatenlos im Ausland.

Religion: mehrheitlich sunnitisch-muslimisch.

Große Flüchtlingsbewegungen aus Myanmar: 1942, 1962, 1978, 1991 und 2017.

Rohingya-Flüchtlinge in Cox's Bazar: aktuell ca. 885.000; davon rund 733.000 angekommen seit 08/2017.

Bevölkerungsdichte: z.B. 17.196 Personen/qkm in Camp 17 und 65.787 Personen/qkm in Camp 2E, d.h. 3x bzw. 11x so hoch wie in London.

Ausbrüche im Distrikt Cox's Bazar seit

Konflikthintergrund: Die Rohingya sind eine sunnitisch-muslimische Ethnie und haben eine eigene Sprache und Kultur. Der größte Teil lebte in Myanmar (bis 1989 Birma), v.a. im Bundesstaat Rakhine an der Westküste mit Grenze zu Bangladesch. Die Geschichte der Rohingya und ihre Bezeichnung ist nicht zur Gänze erforscht. Viele Wissenschaftler gehen davon aus, dass die Rohingya schon immer in der Gegend des heutigen Rakhine-Bundesstaats ansässig waren und vor rund 1.000 Jahren zum Islam konvertiert sind; andere behaupten, dass die Volksgruppe der Rohingya auf geflohene Bengalen zurückgeht.

Die ungeklärte Herkunft der Rohingya ist eines der Argumente, die die Regierung von Myanmar anbringt, um die Diskriminierung der Rohingya zu rechtfertigen: Ein Gesetz von 1982 verweigert den Rohingya die Staatsbürgerschaft und entsprechende Dokumente. Als Staatenlose verfügen sie über keinerlei Rechte: Sie dürfen nicht wählen und haben keinen Zugang zu höherer Bildung; eine offizielle Ausreise aus Myanmar wird ihnen nicht gestattet, und innerhalb des Landes sind sie Reisebeschränkungen unterworfen. Zudem wird Grundbesitz der Rohingya beschlagnahmt, und Privatbesitz wird zerstört oder gestohlen.

Da die Regierung in Myanmar die Rohingya nicht als Staatsbürger anerkennt und sie zugleich unterdrückt, sind viele Rohingya geflohen. Aktuell lebt mehr als die Hälfte von ihnen als Flüchtlinge in Bangladesch und anderen Ländern Asiens. Im Herbst 2017 waren Hunderttausende Menschen in das benachbarte Bangladesch geflohen und kamen im Distrikt Cox's Bazar im Flüchtlingslager Kutupalong unter. Dies war nicht die erste, aber die größte Flüchtlingsbewegung der Rohingya. Vorangegangen war die jüngste Eskalation des Konfliktes.

Im August 2017 hatte eine kleine Gruppe von Rohingya-Rebellen Angriffe auf Polizei- und Militärstützpunkte Myanmars verübt. Die Rebellen gehörten der Arakan Rohingya Salvation Army an. Im Gegenzug startete das Militär von Myanmar eine Offensive gegen die gesamte Rohingya-Bevölkerung: Dörfer wurden systematisch geplündert und abgebrannt, Frauen

vergewaltigt, Menschen vertrieben oder hingerichtet. Die Vereinten Nationen verurteilten diese Offensive gegen die Rohingya als „ethnische Säuberungen“ und sehen die bis heute in Myanmar verbliebenen ca. 600.000 Rohingya als vom „Völkermord“ bedroht. Dies gilt insbesondere, seit sich das Militär in Myanmar im Februar 2021 an die Macht geputscht hat.

Zugleich sind jene Rohingya, die in den Flüchtlingscamps in Bangladesch leben, Armut und Elend ausgesetzt, zunehmend auch Abneigung und schwindender Toleranz der anfangs hilfsbereiten Bevölkerung und Regierung des Gastlandes Bangladesch. Die Regierung begann 2019 – unter internationaler Kritik –, die ersten Rohingya auf eine Insel im Golf von Bengalen umzusiedeln, die zuvor unbewohnt war, durch Hochwasser gefährdet ist und von der Außenwelt isoliert ist.

Gesundheitssystem im Flüchtlingslager Kutupalong in Cox's Bazar: Das Gesundheitssystem Bangladeschs, als Gastland der Flüchtlinge, ist im weltweiten Vergleich durchschnittlich zu bewerten. Im Global Health Security Index befindet es sich auf Platz 113 von 195. Anders sieht es im Flüchtlingslager Kutupalong mit seinen 23 Camps aus: Es gibt eine hohe Bevölkerungsdichte, katastrophale Hygienebedingungen und eine prekäre Trinkwasserversorgung fördern die Verbreitung von Krankheiten. Allerdings bekommen die Flüchtlingscamps wesentlich mehr Aufmerksamkeit durch ihre humanitäre Notlage. In der Folge ist unter den Einheimischen im Distrikt Cox's Bazar eine gewisse Missgunst aufgekommen.

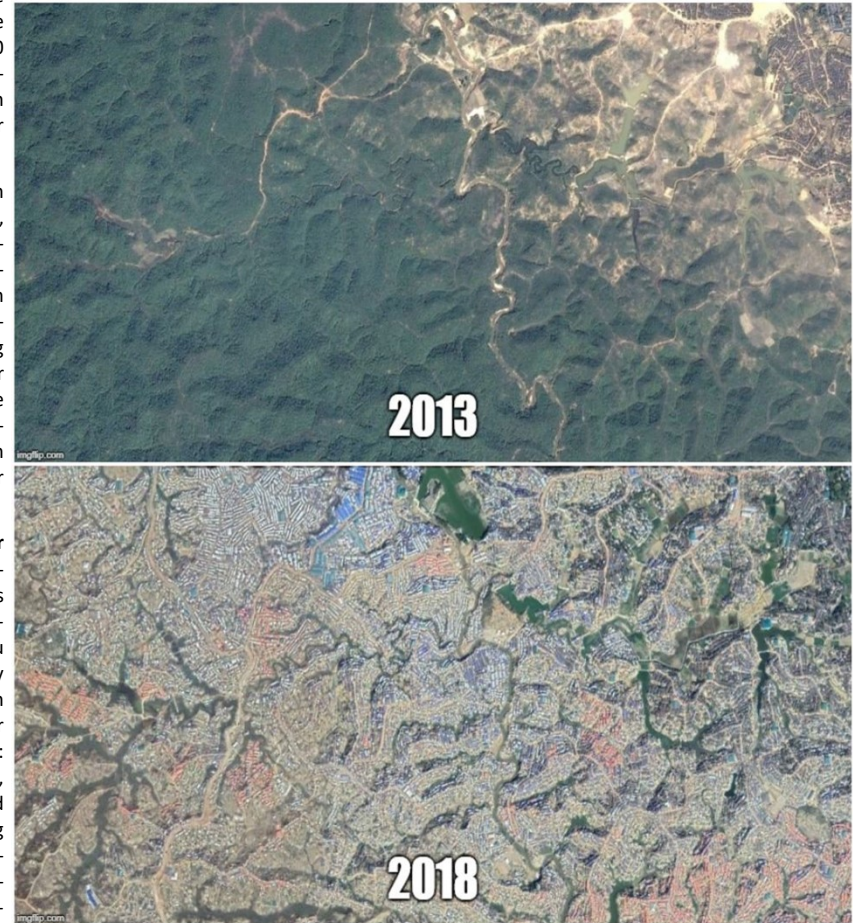
2017 kam es bei den Rohingya in Cox's Bazar zum Ausbruch von Masern und Cholera – und von Diphterie.

Der Diphterie-Ausbruch wurde zunächst nicht erkannt. Innerhalb weniger Wochen gab es mehr als

gen. Bis hinein in dieses Jahr werden noch vereinzelt Fälle von Masern und Diphterie gemeldet. Im Distrikt Cox's Bazar leben rund 2,3 Millionen Bengalen, wovon ca. 472.000 in direkter Nachbarschaft der Flüchtlingslager leben, in denen wiederum 884.000 Rohingya leben. Im größten der Lager – Kutupalong – leben 613.272. Diese komplexe Situation benötigt einen inklusiven humanitären Ansatz. Die WHO sowie andere internationale und nationale Organisationen versuchen mit diesem Ansatz, allen Parteien und deren Belangen gerecht zu werden und die Rohingya nicht getrennt von der örtlichen Bevölkerung zu bevorzugen oder zu benachteiligen. Es werden 38 Einrichtungen für Basisgesundheitsversorgung, 97 Gesundheitsstationen, 23 Spezialkliniken und 3 Feldkrankenhäuser betrieben.

Nachdem 3 Jahre lang verschiedene Ausbrüche von Masern, Diphterie und Cholera in Cox's Bazar eingedämmt wurden, besteht in den Flüchtlingslagern eine gute Basis, um Ausbrüche zu erkennen und zu untersuchen. Als Schlüsselstrategie wird in den Lagern die Kontaktnachverfolgung gesehen. Gleichzeitig wird auf Risikokommunikation

gesetzt und auf die inklusive Kooperation mit der Regierung, den örtlichen Behörden sowie anderen Akteuren bei der Planung, dem Monitoring und bei der Bewertung der Maßnahmen.



Health in Conflict & Crises

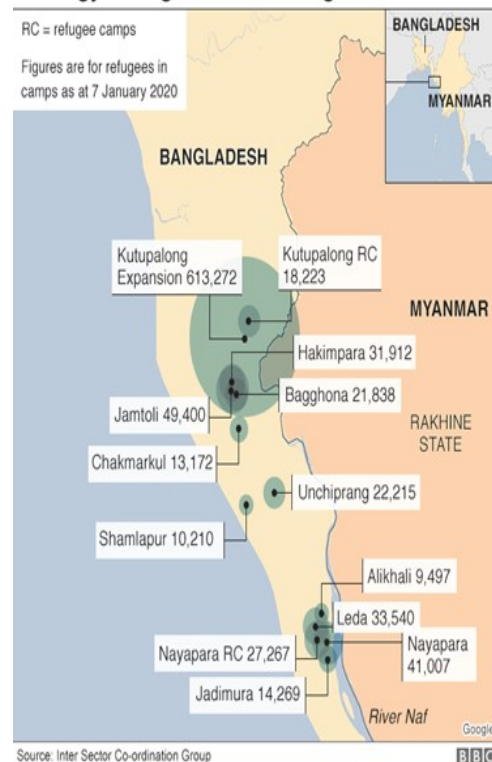
Rohingya in Bangladesch II

Neuerungen:

in rot

Im März 2021 brach in den Flüchtlingslagern ein Großfeuer aus. Mehr als 45.000 Rohingya verloren erneut ihr Hab und Gut sowie ihre Unterkunft. Zudem ist jedes Jahr von März bis Juni Monsun-Saison.

