



COVID-19 – eine neue und vielseitige Herausforderung

Anfang Juli 2020 zählen wir mehr als 10 Mio. bestätigte Infektionen und mehr als 500.000 Todesfälle mit dem neuen „severe acute respiratory syndrome coronavirus 2“ (SARS-CoV-2) weltweit. Die Dynamik zeigt, dass wir noch lange nicht am Ende dieser Entwicklung stehen [11]. Keine andere Erkrankung hat in so kurzer Zeit die öffentliche Diskussion und das öffentliche Leben so stark beeinflusst wie diese. „Coronavirus disease 2019“ (COVID-19), die durch das Virus verursachte Erkrankung, hat bei Ausbrüchen mehrere Gesundheitssysteme durch die hohe Beanspruchung von Intensivkapazitäten unvorhergesehen schwer belastet. Der initiale Ausbruch in China hat auch die Komplexität der Handelsbeziehungen bei Medikamenten und Schutzausrüstung offengelegt. Durch den hohen Verbrauch in China und Einschränkung des Handels waren wichtige Ressourcen in vielen anderen Ländern extrem knapp. Die Pandemiepläne müssen nach diesen Erfahrungen überarbeitet oder vollständig neu durchdacht werden.

» Aufgrund einer sehr hohen Affinität zum ACE2-Rezeptor kann die Infektion in den oberen Atemwegen stattfinden

Das Virus ist ein neues β -Coronavirus, das vermutlich von Fledermäusen auf eine noch unbekanntes Säugerspezies übersprungen ist. Ende 2019 wurden dann erstmals Infektionen bei Menschen beobachtet. Aufgrund der engen genetischen und klinischen Verwandtschaft mit dem SARS-Coronavirus erhielt es

die Bezeichnung SARS-CoV-2. Es bindet wie SARS-CoV an den Angiotensin-converting-enzyme-2(ACE2)-Rezeptor, aber mit einer sehr viel höheren Affinität, sodass die Infektion in den oberen Atemwegen stattfinden kann. Dort beginnt auch eine hochtitrige Replikation, die zur hohen Kontagiosität führt [3].

Der erste Ausbruch ereignete sich im chinesischen Wuhan, Provinz Hubei, und konnte durch drastische Maßnahmen eingegrenzt werden, gleichzeitig fand jedoch schon früh eine Verschleppung in andere Regionen Chinas und international statt [2]. Viele der Maßnahmen in anderen Regionen basieren auf dem Vorgehen in China, die Beurteilung der Wirksamkeit einzelner Einschränkungen ist offen. Das aktuelle Wissen und Kerndaten zur Epidemiologie sind trotz vieler Arbeiten noch als vorläufig einzuschätzen [10].

Die Häufung atypischer Pneumonien in Wuhan führte zur Entdeckung der Erkrankung. Pneumonien waren auch die dominierenden Manifestationen in der ersten Welle in nahezu jeder Region. Klinik und Charakteristika der COVID-19-Pneumonie unterscheiden sich deutlich von anderen Virus-pneumonien [8].

» Bridging-Verfahren bei Organversagen waren die wichtigsten Therapiemodalitäten bei schweren Verläufen

Der hohe Anteil intensivpflichtiger Patienten hat die Intensivmedizin vor besondere Herausforderungen gestellt. Bridging-Verfahren bei Organversa-

gen, vor allem Lungen-, Nieren- und Kreislaufversagen, waren die wichtigsten Therapiemodalitäten bei schweren Verläufen, deren Langzeitprognose noch nicht abzuschätzen ist [4].

