

Gefässchirurgie 2020 · 25:389–396  
<https://doi.org/10.1007/s00772-020-00691-8>  
 Angenommen: 18. August 2020  
 Online publiziert: 3. September 2020  
 © Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von  
 Springer Nature 2020



N. Gassanov<sup>1</sup> · H. Braun Lambur<sup>1</sup> · F. Er<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Medizinische Klinik II, Klinikum Idar-Oberstein, Idar-Oberstein, Deutschland

<sup>2</sup> Klinik für Innere Medizin I, Klinikum Gütersloh, Gütersloh, Deutschland

## COVID-19-Infektion – Update

### Was muss der Gefäßmediziner wissen?

#### Einleitung

Ende Dezember 2019 wurden mehrere Fälle schwerer Lungenentzündungen in der chinesischen Provinz Hubei beobachtet. Fast alle Erkrankten hatten Kontakt zum Markt für Fische und Meeresfrüchte, der als der primäre Infektionsort vermutet und am 01.01.2020 geschlossen wurde. Die späteren Untersuchungen der chinesischen Gesundheitsbehörde bestätigten, dass es sich bei dem Erreger um ein bis dahin unbekanntes Coronavirus SARS-CoV-2 (2019-nCoV) aus der Familie der Coronaviridae handelte. Die Erkrankung wurde dann als COVID-19 bezeichnet und breitete sich rasant zunächst in Asien und später dann weltweit aus. Im März 2020 wurde die COVID-19-Infektion als Pandemie von der Weltgesundheitsorganisation eingestuft. Zum Zeitpunkt der Manuskripterstellung sind weltweit mehr als 20 Mio. Menschen mit dem Virus infiziert mit mehr als 500.000 Toten.

Dieser Artikel gibt eine allgemeine Übersicht über die neuartige COVID-19-Erkrankung mit einem Fokus auf vaskuläre Beteiligung. Die Arbeit basiert im Wesentlichen auf Daten aus der jüngsten Literatur und auf Eigenerfahrungen der Autoren.

#### Epidemiologie

Bei den Coronaviren handelt es sich um einzelsträngige RNA-Viren. Sie wurden erstmalig 1937 bei Hühnern entdeckt; fast 30 Jahre später wurden die ersten humanpathogenen Virenstämme beschrieben [1]. Der Name des Erregers stammt aus einer kranzartig aussehenden Membranhülle unter dem Elektronenmikroskop [2, 3]. Dieses strahlenkranzartige

Aussehen der Virusoberfläche ist dem viralen Spike-Protein (S-Glycoprotein) zu verdanken. Infolge dieser typischen Morphologie fasste man sie zu einer neuen Virusfamilie mit dem Namen Coronaviridae (*Corona*: lat. „Strahlenkranz“) zusammen.

#### » Bei den Coronaviren handelt es sich um einzelsträngige RNA-Viren

Eine besondere Aufmerksamkeit wurde den Coronaviren im Zusammenhang mit der SARS- (*Severe-acute-respiratory-syndrome*-)Epidemie im Jahre 2003 geschenkt. Die SARS-Infektion, von den SARS-CoV-Viren verursacht und ursprünglich in Südostasien entdeckt, wurde zu einer weltweiten Epidemie. Nach Angaben der Weltgesundheitsorganisation (WHO) erkrankten mehr als 8000 Menschen in 30 Ländern an der Erkrankung. 774 Menschen starben infolge der Krankheit. Ein Jahr später

verkündete die WHO das Ende der Epidemie.

Die Coronaviren standen wieder im Mittelpunkt des öffentlichen Interesses, als sich die nächste Infektionserkrankung, das „middle east respiratory syndrome“ (MERS), auf der arabischen Halbinsel ausbreitete. Bei MERS handelt es sich um eine durch MERS-CoV-Viren ausgelöste schwere Lungenentzündung mit einer hohen Letalität von ca. 35 %. Die Infektiosität des MERS ist vergleichsweise gering. Im Gegensatz zu SARS kommt es immer noch zu den zeitlich und regional begrenzten MERS-assoziierten Ausbrüchen.

Bisher waren 6 humanpathogene Vertreter der Coronaviren bekannt (HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63, HCoV-HKU1, SARS-CoV und MERS-CoV). SARS-CoV-2 ist jetzt das 7. humanpathogene Coronavirus. Die ersten 4 sind Erreger meist selbstlimitierender grippaler Infekte, während SARS-CoV, SARS-CoV-2 und MERS-CoV schwerwiegende respiratorische

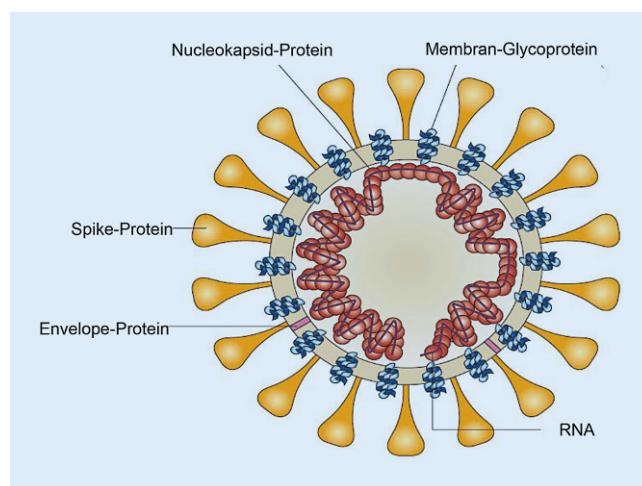
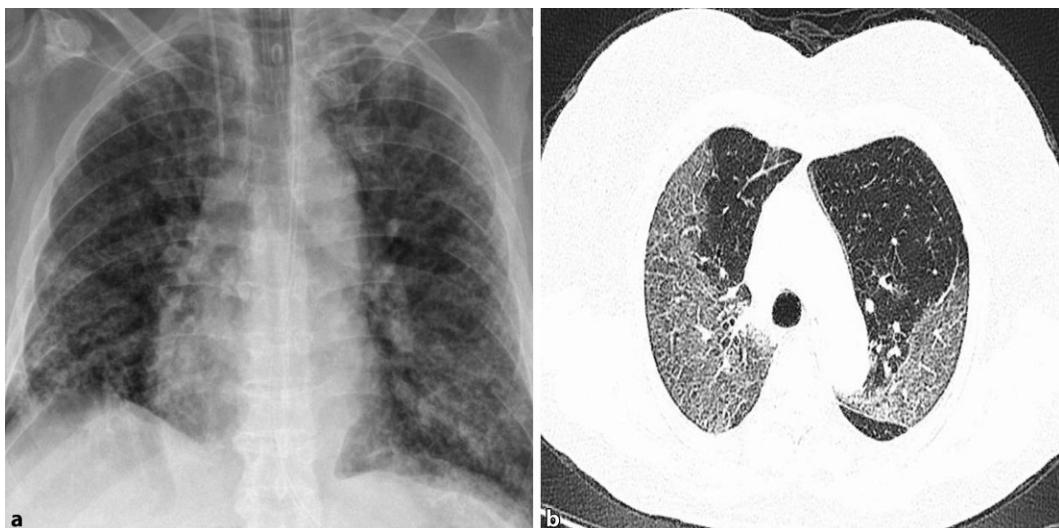