Rohingya refugee sites in Bangladesh



Die vergangene Zyklon- und Monsunsaison hat die epidemiologische Situation verschlechtert und 20 Menschen (10 Campbewohner) das Leben gekostet, nachdem innerhalb einer Woche 700 mm Niederschlag erging. Es waren 400 Dörfer in der Region betroffen und ca. 24.000 Rohingyas waren gezwungen

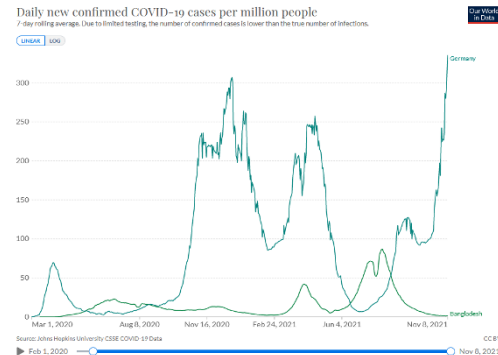
ihre Unterkünfte und ihr Hab und Gut hinter sich zu lassen.

Insofern sind aktuell die Präventionsmöglichkeiten in den Camps zusätzlich eingeschränkt und verschlechtern die epidemiologische Situation. Die UN hat große Sorge, dass sich das SARS-CoV-2-Virus in Kutupalong schnell ausbreiten kann und eine ausreichende medizinische Versorgung der Flüchtlinge bei einer schnellen Ausbreitung der Krankheit kaum möglich sein wird.

COVID-19 im Flüchtlingslager Kutupalong in Cox's Bazar

Die ersten bestätigten Infektionen mit dem neuartigen Coronavirus SARS-CoV-2 wurden im März 2020 gemeldet. Wegen der COVID-19-Pandemie gerät das seit Jahrzehnten unterfinanzierte staatliche Gesundheitswesen in Bangladesch enorm unter Druck. Für fast 170 Millionen Einheimische gibt es gerade einmal knapp 1.000 Krankenhaus-Betten. Davon sind 400 für die

Behandlung von Patientinnen und Patienten mit schweren Atemwegserkrankungen ausgerüstet. Während es in der Hauptstadt Dhaka 400 Intensivbetten



gibt, stehen in 47 der insgesamt 64 Verwaltungsbezirke überhaupt keine zur Verfügung.



Die heutigen Zahlen sprechen von mehr als **1,57 Millionen** (756,955, 04/21) Infektionen im gesamten Land Bangladesch. Die Zahlen haben sich in 6 Monaten um ca. 100 Prozent erhöht. Dagegen werden für die Flüchtlingslager im Distrikt Cox's Bazar nur **3084** (09/21) Fälle gemeldet. Allerdings muss beachtet werden, dass die durchgeführten Tests in den Flüchtlingslagern sehr gering sind.

Die gemeldeten Fälle sind deutlich unter dem Niveau, das Expertinnen und Experten erwartet haben. Ein Grund ist vermutlich, dass nur sehr wenige Tests durchgeführt werden. Dabei wurden unter den Einheimischen verhältnismäßig weniger Tests durchgeführt als bei den Rohingyas in den Flüchtlingslagern

Seit Ende Januar 2021 wird in Bangladesch die einheimische Bevölkerung gegen COVID-19 geimpft. Bisher sind ca. 18,8 Prozent Einheimische voll geimpft und 8,6 Prozent haben eine erste Dosis erhalten. Auch gefährdete Gruppen wie die Rohingyas sind in den nationalen Impfplan integriert.

Für die Rohingya-Flüchtlinge über 55 Jahren wurde in den Lagern von Cox's Bazar Lager am 23. September a die Impfkampagne abgeschlossen. Von dem geplanten Ziel der Regierung 43.093 Flüchtlingen zu impfen wurden insgesamt 36.943 Flüchtlinge geimpft. Damit sind 86% der Altersgruppe geimpft und erhielten die zweite Dosis des Impfstoffs.

Fazit:

Bislang breitet sich SARS-CoV-2 nicht so stark aus wie befürchtet. Die bisher durchgeführten und empfohlenen Präventionsmaßnahmen von Hilfsorganisationen sind bisher wohl erfolgreich. Gründe hierfür sind die gut ausgebaute Surveillance und die Nachverfolgung der Kontaktpersonen sowie der inklusive Ansatz der Ausbruchsbekämpfung, der die die einheimische Bevölkerung und die Behörden im Umfeld der Flüchtlingscamps mit einbezieht.

Doch sobald eine Nachverfolgung aufgrund der Viel-

zahl der COVID-19-Fälle nicht mehr möglich ist, werden die Lebensumstände in den Flüchtlingscamps der Rohingya dazu beitragen, dass sich das Virus stark verbreitet. Dann dürften auch die Ressourcen, die normalerweise für die Gesundheitsversorgung und Infrastruktur bereitgestellt werden, nicht mehr ausreichen. Die Rohingya, die ohnehin bereits physisch und psychisch stark geschwächt sind, dürften dann erneut die Leidtragenden sein. Dann gelte es zu verhindern, dass das größte Flüchtlingslager der Welt nicht zu einem der größten COVID-19-Hotspots der Welt wird.

<https://www.bbc.com/news/world-asia-41566561>
<https://news.un.org/en/story/2020/01/1055841>
<https://www.aljazeera.com/news/2020/10/22/uk-gives-63m-for-rohingya-refugees-ahead-of-un-donor-meeting>
https://www.who.int/docs/default-source/searo/bangladesh/covid-19-who-bangladesh-situation-reports/who-covid-19-update-22-20200727.pdf?sfvrsn=d69469dc_2
<https://www.theguardian.com/world/ng-interactive/2020/jun/29/not-fit-for-a-human-coronavirus-in-coxs-bazar-refugee-camps>
https://www.humanitarianresponse.info/sites/www.humanitarianresponse.info/files/documents/files/final_covid-19_and_monsoon_weekly_update_19_10-16_july_2020.pdf
<https://www.devex.com/news/as-covid-19-deaths-rise-in-coxs-bazar-is-increased-testing-enough-97412>
<https://www.presseportal.de/pm/29402/4657667>
<https://www.who.int/bangladesh/emergencies/Rohingyacrisis/situation-report-rohingya-crisis>
<https://www.uno-fluechtlingshilfe.de/hilfe-weltweit/bangladesh>
<https://www.ghsindex.org/country/bangladesh/>
<https://covid19.who.int/region/searo/country/bd>
<https://www.malteser-international.org/de/hilfe-weltweit/asien/bangladesh/wer-sind-die-rohingya.html>
<https://www.cfr.org/backgrounder/rohingya-crisis>
<https://www.theguardian.com/world/ng-interactive/2020/jun/29/not-fit-for-a-human-coronavirus-in-coxs-bazar-refugee-camps>
DASHBOARD COVID-19:
<https://data.humdata.org/visualization/covid19-humanitarian-operations/?c=BFA>
<https://cxb-epi.netlify.app/post/covid-19-dashboard/>

Journal-Club COVID-19

[gr-solutions.de]

MEMBRANE FUSION AND IMMUNE EVASION BY THE SPIKE PROTEIN OF SARS-CoV-2 DELTA VARIANT - JC-COVID-1212

Was macht die Deltavariante so erfolgreich? - neue Erklärungen aus dem COVID-19-Forschungslabor

Vor etwa einem Jahr trat die sog. Delta-Variante von SARS-CoV-2 (B.1.617.2) ihren Siegeszug um die Welt an und wird bald alle anderen Genotypen wohl verdrängt haben. Aus bisherigen Forschungsansätzen und epidemiologischen Studien ist bereits bekannt, dass Delta schneller und effizienter Zielzellen infizieren kann und damit höhere Virusmengen in den oberen Atemwegen nachweisbar sind. So gilt er als etwa doppelt ansteckender als der ursprüngliche Stamm aus Wuhan, zeigt eine kürzere Inkubationszeit und höhere Viruslast zu Beginn der Infektion. Eine höhere Pathogenität wurde bisher jedoch nicht sicher nachgewiesen. Allerdings scheint die Wirksamkeit von einigen Impfstoffen gegenüber der Delta-Form verringert zu sein.

Verschiedene Interaktionsmöglichkeiten mit den entsprechenden Rezeptorstrukturen (ACE2) auf der Zelloberfläche spielen dabei eine wichtige Rolle. Nun hat eine Arbeitsgruppe aus Harvard (USA) eine vertiefende und vergleichende Analyse der Bindungs- und Infektionseigenschaften von den bisher epidemiologisch wichtigsten SARS-CoV-2-Varianten im Laborversuchsmodell durchgeführt. Die Aufmerksamkeit richtete sich speziell auf das sog. S (spike)-Protein-Trimer von Delta, Gamma, Kappa, Alpha, Beta und der

G614D-Variante.

Dieses Trimer ermöglicht nach Bindung an den Angiotensin Converting Enzyme (ACE)-Rezeptor 2 die Membranfusion von Virus und Zielzelle und damit die Aufnahme des Erregers ins Zellinnere. Dabei bedient sich SARS-CoV-2 eines weiteren Enzyms der Zielzelle, einer sog. Furin-ähnlichen Protease. Erst durch diese Enzymreaktion wird das S-Trimer in seine beiden aktiven Untereinheiten S1 (Rezeptor-Binde-Fragment) und S2 (Fusions-Fragment) umgewandelt. Die S1-Untereinheit besteht nunmehr aus vier sog. Domänen (N-terminal/NTD, Rezeptor-binding/RBD und zwei C-terminalen Einheiten/CTDs). Erst diese Domänen ermöglichen und stabilisieren die eigentliche Membranfusionsreaktion von S2. Und genau an dieser Stelle zeigen die Versuche aus der hier vorgestellten Publikation die besonderen Eigenschaften der Deltavariante von SARS-CoV-2.

Ergebnisse:

Im ersten Versuchsansatz wurde die allgemeine Membranfusionsfähigkeit verschiedener Virusvarianten untersucht. Diese war in etwa gleich stark. Wenn jedoch der zeitliche Verlauf der Fusionsaktivität betrachtet wurde kam es zu eindeutigen Unterschieden:

Nicht nur war die Delta-Pseudovirusvariante Zellen auch bei einer geringen Anzahl von ACE2-Rezeptoren besser in der Lage Zellen zu infizieren, sondern auch die Geschwindigkeit für ein Zellinvasion war deutlich von den anderen Varianten unterschiedlich.

Die **Delta-Form erreichte bereits nach gut 60 Minuten die maximale Zell-Fusions-Aktivität**. Alle anderen Formen benötigten dafür etwa 8 Stunden.

Bei der Untersuchungen der Rezeptorbindungseigenschaften der verschiedenen Varianten zeigte die Gamma-Variante bessere Werte im Vergleich zu Kappa und Delta. Allerdings scheint die S1-Untereinheit-Aktivierung durch den ACE2-Rezeptor etwas stärker bei Deltavirus-Varianten zu sein. Mittels Cryo-Elektronenmikroskopie wurden weitere Strukturaufklärungen durchgeführt. Hier zeigte sich, dass die neueren Varianten, besonders Gamma, Kappa und Delta eine dichtere Struktur zur Stabilisierungs der Binde-Domäne (RBD) im Vergleich zu z.B. G614 schaffen.

