

Gibt es klinische Zeichen und/oder Biomarker, die für eine Ko- bzw. Superinfektion sprechen und eine antibiotische/antimykotische Therapie rechtfertigen?

Kernaussagen:

- Entzündungsparameter wie Leukozytenzahl und C-reaktives Protein (CRP) sind häufig bereits bei der Diagnosestellung von COVID-19 erhöht und erlauben nicht die Differenzierung zwischen einer bakteriellen und viralen Infektion.
- Die hyperinflammatorische Phase von COVID-19 kann mit einem relevanten Anstieg von diesen Parametern einhergehen und deutet nicht zwingend auf eine bakterielle Superinfektion hin.
- Leukozytose, Lymphopenie und erhöhtes CRP sind jedoch relevante prognostische Faktoren für einen schlechten Verlauf.
- Ein Differentialblutbild und ein CRP sollten daher regelmäßig bestimmt werden.
- Klinische Zeichen wie z.B. Fieber und Oxygenierungsstörung sind für COVID-19 in allen Erkrankungsphasen typisch und erlauben keine Interpretation in Richtung einer Superinfektion.
- Das Procalcitonin (PCT) kann nach aktueller Datenlage die Unterscheidung zwischen bakterieller und viraler Infektion unterstützen.
- Ein Anstieg von PCT kann auf eine bakterielle Superinfektion hindeuten und sollte gemeinsam mit klinischen Zeichen, mikrobiologischer Diagnostik interpretiert werden.
- Eine antimikrobielle Therapie soll gemäß den ABS (Antibiotic Stewardship)-Prinzipien frühzeitig reevaluiert und ggf. angepasst oder abgesetzt werden

Dieses Dokument umfasst praktische Beobachtungen der Autoren im Umgang mit COVID-19 Erkrankten und Hinweise aus der Literatur. Die Autoren möchten Ihre persönlichen Erkenntnisse daraus für den Erfahrungsaustausch mit anderen Klinikern und Klinikern zur Verfügung stellen. Für verschiedene Teilaspekte gibt es bislang keine hinreichende Evidenzgrundlage. Neu publizierte Daten fließen in regelmäßige Aktualisierungen mit ein.

Weiterführende Informationen finden sich in den *Hinweisen zu Erkennung, Diagnostik und Therapie von Patienten mit COVID-19*, erstellt von STAKOB, DGPI, DGI und DGP unter www.rki.de/covid-19-therapie

Beobachtung:

Die meisten Patienten mit COVID-19 präsentieren sich zum Zeitpunkt der Diagnosestellung mit Fieber und Husten. Spätestens beim Auftreten von Dyspnoe wird bei den Patienten eine radiologische Diagnostik (v.a. low-dose CT) durchgeführt, die in der Regel bilaterale Infiltrate zeigt [1, 2]. Das radiologische Muster bei COVID-19 ist zwar spezifisch und deutet auf den viralen Ursprung hin, die Gesamtkonstellation der klinischen Symptome und Infiltrate lässt aber in vielen Fällen gleichzeitig an eine (ambulant erworbene) atypische Pneumonie denken und führt infolge dessen häufig zum Einsatz von Antibiotika. Die Rationale dafür ist eine von den behandelnden Ärzten vermutete Analogie zu Influenza, bei der zwischen 11% und 35% der Fälle durch eine bakterielle Ko-Infektion oder eine sekundäre bakterielle Pneumonie (meist durch *Streptococcus pneumoniae* und *Staphylococcus aureus*) kompliziert werden [3]. Auch eine invasive pulmonale Aspergillose und andere Pilzinfektionen werden als relevante Komplikationen der schweren Influenza diskutiert [4]. In Studien, in denen über Ko- bzw. Superinfektionen bei SARS-1 berichtet wurde, hatten 31% der Fälle eine bakterielle bzw. mykotische Superinfektion [5].

Die genaue Inzidenz von bakteriellen bzw. mykotischen Ko- bzw. Superinfektionen in COVID-19 ist unbekannt. Es gibt bis dato keine systemischen prospektiven Studien, die diese Fragestellung adressieren, sondern es liegen überwiegend retrospektive Daten und Einzelfallberichte vor. Insgesamt wird jedoch eine deutlich geringere Inzidenz von Ko- und Superinfektionen als bei einer schweren Influenza vermutet [6, 7]. Zwei Metaanalysen mehrerer Beobachtungsstudien (überwiegend aus China) zeigen die Rate an Superinfektionen zwischen 0% und 33%, wobei hier qualitativ unterschiedliche Daten (z.B. in Bezug auf mikrobiologische Diagnostik) und Patientenkohorten (z.B. intensiv- vs. nicht-intensivpflichtige Patienten) analysiert wurden [5, 8]. Eine bei der Diagnosestellung in frühen Krankheitsphasen bereits bestehende bakterielle Koinfektion stellt nach den bisherigen Beobachtungen eine Rarität dar [5]. Höhere Raten an Superinfektionen wurden generell bei intensivpflichtigen Patienten berichtet, insbesondere bei Patienten mit der Notwendigkeit für eine mechanische Beatmung. Es handelt sich hier überwiegend um nosokomiale bzw. ventilator-assoziierte Pneumonien (HAP bzw. VAP) und Blutstrominfektionen (v.a. bei Risikofaktoren wie z.B. intravenösen Kathetern). Es werden auch Harnwegsinfektionen berichtet [5, 8].