Abb. 1 ▲ Struktur des SARS-CoV-Virus [48]



**Abb. 2** ▲ Typisches Röntgenbild (a) und Thorax-CT (b) eines Patienten mit COVID-19-Pneumonie. Aufällig sind die milchglasartigen Infiltrate beidseits

Infekte mit letalem Ausgang auslösen können.

Die SARS-CoV-, SARS-CoV-2- und MERS-CoV-Viren sind tierischen Ursprungs. Die genauen Mechanismen des speziesübergreifenden Wirtswechsels sind bisher nicht bekannt. Eine wichtige Rolle scheinen dabei spezifische Mutationen bzw. Gendeletionen im Virusgenom zu spielen [4]. Es wird vermutet, dass die SARS-CoV-2-Viren von Fledermäusen über einen Zwischenwirt auf Menschen übertragen wurden [5]. So ist das SARS-CoV-2-Genom, bestehend aus ca. 30 kb einzelsträngigen RNA-Nukelotiden, zu >96% identisch mit dem Fledermaus-CoV RaTG13 [6].

### COVID-19-Infektion: Ätiologie und Pathogenese

Wie die meisten bisher bekannten Coronaviren vermehren sich die SARS-CoV-2-Viren in Epithelien der Nase, Pharynx, Trachea und Alveolen und führen anschließend zu Atemwegserkrankungen. Die COVID-19-Infektion wird durch Tröpfchen bzw. direkten Kontakt mit virushaltigen Sekreten, z.B. auf Händen oder Gegenständen, übertragen und zeichnet sich durch eine hohe und über mehrere Tage persistierende Infektiosität aus. Die SARS-CoV-2-Viren sind gegenüber Hitze oder Lösungsmitteln empfindlich.

Die SARS-CoV-2-Coronaviren binden über das S-Glykoprotein an die Wirtszellrezeptoren (Abb. 1). Die

insbesondere im Atemtrakt zahlreich vorkommende Transmembranprotease TMPRSS2 spielt beim Zelleintritt von Coronaviren und Fusion mit der Wirtszelle eine Schlüsselrolle, sodass die Blockade der TMPRSS2-Expression evtl. eine zelluläre Basis für zukünftige antivirale Therapiestrategien darstellen könnte [7].

### » Die COVID-19-Infektion zeichnet sich durch eine hohe persistierende Infektiosität aus

Neben dem S-Protein existieren zwei weitere Membranproteine, das M-Protein (*membrane protein*) und das E-Protein (*envelope protein*). Das M-Protein interagiert mit N-Protein-Molekülen des Nukleokapsids und führt zu dessen Assoziation mit der Innenseite der Virusmembran und der viralen RNA [8, 9]. Für SARS-CoV-2 dienen die ACE-2 Rezeptoren, die in hoher Konzentration in Epithelzellen der unteren Atemwege, aber auch in den Dünndarmepithelien und Kardiomyozyten vorkommen, als zelluläre Eintrittspforte [10].

### Diagnostik

Der Goldstandard bei der Diagnose einer COVID-19-Infektion ist die Polymerasekettenreaktion (PCR) von Proben aus dem oberen bzw. unteren Respirationstrakt, die rasch nach dem Ausbruch der Erkrankung etabliert werden konnte

[11]. Es wurden in der Literatur Fälle mit isoliertem Befall des unteren Respirationstrakts berichtet, sodass bei bestehendem klinischem Verdacht oder bei kritisch Kranken immer eine Gewinnung aus dem unteren Respirationstrakt oder unter entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen aus der Bronchiallavage erfolgen sollte. Da die Virusreplikation in mehreren Organen stattfinden kann, ist der Erregernachweis auch im Stuhl oder Serum möglich [11, 12].

### » Der Erregernachweis ist auch im Stuhl oder Serum möglich

Inzwischen sind in einigen Ländern auch erste zugelassene Schnelltests erhältlich. Während eine reine PCR-basierte Testzeit etwa 4–5 h dauert und auch eine gewisse Zeit für die externe Validierung und Befundmitteilung beanspruchen kann, liefern manche auf serologische Verfahren beruhende Schnelltestverfahren Ergebnisse in höchstens 13 min. Ein wesentlicher Nachteil dieser antikörperbasierten Schnelltests besteht allerdings in der limitierten Aussagekraft in der frühen Infektionsphase, in der es noch zu keiner Antikörperförmung gegen virale Bestandteile gekommen ist.