Diskussion:

In dieser methodisch umfangreichen Vergleichsstudie aller bisherigen dominanten SARS-CoV-2-Varianten konnten einige Unterschiede innerhalb der neueren Varianten aber auch zum Ausgangsstamm aus Wuhan bzw. der D614G-Varianten gefunden werden. Während für den schnelleren Infektionsverlauf der Deltavariante Erklärungsansätze bzw. Ursachen gefunden werden konnten

(bessere Infektion auch bei geringer ACE2-Rezeptordichte und insgesamt in deutlich kürzerer Zeit), ist eine Erklärung für die fast 1000-fach höhere primäre Viruslast nicht eindeutig gefunden worden. Hier sind ggf. noch weitere Untersuchungen auch auf der Wirtseite notwendig.

Take Home Messages:

- Delta-, Kappa- und Gamma-SARS-CoV-2-Varianten besitzen aktuell die effizientesten und epidemiologisch erfolgreichsten Eigenschaften und sind damit bereits für eine deutlich erfolgreichere Weiterverbreitung im Vergleich zum Ursprungstamm in der Lage.

- der Erfolg der Delta-Variante beruht zusätzlich auf einer besseren und effizienteren Zellaffektion auch bei geringer Zielrezeptordichte und einer deutlich schnelleren Invasion der Zellen (1 Stun-

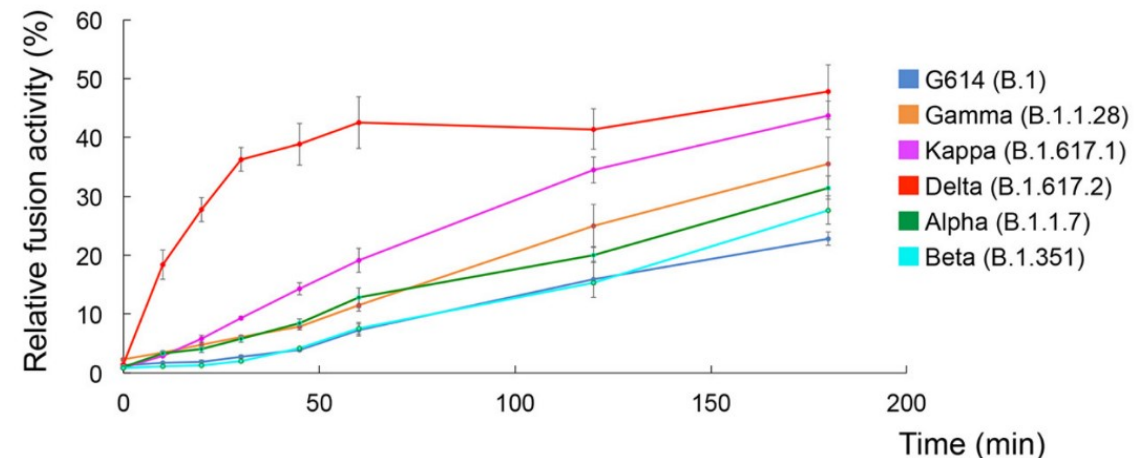
de versus 8 Stunden gegenüber allen anderen Formen).

- dadurch lässt sich die kürzere Inkubationszeit von Delta-Infektionen erklären, die zu Beginn um den Faktor 1.000-höhere Viruslast ist dadurch jedoch nur teilweise zu begründen.

- die in dieser Arbeit ermittelten Struktur- und Funktionsaufklärungen können zusätzlich als wichtige Grundlage für die Weiterentwicklungen von besseren, neuen Impfstoffen gegen SARS-CoV-2 dienen.

DOI: [10.1126/science.abl9463](https://doi.org/10.1126/science.abl9463)

C



Epidemiologischer Steckbrief zu SARS-CoV-2 und COVID-19

Neuerungen:
in rot

1. Erreger

SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2) ist ein neues Beta-Coronavirus, das Anfang 2020 als Auslöser von COVID-19 identifiziert wurde. Zu den Beta-Coronaviren gehören u.a. auch SARS-CoV und MERS-CoV. Coronaviren sind unter Säugetieren und Vögeln weit verbreitet. Sie verursachen beim Menschen vorwiegend milde Erkältungskrankheiten, können aber mitunter schwere Lungenentzündungen hervorrufen. SARS-CoV-2 verwendet das Enzym ACE-2 als Rezeptor, um in die Wirtszellen zu gelangen. Eine hohe ACE-2-Dichte besteht im Atemwegstrakt, sowie im Darm, in Gefäßzellen, in der Niere, im Herzmuskel und in anderen Organen.

Virusvarianten

Seit Beginn der Zirkulation von SARS-CoV-2 erwerben die Viren eine zunehmende Anzahl von polymorphen Nukleotidpositionen, die zu Aminosäure-Austauschen führen. Anhand derer werden die Viren in Varianten (auch: Kladen bzw. Linien) unterteilt. Diese Veränderungen des Erregergenoms können mit Veränderungen der Erregereigenschaften, bspw. mit einer höheren Übertragbarkeit, einer veränderten Immunantwort oder einem schwereren Krankheitsverlauf in Zusammenhang stehen. Wird dies für eine Virusvariante beobachtet oder nachgewiesen, erfolgt eine Einstufung als besorgniserregende Variante (engl. variant of concern; VOC). Varianten, die Aminosäure-Austausche im S-Protein aufweisen, wie sie auch bei VOC vorkommen, für welche aber Eigenschaften wie eine höhere Übertragbarkeit oder eine veränderte Immunantwort nicht ausreichend nachgewiesen wurden, können als variant of interest (VOI) eingestuft werden und stehen unter besonderer Beobachtung. Weiterführende Informationen zu VOC und VOI, inklusive Angaben zu ihrer Verbreitung in Deutschland und den Erkenntnissen zur Impfprotektivität, finden sich unter anderem in den folgenden Dokumenten des RKI:

- SARS-CoV-2: Virologische Basisdaten sowie Virusvarianten

- Aktuelle Berichte zu Virusvarianten von SARS-CoV-2 in Deutschland

-SARS-CoV-2-Varianten: Evolution im Zeitraffer (Deutsches Ärzteblatt, 3.3.2021)

2. Übertragungswege

In der Allgemeinbevölkerung (gesellschaftlicher Umgang)

Der Hauptübertragungsweg für SARS-CoV-2 ist die respiratorische Aufnahme virushaltiger Partikel, die beim Atmen, Husten, Sprechen, Singen und Niesen entstehen. Während insbesondere größere respiratorische Partikel schnell zu Boden sinken, können Aerosole auch über längere Zeit in der Luft schweben und sich in geschlossenen Räumen verteilen. Beim Atmen und Sprechen, aber noch stärker beim Schreien und Singen, werden Aerosole ausgeschieden beim Husten und Niesen entstehen zusätzlich deutlich vermehrt größere Partikel. Grundsätzlich ist die Wahrscheinlichkeit einer Exposition gegenüber infektiösen Partikeln jeglicher Größe im Umkreis von 1-2 m um eine infizierte Person herum erhöht. Eine Maske (Mund-Nasen-Schutz oder Mund-Nasen-Bedeckung) kann das Risiko einer Übertragung durch Partikel jeglicher Größe im unmittelbaren Umfeld um eine infizierte Person reduzieren.

Längere Aufenthaltszeiten in kleinen Räumen und besonders tiefes oder häufiges Einatmen exponierter Personen erhöhen die Inhalationsdosis (z. B. in Büroräumen). Ein extremes Beispiel ist das gemeinsame Singen in geschlossenen Räumen über einen längeren Zeitraum. Auch schwere körperliche Arbeit bei mangelnder Lüftung hat zu hohen Infektionsraten geführt. Ein effektiver Luftaustausch kann die Aerosolkonzentration in einem Raum vermindern. Übertragungen im Außenbereich kommen

insgesamt selten vor. Bei Wahrung des Mindestabstandes ist die Übertragungswahrscheinlichkeit im Außenbereich aufgrund der Luftbewegung sehr gering.

Übertragung des Virus durch:

Kontaminierte Oberflächen, Konjunktiven als Eintrittspforte, Datenlage bei vertikaler Übertragung von der (erkrankten) Mutter auf ihr Kind (vor und während der Geburt sowie über die Muttermilch) noch unzureichend (bislang nur Einzelfälle bekannt bei erkrankter Mutter und Erkrankung des Kindes nach Entbindung), medizinischer Sektor. Keine Übertragung durch Nahrungsmittel bekannt.

3. Übertragung durch asymptomatische, präsymptomatische und symptomatische Infizierte

Generell wird unterschieden, ob eine ansteckende Person zum Zeitpunkt der Übertragung bereits erkrankt (symptomatisch) war, ob sie noch keine Symptome entwickelt hatte (präsymptomatisches Stadium) oder ob sie auch später nie symptomatisch wurde (asymptomatische Infektion). Eine große Bedeutung haben die Übertragungen von infektiösen Personen, wenn sie bereits Krankheitszeichen (Symptome) entwickelt haben. Die Symptome einer COVID-19-Erkrankung sind vielfältig und variieren in der Ausprägung. Da im Zeitraum vor dem Auftreten von Symptomen eine hohe Infektiosität besteht, steckt sich ein relevanter Anteil von Personen innerhalb von 1-2 Tagen bei bereits infektiösen, aber noch nicht symptomatischen Personen an. Die Dauer von der Ansteckung (Infektion) bis zum Beginn der eigenen Ansteckungsfähigkeit (Infektiosität) ist genauso variabel wie die Inkubationszeit. Schließlich gibt es vermutlich auch Ansteckungen durch Personen, die zwar infiziert und infektiös waren, aber gar nicht erkrankten (asymptomatische Übertragung). Zur Verminderung des Übertragungsrisikos sind in allen drei Konstellationen die schnelle Isolierung von positiv getesteten Personen, die Identifikation und die

frühzeitige Quarantäne enger Kontaktpersonen wirksam. Das Abstand halten zu anderen Personen, das Einhalten von Hygieneregeln, das Tragen von (Alltags-) Masken sowie Lüften (AHA + L-Regel) sind Maßnahmen, die insbesondere auch die Übertragung von (noch) nicht erkannten Infektionen verhindern.

4. Reproduktionszahl

Für die Basisreproduktionszahl von SARS-CoV-2 wurde ein mittlerer Wert (Median) von 3,3 bis 3,8 ermittelt. Bei einer kurzen Inkubationszeit kann eine hohe Reproduktionszahl zu einer exponentiellen Ausbreitung in der Bevölkerung führen. Neue Virusvarianten weisen wahrscheinlich eine höhere Übertragbarkeit auf.

5. Inkubationszeit und serielles Intervall

Die mittlere Inkubationszeit (Median) wird in den meisten Studien mit 5-6 Tagen angegeben. Das serielle Intervall definiert das durchschnittliche Intervall vom Beginn der Erkrankung eines ansteckenden Falles bis zum Erkrankungsbeginn eines von diesem angesteckten Falles. Das Robert Koch-Institut schätzt das serielle Intervall für SARS-CoV-2 im Median auf vier Tage.