Berichte zum natürlichen Verlauf wurden bereits im Februar aus China publiziert. Der weit überwiegende Teil der Infektionen verläuft leicht, von asymptomatisch bis oligosymptomatisch. Risikofaktoren für einen schweren Verlauf sind Alter, Adipositas, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Diabetes mellitus und Immundefekte [4]. In einer ersten großen genomweiten Studie konnten einige genetische Faktoren als Risiken identifiziert werden, für eine individuelle Risikoabschätzung sind alle diese Daten jedoch noch nicht geeignet [5]. SARS-CoV-2 hat einen breiten Organotropismus, es verursacht neurologische, nephrologische, kardiologische, hämatologische und andere Manifestationen; vermutlich werden wir hier noch viel lernen. Schwere Verläufe sind außerdem charakterisiert durch dramatische Entzündungsreaktionen des Monozyten-Makrophagen-Systems, analog zu Infektionen mit SARS und „Middle East respiratory syndrome“ (MERS). Die Erkrankungen mit den beiden verwandten Viren waren allerdings bisher relativ selten, sodass das Wissen hierzu noch rudimentär ist. Die bessere Charakterisierung und das Verständnis dieser Reaktionen werden kritisch sein für die Entwicklung wirksamer Therapiestrategien. Ein zweiter wichtiger Pathomechanismus ist eine Beteiligung des Endothels, am ehesten über eine direkte Infektion. Diese „Endothelitis“ ist vermutlich neben der Entzündungs-

Tab. 1 Ausgewählte derzeit evaluierte Therapiemodalitäten bei COVID-19

Substanz	Mechanismus	Publizierte Studien/Aktueller Stand
<i>Antivirale Therapie</i>		
Chloroquin/Hydroxychloroquin	Azidifizierung von Vesikeln, „uncoating“ behindert	In vitro wirksam, Kohortenstudien, klinische Wirksamkeit nicht gezeigt ^a
Lopinavir/Ritonavir	Hemmung der viralen Protease	In vitro wirksam, randomisierte Studie, klinische Wirksamkeit nicht gezeigt
Remdesivir	Hemmung der viralen RNA-Polymerase	In vitro wirksam, randomisierte Studien, Beschleunigung der Erholung bei schwerer COVID-19-Erkrankung, keine niedrigere Mortalität
IFN-1β	Augmentierung der intrazellulären Immunantwort	In vitro wirksam, in vivo antivirale Wirksamkeit
EIDD-2801	Inhibition der RNA-Polymerase	In Evaluation
Monoklonale AK	Virusbindung	In Evaluation
Rekonvaleszentenplasma	Virusbindung	Kohortenstudien, klinische Wirksamkeit nicht gezeigt
<i>Antiphlogistische/immunmodulatorische Therapie</i>		
Dexamethason	Multiple	Verbesserung der Mortalität bei schwerer COVID-19-Erkrankung
Anakinra	Anti-IL-1-Rezeptor-AK	Kohortenstudien, klinische Wirksamkeit nicht gezeigt
Tocilizumab, Sarilumab, Siltuximab, Clazakizumab	Anti-IL-6-AK	Kohortenstudien, klinische Wirksamkeit nicht gezeigt
Baricitinib, Ruxolitinib	JAK1/JAK2-Inhibitor	Kohortenstudie, klinische Wirksamkeit nicht gezeigt
Lenzilumab	Anti-GM-CSF-AK	In Evaluation
Emapalumab	Anti-IFN-γ-AK	In Evaluation
Eculizumab	Anti-Komplement(C5)-AK	Fallserien, klinische Wirksamkeit nicht gezeigt

AK Antikörper, COVID-19 „coronavirus disease 2019“, GM-CSF Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierender Faktor, IFN Interferon, IL Interleukin, JAK Januskinase

^aKein Nachweis eines signifikanten klinischen Effekts in randomisierter Studie

reaktion ursächlich für die häufigen thrombembolischen Komplikationen und das Organversagen.

Nach der Entwicklung der Fallzahlen und der Erkrankungszahlen ist in Deutschland durch strikte Kontrollmaßnahmen eine erste Welle nahezu beendet. Die schweren Krankheitsverläufe einer Infektionskrankheit mit der realen Gefahr nosokomialer Infektionen konnten spezialisierte Infektions- oder Intensivmediziner nicht allein behandeln, es waren breit interdisziplinäre Teams im Einsatz, die von der Diagnostik über die Therapie bis zu Isolations- und Quarantänestrategien ein breites Portfolio von klinischen und organisatorischen Aufgaben lösten. Spezifische Therapien waren zu diesem Zeitpunkt nicht etabliert.