Eine typische Laborkonstellation gibt es bei COVID-19 nicht. Bei den meisten COVID-19-Patienten lassen sich im Labor Hypoalbuminämie, CRP-Erhöhung und Lymphopenie bei normaler oder erniedrigter Leukozytenzahl feststellen [13],

	Zusammenfassung · Abstract
<p>[14]. In schweren Fällen kommen Neutrophilie, D-Dimer-, Harnstoff-, Kreatinin- und LDH-Erhöhung hinzu, wobei insbesondere eine starke CRP-, D-Dimer- oder LDH-Zunahme auf die Schwere der Infektion hindeutet [15]. Das Procalcitonin ist meist nicht bzw. nur leicht erhöht; bei deutlich erhöhten Werten muss man von einer bakteriellen Superinfektion ausgehen.</p> <p>Ebenfalls ist das initiale konventionelle Thoraxröntgenbild unspezifisch, wie so oft bei viralen Pneumonien. Erst im weiteren Verlauf der Erkrankung lassen sich häufig periphere beidseitige milchglasartige Verschattungen der Lunge feststellen (Abb. 2; [13, 14]). Bei hohem klinischem Verdacht auf COVID-19-Befall sollte bei einem unauffälligen Thorax-Röntgen eine Dünnschicht-CT erfolgen. So wurde bei 87% (<math>n = 101</math>) der ersten COVID-19-Patienten in China im Thorax-CT eine Milchglasstrübung festgestellt. Bei 65% Patienten lag zusätzlich eine Konsolidierung des Lungengewebes vor [16]. Die Läsionen waren überdurchschnittlich oft in der Peripherie der unteren Lungenabschnitte zu finden (Abb. 2).</p> <p>Eine Übersicht über die typischen demografischen und klinischen Befunde aus einer systematischen Literaturrecherche mit Metaanalyse des LANCO-VID-19-Netzwerks ist in der Tab. 1 aufgeführt [14].</p>	<p>Gefässchirurgie 2020 · 25:389–396 <a href="https://doi.org/10.1007/s00772-020-00691-8">https://doi.org/10.1007/s00772-020-00691-8</a>      © Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2020</p> <p>N. Gassanov · H. Braun Lambur · F. Er</p> <p><b>COVID-19-Infektion – Update. Was muss der Gefäßmediziner wissen?</b></p> <p><b>Zusammenfassung</b></p> <p>Ende Dezember 2019 wurden mehrere Fälle schwerer Lungenentzündungen in der chinesischen Provinz Hubei beobachtet. Fast alle Erkrankten hatten Kontakt zum Markt für Fische und Meeresfrüchte, der als der primäre Infektionsort vermutet und am 01.01.2020 geschlossen wurde. Die späteren Untersuchungen der chinesischen Gesundheitsbehörde bestätigten, dass es sich bei dem Erreger um ein bis dahin unbekanntes Coronavirus SARS-CoV-2 (2019-nCoV) aus der Familie der Coronaviridae handelte. Die Erkrankung wurde dann als COVID-19 bezeichnet und breite sich rasant zunächst in Asien und später dann weltweit aus. Im März 2020 wurde die COVID-19-Infektion als Pandemie von der Weltgesundheitsorganisation eingestuft. Zum Zeitpunkt der Manuskripterstellung sind weltweit mehr als 20 Mio. Menschen mit dem Virus infiziert mit mehr als 500.000 Toten. Dieser Artikel gibt eine allgemeine Übersicht über die neuartige COVID-19-Erkrankung mit einem Fokus auf vaskuläre Beteiligung. Die Arbeit basiert im Wesentlichen auf Daten aus der jüngsten Literatur und auf Eigenerfahrungen der Autoren.</p> <p><b>Schlüsselwörter</b></p> <p>Coronavirus · SARS-CoV-2 · Akutes Atemnotsyndrom · ARDS · Lungenentzündung</p>
<p><b>Klinik</b></p> <p>Die COVID-19-Infektion zeichnet sich durch einen sehr variablen klinischen Verlauf von milden oder symptomfreien Verläufen (etwa 80% aller Fälle) bis hin zur schwersten Ateminsuffizienz (etwa 5–10%) aus. Primär betroffen ist der Respirationstrakt. Die Symptome sind unspezifisch und lassen sich oft nicht von den anderen viralen Infekten bzw. Pneumonien unterscheiden. Als häufigste Symptome zu Beginn der Erkrankung werden Fieber, Husten und Luftnot berichtet, einhergehend mit Müdigkeit und Abgeschlagenheit ([13, 15]; Tab. 1). Neurologische und gastrointestinale Symptome, wie z. B. Diarrhöen, sind eher selten. Ebenfalls seltener beklagen Patienten Schnupfen. Einige Pa-</p>	<p><b>COVID-19 infection—update. What should the vascular surgeon know?</b></p> <p><b>Abstract</b></p> <p>At the end of December 2019 many cases of severe pulmonary inflammation were reported in Hubei Province, China. Nearly all of the affected individuals had had contact to the wet fish market, which was believed to be the source of the novel infection and was closed on 1 January 2020. Subsequently, the Chinese health authorities confirmed that the pathogen was a previously unknown severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), which belongs to the <i>Coronaviridae</i> family. The disease was then designated as coronavirus disease 2019 (COVID-19) and rapidly spread initially in Asia and later worldwide. In March 2020 the COVID-19 outbreak was declared a global pandemic by the World Health Organization. At the time of manuscript submission, more than 20 million people were affected by COVID-19, with more than 500,000 deaths worldwide. The article gives a general overview on the novel COVID-19 with a specific clinical focus on vascular involvement. The article is essentially based on the currently available evidence and the experiences of the authors.</p> <p><b>Keywords</b></p> <p>Coronavirus · SARS-CoV-2 · Acute Respiratory Distress Syndrome · ARDS · Pulmonary inflammation</p>

tienten berichten in der Frühphase über Veränderungen des Geschmacks- und Geruchsempfindens.

Die Inkubationszeit wird in den Studien mit 1–14 Tagen (durchschnittlich 3–7 Tage) angegeben. Die meisten Betroffenen sind Männer (55–60% der bisher erfassten Fälle) mittleren Alters (47–59 Jahre). Kinder sind seltener betroffen. Auch ist der Verlauf bei Kindern und Jugendlichen meist mild oder gar symptomfrei. Aus unbekannter Ursache verläuft die Erkrankung bei Schwestern ebenfalls mild bzw. subklinisch.