6. Manifestationsindex

Der Manifestationsindex beschreibt den Anteil der Infizierten, die auch tatsächlich erkrankt sind und wird auf 55 -85% geschätzt.

7. Diagnostik

Die virologische Diagnostik (PCR, Antigentests) ist die tragende Säule. Umfassende Informationen in der Nationalen Teststrategie.

8. Demografische Faktoren, Symptome und Krankheitsverlauf

Frauen und Männer sind etwa gleich häufig betroffen, Männer erkranken jedoch häufiger schwer und sterben

doppelt so häufig wie Frauen. Zu den häufigsten Symptomen zählen Husten, Fieber, Schnupfen, sowie Geruchs- und Geschmacksverlust, es können symptomlose Infektionen bis hin zu schweren Pneumonien mit Lungenversagen und Tod auftreten. An Besonderheiten in der Schwangerschaft zeigt sich, dass Schwangere vergleichsweise seltener Symptome entwickeln. Die Wahrscheinlichkeit für einen schweren Verlauf mit Aufnahme auf eine Intensivstation und für eine invasive Beatmung ist gering, jedoch im Vergleich höher als bei nicht-schwangeren Frauen im gebärfähigen Alter, Todesfälle sind selten. Schwangere mit schwereren COVID-19 Verläufen haben im Vergleich zu Schwangeren mit asymptomatischem oder mildem Verlauf ein deutlich erhöhtes Risiko für Präeklampsie und vorzeitige Entbindung. Zu den Risikofaktoren für einen schwereren Verlauf zählen ein höheres mütterliches Alter, starkes Übergewicht, Vorerkrankungen wie Bluthochdruck sowie Gestationsdiabetes und Prä-Eklampsie.

9. Manifestationen, Komplikationen und Langzeitfolgen

COVID-19 kann sich in vielfältiger Weise und nicht nur in der Lunge, sondern auch in anderen Organsystemen manifestieren. Die Manifestationsorte sind u. a. von der Dichte der ACE-2 Rezeptoren in den Geweben abhängig, die dem Virus den Eintritt in die Zelle ermöglichen. Neben direkten zytopathischen (zellverändernden) Effekten werden überschießende Immunreaktionen sowie Durchblutungsstörungen in Folge einer Hyperkoagulabilität beobachtet.

Pulmonale Erkrankungen, Neurologische Symptome und Erkrankungen, Gastrointestinale Symptome, Herzkreislauf-Symptome und Erkrankungen, Nierenerkrankungen, Dermatologische Manifestationen, PIMS, Hyperinflammationssyndrom, Ko-Infektionen, Langzeitfolgen,

Epidemiologischer Steckbrief zu SARS-CoV-2 und COVID-19

Neuerungen:
in rot

10. Dauer der Ansteckungsfähigkeit (Kontagiosität)

Der genaue Zeitraum, in dem Ansteckungsfähigkeit besteht, ist noch nicht klar definiert. Als sicher gilt, dass die Ansteckungsfähigkeit in der Zeit kurz vor und nach Symptombeginn am größten ist und dass ein erheblicher Teil von Transmissionen bereits vor dem Auftreten erster klinischer Symptome erfolgt. Zudem ist gesichert, dass bei normalem Immunstatus die Kontagiosität im Laufe der Erkrankung abnimmt, und dass schwer erkrankte Patienten mitunter länger infektiöses Virus ausscheiden als Patienten mit leichter bis moderater Erkrankung. Nach derzeitigem Kenntnisstand geht bei leichter bis moderater Erkrankung die Kontagiosität 10 Tage nach Symptombeginn deutlich zurück. Bei schweren Krankheitsverläufen und bei Vorliegen einer Immunschwäche können Patienten auch noch erheblich länger als 10 Tage nach Symptombeginn ansteckend sein. Im Gegensatz zu replikationsfähigem Virus ist die RNA von SARS-CoV-2 bei vielen Patienten noch Wochen nach Symptombeginn mittels PCR -Untersuchung nachweisbar (160, 161). Diese positiven PCR- Ergebnisse sind jedoch nicht mit Ansteckungsfähigkeit gleichzusetzen

Die Angaben zur Ansteckungsfähigkeit variieren. Eine Ursache hierfür ist die uneinheitliche (oder fehlende) Definition des Symptombeginns; außerdem wird eine unspezifische Initialsymptomatik nicht von allen Patienten als Krankheitsbeginn erkannt und mitgeteilt. Der derzeitige Kenntnisstand zur Zeitdauer der Ansteckungsfähigkeit basiert auf zwei Arten von Untersuchungen: 1. Epidemiologische Studien und 2. Virologische Studien.

11. Zeitintervalle der Behandlung

Zeit von Symptombeginn bis Hospitalisierung

In einer Untersuchung der ersten COVID-19-Welle wurden Erkrankte im Mittel (Median) nach vier Tagen stationär aufgenommen. Studien aus England (n=16.749) und Shanghai (n=249) berichten einen identischen Zeitraum

(IQR: 1-8 Tage). Für Patienten mit akutem Lungenversagen wurde ein Zeitraum von sieben (IQR: 2–10) Tagen berichtet.

Zeit von Symptombeginn bis Pneumonie und ARDS

In einer Veröffentlichung (chinesische Fallserie [n = 1.099]) betrug die Zeitspanne von Symptombeginn bis Pneumonie vier Tage (IQR: 2–7 Tage), und bis zum akuten Lungenversagen acht Tage (IQR: 6-12).

Zeit von Symptombeginn bzw. Hospitalisierung bis Aufnahme Intensivstation (ITS)

Während der ersten COVID-19-Welle in Deutschland kamen intensivpflichtig Behandelte im Median (IQR: 0-3 Tage) mit der Krankenhausaufnahme auch auf die Intensivstation. Die Zeitspanne von Hospitalisierung bis ITS ist im Bericht des ISARIC (International Severe Acute Respiratory and Emerging Infections Consortium) auf Basis von 51.270 Erkrankten aus 42 Ländern im Mittel (Median) mit einem Tag angegeben (IQR: 1-3 Tage)

Dauer des Aufenthalts im Krankenhaus und auf der Intensivstation

In der Untersuchung der ersten COVID-19-Welle in Deutschland betrug die mittlere Gesamtdauer (Median) der Krankenhausaufenthalte 9 Tage, und für ITS-Fälle mit vorhandenen Informationen ebenfalls im Mittel (Median) 9 Tage (Median, IQR: 4-18). Im Rahmen einer deutschen Sentinel-Erhebung über 1.426 COVID-19-Patienten mit einer akuten respiratorischen Erkrankung wurde eine mittlere Hospitalisierungsdauer (Median) von 10 Tagen angegeben (IQR: 5-19 Tage). COVID-19-Patienten mit einer Intensivbehandlung waren hierbei im Median 16 Tage hospitalisiert (IQR: 8-27 Tage), Patienten mit mechanischer Beatmung für 18 Tage (IQR: 8-31 Tage). Wo eine Intensivbehandlung notwendig war, dauerte sie im Median 5 Tage (IQR: 2-15 Tage), eine mechanische Beatmung dauerte im Median 10 Tage (IQR: 3-19). Patienten ohne Intensivbehandlung oder Beatmung, die nach Hause entlassen werden konnten, waren im Schnitt (Median) 7 Tage hospitalisiert. In einer Studie mit 10.021 Erkrankten in 920 Krankenhäusern in Deutschland dauerte die Beat-

mung im Mittel (Median) 13,5 Tage.

Zeit von Symptombeginn bis zum Tod

In einer multinationalen Fallserie wird die mittlere Dauer (Median) von Symptombeginn bis zum Tod mit 18 Tagen und in einer Übersichtsarbeit mit 16 Tagen angegeben. Während der ersten COVID-19-Welle in Deutschland betrug diese Zeitspanne im Mittel (Median) 11 Tage.

12. Angaben zu hospitalisierten COVID-19 Erkrankten

Anteil der Hospitalisierten unter den Erkrankten
Laut der Daten aus dem deutschen Meldesystem wurden kumulativ ca. 10% der in Deutschland übermittelten Fälle hospitalisiert.

Anteil der Hospitalisierten, die auf ITS behandelt wurden
Im Rahmen einer Fallserie aus 12 New Yorker Krankenhäusern wurden 14% der hospitalisierten COVID-19-Erkrankten intensivmedizinisch behandelt. In Auswertungen der ersten COVID-19-Welle in Deutschland wurde dieser Anteil ebenfalls auf 14-37% geschätzt.

Anteil der beatmungspflichtigen Erkrankten

Laut der Studie mit 10.021 Hospitalisierten aus Deutschland wurden 17% beatmet, wobei das Risiko für eine Beatmungspflicht unter hospitalisierten Männern doppelt so hoch war wie bei Frauen. Laut dem von RKI und der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI) gemeinsam aufgebauten und geführten DIVI-Intensivregister werden aktuell 69% der intensivmedizinisch behandelten Erkrankten beatmet (Stand 16. Juni 2021). In einer Sentinelerhebung von hospitalisierten COVID-19-Patienten mit schwerer akuter Atemwegserkrankung wurden 22% der Patienten mechanisch beatmet.

Anteil der invasiv beatmeten Patienten mit extrakorporaler Membranoxygenierung

Hierzu liegen nur wenige Informationen vor. In einer Studie in den USA wurde bei 10% der beatmeten Patienten eine ECMO eingesetzt.

Anteil Verstorbener unter Hospitalisierten und ITS-Patienten

In der deutschen Studie mit 10.021 Hospitalisierten starben insgesamt 22% der Patienten. Die Letalität war bei beatmungspflichtigen Patienten höher als bei nicht-beatmeten Patienten (53% vs. 16%). In einer internationalen Übersichtsarbeit wurde der Anteil der Verstorbenen unter den intensivmedizinisch behandelten Erkrankten auf 34% geschätzt. In der deutschen Sentinel-Erhebung wurde der Anteil Verstorbener unter hospitalisierten COVID-19-Patienten mit schwerer akuter Atemwegserkrankung mit 21% angegeben. Unter Intensivpatienten verstarben 30% und unter mechanisch beatmeten Patienten 36%. Laut der Untersuchung kritischer Krankheitsverläufe während der ersten COVID-19-Welle verstarben 47% der intensivpflichtig behandelten Fälle.

13. Fall-Verstorbenen-Anteil, Infektionssterberate, Letalität

Die (i) Letalität ist der Anteil der mit dem Virus angesteckten Erkrankten, der verstirbt. Andere Indikatoren zur Bewertung des Sterberisikos sind (ii) die Infektions-Sterberate (der Anteil der Infizierten, der verstorben ist) und (iii) der Fall-Verstorbenen-Anteil (der kumulative Anteil der gemeldeten Fälle, der verstorben ist).