Im Gegensatz zu einer eher niedrigen Rate an mikrobiologisch nachgewiesenen Superinfektionen werden bei zwischen 20% und 100% der COVID-19- Patienten Antibiotika und zwischen 7,5% und 15% Patienten Antimykotika verwendet [8]. Die vergleichsweise breite Verwendung einer empirischen antimikrobiellen Therapie kann oft dadurch erklärt werden, dass sich ein Teil der Patienten erst mit fortgeschrittener COVID-19 vorstellt, bzw. die Patienten werden erst in diesem Stadium verlegt. Bei einem klinischen Bild von Sepsis oder ARDS kann eine bakterielle Superinfektion weder klinisch, noch radiologisch oder anhand der Infektparameter sicher ausgeschlossen werden. Insbesondere bei kritischen Patienten mit einer raschen Verschlechterung kann deshalb eine empirische Antibiotikatherapie indiziert sein [9, 10]. Erschwert wird dies auch durch die Tatsache, dass klinische Verschlechterungen meistens 7-10 Tage nach dem Beginn der Infektion auftreten und in dieser Zeit sowohl nosokomiale Superinfektionen als auch der Übergang in die hyperinflammatorische Phase von COVID-19 möglich und daher klinisch schwierig zu differenzieren sind [2, 11]. In retrospektiven Beobachtungsstudien sind Superinfektionen im Median 17 Tage nach Symptombeginn von COVID-19 aufgetreten. Der mediane Todeszeitpunkt der an COVID-19 verstorbenen Patienten war 19 Tage nach Symptombeginn, was suggeriert, dass Superinfektionen überwiegend in der terminalen Phase von COVID-19 auftreten [2, 10].

Übliche Marker zur Abgrenzung einer bakteriellen Infektion und somit eine Unterstützung der Entscheidung zu einer antibiotischen Therapie wie z.B. Vitalzeichen, Leukozytose, C-reaktives Protein (CRP) sowie der radiologische Nachweis von Infiltraten sind bei COVID-19 meistens vom

Beginn an verändert und erlauben deshalb keine sichere Unterscheidung zwischen viraler und bakterieller Infektion [2, 12].

Fieber ist kein sicheres Zeichen einer Superinfektion, da ein lange anhaltendes Fieber im Verlauf von COVID-19 für diese Erkrankung eher typisch ist und Fieber auch nach initialer Entfieberung im Rahmen des Zytokinsturms in der hyperinflammatorischen Phase erneut auftreten kann [1, 2, 7, 9-11, 14]. Ähnlich kann die Verschlechterung der subjektiven Dyspnoe bzw. der gemessenen Oxygenierung ein Ausdruck eines Alveolarschadens im Rahmen der Hyperinflammation sein oder auch durch andere klinische Umstände wie z.B. Herzinsuffizienz und Flüssigkeitsüberladung bedingt sein. Diese klinischen Zeichen müssen daher nicht beweisend sein für eine HAP bzw. VAP.

Patienten mit COVID-19 können initial eine normale **Gesamtleukozytenzahl** haben. Eine progrediente Lymphopenie ist ein prognostischer Faktor für einen komplizierten Verlauf und deutet auf den Übergang in eine hyperinflammatorische Phase hin [2, 14]. Eine Leukozytose ($> 10/nl$) fand sich in retrospektiven Beobachtungsstudien vorwiegend bei Patienten mit schwerem Verlauf und Intensivpflichtigkeit. Ebenso korrelierte eine absolute und relative Neutrophilie mit einem schweren Verlauf [2, 13 - 15]. Es fehlen allerdings Analysen zu Korrelationen zwischen Leukozytose und Rate an Superinfektionen in den beschriebenen Patientenkohorten.