Die mittlere Zeit von der Exposition bis zum Auftreten erster Symptome liegt bei 5 Tagen und die Zeit vom Auftreten der ersten Symptome bis zur ersten Hospitalisierung 9,1–12,5 Tage [17].

Der Verlauf einer COVID-19-Infektion ist i. d. R. langsam progradient. Bei hospitalisierten Patienten ist dagegen mit einer raschen Verschlechterung der Symptomatik zu rechnen. So betrug die Zeit von der Hospitalisierung bis zur ARDS-Entwicklung bei den ersten COVID-19-Patienten in Wuhan lediglich 2 Tage [15]. Gefürchtete Komplikatio-

**Tab. 1** Häufigkeit der berichteten Merkmale bzw. Befunde bei COVID-19-Erkrankung. Ergebnisse aus einer systematischen Literaturrecherche mit Metaanalyse [14]

I. Demografische Merkmale	
Mittleres Alter:	52 Jahre
Männliches Geschlecht:	56 %
Komorbidität:	37%, davon
Arterielle Hypertonie	19 %
Kardiovaskuläre Erkrankung	14 %
Diabetes	12 %
II. Symptome	
Fieber	89 %
Husten	58 %
Dyspnoe	46 %
III Laborbefunde	
Hypoalbuminämie	76 %
Hohes CRP	58 %
Hohe LDH	57 %
Lymphopenie	43 %
Hohe BSG	42 %
IV Radiologische Befunde	
Bilaterale Infiltrate (Thorax-röntgen)	73 %
Milchglasartiger Aspekt (Thoraxröntgen)	69 %
V Klinischer Verlauf	
Intensivpflichtige Patienten	20 %
ARDS	33 %
Akuter Myokardschaden	13 %
Akute Niereninsuffizienz	8 %
Schock	6 %
Tod	14 %
ARDS „acute respiratory distress syndrome“, BSG Blutsenkungsgeschwindigkeit, CRP C-reaktives Protein, LDH Laktat-dehydrogenase	

nen einer COVID-19-Pneumonie sind – neben ARDS – Sepsis als Folge einer sekundären bakteriellen Infektion, akutes Nierenversagen und Kardiomyopathie. Besonders alarmierend und evtl. prognostisch von Bedeutung sind die Ergebnisse einer erst kürzlich publizierten Studie aus Frankfurt, wonach sich bei der Mehrzahl der symptomfreien Patienten 71 Tage nach COVID-19-Diagnose noch auffällige Myokardveränderungen im MRT nachweisen lassen [18].

Eine Analyse der ersten 191 mit SARS-CoV-2-infizierten Patienten in Wuhan identifizierte 3 Parameter als Prädiktoren

**Tab. 2** Risikofaktoren für eine ARDS-Entwicklung und den ARDS-bedingten Tod. (Mod. nach [15]).

	ARDS		Tod	
	HR (95 %-KI)	p-Wert	HR (95 %-KI)	p-Wert
Alter >65 Jahre	3,26 (2,08–5,11)	<0,001	6,17 (3,26–11,67)	<0,001
LDH	1,61 (1,44–1,79)	<0,001	1,30 (1,11–1,52)	<0,001
Neutrophilie	1,14 (1,09–1,19)	<0,001	1,08 (1,01–1,17)	<0,03
Harnstoff	1,13 (1,09–1,18)	<0,001	1,13 (1,06–1,2)	<0,001
D-Dimer	1,04 (1,01–1,04)	<0,001	1,02 (1,01–1,04)	0,002
Bilirubin (gesamt)	1,05 (1,02–1,08)	0,001	1,07 (1,02–1,12)	0,003
Fieber ≥39 °C	1,77 (1,11–2,84)	0,02	0,41 (0,21–0,82)	0,01
Arterielle Hypertonie	1,82 (1,13–2,95)	0,01	1,7 (0,92–3,14)	0,09
Diabetes mellitus	2,34 (1,35–4,05)	0,002	1,58 (0,8–3,13)	0,19
Lymphopenie	0,37 (0,21–0,63)	<0,001	0,51 (0,22–1,17)	0,11
Ferritin	3,53 (1,52–8,16)	0,003	5,28 (0,72–38,48)	0,10
CRP	4,81 (1,52–15,27)	0,008	Keine Angaben	–

Laut Autoren stellen Fieber, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Lymphopenie, Ferritin- und CRP-Erhöhung die Risikoparameter für die ARDS-Entwicklung dar, jedoch nicht für den ARDS-bedingten Tod

ARDS „acute respiratory distress syndrome“, CRP C-reaktives Protein, HR Hazard Ratio, KI Konfidenzintervall, LDL Lipoprotein niederer Dichte

für einen ungünstigen Verlauf: höheres Alter, höherer SOFA-Score und D-Dimer-Erhöhung [19]. So betrug der SOFA-Score bei der Aufnahme der überlebenden Patienten bei 1,0 versus 4,5 Punkten bei den Nicht-Überlebenden. Darüber hinaus wiesen die Verstorbenen häufiger Komorbiditäten wie arterielle Hypertonie (48 % vs. 23 % der Überlebenden), Diabetes mellitus (31 % vs. 14 %), KHK (24 % vs. 1 %), COPD (7 % vs. 1 %) und Nierenerkrankungen (4 % vs. 0 %) auf.

Laut einer weiteren retrospektiven Analyse aus Wuhan ( $n=201$ ) gelten Alter >65 Jahre, hohes Fieber, Komorbiditäten wie z. B. arterielle Hypertonie oder Diabetes mellitus, aber auch erhöhte Laborparameter wie CRP, Neutrophilie, LDH, Ferritin oder D-Dimer als Risikofaktoren für die Entwicklung eines ARDS (► Tab. 2). Interessanterweise war die Sterberate unter den ARDS-Patienten mit hohem Fieber bzw. unter Kortisontherapie bei den Patienten aus Wuhan geringer [15].