Beim regelmäßig vom RKI veröffentlichten Fall-Verstorbenen-Anteil ist zu beachten, dass dieser eine Unterschätzung darstellt, weil ein Teil der aktuell gemeldeten Fälle erst in der Zukunft verstirbt. Dieser Fehler ist aber durch die mittlerweile hohen Fallzahlen relativ klein geworden. Die Infektions-Sterberate hängt u. a. auch von der Gesundheitsversorgung und Behandlung ab und ist daher nicht für alle Regionen bzw. Länder und betrachteten Zeitpunkte gleich. Insbesondere wenn die Infektions-Sterberate nicht für einzelne Altersgruppen, sondern für ganze Bevölkerungen angegeben wird, kann es allein durch die demographische Zusammensetzung große Unterschiede geben.

Alle drei Indikatoren müssen demnach unterschiedlich interpretiert werden. Sie haben sich im Lauf der Pandemie über die Zeit geändert und sind sehr stark von der Altersgruppe und anderen Faktoren, wie z. B. Vorerkrankungen, abhängig (181, 182). So schwanken die Letalitäten in den Altersgruppen zwischen nahezu 0% (jüngste Altersgruppen) bis etwa 10-30% (80+ Jahre alte Personen; je nach Anzahl der Risikofaktoren).

Um die Spannweite der verschiedenen Indikatoren für die gesamte Bevölkerung aufzuzeigen, werden diese im Folgenden vereinfacht orientierend dargestellt. Es gibt bei der Berechnung jeden Indikators Unschärfen und Schwächen, die berücksichtigt werden müssen. Zum Beispiel reflektieren die Meldezahlen nicht die tatsächliche Zahl der Infizierten und es ist nicht immer korrekt angegeben, ob eine Symptomatik und damit eine Erkrankung vorlag oder nicht. Es kann zudem nicht davon ausgegangen werden, dass alle an COVID-19 Verstorbenen als SARS-CoV-2-bedingte Todesfälle gemeldet werden, z. B. weil bei einem relativ raschen und möglicherweise medizinisch unbegleiteten Krankheitsverlauf kein Test auf SARS-CoV-2 gemacht wurde.

(i) Näherungsweise Schätzung der Letalität in der 1. Welle: Basierend auf den publizierten Daten zu Verstorbenen (169) errechnet sich, bezogen auf die Fälle mit Angaben zur Symptomatik, eine Letalität von etwa 6,2% (8.616/138.464)

(ii) Näherungsweise Schätzung der Infektions-Sterberate: Multipliziert man die Zahl der gemeldeten Fälle (Stand 06.06.2021 ca. 3,7 Millionen) mit einem in Studien beobachteten Untererfassungsfaktor von 4-6 (s. auch Abschnitt 20, Untererfassung), so ergibt sich eine Infektions-Sterberate von etwa 0,4-0,6% (89.222/14,8 Millionen bzw. 89.222/22,2 Millionen).

(iii) Berechnung des Fall-Verstorbenen-Anteils: bei 89.222 Verstorbenen unter 3.700.367 gemeldeten Fällen

Epidemiologischer Steckbrief zu SARS-CoV-2 und COVID-19

Neuerungen:
in rot

(Datenstand 06.06.2021) ergibt sich ein Wert von 2,4%.

14. Therapie siehe STAKOB Empfehlungen

15. Risikogruppen für schwere Verläufe

Dieser Steckbrief dient lediglich als Orientierung und kann nur einen Überblick zu größeren Erkrankungsgruppen bzw. Risikofaktoren geben. Die Vielfalt verschiedener potenziell prädisponierender Vorerkrankungen und ihrer Schweregrade sowie die Vielzahl anderer Einflussfaktoren machen die Komplexität einer Risiko-Einschätzung deutlich. Daher ist eine generelle Festlegung zur Einstufung in eine Risikogruppe nicht möglich. Eine personenbezogene Risiko-Einschätzung im Sinne einer (arbeits-) medizinischen Beurteilung findet sich im Dokument "Umgang mit aufgrund der SARS-CoV-2-Epidemie besonders schutzbedürftigen Beschäftigten" des Bundesministeriums für Arbeit und Soziales. Wichtige weiterführende Informationen zur Risiko-Einschätzung finden sich auch auf den Internetseiten der jeweiligen medizinischen Fachgesellschaften. Darüber hinaus verweisen wir auf die im Rahmen der Impfpriorisierung von der Ständigen Impfkommission am RKI (STIKO) verfassten Empfehlungen und Dokumente.

Schwere Verläufe können auch bei Personen ohne bekannte Vorerkrankung und bei jüngeren Patienten auftreten. Bei folgenden Personengruppen werden schwere Krankheitsverläufe häufiger beobachtet:

- Ältere Personen (mit stetig steigendem Risiko für einen schweren Verlauf ab etwa 50–60 Jahren; 86% der in Deutschland an COVID-19 Verstorbenen waren 70 Jahre alt oder älter [Altersmedian: 82 Jahre])
- Männliches Geschlecht
- Raucher (schwache Evidenz)
- adipöse (BMI>30) und stark adipöse (BMI>35) Menschen)
- Menschen mit Down-Syndrom (Trisomie 21)
- Personen mit bestimmten Vorerkrankungen,

ohne Rangfolge :

- des Herz-Kreislauf-Systems (z. B. koronare Herzkrankung und Bluthochdruck)
- chronische Lungenerkrankungen (z. B. COPD)
- chronische Nieren- und Lebererkrankungen
- psychiatrische Erkrankungen (z. B. Demenz)
- Patienten mit Diabetes mellitus (Zuckerkrankheit)
- Patienten mit einer Krebserkrankung
- Patienten mit geschwächtem Immunsystem (z. B. aufgrund einer Erkrankung, die mit einer Immunschwäche einhergeht oder durch die regelmäßige Einnahme von Medikamenten, die die Immunabwehr beeinflussen und herabsetzen können, wie z. B. Cortison)

16. Ungeborene und neugeborene Kinder

Zurzeit können keine abschließenden Aussagen über die Auswirkung einer Infektion auf das ungeborene Kind gemacht werden, da es bisher nur wenige Follow-Up-Daten über Schwangere mit SARS-CoV-2-Infektion gibt. Grundsätzlich kann hohes Fieber während des ersten Trimenons der Schwangerschaft das Risiko von Komplikationen und Fehlbildungen erhöhen.

Gemäß zweier systematischer Reviews wird, insbesondere bei schwerer an COVID-19 erkrankten Schwangeren, eine höhere Rate an Frühgeburten beobachtet, wobei unklar ist, ob krankheitsbedingt oder aufgrund anderweitiger medizinischer Indikationen. Das kindliche Outcome bei infizierten und nicht-infizierten Schwangeren unterscheidet sich nicht wesentlich. Neugeborene COVID-19-erkrankter Mütter werden jedoch häufiger auf eine Neugeborenenstation aufgenommen, was auch durch eine engmaschigere Beobachtung und Quarantäneregeln mitbedingt sein kann. Bislang sind nur wenige Totgeburten oder Todesfälle bei Neugeborenen beschrieben, das Risiko einer Totgeburt ist im Fall einer schweren COVID-19 Erkrankung der Mutter jedoch in einzelnen Studien deutlich höher. Zum Übertragungsweg des Virus von der Mutter auf das ungeborene Kind

siehe Abschnitt 2, „vertikale Transmission“.

17. Kinder und Jugendliche

Empfänglichkeit/Suszeptibilität:

In Studien, in denen Kontaktpersonen von infektiösen Personen untersucht wurden, zeigte sich bei Kindern im Vergleich zu Erwachsenen meist eine geringere Empfänglichkeit. Kinder im Kindergartenalter waren weniger empfänglich für eine Infektion mit SARS-CoV-2 als Kinder im Schulalter. Untersuchungen von Ausbrüchen in Kitas, die dem Infektionsgeschehen in Haushaltssituationen vorangingen, ergaben, dass Kinder eine höhere Empfänglichkeit und Infektiosität gegenüber VOC Alpha zu haben scheinen, als dies beim bisherigen Wildtyp der Fall gewesen war.

Infektiosität:

Die Infektiosität im Kindesalter wurde bisher selten untersucht und kann daher nicht abschließend bewertet werden. Insgesamt scheinen Kinder weniger infektiös zu sein als Erwachsene. Eine Aussage, welche der Altersgruppen innerhalb der Kinder am infektiösesten ist, kann nicht verlässlich gemacht werden. Die Studienlage zur Viruslast bei Kindern mit Infektion durch die in 2020 zirkulierenden Wildtyp-Viren ist heterogen, viele Veröffentlichungen werfen methodische Fragen auf. Die Daten einer größeren, qualitativ höherwertigen vorveröffentlichten Studie deuten darauf hin, dass Kinder, insbesondere jüngere Kinder, wahrscheinlich eine niedrigere Viruslast als Erwachsene haben. Innerhalb der Gruppe der Kinder gibt es Hinweise darauf, dass die Viruslast von älteren zu jüngeren Kindern abnimmt. Dabei ist grundsätzlich zu beachten, dass die zur Verwendung kommende Labormethode (PCR) auch in der Lage ist, kleine und sehr kleine Mengen an RNA nachzuweisen. Dies ist jedoch nicht damit gleichzusetzen, dass noch vermehrungsfähiges Virus vorliegt, was wiederum eine Voraussetzung für die Übertragbarkeit ist.

Symptome und Verlauf:

Die Mehrzahl der Kinder zeigt nach bisherigen Studien einen asymptomatischen oder milden Krankheitsverlauf. So wurden laut Daten der Corona-KiTa-Studie bei etwa 35% der 0- bis 5-Jährigen mit vorhandenen klinischen Informationen keine COVID-19 relevanten Symptome angegeben. Bei 65% der Kinder im Alter von 0 bis 5 Jahren wurde mindestens ein Symptom angegeben. In einer Studie der ersten Welle in Deutschland zählten Husten, Fieber und Schnupfen zu den am häufigsten erfassten Symptomen. Weitere mögliche klinische Bilder sind Allgemeinsymptome, Halsschmerzen, Atemnot, Magen-Darm-Beschwerden, Pneumonie, oder ARDS. In anderen Studien werden darüber hinaus Symptome wie Myalgie (Muskelschmerzen), Brustschmerzen und Herzrasen, sowie Geschmacks- und Geruchsverlust angegeben. Eine Magen-Darm-Beteiligung kommt häufiger vor als bei Erwachsenen, teilweise auch ohne dass respiratorische Symptome vorliegen. Es ist auffällig, dass ein erheblicher Teil der Kinder und Jugendlichen nur ein Symptom aufweist. Der Manifestationsindex wird in Studien etwas geringer als bei Erwachsenen beziffert. Nur ein sehr kleiner Teil benötigt eine intensivmedizinische Versorgung und wird beatmungspflichtig.

Risikofaktoren für einen schweren Verlauf:

Bei den hospitalisierten Kindern sind pulmonale (15%) und kardiale (8%) Vorerkrankungen häufiger registriert worden. Insbesondere bei Säuglingen und Kleinkindern sind auch schwere Verläufe beschrieben. In einer europäischen Studie waren Alter unter einem Monat, das Vorliegen einer Vorerkrankung sowie Anzeichen einer Infektion der unteren Atemwege Risikofaktoren für eine Aufnahme auf die Intensivstation.