Therapiestudien wurden zwar bei COVID-19 rasch aufgelegt, aber oft unter sehr schwierigen Umständen. In China wurden einige Studien unter den oft chaotisch erscheinenden Zuständen der ersten Welle initiiert und konnten bei rasch wieder sinkenden Fallzahlen keine vollständige Rekrutierung erreichen. Die Evidenz zu spezifischen antiviralen The-

rapiestrategien ist auch deshalb noch sehr gering. In allen bisherigen Studien haben antivirale Therapien allein keinen Überlebensvorteil gezeigt, insgesamt ist die Effektivität der untersuchten Substanzen nicht überzeugend [1]. Neue Substanzen oder Kombinationstherapien mit besserer Wirksamkeit sind dringend notwendig.

» Die Therapie befindet sich im raschen Wandel

Immunmodulatorische Therapien sind bisher kaum systematisch evaluiert worden, in einer randomisierten Studie aus Großbritannien konnte gerade erstmals gezeigt werden, dass Dexamethason bei schwer verlaufender COVID-19-Erkrankung die Prognose verbessert [9]. Eine Vielzahl anderer Substanzen wird derzeit in klinischen Studien evaluiert, die Therapie befindet sich im raschen Wandel (Tab. 1).

COVID-19 als erste große Pandemie des 21. Jahrhunderts hat auch die Wissenschaft verändert. Experten sind in

allen Medien und in der Politikberatung präsent, die ominöse R-Zahl (Reproduktionszahl) ist mit einem Schlag ein Small-Talk-Thema. Epidemiologische Daten werden automatisiert in kürzester Zeit in „Dashboards“ sichtbar gemacht, oft schneller als auf offiziellen Meldewegen [7, 11]. Die Sequenzierung individueller Virusisolate ist so schnell und leistungsfähig geworden, dass allgemein zugängliche Online-Plattformen die rasche Charakterisierung von lokalen Ausbrüchen mit Einbindung in das internationale Geschehen genauso möglich machen wie ein Monitoring der Virusevolution [6]. Erstmals werden wissenschaftliche Publikationen in größerer Zahl in der Medizin als Preprints vor einem Peer-Review-Verfahren zur Verfügung gestellt, ein Verfahren, das bisher fast ausschließlich in Grundlagenwissenschaften genutzt wurde [9]. Diese Entwicklungen sind folgerichtig – wenn ein neues Virus sich in wenigen Wochen auf der ganzen Welt ausbreiten kann, müssen wir Informationen so schnell austauschen, dass wir rasch und adäquat handeln können.

Die bisherige Geschichte von SARS-CoV-2 als neues hochkontagiöses Virus zeigt, dass dieses Virus nicht weltweit bis zum Erreichen einer Herdenimmunität zirkulieren darf – die Folgen wären unabsehbar. Strikte Kontrollmaßnahmen können lokal Ausbrüche beenden und kontrollieren, aber in allen Ländern mit einer initial raschen Kontrolle kommt es immer wieder durch Reisen zum Import neuer Infektionen mit nachfolgenden lokalen Ausbrüchen. Daraus wird unmittelbar klar, dass die Entwicklung einer Impfung alternativlos ist. Die ersten Vakzinen wurden in China bereits im Februar geplant, mittlerweile sind über 140 Vakzineandidaten in der Entwicklung, zwei davon bereits in der klinischen Phase III. Dabei ist unser Wissen um die Immunität nach durchgemachter Infektion ebenfalls noch rudimentär: Handelt es sich um eine sterilisierende Immunität, schützt eine durchgemachte Infektion vor Erkrankung? Alle diese Fragen sind noch offen und müssen rasch bearbeitet und beantwortet werden.

» Die Entwicklung einer Impfung ist alternativlos

COVID-19 ist völlig neu – als Krankheit wie als Herausforderung für die Medizin, die Gesellschaft und Politik. Wir müssen alles darüber und darum lernen, was nur möglich ist.