## COVID-19 und Gefäßbeteiligung

Zu Beginn der Pandemie wurde COVID-19 vor allem als eine Infektion des Respirationstrakts bzw. der Lunge beschrieben. Erst im weiteren Verlauf und mit zuneh-

mender klinischer Erfahrung zeichnete sich ab, dass dem Herz und Gefäßsystem eine besondere prognostische Bedeutung zukommt. Immer häufiger wurde im Rahmen einer SARS-CoV-2-Infektion von einem entzündlichen Gefäßbefall berichtet; später rückte auch die Blutgerinnung zunehmend in den Fokus.

## » Dem Herz und Gefäßsystem kommt eine besondere prognostische Bedeutung zu

Besonders Herz- und Gefäßkranken gelten als Risikopatienten für den schweren Verlauf der Erkrankung. Bei diesen wurde übermäßig oft Hyperkoagulabilität mit gesteigerter Inzidenz von Thrombembolien beobachtet. Die Entwicklung einer disseminierten intravasalen Gerinnung mit Hyperfibrinolyse oder Verbrauchs-koagulopathie ist dagegen selten und erst im fortgeschrittenen Krankheitsstadium zu beobachten [20–22].

So stellte eine niederländische Studie, die Daten von 184 Patienten untersuchte, Thrombosen bei einem Drittel der COVID-19-Erkrankten fest [22]. Das ist viel mehr als man bei einer üblichen bakteriellen oder viralen Pneumonie erwarten würde.

Auch eine Obduktionsanalyse an den 12 COVID-19-Verstorbenen aus dem Institut für Rechtsmedizin des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf bekräftigte das erhöhte COVID-19-assoziierte Risiko für Thrombembolien [23]. So wurde in 7 Fällen Thrombosen (58%) und in 4 Fällen Lungenembolien (33%) festgestellt.

Eine weitere französische Studie dokumentierte ebenfalls eine höhere Inzidenz an Lungenembolien bei Corona-Patienten ( $n=107$ ) [24]. Die kumulative Inzidenz für Lungenembolien lag bei COVID-19-Patienten 15 Tage nach einer Aufnahme auf die Intensivstation bei 20,4%. Aufgrund der niedrigen Nachweisrate von Beinvenenthrombosen postulierten die Autoren, dass die COVID-19-assoziierten Lungenembolien vielmehr auf eine Thrombose in der pulmonalen Strombahn als auf eine Einschwemmung des peripheren Blutgerinnsels zurückzuführen sind. Als Risikofaktoren für eine Lungenembolie wurden ein Anstieg der D-Dimere, er-

höhte Faktor-VIII-Aktivität und erhöhte von Willebrand-Faktor-Antigen-Spiegel identifiziert.

Darüber hinaus wies eine Beobachtungsstudie mit über 2700 COVID-19-Patienten in den USA darauf hin, dass die systemische Antikoagulation die Krankenhaussterblichkeit bei Corona-Patienten senkt [25].

Trotz zunehmender Evidenz für das erhöhte Thrombembolierisiko durch SARS-CoV-2 gibt es bisher keine allgemeine Empfehlung zur therapeutischen Antikoagulation [26]. Sie wird aktuell nicht routinemäßig empfohlen, bleibt allerdings als eine mögliche Therapieoption im Einzelfall unter individueller Abwägung von Nutzen und Risiko, z. B. bei intensivpflichtigen Patienten bzw. bei klinischer Progredienz. Dagegen wird eine prophylaktische Gabe von Heparinen (bevorzugt niedermolekulares Heparin) bzw. Fondaparinux derzeit für alle hospitalisierten Patienten empfohlen.

Die genauen Mechanismen für eine übermäßige Aktivierung von Ge-

rinnungsfaktoren durch das neuartige Coronavirus sind derzeit nicht geklärt. Man vermutet jedoch eine Schädigung des Gefäßendothels mit einhergehender Entzündung sowohl der großen als auch der kleinen Gefäße infolge einer übermäßigen Immunreaktion des Körpers bis hin zum multisystemischen Entzündungssyndrom („*multisystem inflammatory syndrome*“). Diese schwere entzündliche Erkrankung, die ebenfalls bei Kindern und jungen Erwachsenen beschrieben wurde [27, 28], wurde kürzlich durch die WHO als ein eigenständiges Krankheitsbild definiert.

Darüber hinaus spielt die Hochregulation des Gerinnungssystems – neben einer signifikanten Vaskulitis – eine zentrale Rolle bei den gehäuft bei hospitalisierten COVID-19-Patienten beschriebenen ischämischen Schlaganfällen. Laut einer erst kürzlich publizierten retrospektiven Analyse der insgesamt 123 untersuchten Patienten stellt das neue Coronavirus sogar einen unabhängigen Risikofak-

Hier steht eine Anzeige.

**Tab. 3** Potenzielle antivirale Substanzen gegen COVID-19-Infektion

Substanz	Wirkmechanismus	Effekt auf Coronavirus	Bisherige Indikation/klinische Studien
Remdesivir	Adenosinanaloge Inhibitor der viralen RNA-Polymerase	Antivirale Aktivität <i>in vitro</i> und <i>in vivo</i> gegen MERS, SARS-CoV-1 und SARS-CoV-2 [37] Günstiger Effekt auf den Krankheitsverlauf, jedoch kein Überlebensvorteil in den bisherigen Studien [38–40]	NCT04252664 NCT04257656 NCT04292730 NCT04292899 NCT04280705 Solidarity trial (WHO) DisCoVeRy trial (INSERM)
Lopinavir/ Ritonavir	Inhibition der SARS-CoV-2-Protease?	Kein Effekt auf den Krankheitsverlauf in einer randomisierten klinischen Studie [30]	HIV-Therapie NCT04252885
Camostat Mesilate	Blockade der Serinprotease TMPRSS2	Antivirale Aktivität <i>in vitro</i> [49]	Pankreatitis (zugelassen in Japan) NCT04321096
Oseltamivir	Neuraminidase-Inhibitor	Günstiger Effekt auf MERS-CoV-Infektion [50]	Influenza-Therapie und Prophylaxe NCT04255017

tor für das Auftreten akuter ischämischer Schlaganfälle dar [29].