Komplikationen:

In seltenen Fällen entwickeln Kinder ein Krankheitsbild, welches das ECDC als „paediatric inflammatory multisys-

tem syndrome (PIMS)“ in Kombination mit einem „toxic shock syndrome“ (TSS) bezeichnet. PIMS-TSS weist Ähnlichkeit mit dem Kawasaki-Syndrom auf, das bei Kindern im Zusammenhang mit anderen Infektionskrankheiten beobachtet wird, wobei an PIMS erkrankte Kinder meist älter sind. Der Großteil der Kinder muss intensivmedizinisch versorgt werden. Das Krankheitsbild ist in der Regel gut behandelbar, für Kinder mit komplizierteren Verläufen (z. B. bei Entwicklung von koronaren Aneurysmen) ist die Langzeitprognose unklar. Die Sterblichkeit wird in systematischen Reviews mit 1,7-3,5% beziffert. Weiterführende Informationen zu diesem Krankheitsbild werden u. a. auf den Webseiten der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie, welche auch einen Survey zu PIMS durchführt, und vom ECDC bereitgestellt.

18. Immunität

Eine Infektion mit SARS-CoV-2 induziert die Bildung verschiedener Antikörper, die im Median in der zweiten Woche nach Symptombeginn nachweisbar sind. Auch neutralisierende Antikörper sind in der Regel am Ende der zweiten Woche nach Symptombeginn nachweisbar. Zwar können neutralisierende Antikörper über mehrere Monate nach Infektion nachgewiesen werden, jedoch nimmt der Titer der neutralisierenden wie auch der Gesamt-IgG-Antikörper, insbesondere bei Personen mit milder oder asymptomatischer Infektion, mit der Zeit wieder ab. Es ist unklar, zu welchem Grad die Antikörper-Titer mit einem Schutz vor einer Reinfektion oder schweren Erkrankung korrelieren.

Auch die Bedeutung der zellvermittelten Immunreaktion im Rahmen der komplexen Immunantwort gegen SARS-CoV-2 ist noch Gegenstand der Forschung. Bei Erkrankten wurde eine T-Zell-Reaktivität gegen das Spike-Protein sowie gegen weitere SARS-CoV-2-Proteine festgestellt, die mit dem Nachweis neutralisierender bzw. Nukleocapsid-Antikörper korrelierten. T-Zellen wurden auch bei Infizierten festgestellt, die keine Antikörpertiter aufwiesen und

COVID-19 Management

Therapie gem. STAKOB Stand 16.07.2021 sowie COVRIIN https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/COVRIIN.html

Neuerungen:
in rot

asymptomatisch waren. Der Nachweis SARS-CoV-2-reaktiver T-Zellen früh nach Infektionsbeginn ist möglicherweise indikativ für einen leichten Verlauf der Erkrankung und auch der Nachweis sowohl naiver als auch CD4- und CD8-positiver T-Zellen ist mit einem milderen Verlauf assoziiert. Für mindestens sechs bis acht Monate nach Symptombeginn konnten Antikörper gegen das Spike-Protein und auch mehrheitlich Spike-Protein-spezifische B-Zellen sowie T-Zell-Reaktivität nachgewiesen werden.

Die B-Gedächtniszell-Antwort entwickelt sich während der ersten sechs Monate nach Infektion. Bei schweren COVID-19-Verläufen mit Todesfolge wurde eine Hemmung des B-Zell-Reifungsprozesses beschrieben. Es ist noch unklar, ob eine solche Störung auch bei milderen Verläufen auftritt. Möglicherweise trägt eine Antigenpersistenz zur Entwicklung der B-Zell-Antwort bei, die bei Reinfektion vor einer erneuten Erkrankung schützt. Aktuell werden zahlreiche potentielle immunologische Biomarker zur Detektion einer SARS-CoV-2-Infektion bzw. bezüglich ihrer Eignung für eine Prognoseabschätzung untersucht. Darüber hinaus existieren Hinweise, dass sowohl beim Menschen als auch im Tiermodell eine geschlechtsspezifische Immunantwort die Schwere der Erkrankung beeinflusst.

Auch wenn die bisherigen Studienergebnisse keine protektive Immunität beweisen, legt der Nachweis potenter neutralisierender Antikörper einen Schutz vor schweren Krankheitsverläufen mit erhöhter Überlebenswahrscheinlichkeit nahe. Diese Antikörper schützen zumindest partiell vor Reinfektionen mit aktuell zirkulierenden SARS-CoV-2-Stämmen.

Eine vorangegangene Infektion mit HCoV kann eine kreuzreaktive Immunantwort sowohl auf B- als auch auf T-Zell-Ebene auslösen. Die Studienlage zur Frage, ob und inwiefern HCoV-Antikörper bzw. kreuzreaktive neutralisierende Antikörper sowie eine kreuzreaktive T-Zellreaktivität möglicherweise einen Schutz vor einer schweren COVID-

19-Erkrankung bieten, ist widersprüchlich.

Erneute Infektionen, bei denen unterschiedliche Virusvarianten nachweisbar waren, werden selten berichtet. Eine solche Konstellation spricht - in Abgrenzung zu einer länger anhaltenden PCR-Positivität nach Infektion - für eine Reinfektion. Die Definition einer Reinfektion mit SARS-CoV-2 des RKI ist abrufbar unter www.rki.de/covid-19-meldepflicht. Da Reinfektionen bei endemischen Coronaviren (HCoV) vorkommen und die HCoV-Immunität mit der Zeit abnimmt, ist denkbar, dass - möglicherweise unbemerkt - auch Reinfektionen mit SARS-CoV-2 nicht ungewöhnlich sind. Untersuchungen an Mitarbeitenden im Gesundheitsdienst ergaben, dass Antikörper nach überstandener SARS-CoV-2-Infektion über mehrere Monate nachweisbar sind und Reinfektionen selten auftreten. Reinfizierte wiesen aber hohe Virusmengen im Nasen-Rachenbereich auf und könnten SARS-CoV-2 somit potenziell übertragen, was die Bedeutung und konsequente Einhaltung der Schutzmaßnahmen unterstreicht.

19. Impfung

Seit dem 26.12.2020 wird in Deutschland gegen COVID-19 geimpft (www.rki.de/covid-19-impfen). Bislang stehen vier Impfstoffe zur Verfügung (Stand 17.06.2021). Für weitere Impfstoffe sind oder werden Zulassungen durch die Europäischen Arzneimittelbehörde beantragt (siehe FAQs des Paul-Ehrlich-Instituts zum Zulassungsverfahren).

Da initial nicht ausreichend Impfstoff zur Verfügung stand, um den gesamten Bedarf zu decken, wurden prioritär zu impfende Risikogruppen definiert, die eine besonders hohe Vulnerabilität oder ein besonders hohes Expositionsrisiko haben (www.rki.de/covid-19-impfempfehlung). Eine systematische Aufarbeitung und Bewertung der Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit der in Deutschland verfügbaren Impfstoffe sowie der Effektschätzer für schwere COVID-19-Verläufe in den priorisierten Risikogruppen ist in der Wissenschaftlichen Begründung der

Ständigen Impfkommision (STIKO) zu finden.

Weiterführende Informationen und Antworten auf häufig gestellte Fragen rund um die Impfung finden sich hier, sowie ein digitales Impfquotenmonitoring hier.

20. Besondere Aspekte

„Superspreading“ und „superspreading events“

Superspreading events (SSE) sind Ereignisse, bei denen eine infektiöse Person eine Anzahl an Menschen ansteckt, die deutlich über der durchschnittlichen Anzahl an Folgeinfektionen liegt. In diesem Erreger-Steckbrief werden SSE als Einzelereignisse verstanden, im Gegensatz zu Situationen mit intensiver Übertragung, in denen mehrere Ereignisse, möglicherweise über mehrere Tage, zum Übertragungsgeschehen beitragen.

Für das Auftreten eines SSE sind die folgenden drei Aspekte von Bedeutung: (i) die Anwesenheit eines Superspreaders, (ii) die äußeren Begleitumstände (Setting) und (iii) die Eigenschaften der Exponierten.

Ad (i): die individuelle Infektiosität unterliegt vermutlich einer großen Streuung, so dass wenige Personen sehr infektiös und viele weniger infektiös sind (271). Möglicherweise spielt hier eine Rolle, dass manche Personen besonders viele infektiöse Partikel beim Atmen (272), Sprechen (273) oder Singen (36) emittieren (sogenannte „super-emitter“).

Ad (ii): es gibt Begleitumstände, die eine ungewöhnlich hohe Übertragung begünstigen. Zu diesen gehören vor allem Situationen, in denen sich kleine, infektiöse Partikel (aerosolisierte Partikel) im Raum anreichern. Dazu tragen kleine Räume, keine oder geringe Frischluftzufuhr, längerer Aufenthalt (274) sowie die vermehrte Freisetzung kleiner Partikel durch Aktivitäten mit gesteigerter Atemtätigkeit wie Schreien, Singen, Sporttreiben oder andere schwere körperliche Aktivität bei. Ein weiterer Faktor können extensive soziale Interaktionen und erhöhte

Kontaktraten sein.

Ad (iii): auch wenn sich unter den Exponierten besonders viele vulnerable Personen befinden, kann es zu einer großen Anzahl an Übertragungen kommen. So sind beispielsweise ungeimpfte ältere Personen empfänglicher (suszeptibler) als jüngere.

Klassische Beispiele für SSE sind die SARS-Ausbrüche im Jahr 2003 durch einen infizierten Arzt im Metropol-Hotel in Hong Kong und durch eine einzelne infektiöse Person im Amoy Garden-Wohnkomplex in Hong Kong. Zu größeren COVID-19-Ausbrüchen kam es u. a. in Chören, in Fitnessstudios, bei religiösen Veranstaltungen, in fleischverarbeitenden Betrieben, während einer Busfahrt in China, in einem Nachtclub, oder während eines Jugendcamps in den USA.

Typische SSE-Settings und Situationen mit erhöhter Wahrscheinlichkeit für Übertragungen sollten vermieden werden. Dazu zählen u. a. Treffen in geschlossenen Räumen bei schlechter Belüftung, Menschenansammlungen und Gespräche ohne Mund-Nasen-Bedeckung.