Das **CRP** ist ein unspezifisches akute-Phase-Protein und ein sensitiver Biomarker von Inflammation, Infektion und Gewebsschaden. Es kann bereits in frühen Stadien von COVID-19 erhöht sein [16]. Bei schweren Fällen werden Werte bis > 200 mg/l beobachtet [15]. Insbesondere korreliert die CRP-Erhöhung in COVID-19 mit einem akuten Alveolarschaden [17]. In einer Studie zu Inflammationsmarkern und COVID-19 waren CRP-Werte > 41.8 mg/L prädiktiv für einen schweren Verlauf [18]. Eine retrospektive Analyse zeigte, dass Patienten, die COVID-19 nicht überlebt hatten, mediane CRP-Werte von 125.0 mg/L hatten [19]. Eigene Beobachtungen zeigen hingegen nicht selten ein gutes Outcome in Bezug auf das Überleben trotz deutlich höherer CRP-Werte.

Die Erhöhung von **Procalcitonin** (PCT) wird für viele bakterielle, jedoch nicht für virale Infektionen beschrieben, daher wird das PCT oft als Biomarker für die ätiologische Unterscheidung zwischen bakteriellen und viralen Infektionen genutzt [20, 21]. Das PCT ist meistens bei Patienten mit COVID-19 bei Aufnahme nicht wesentlich verändert. Bei Patienten mit guter Prognose liegen die PCT-Werte bei Aufnahme in der Mehrzahl der Fälle $< 0,1$ µg/l, bei Patienten mit schlechter Prognose in einem Bereich von $< 0,1$ µg/l bis $> 0,5$ µg/l [2, 15]. Somit ist das initiale PCT ein schlechter Prädiktor für den weiteren Verlauf von COVID-19. Ein PCT-Anstieg im Verlauf der Erkrankung kann auf eine zusätzliche bakterielle Ko- bzw. Superinfektion hindeuten, wird aber auch nicht selten alleine im Rahmen der Hyperinflammation beobachtet. Ein PCT-Anstieg wird häufiger mit einer schlechteren Prognose assoziiert [22]. Bei Patienten, die COVID-19 nicht überlebten, konnten sowohl eine Erhöhung von PCT als auch Rate von bakteriellen Superinfektionen von ca. 50% beschrieben werden [2]. Somit kann eine regelmäßige Messung von PCT als Instrument der Überwachung im Hinblick auf eine bakterielle Superinfektion bei COVID-19 verwendet werden. Dies spiegelt auch die früheren Beobachtungen zu Biomarkern bei SARS wider [23].

Erkenntnis:

Koinfektionen *in der frühen Phase* von COVID-19 sind selten. Eine antibiotische bzw. eine antimykotische empirische Therapie ist daher bei einer unkompliziert verlaufenden SARS-CoV-2-Infektion nicht indiziert. Bei einem relevanten Teil der Patienten wird COVID-19 erst bei einem klinischen Bild einer Sepsis diagnostiziert. In einer solchen Situation ist eine frühe empirische

antibiotische Therapie nach den aktuellen Sepsis-Leitlinien indiziert. Ein potenzieller Fokus (meistens pulmonal) und ein für die individuelle Situation wahrscheinliches Erregerspektrum sollen bei der Auswahl der empirischen Antibiotikatherapie berücksichtigt werden. Die antimikrobielle Therapie soll gemäß den ABS (*Antibiotic Stewardship*)-Prinzipien nach Durchführung entsprechender radiologischer, mikrobiologischer und laborchemischer Diagnostik frühzeitig reevaluiert und ggf. angepasst oder abgesetzt werden.

Superinfektionen *im weiteren Verlauf* von COVID-19 werden in Studien mit unterschiedlicher Häufigkeit beschrieben (0-33%), scheinen aber seltener als bei Influenza oder SARS-1 zu sein. Eine antibiotische Prophylaxe wird aus diesem Grund sowie in Anbetracht der möglichen Nebenwirkungen und des möglichen Kollateralschadens (z.B. Resistenzbildung) nicht indiziert. Für die Entzündungsparameter wie Leukozyten- und Lymphozytenzahl sowie CRP ist zwar eine prognostische Bedeutung beschrieben, diese Biomarker sind jedoch für eine Superinfektion nicht spezifisch und können daher alleine keine empirische antibiotische Therapie indizieren. Ähnlich wie klinische Zeichen (z.B. Fieber, Oxygenierungsstörung) kann ihre Erhöhung im Rahmen der SARS-CoV-2-Pneumonie oder – in der späteren Phase - als Ausdruck einer Hyperinflammation und des Zytokinsturms gewertet werden. Ein Anstieg des PCT deutet auf eine bakterielle Superinfektion hin, ist für eine solche jedoch nicht beweisend. Das PCT könnte als Instrument der Überwachung im Hinblick auf bakterielle Superinfektionen bei COVID-19 verwendet werden. Die laborchemischen Parameter (inkl. PCT) sollen nur in Zusammenhang mit dem klinischen Zustand, der eventuellen radiologischen Verlaufsdiagnostik und Fokussuche sowie den Ergebnissen der mikrobiologischen Diagnostik gewertet und in die therapeutischen Entscheidungen einbezogen werden.