### » SARS-CoV-2 ist ein unabhängiger Risikofaktor für ischämische Schlaganfälle

Wie die Autoren berichten, waren bei der Patientengruppe mit bestätigtem ischämischem Schlaganfall 46 % von ihnen mit SARS-CoV-2 infiziert, in der Kontrollgruppe hingegen nur 18,3 % ( $p=0,001$ ). Auch nach Adjustierung bezüglich Alter, Geschlecht und Risikofaktoren blieb eine SARS-CoV-2-Infektion ein signifikanter unabhängiger Risikofaktor für akute ischämische Schlaganfälle.

### Therapie

Bislang gibt es weder eine spezifische Behandlung der Krankheit noch eine zugelassene Schutzimpfung. Auf der Suche nach wirksamen und evidenzbasierten Medikamenten und angesichts eines enormen Zeitdrucks wegen der rapiden Ausbreitung der Erkrankung wurden weltweit zahlreiche klinische Studien initiiert. Derzeit befinden sich mehrere Substanzen bzw. Therapieansätze mit verschiedenen Wirkmechanismen in klinischer Erprobung. Die ersten Ergebnisse wurden bereits kürzlich publiziert.

Die erste randomisierte Studie an COVID-19-Erkrankten zeigte keinen nennenswerten Effekt der Kombinationsthe-

rapie mit Lopinavir/Ritonavir auf den klinischen Verlauf der Erkrankung [30].

Eine umstrittene Studie an 20 COVID-19-Patienten ergab eine Reduktion der Viruslast unter Antimalariamittel Hydroxychloroquin und Azithromycin [31]. Allerdings sollte den Studienergebnissen wenig klinisch relevante Bedeutung beigemessen werden aufgrund einer sehr geringen Probandenzahl und wesentlichen methodologischen Schwächen der Studie (fehlende Randomisierung bzw. kein geeigneter Vergleich der Gruppen, Messung eines klinisch wenig relevanten Parameters etc.). Die Diskussion um die Kombination aus Hydrochloroquin/Azithromycin wurde fortgeführt aufgrund der von derselben Arbeitsgruppe publizierten Fallserie [32]. Demnach wurde unter Kombinationstherapie ein günstiger Krankheitsverlauf und eine verkürzte Verweildauer in der Infektionseinheit bei mittlerweile 80 leicht erkrankten Patienten beschrieben. Allerdings erwies sich ein v.a. zu Beginn der Pandemie als aussichtsreich geltendes Mittel Hydroxychloroquin in der überwiegenden Mehrzahl der nachfolgenden Studien als nicht effektiv mit einem sogar eher ungünstigen Sicherheitsprofil [33–35]. Angesichts der insgesamt uneinheitlichen Ergebnisse in Bezug auf Wirksamkeit und Sicherheit von Hydroxychloroquin bzw. Chloroquin wird derzeit von deren Einsatz außerhalb von klinischen Studien abgeraten.

Als ein vielversprechender Kandidat gilt nach wie vor das ursprünglich gegen Ebola entwickelte Mittel Remdesivir. Das Medikament erwies sich als ineffektiv bei der Ebola-Behandlung [36]. Gegen SARS-CoV-2 konnte die Substanz zunächst *in vitro* die virale Proliferation effektiv hemmen [37]. In der Tat deutete die erste publizierte Beobachtungsstudie auf eine potenzielle Effektivität der antiviralen Substanz hin [38].

Eine nachfolgende placebokontrollierte, randomisierte, doppelblinde Studie untersuchte Effektivität und Sicherheit einer 10-tägigen Therapie mit Remdesivir bei 236 hospitalisierten Patienten mit schwerer SARS-CoV-2-Infektion [39]. Nach 28 Tagen Beobachtungszeit konnte zwar kein signifikanter Effekt von Remdesivir auf die Mortalität festgestellt werden, jedoch war die Zeit bis zur klinischen Verbesserung in der Remdesivir-Gruppe mit 1,23 Tagen kürzer als beim Placebo-Arm. Vor allem für Patienten mit frühzeitigem Therapiebeginn (<10 Tagen) konnte ein statistisch nicht signifikanter Vorteil gegenüber Placebo gezeigt werden (18 vs. 23 Tage).

Auch die Ergebnisse der bisher größten multizentrischen ACTT-1-Studie bei über 1000 Patienten ergaben eine verkürzte Erkrankungsdauer unter Remdesivir im Vergleich zu Placebo (15 vs. 11 Tage,  $p<0,001$ ) sowie eine tendenzielle, jedoch nicht signifikante Reduktion der Mortalität nach 14 Tagen (11,9 % vs. 7,1 %) [40]. Die Rate an schweren Nebenwirkungen war bei der Verumgruppe

seltener als beim Kontrollarm (114 versus 141).

Insgesamt sind die Ergebnisse der ersten klinischen Studien mit Remdesivir durchaus ermutigend; weitere Studien sollen jedoch den genauen Stellenwert der antiviralen Therapie bei der SARS-CoV-2-Infektion noch klären. Eine Übersicht über die vielversprechendsten antiviralen Mittel ist in der □ Tab. 3 dargestellt.

Umstritten ist nach wie vor der Einsatz der Kortikosteroide. Die erst kürzlich publizierten Ergebnisse der RECOVERY-Studie deuten auf einen günstigen Effekt des Dexamethason v.a. bei Patienten mit fortgeschrittener Ateminsuffizienz hin [41]. Dexamethason, verabreicht in 6-mg-Dosierung oral oder intravenös über 10 Tage, verringerte die 28-Tage-Mortalität der beatmeten Patienten um 35 % und der nicht intubierten, aber sauerstoffpflichtigen Patienten um 20 %. Bei der Gruppe ohne relevante Ateminsuffizienz erzielte das Steroid jedoch keinen signifikanten Effekt.

