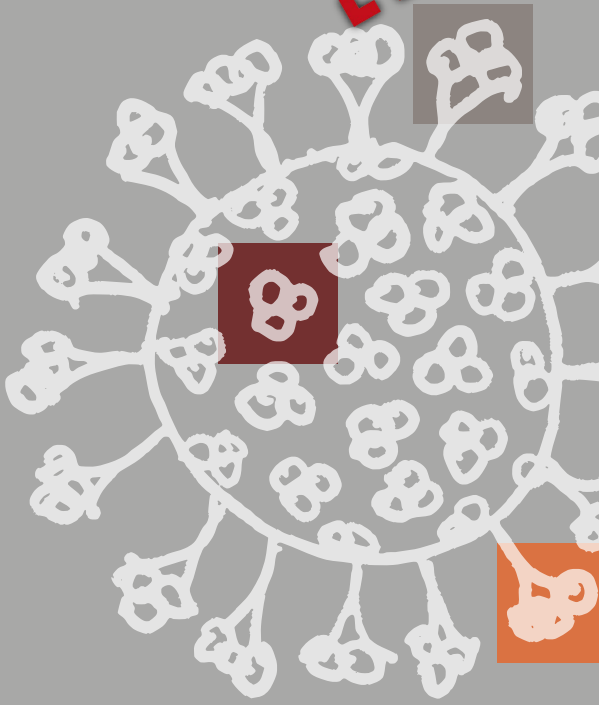
Bernd Sebastian Kamps
Christian Hoffmann

COVID REFERENCE

DEU | 2020.3

covidreference.com

OUT-OF DATE



STEINHAUSER VERLAG

Bernd Sebastian Kamps
Christian Hoffmann
COVID Reference
www.CovidReference.com
Deutsche Ausgabe 2020~3
29. April 2020

Herausgeber, Autoren und Verlag haben keinerlei Unterstützung von öffentlichen Institutionen oder privaten Unternehmen erhalten.

Bernd Sebastian Kamps
Christian Hoffmann

COVID Reference

www.CovidReference.com

Ausgabe 2020~3

Steinhäuser Verlag

Dr. med. Bernd Sebastian Kamps

www.Amedeo.com

Prof. Dr. med. Christian Hoffmann

Infektionsmedizinisches Centrum
Hamburg MVZ PartG (ICH)
ICH Stadtmitte
Glockengiesserwall 1
20095 Hamburg
researchgate.net/profile/Christian_Hoffmann8

Wichtige Hinweise für die Leser

Hinweise zu Dosierung und Applikationsform wurden nach bestem Wissen und mit großer Sorgfalt überprüft. Es können jedoch weder die Redaktion noch der Steinhäuser-Verlag die Gewähr für die Richtigkeit der Angaben übernehmen. Jeder Leser ist angehalten, durch Prüfung der Beipackzettel der verwendeten Präparate festzustellen, ob die dort gegebenen Empfehlungen – insbesondere auch hinsichtlich möglicher Kontraindikationen – gegenüber den Angaben in diesem Buch abweichen. Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr des Benutzers. Für Hinweise und Änderungsvorschläge sind wir dankbar. Geschützte Warennamen (Warenzeichen) werden nicht immer besonders kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann also nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

Das Werk ist als Ganzes und in Teilen urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Weiterverarbeitung in elektronischen Systemen sind in den engen Grenzen des Urheberrechts entsprechend unzulässig und strafrechtlich verfolgbar.

© 2020 Steinhäuser Verlag

ISBN: 978-3-942687-45-4

CR_DE 2020.3.02 – 29. April 2020

Vorwort

Vier Monate nach Beginn der Epidemie können wir feststellen: Deutschland hat es nicht so hart getroffen. Frühe und umfangreiche Tests haben wahrscheinlich Schlimmeres verhindert, außerdem waren anfangs hierzulande eher junge Menschen betroffen. Aber das muss nicht so bleiben. Welche Folgen wird die Lockerung der Quarantäne bringen, was ist durch steigende Temperaturen zu erwarten? Wird die Welle weiter abflachen?

Es steht auch fest: Auf eine Herden-Immunität können wir nicht bauen. Dazu ist SARS-CoV-2 viel zu gefährlich. Bei schwer erkrankten COVID-19-Patienten lernen wir überdies täglich dazu. Dies ist keine normale Pneumonie, auch andere Organe sind betroffen. Was ist mit möglichen bleibenden Folgeschäden? In der Therapie wird es Rückschläge geben, es ist denkbar, dass nichts von dem wirkt, was aktuell so hoffnungsvoll besprochen wird. Wie verlässlich sind die Antikörper-Tests? Auf jede Antwort folgen zehn neue Fragen. Dies ist – immer noch – nur der Anfang. Wir bleiben dran.

Bernd Sebastian Kamps & Christian Hoffmann

27. April 2020

Vorwort zur ersten Ausgabe

Vor siebzehn Jahren, mitten im SARS-Drama, beschlossen wir, auch um einen Überblick zu behalten, die verfügbaren wissenschaftlichen Daten zu sortieren, zu ordnen und in Echtzeit – frei verfügbar – dem Netz als wachsendes Buch zur Verfügung zu stellen. Ein gewisser Christian Drosten steuerte das Virologie-Kapitel bei, sequenzierte nebenbei den Erreger und stellte das Ergebnis frei ins Netz. Nach der Veröffentlichung von drei Ausgaben in sechs Monaten (www.SARSReference.com) befand eine Fachzeitschrift, dass unser Buch zwar nicht „fancy“ wäre, aber, so doch immerhin, „reichlich Informationen“ enthielte. Wir freuten uns. SARS geriet bald in Vergessenheit.