Weitere Aspekte (hier nur stichpunktartig aufgeführt): Vitamin-D-Versorgung, Saisonalität, Untererfassung, Tenazität und Inaktivierung des Virus, Stabilität auf Oberflächen, Stabilität in Aerosolen, Stabilität in Flüssigkeiten, UV-Beständigkeit

Therapie (gem. STAKOB)

DOI 10.25646/6539.21

(Disclaimer: Die hier dargestellten Inhalte dienen ausschließlich der neutralen Information und allgemeinen Weiterbildung. Der Text erhebt weder einen Anspruch auf Vollständigkeit noch kann die Aktualität, Richtigkeit und Ausgewogenheit der dargebotenen Information garantiert werden)

Die Therapie richtet sich nach der Schwere der Erkrank-

ung, wobei supportiven Maßnahmen bei jedem Verlauf eine hohe Bedeutung zukommt. Bei Zunahme der Dyspnoe, vermehrter Hypoxämie und Persistenz von Fieber sollte die mögliche Entwicklung eines kritischen Verlaufs in Betracht gezogen und eine frühzeitige intensivmedizinische Überwachung und Versorgung initiiert werden.

Zusätzlich beachtet werden sollten klinische Hinweise auf mögliche thromboembolische Ereignisse (z. B. TVT, LAE) um ggf. eine frühzeitige Diagnostik und Therapie einzuleiten.

Allgemeine Maßnahmen bei stationärer Behandlung:

- Restriktive Flüssigkeitstherapie (da diese die Oxygenierung verschlechtern kann), Ernährungsoptimierung
- Engmaschige Überwachung der Vital-Parameter um klinische Verschlechterungen 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, > 88% bei COPD-Patienten (S3-Leitlinie – „Empfehlungen zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19“, www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-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 prone“), ggf. nasale „High-Flow“-Sauerstofftherapie, nicht-invasive oder invasive Beatmung
- Bei Bedarf ECMO, frühzeitige Kontaktaufnahme mit regionalem ECMO-Zentrum zur Beratung bei schwierigen Beatmungssituationen
- Mögliche Komplikationen frühzeitig erkennen und be-

COVID-19 Management

Therapie gem. STAKOB Stand 16.07.2021 sowie COVRIIN https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/COVRIIN.html

Neuerungen:
in rot

handeln, insbesondere auch Hinweise für Thromboembolien
- Prävention von Sekundärinfektionen
- Sepsis-Therapie nach aktueller deutscher S3-Leitlinie zur Sepsis - Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge

Ergänzende Leitlinien und Therapieempfehlungen:

S3-Leitlinie – „Empfehlungen zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19“, Deutsche Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin (DGIIN), Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI), Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP), AWMF-Register-Nr. 113/001

- Eine Zusammenstellung der Leitlinien weiterer Fachgesellschaften ist auf den Seiten der AWMF zu finden: <https://www.awmf.org/die-awmf/awmf-aktuell/aktuelle-leitlinien-und-informationen-zu-covid-19/covid-19-leitlinien.html>

- Hinweise zum klinischen Management von Patienten mit COVID-19, WHO: <https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-covid-19>

- Stellungnahme der DGPI, GPP, API, GKJR, DGPK und STAKOB zur klinischen

Zur medikamentösen Therapie bei stationärer Behandlung

Antivirale Therapie mit Remdesivir:

Remdesivir ist für die Behandlung von COVID-19 bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab einem Alter von 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert (Low- oder High Flow Sauerstofftherapie oder nicht-invasive Beatmung), zugelassen. Die Indikationsstellung zur Therapie sollte sehr sorgfältig erfolgen. Bei Vorliegen einer COVID-19-Pneumonie mit Sauerstoff-

pflichtigkeit sollte die Therapie möglichst frühzeitig eingeleitet werden. Zu empfehlen ist ein Beginn innerhalb der ersten 7 Tage nach Symptombeginn. Wenn eine spätere Therapie-Einleitung erwogen wird, in Ausnahmefällen bis zu 10 Tagen nach Symptombeginn, sollte auf jeden Fall vorher eine infektiologische Beratung, z. B. über das Infektiologie-Beratungsnetzwerk des STAKOB gemeinsam mit der DGI (www.rki.de/stakob-ibn) erfolgen. Bei Patienten unter nicht-invasiver oder invasiver Beatmungstherapie einschließlich ECMO wurde kein Nutzen gezeigt.

CAVE: Engmaschige/ Tägliche Kontrolle erforderlich für Leberfunktionsparameter, Nierenfunktionsparameter (keine Gabe bei GFR <30 ml/min.), Hypersensitivitätsreaktionen (einschließlich infusionsbedingter Reaktionen) und anaphylaktische Reaktionen;

Keine gleichzeitige Anwendung mit Chloroquin oder Hydroxychloroquin wegen potenziell antagonistischer Effekte dieser Substanzen auf die antivirale Wirksamkeit von Remdesivir! Anmerkung: von der Verwendung von Chloroquin/ Hydroxychloroquin +/- Azithromycin zur Therapie oder Prophylaxe von SARS-CoV-2-Infektionen außerhalb von kontrollierten Studien wird abgeraten. Lopinavir/Ritonavir zur Therapie oder Prophylaxe von SARS-CoV-2-Infektionen kann ebenfalls nicht empfohlen werden.

Immunmodulatorische Therapie mit Kortikosteroiden:

Für **Dexamethason**-Therapie konnte eine Reduzierung der Mortalität gezeigt werden. Bei Patienten mit schwerer oder kritischer SARS-CoV-2-Infektion (ab O₂-Pflichtigkeit und Krankheitsdauer von ≥7 Tage) indiziert. Bei Patienten ohne Atmungsunterstützung keine Indikation einer Therapie mit Kortikosteroiden. In der Gruppe der Patienten ohne Sauerstoff-Therapie zeigte sich kein Benefit. Die Auswertungen deuten sogar auf einen nachteiligen Effekt mit Erhöhung der Mortalität hin, so dass Dexamethason für Patienten ohne Sauerstoffbedarf nicht empfohlen

wird.

Kinder und Jugendliche waren in den bisherigen Studien stark unterrepräsentiert, so dass keine evidenzbasierte Empfehlung möglich ist.

In Untersuchung befindliche antivirale Arzneimittel: Für alle anderen antiviralen Arzneimittel Behandlung von COVID-19-Patienten vorzugsweise im Rahmen klinischer Studien. Ggf. individueller Heilversuch bzw. Off-Label-Use im Einzelfall nach sehr sorgfältiger individueller Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses durch die behandelnden Ärzte.

Weitere Therapieansätze:

SARS-CoV-2 neutralisierende monoklonale Antikörper (Bamlanivimab +/- Etesevimab, Casirivimab plus Imdevimab)

SARS-CoV-2 neutralisierende monoklonale Antikörper sind direkt antiviral wirksam und sollten daher frühzeitig nach Infektion mit dem Ziel einer „Virus-Neutralisierung“ angewendet werden. Zurzeit werden verschiedene monoklonale Antikörper in klinischen Studien untersucht. Die FDA hat erste Notfallzulassungen (Emergency Use Authorization (EUA)) für die monoklonalen Antikörper-Kombinationen aus Casirivimab plus Imdevimab und die Kombination aus Bamlanivimab und Etesevimab erteilt. In einer Pressemitteilung des Herstellers vom 21.01.2021 wurde darauf hingewiesen, dass Bamlanivimab eine primärpräventive Wirkung bei Bewohnern und Mitarbeitern von Pflegeheimen aufweise. Bisher liegt keine peer-reviewed Publikation der Daten dieser Phase 3-Studie (BLAZE-2) vor. Das diskutierte Risiko einer Resistenzentwicklung unter Therapie mit neutralisierenden monoklonalen Antikörpern wird im Rahmen der laufenden Studien überwacht. Inwieweit die Wirksamkeit der monoklonalen Antikörper durch besorgniserregende Varianten (Variants of Concern (VOC)) beeinträchtigt wird, ist aktuell noch Gegenstand laufender Untersuchungen.

Anwendung in Deutschland:

Im Rahmen einer Initiative des BMG sind die neutralisierenden monoklonalen Antikörper Bamlanivimab, Etesevimab und die Kombination aus Casirivimab plus Imdevimab in ausgewählten Apotheken in Deutschland verfügbar.

Aus Sicht der Autoren ist anhand der aktuellen Datenlage eine Therapie mit monoklonalen Antikörpern in der Frühphase der Infektion vor der Serokonversion sinnvoll. Diese Phase dauert meistens maximal bis 7 Tage nach Symptombeginn. Außerhalb dieses Zeitfensters sollen die monoklonalen Antikörper nur dann verabreicht werden, wenn die Patienten nachweislich seronegativ sind (bevorzugt Anti-Spike-Antikörper) und bei einer COVID-19 -Pneumonie maximal eine Low-Flow-Sauerstoffsubstitution erhalten. Für eine breitere Anwendung der monoklonalen Antikörper ist die Datenlage bisher nicht ausreichend, weitere klinische Studien sind notwendig. Aus diesem Grund empfehlen die Autoren vor Einleitung einer Therapie die Falldiskussion mit erfahrenen Experten des Infektiologie-Beratungsnetzwerks des STAKOB in Kooperation mit den DGI-Zentren oder der nächstgelegenen Universitätsklinik. Die Kontaktdaten des Infektiologie-Beratungsnetzwerks sind unter www.rki.de/stakob-ibn zu finden.

Aufgrund der aktuellen epidemiologischen Situation in Deutschland mit dem steigenden Anteil der Delta-Variante (B.1.617.2) empfehlen die Autoren sowohl bei immunsupprimierten als auch immunkompetenten Patienten bei geeignetem klinischen Setting (s.u.) eine Kombinationstherapie aus zwei monoklonalen Antikörpern. Ein Einsatz von Bamlanivimab als Monotherapie soll nicht mehr erfolgen, da es Hinweise auf eine stark herabgesetzte Wirksamkeit bei Infektionen mit der Delta Variante und anderen Virusvarianten (Beta (B.1.351), Gamma (P1)) gibt. Eine Monotherapie kann unabhängig von einer schlechteren Wirksamkeit möglicherweise zur nicht

vollständigen Viruselimination führen und daher die Entstehung von Escape-Mutationen fördern.

Siehe auch COVRIIN - Möglicher Einsatz der monoklonalen Antikörper in Abhängigkeit von der diagnostizierten SARS-CoV-2-Virusvariante.

Aus Sicht der Autoren werden folgende Therapieindikationen und der Zeitpunkt für die Therapie und Wahl der neutralisierenden monoklonalen Antikörper als sinnvoll erachtet:

- Ambulante Patienten (asymptomatisch bzw. milde bis moderate Symptome) und Vorliegen von Risikofaktoren für einen schweren Verlauf

- Nosokomiale Infektion, Patienten asymptomatisch bzw. milde bis moderate Symptome und Vorliegen von Risikofaktoren für einen schweren Verlauf

- Hospitalisierte Patienten mit COVID-19-Pneumonie (max. Low-Flow-Sauerstoffsubstitution)

- Hospitalisierte Patienten mit COVID-19-Pneumonie (max. Low-Flow-Sauerstoffsubstitution)

Keine Indikation besteht für hospitalisierte Patienten mit COVID-19-Pneumonie und High-Flow-Sauerstoffsubstitution oder NIV oder IMV .