In der klinischen Erprobung ist ebenfalls der Einsatz des Rekonvaleszenten-Serums im Sinne einer passiven Immunisierung. In einer kleinen Serie von 5 Patienten war eine Therapie mit Rekonvaleszenten-Serum von an COVID-19 Erkrankten erfolgreich [42].

Ein weiterer therapeutischer Ansatz könnte der aus der Therapie der rheumatoiden Arthritis bekannte monoklonale Interleukin-6-Antagonist Tocilizumab aufgrund seines antiinflammatorischen Potenzials sein. Insbesondere zur Unterbrechung des im fortgeschrittenen Stadium auftretenden „Zytokinstorms“ könnte Tocilizumab zum Einsatz kommen [43]. Erste Kasuistiken und Ergebnisse einer Serie zeigen nach wiederholter Gabe bei 11 von 15 Patienten eine klinische Stabilisierung [44].

## Letalität und Prävention

Es gibt keine verlässlichen Daten zur Letalität. Diese dürfte vermutlich bei etwa 1–5 % liegen, steigt jedoch mit dem Alter und der Komorbidität der betroffenen Personen. Im Allgemeinen wurden in den bisherigen Studien männliches Geschlecht, höheres Lebensalter, Diabe-

tes, Lungenerkrankungen, maligne Erkrankungen, Bluthochdruck und kardiale Vorerkrankungen als ungünstige Prognoseparameter beschrieben.

## » Es gibt keine verlässlichen Daten zur Letalität

Einer effektiven Impfung kommt bei der Bekämpfung der aktuellen Pandemie eine entscheidende Bedeutung zu. Bei den meisten viralen Infektionen spielen neutralisierende Antikörper eine wichtige Rolle bei der Immunitätsentwicklung.

Auch eine SARS-CoV-2-Infektion induziert die Bildung unterschiedlicher Antikörperklassen, die gegen das S- oder N-Protein gerichtet und in der Regel in der zweiten Woche nach Symptombeginn nachweisbar sind [45]. Allerdings nicht jeder Infizierte entwickelt tatsächlich auch Antikörper [46]. Laut einer chinesischen Studie spielt für die Immunitätsdauer auch die Klinik des Patienten: je schwerer der Krankheitsverlauf, desto länger scheint die Immunität zu bestehen [47]. Demnach hatten aus der symptomfreien Gruppe bereits 3–4 Wochen nach der Infektion nur noch 62,2 % Antikörper im Blut im Vergleich zu 78,4 % der symptomatischen Patienten. Bei einigen symptomfreien Patienten waren nach 3 Monaten sogar keine Antikörper mehr im Serum nachweisbar.

Zum jetzigen Zeitpunkt ist unklar, wie dauerhaft der Immunstatus nach einem Kontakt mit dem neuen Coronavirus ist. Darüber hinaus müssen weitere Untersuchungen zeigen, ob und in welchem Ausmaß die antikörpervermittelte (d.h. humorale) Immunität vor einer Neuansteckung mit SARS-CoV-2 schützt. Möglicherweise ist hierbei eine Kombination von humoraler und zellulärer Abwehr, hier v.a. eine T-Zell-vermittelte, für einen effektiven Schutz erforderlich.

Da eine Impfung und Therapie bisher nicht verfügbar sind, kommt der Prävention und damit Hygiene eine entscheidende Bedeutung zu.

## Zusammenfassung

COVID-19 ist eine neue Viruserkrankung, die erstmalig im Dezember 2019

in Wuhan, China, beschrieben wurde. Von dort ausgehend breitete sich die Erkrankung, die mittlerweile zu einer bedrohlichen Pandemie geworden ist, weltweit aus mit vermutlich mehreren hunderttausend Toten. SARS-CoV-2 konnte rasch als Erreger identifiziert werden. Eine Infektion mit dem SARS-CoV-2-Virus führt oft zu relativ unspezifischen Symptomen wie Fieber, Husten, Dyspnoe und Myalgien. Die am meisten gefürchtete Komplikation ist eine schwere Pneumonie und die Entwicklung eines ARDS bzw. einer Sepsis mit Multiorganversagen.

Die vaskulären Schädigungen, wie Vaskulitis, Thrombosen der pulmonalen Endstrombahn mit Lungenembolien sowie ischämische Schlaganfälle kommen übermäßig oft bei hospitalisierten Patienten vor und korrelieren mit der Prognose der Erkrankung. Bisher gibt es keine etablierte medikamentöse Therapie gegen COVID-19-Infektion.

## » Vaskuläre Schädigungen kommen übermäßig oft bei hospitalisierten Patienten vor

In den letzten Jahrzehnten traten häufiger Epidemien durch neue zuvor nicht bekannte Krankheitserreger auf. Dank der weitergehenden Globalisierung und den vom Menschen verursachten Umweltveränderungen, wie z.B. intensiver Landwirtschaft oder Entwaldung, kommt es zu zunehmenden Schnittstellen zwischen Tieren und Menschen. Infolgedessen ist vermutlich mit der Entstehung neuer pathogener Erreger, sog. „Gewinner der Globalisierung“, und auch mit weiteren Epidemien zu rechnen.

## Korrespondenzadresse



**PD Dr. N. Gassanov**  
Medizinische Klinik II, Klinikum Idar-Oberstein  
Dr.-Ottmar-Kohler-Straße 2,  
55743 Idar-Oberstein,  
Deutschland  
natig.gassanov@  
io.shg-kliniken.de

## Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** N. Gassanov, H. Braun Lambur und F. Er erklären, dass sie keine finanziellen Verbindungen mit einer Firma haben, deren Produkt in dem Artikel eine wichtige Rolle spielt (oder mit einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt).