Quellen:

- [1] Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutierrez-Ocampo E et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis* 2020; 101623. doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101623.
- [2] Zhou F, Yu T, Du R et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020. doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
- [3] Klein EY, Monteforte B, Gupta A et al. The frequency of influenza and bacterial coinfection: a systematic review and meta-analysis. *Influenza Other Respir Viruses* 2016; 10: 394-403. doi: 10.1111/irv.12398.
- [4] Schauwvlieghe A, Rijnders BJA, Philips N et al. Invasive aspergillosis in patients admitted to the intensive care unit with severe influenza: a retrospective cohort study. *The Lancet Respiratory medicine* 2018; 6(10): 782-92. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30274-1.
- [5] Rawson TM, Moore LSP, Zhu N et al. Bacterial and fungal co-infection in individuals with coronavirus: A rapid review to support COVID-19 antimicrobial prescribing. *Clin Infect Dis*. 2020 May 2; ciaa530. doi: 10.1093/cid/ciaa530. Online ahead of print.
- [6] Bhatraju P. Covid-19 in Critically Ill Patients in the Seattle Region. *New Engl J Med* 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2004500.
- [7] Lian J, Jin X, Hao S et al. Analysis of Epidemiological and Clinical features in older patients with Corona Virus Disease 2019 (COVID-19) out of Wuhan. *Clin Infect Dis* 2020. , doi:10.1093/cid/ciaa242.
- [8] Clancy CJ, Nguyen MH. COVID-19, superinfections and antimicrobial development: What can we expect? *Clin Infect Dis* 2020 May 1; ciaa524. doi: 10.1093/cid/ciaa524. Online ahead of print
- [9] Chen N, Zhou M, Dong X et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020; 395(10223): 507-13. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.

- [10] Huang C, Wang Y, Li X et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395(10223): 497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
- [11] Wang Z, Yang B, Li Q et al. Clinical Features of 69 Cases with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. doi: 10.1093/cid/ciaa272.
- [12] Zhu N, Zhang D, Wang W et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020; 382:727-733. doi: 10.1056/NEJMoa2001017.
- [13] Zhang G et al. Analysis of clinical characteristics and laboratory findings of 95 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a retrospective analysis. *Respiratory Res.* doi.org/10.1186/s12931-020-01338-8.
- [14] Chen T et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ* 2020;368:m1091 doi:10.1136/bmj.m1091.
- [15] Chen G et al. Clinical and immunologic features in severe and moderate Coronavirus Disease 2019. *J Clin Invest.* 2020. doi:10.1172/JCI137244.
- [16] Wang L. C-reactive protein levels in the early stage of COVID-19. *Med Mal Infect* (2020)-doi:10.1016/j.medmal.2020.03.007.
- [17] Liu Y, Yang Y, Zhang C et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Science China Life sciences.* 2020;63(3):364-74. doi: 10.1007/s11427-020-1643
- [18] Liu F, Li L, Xu MD et al. Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19, *J Clin Virol.* 2020 Jun; 127: 104370.
- [19] Ruan Q, Yang K, Wang W et al., Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China, *Intensive care medicine*, 46: 846-848, 2020. doi: 10.1007/s00134-020-05991-x.
- [20] Rodríguez A, Reyes LF, Monclou J et al. Relationship between acute kidney injury and serum procalcitonin (PCT) concentration in critically ill patients with influenza infection, *Med. Intensiva.* 42 (2018) 399-408, doi:10.1016/j.medin.2017.12.004.
- [21] Lippi G. Sepsis biomarkers: past, present and future. *Clin Chem Lab Med* 2019; 57:1281-3. doi: 10.1515/cclm-2018-1347.
- [22] Lippi G, Plebani M. Procalcitonin in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin Chim Acta* 2020. doi:10.1016/j.cca.2020.03.004.
- [23] Gu J, Korteweg C. Pathology and pathogenesis of severe acute respiratory syndrome. *Am J Pathol* 2007;170:1136-47. doi: 10.2353/ajpath.2007.061088.

Autoren:

T. Feldt, C. Karagiannidis, S. Mager, A. Mikolajewska, A. Uhrig, O. Witzke, T. Wolf

Letztes Bearbeitungsdatum: 23.06.2020