Bei Patienten mit Hochrisikofaktoren, insbesondere Patienten mit B-Zell-depletierender Therapie und Verdacht auf unzureichende eigene spezifische SARS-CoV-2-Antikörper-Produktion kann ein Einsatz auch in der späteren Krankheitsphase erwogen werden, insbesondere bei hoher Viruslast. In dieser Situation sollten die Anti-Spike-Antikörper abgenommen werden, der Befund muss jedoch nicht abgewartet werden.

Für eine Definition von bestimmten Hochrisikogruppen verweisen wir auch auf die Mitteilung der STIKO zur COVID-19-Impfempfehlung, in der die Risiken für eine COVID-19 assoziierten Mortalität gesondert dargestellt werden

COVID-19 Management

Therapie gem. STAKOB Stand 16.07.2021 sowie COVRIIN https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/COVRIIN.html

Neuerungen:
in rot

(Epidemiologisches Bulletin 02/2021, https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2021/Ausgaben/02_21.pdf) bzw. auf die Information des PEI für medizinische Fachkreise (www.rki.de/covid-19-arzneimittelbevorratung)

Zusätzlich sinnvoll könnte eine Anwendung im Rahmen einer Post-Expositionsprophylaxe, z.B. bei nosokomialen Ausbruchgeschehen, sein. Studienergebnisse hierzu stehen noch aus, daher ist eine Empfehlung aktuell noch nicht möglich.

Die Möglichkeit allergischer Reaktionen auf die genannten monoklonalen Antikörper ist in Betracht zu ziehen, so dass ihre Anwendung nur unter engmaschiger klinischer Kontrolle erfolgen sollte.

Die neutralisierenden monoklonalen Antikörper werden als einmalige intravenöse Infusion (Infusionsdauer ≥ 1 h mit Nachbeobachtung ≥ 1 h) mit gleichzeitiger Infusion der 2 Kombinationspartner verabreicht.

Rekonvaleszenten-Plasma (RKP)

Die Wirksamkeit von Rekonvaleszenten-Plasma wird in der Literatur daher kritisch und divergent diskutiert. Mehrere Therapiestudien sind initiiert. In einer Studie konnte bei frühem Einsatz (72 h nach Symptombeginn) eines hochtitrigen RKP bei mild erkrankten älteren Patienten eine verringerte Progression der Erkrankung gezeigt werden (Early High-Titer Plasma Therapy to Prevent Severe Covid-19 in Older Adults, www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2033700). Auch eine retrospektive Analyse aus dem größten US-Register zeigte eine Korrelation zwischen klinischem Benefit und dem Titer der neutralisierenden Antikörper (Convalescent Plasma Antibody Levels and the Risk of Death from Covid-19. January 13, 2021, at NEJM.org. DOI: 10.1056/NEJMoa2031893). Die Evidenz ist allerdings bisher nicht ausreichend für eine klare Empfehlung. Ein Einsatz im individuellen Heilversuch kann bei kritisch kranken Patienten oder Patienten mit

Hochrisikofaktoren erwogen werden.

Baricitinib

Baricitinib gehört zu den Januskinase-Inhibitoren und ist in Europa für die Therapie der rheumatoiden Arthritis zugelassen. Baricitinib wirkt antiinflammatorisch und immunmodulierend. Die Anwendung bei COVID-19 wurde und wird in verschiedenen klinischen Studien untersucht. Am 19.11.2020 erteilte die FDA der Kombination Baricitinib mit dem Virustatikum Remdesivir eine Notfallzulassung („emergency use authorization“ EUA,). Grundlage der Entscheidung sind erste Ergebnisse der ACTT-2-Studie (NCT04401579), in der Patienten mit einem schweren Verlauf auf eine Behandlung mit Remdesivir plus Baricitinib oder auf Remdesivir plus Placebo randomisiert wurden. Nach Angaben des Herstellers Lilly (<https://investor.lilly.com/news-releases/news-release-details/baricitinib-combination-remdesivir-reduces-time-recovery>) verkürzte die Kombination mit Baricitinib die mediane Zeit bis zur Genesung von 8 auf 7 Tage, beschleunigte die klinische Erholung, verringerte den Anteil der Patienten, die am 29. Tag noch beatmet wurden (23%) gegenüber der Gruppe der Patienten, die nur Remdesivir erhielten (28%). Auch die Sterberate bis zum 29. Tag war in der Baricitinib plus Remdesivir-Gruppe gegenüber der Remdesivirgruppe numerisch etwas niedriger, jedoch statistisch nicht signifikant („Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19“ DOI: 10.1056/NEJMoa2031994).

Anwendung in Deutschland

Eine Zulassung zur Anwendung in Deutschland im Kontext SARS-CoV-2 besteht bisher nicht. Nach Meinung der Autoren ist die Datenlage für eine breite Anwendung von Baricitinib alleine oder in Kombination mit Remdesivir bisher nicht ausreichend. Weitere Studien sind erforderlich. Um den Stellenwert von Baricitinib besser zu beurteilen, sind insbesondere die Ergebnisse der ACTT-4-Studie

und der direkte Vergleich zu Dexamethason notwendig. Sollte eine Anwendung im Rahmen eines off-label-use erwogen werden, empfehlen wir dringend die vorherige Diskussion mit den Kollegen des Infektiologie-Beratungsnetzwerks (www.rki.de/stakob-ibn).

Interleukin-1-Rezeptor-Antagonisten (IL-1RA)

Kann Is antiinflammatorische Therapie möglichst im Rahmen von kontrollierten klinischen Prüfungen bei kritisch kranken Patienten mit Hyperinflammationssyndrom in der späten Erkrankungsphase erwogen werden.

Antibiotikatherapie:

Bakterielle Ko-Infektionen bei COVID-19-Patienten sind selten (Russel et al. Co-infections, secondary infections, and antimicrobial use in patients hospitalised with COVID-19 during the first pandemic wave from the ISARIC WHO CCP-UK study: a multicentre, prospective cohort study. Lancet Microbe. 2021 Jun 2. doi: 10.1016/S2666-5247(21)00090-2. Epub ahead of print. PMID: 34100002; PMCID: PMC8172149). Bei Patienten mit Verdacht auf eine bakterielle Superinfektion und/oder septischem Verlauf sollte unmittelbar, leitliniengerecht eine kalkulierte antibiotische Therapie initiiert werden, bei septischem Schock innerhalb einer Stunde. Bei fehlendem Erregernachweis und normwertigem Procalcitonin soll die antibiotische Therapie innerhalb von 48h wieder beendet werden. Eine prophylaktische Antibiotika-Gabe ohne Hinweis auf bakterielle Infektion wird nicht empfohlen.

Blockade des Interleukin-6 (IL-6)-Rezeptors durch Antagonisten wie Tocilizumab (RoActemra®) und Sarilumab (Kevzara®)

Bei einem Teil der Patienten entwickelt sich im Verlauf der Erkrankung eine Situation, die einer sekundären, virusgetriggerten hämophagozytischen Lymphohistiozytose ähnelt (SHLH, „Zytokinsturm“). Diese Patienten zeigen eine massive Inflammation, hohes Fieber, meist deutlich

erhöhte IL-6 und Ferritin-Spiegel. Als möglicher Therapie-Ansatz wird in dieser Situation eine Blockade des Interleukin-6 (IL-6)-Rezeptors diskutiert. Ein Benefit wird in der Kombination mit Dexamethason bei Progress der COVID-19-Pneumonie mit Hypoxämie gesehen (möglicher Off-Label-Use in der hyperinflammatorischen Phase mit COVID-19 (Milchglas)-Infiltraten (CT), einer SpO2 <92% und einem CRP ≥75 mg/L).

Colchizin:

Zur Anwendung von Colchicin liegen Daten aus 3 randomisierten kontrollierten Studien bei hospitalisierten (Deftereos et al. 2020; Lopes et al. 2021; Horby et al.: Colchicine in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. medRxiv preprint: <https://doi.org/10.1101/2021.05.18.21257267>) und einer Studie bei ambulanten Patienten vor (Tardif et al. 2021). Die bei weitem größte RECOVERY-Studie (11.340 Patienten, Open-Label Design) zeigte bei überwiegend moderat bis schwer Erkrankten (69% ohne O2 oder Low-Flow-O2, 27% nicht-invasiv, 5% invasiv beatmete Patienten) keinen Unterschied der 28d-Mortalität oder Notwendigkeit einer neuen invasiven Beatmung. In der randomisierten Placebo-kontrollierten COLCORONA-Studie bei ambulanten Patienten (4488 Patienten) konnte ebenso kein signifikanter Unterschied in Bezug auf den kombinierten Endpunkt Hospitalisierung oder Tod innerhalb von 30 Tagen gezeigt werden. Aufgrund dieser Daten besteht nach Ansicht der Autoren derzeit keine Empfehlung zum Einsatz von Colchicin bei ambulanten oder stationären Patienten mit COVID-19.

Budenosid:

Nach Einschätzung der Autoren der Fachgruppe COVRIIN am RKI sind die bisher verfügbaren Daten aufgrund verschiedener Limitationen der Studien bisher nicht ausreichend für eine Empfehlung zum Einsatz von hochdosier-

tem, inhalativen Budenosid. Eine mögliche ambulante Therapie in der Frühphase symptomatischer COVID-19-Erkrankungen ohne Hypoxämie ist außerdem mit dem potenziellen Risiko für häufigere, bakterielle Superinfektionen verbunden und begründet zusätzlich die aktuell fehlende Handlungsempfehlung.

Hinweise zu Schwangeren und Kindern

SARS-CoV-2 infizierte Schwangere scheinen nach bisherigen Erkenntnissen kein deutlich erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf gegenüber nicht schwangeren Frauen mit gleichem Gesundheitsstatus zu haben (Chen et al. Lancet 2020). In den allermeisten Fällen tritt keine intrauterine oder perinatale Übertragung auf (Yang and Liu, Am J Perinatol, 2020). Infektiologische Empfehlungen zum Umgang mit COVID-19 in der Schwangerschaft, um den Geburtszeitpunkt und im Wochenbett wurden von den beteiligten Fachgesellschaften zusammengestellt (<https://dgpi.de/aktualisierte-stellungnahme-von-dgpm-dggg-dgpgm-dgpi-und-gnpi-zu-sars-cov-2-covid-19-und-schwangerschaft-geburt-und-wochenbett-stand-30-06-2020/>, Stand 02.10.2020, letzter Abruf am 28.04.2021).

Die Infektion durch SARS-CoV-2 bei pädiatrischen Patienten verläuft überwiegend als unkomplizierte Erkrankung der oberen und unteren Atemwege. Selten kann es jedoch bei Kindern zu schweren Komplikationen oder Todesfällen kommen (Hoang et al, COVID in 7780 pediatric patients, a systematic Review, EClinical Medicine 2020, 1000433)

Seit Ende April 2020 häufen sich Berichte von Kindern mit schweren multisystemischen hyperinflammatorischen Zuständen in Zusammenhang mit der aktuellen Pandemie (Pediatric inflammatory multisystem syndrome temporarily associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS) oder synonym Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). Nach der CDC Klassifikation.