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

## Literatur

1. Tyrrell DA, Bynoe ML (1965) Cultivation of a novel type of common-cold virus in organ cultures. *Br Med J* 1(5448):1467–1470
2. Tyrrell DA, Almeida JD (1967) Direct electron-microscopy of organ culture for the detection and characterization of viruses. *Arch Gesamte Virusforsch* 22(3):417–425
3. Berry DM et al (1964) The structure of infectious bronchitis virus. *Virology* 23:403–407
4. Holmes KV (2005) Structural biology. Adaptation of SARS coronavirus to humans. *Science* 309(5742):1822–1823
5. Chan JF et al (2020) A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet* 395(10223):514–523
6. Zhou P et al (2020) A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 579(7798):270–273
7. Hoffmann M et al (2020) SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>
8. Weiss SR, Navas-Martin S (2005) Coronavirus pathogenesis and the emerging pathogen severe acute respiratory syndrome coronavirus. *Microbiol Mol Biol Rev* 69(4):635–664
9. de Haan CA, Rottier PJ (2005) Molecular interactions in the assembly of coronaviruses. *Adv Virus Res* 64:165–230
10. Wan Y et al (2020) Receptor recognition by the novel coronavirus from Wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of SARS coronavirus. *J Virol*. <https://doi.org/10.1128/jvi.00127-20>
11. Zhu N et al (2020) A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 382(8):727–733
12. Zhang W et al (2020) Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes. *Emerg Microbes Infect* 9(1):386–389
13. Guan WJ et al (2020) Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa200232>
14. Rodriguez-Morales AJ et al (2020) Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis* 34:101623
15. Wu C et al (2020) Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>
16. Zhao W et al (2020) Relation between chest CT findings and clinical conditions of coronavirus disease (COVID-19) pneumonia: a multicenter study. *AJR Am J Roentgenol* p:1–6. <https://doi.org/10.2214/AJR.20.22976>
17. Li Q et al (2020) Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med* 382(13):1199–1207
18. Puntnant VO et al (2020) Outcomes of cardiovascular magnetic resonance imaging in patients recently recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.3557>
19. Zhou F et al (2020) Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 395(10229):1054–1062
20. Tang N et al (2020) Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 18(4):844–847
21. Klok FA et al (2020) Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: an updated analysis. *Thromb Res* 191:148–150
22. Klok FA et al (2020) Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res* 191:145–147
23. Wichmann D et al (2020) Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19. *Ann Intern Med*. <https://doi.org/10.7326/M20-0003>
24. Poissy J et al (2020) Pulmonary embolism in patients with COVID-19: awareness of an increased prevalence. *Circulation* 142(2):184–186
25. Paranjape I et al (2020) Association of treatment dose anticoagulation with in-hospital survival among hospitalized patients with COVID-19. *J Am Coll Cardiol* 76(1):122–124
26. Kluge S et al (2020) German recommendations for critically ill patients with COVID-19. *Med Klin Intensivmed Notfmed*. <https://doi.org/10.1007/s00063-020-00674-3>
27. Whittaker E et al (2020) Clinical characteristics of 58 children with a pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2. *JAMA*. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.10369>
28. Cheung EW et al (2020) Multisystem inflammatory syndrome related to COVID-19 in previously healthy children and adolescents in New York City. *JAMA*. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.10374>
29. Belani P et al (2020) COVID-19 is an independent risk factor for acute ischemic stroke. *AJNR Am J Neuroradiol*. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A6650>
30. Cao B et al (2020) A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *N Engl J Med*. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001282>
31. Gautret P et al (2020) Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents* 56:105949
32. Gautret P et al (2020) Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six-day follow up: a pilot observational study. *Travel Med Infect Dis* 34:101663
33. Rosenberg ES et al (2020) Association of treatment with hydroxychloroquine or azithromycin with in-hospital mortality in patients with COVID-19 in New York State. *JAMA*. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.8630>
34. Cavalcanti AB et al (2020) Hydroxychloroquine with or without azithromycin in mild-to-moderate Covid-19. *N Engl J Med*. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2019014>
35. Boulware DR et al (2020) A randomized trial of hydroxychloroquine as postexposure prophylaxis for Covid-19. *N Engl J Med* 383(6):517–525
36. Mulangu S et al (2019) A randomized, controlled trial of Ebola virus disease therapeutics. *N Engl J Med* 381(24):2293–2303
37. Wang M et al (2020) Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res* 30(3):269–271
38. Grein J et al (2020) Compassionate use of remdesivir for patients with severe Covid-19. *N Engl J Med* 382(24):2327–2336
39. Wang Y et al (2020) Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 395(10236):1569–1578
40. Beigel JH et al (2020) Remdesivir for the treatment of Covid-19—preliminary report. *N Engl J Med*. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2007764>
41. Horby P et al (2020) Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19—preliminary report. *N Engl J Med*. <https://doi.org/10.1101/2020.06.22.20137273>
42. Shen C et al (2020) Treatment of 5 critically ill patients with COVID-19 with convalescent plasma. *JAMA*. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4783>
43. Favalli EG et al (2020) COVID-19 infection and rheumatoid arthritis: faraway, so close! *Autoimmun Rev* 19:102523
44. Luo P et al (2020) Tocilizumab treatment in COVID-19: a single center experience. *J Med Virol*. <https://doi.org/10.1002/jmv.25801>
45. Kellam P, Barclay W (2020) The dynamics of humoral immune responses following SARS-CoV-2 infection and the potential for reinfection. *J Gen Virol*. <https://doi.org/10.1099/jgv.0.001439>
46. Payne DC et al (2020) SARS-CoV-2 infections and serologic responses from a sample of U.S. Navy Service members—USS Theodore Roosevelt, April 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 69(23):714–721
47. Long QX et al (2020) Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. *Nat Med* 26:1200–1204
48. Stadler K et al (2003) SARS—beginning to understand a new virus. *Nat Rev Microbiol* 1(3):209–218
49. Kawase M et al (2012) Simultaneous treatment of human bronchial epithelial cells with serine and cysteine protease inhibitors prevents severe acute respiratory syndrome coronavirus entry. *J Virol* 86(12):6537–6545
50. Bleibtreu A et al (2020) Combining bacteriophages and dalbavancin for salvage therapy of complex *Staphylococcus aureus* extradural empyema. *Med Mal Infect*. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2020.02.004>