B. Salzberger



T. Welte

Korrespondenzadresse



Prof. Dr. med. B. Salzberger
Abt. Krankenhaushygiene
und Infektiologie,
Universitätsklinikum
Regensburg
Franz-Josef-Strauß-Allee 11,
93053 Regensburg,
Deutschland
bernd.salzberger@ukr.de

Interessenkonflikt. B. Salzberger und T. Welte geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE et al (2020) Remdesivir for the treatment of Covid-19—preliminary report. *N Engl J Med.* <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2007764>
2. Buder F, Hitzentbichler F, Ehrenstein B et al (2020) The outbreak of COVID-19 in China. *Internist.* <https://doi.org/10.1007/s00108-020-00833-w>
3. Hoehl S, Ciesek S (2020) Die Virologie von SARS-CoV-2. *Internist.* <https://doi.org/10.1007/s00108-020-00853-6>
4. Wiesner O, Busch M, David S (2020) Therapie schwerer COVID-19-Verläufe in der Intensivmedizin. *Internist.* <https://doi.org/10.1007/s00108-020-00850-9>
5. Ellinghaus D, Degenhardt F, Bujanda L et al (2020) Genomewide association study of severe Covid-19 with respiratory failure. *N Engl J Med.* <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2020283>
6. Hadfield J, Megill C, Bell SM et al (2018) Nextstrain: real-time tracking of pathogen evolution. *Bioinformatics* 34:4121–4123
7. Johns-Hopkins-University (2020) Corona resource center. <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>. Zugriffen: 1. Juli 2020
8. Pfeifer M, Hamer O (2020) COVID-19 pneumonia-clinical and radiological characteristics. *Internist.* <https://doi.org/10.1007/s00108-020-00854-5>
9. Recovery Collaborative Group (2020) Effect of dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19—preliminary report. *medRxiv.* <https://doi.org/10.1101/2020.06.22.20137273>
10. Salzberger B, Buder F, Lampl B et al (2020) Epidemiologie von SARS-CoV-2-Infektion und COVID-19. *Internist.* <https://doi.org/10.1007/s00108-020-00834-9>
11. WHO (2020) Coronavirus disease (COVID-2019) situation report. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports/>. Zugriffen: 1. Juli 2020

In eigener Sache



Galenus-von-Pergamon-Preis 2020

Mit dem von der Springer Medizin Verlag GmbH gestifteten Galenus-von-Pergamon-Preis werden herausragende Arzneimittelinnovationen gewürdigt. Hier stellen wir einen Kandidaten vor:

Luxturna® (Voretigen Neparvec)

Erbliche Netzhautdystrophien sind genetisch und klinisch sehr heterogen. Eine seltene Ursache sind biallelische Mutationen des RPE65-Gens. Dieses Gen codiert für ein Protein, das für den korrekten Ablauf des Sehzyklus benötigt wird. In Deutschland leben etwa 200 Menschen mit einem solchen Gendefekt, der bislang nicht behandelbar war und in früher Kindheit oder später im Leben zur Erblindung führt. Das seit April 2019 verfügbare Voretigen Neparvec (Luxturna®) von Novartis ist die weltweit erste verfügbare Gentherapie für bestimmte seltene erbliche Netzhauterkrankungen. Bei nur einmaliger Verabreichung als subretinale Injektion in beide Augen hat sie das Potenzial, der allmählichen Erblindung der Betroffenen entgegenzuwirken. Indem die Therapie den Sehzyklus wiederherstellt, verbessert sie das bei den Patienten stark eingeschränkte Sehvermögen unter schlechten Lichtverhältnissen und damit ihre Eigenständigkeit bei der Orientierung im Raum. Bei 90% der Patienten einer Phase-III-Studie zeigte sich mit der Gentherapie nach einem Jahr eine Verbesserung der Orientierungsfähigkeit. Dabei wurde der maximale Therapieeffekt bereits nach einem Monat erreicht. 65% der Patienten bewältigten einen mit Hindernissen ausgestatteten Parcours unter niedrigster Lichtstärke erfolgreich. Die nach einem Jahr erzielten Verbesserungen blieben auch nach nunmehr vier Jahren im Mittel erhalten.

Quelle: www.aerztezeitung.de