Als wir nun Mitte Januar 2020 auf die neue Coronavirus-Epidemie aufmerksam wurden, hatten wir schnell das Gefühl, dass es an der Zeit war, unser Projekt wieder aufleben zu lassen.

Ein klarer Kopf ist in diesen hyperaktiven Zeiten noch wichtiger als damals. Täglich werden Dutzende wissenschaftlicher Artikel unterschiedlichster Qualität veröffentlicht, Hunderte von Studien sind unterwegs. Hastig zusammengeschusterte Fallberichte ohne jede Aussagekraft stehen scheinbar gleichberechtigt neben Rocket Science. Soziale Medien befeuern die Mischung aus harten Daten und Gerüchten mit Fake News, simple Gemüter twittern derweil protzig von medizinischen Durchbrüchen. Aber was ist wirklich gesichert? Einer muss sie tun, diese Kärrner-Arbeit: die Literatur zu sichten und einzuordnen, und zwar regelmäßig und ständig.

In den kommenden Monaten wird Covid Reference die wissenschaftlichen Daten zur Pandemie so aktuell, kohärent und neutral wie möglich präsentieren. Denken Sie an das Science Magazine. Diese Zeit ist nicht „fancy“.

Bernd Sebastian Kamps & Christian Hoffmann

29. März 2020

Koautoren

Prof. Dr. med. Thomas Kamradt

Präsident der Deutschen Gesellschaft für Immunologie
Institut für Immunologie
Universitätskrankenhaus Jena
Leutragraben 3
07743 Jena
linkedin.com/in/thomas-kamradt-93816ba5

Prof. Dr. Tim Niehues

Direktor
Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin
Helios Klinikum Krefeld
Lutherplatz 40 - 47805 Krefeld
www.helios-gesundheit.de/kliniken/krefeld
www.researchgate.net/profile/Tim_Niehues

Priv.-Doz. Dr. med. Jennifer Neubert

Klinik für Kinder-Onkologie, -Hämatologie und Klinische Immunologie
Universitätsklinikum Düsseldorf

COVID Reference International

Español

Anisha Gualani Gualani (Spanish)
Medical student, Universidad de Sevilla-US

Jesús García-Rosales Delgado (Spanish)
Medical student, Universidad de Sevilla-US

Italiano

Alberto Desogus (Italian)
Emeritus oncologist, Oncological Hospital, Cagliari

Stefano Lazzari (Italian)
M.D., Specialist in Public Health and Preventive Medicine
International Consultant in Global Health
Former WHO Director

Português

Joana Catarina Ferreira Da Silva (Portuguese)
Medical student, University of Lisbon

Sara Mateus Mahomed (Portuguese)
Medical student, University of Lisbon

Français

Bruno Giroux (French)
M. D., Paris

Georges Mion (French)
Professor, M.D., Service d'anesthésie réanimation, Hôpital Cochin Paris

Türkçe

Zekeriya Temircan (Turkish)

Ph.D. in Health/Clinic Psychology

Neuropsychology Department

Turkey

Füsun Ferda Erdoğan (Turkish)

Professor, Erciyes University Neurology Department/ Pediatric Neurology

Gevher Nesibe Genom and Stem Cell Institute Neuroscience Department

Turkey

Tiếng Việt

Khanh Phan Nguyen Quoc (Vietnamese)

M.D., Oxford University Clinical Research Unit

Nam Ha Xuan (Vietnamese)

Medical student, Hue University of Medicine and Pharmacy

Kim Le Thi Anh (Vietnamese)

Medical student, School of Medicine and Pharmacy, Vietnam National University Hanoi

Deutsch

Ulf Lüdeke (German)

www.Sardinienintim.com

Graphik + Korrektur

Attilio Baghino
Cover

Rob Camp
Copy editor

Inhaltsverzeichnis

1. Timeline 15

2. Epidemiologie 39
   Die Pandemie 44
   Lockdown: Bewertung 46
   Länder und Kontinente 51
   Lockdown: Ausstieg löschen? 58
   “COVID Pass” 59
   Die zweite Welle 60
   Bibliographie 61

3. Virologie 67

4. Immunologie 77
   Impfstoffentwicklung 78
   Ausblick 89
   Bibliographie 91

5. Diagnose 95
   Probenentnahme 96
   PCR 100
   Serologie, Antikörpertests 105
   Radiologie 108
   Bibliographie 112

6. Klinik 119
Inkubationszeit 119
Symptome 120
Laborbefunde 126
Asymptomatische Fälle 128
Klinische Klassifikation 130
Verlauf 131
Ausblick 143
Bibliographie 143

7. Therapie 153
1. Inhibitoren der viralen RNA-Synthese 154
RdRp-Inhibitoren 155
Proteaseinhibitoren 159
2. Antivirale Eintritts-Hemmer 161
3. Immunmodulatoren und andere Immuntherapien 166
Ausblick 170
Bibliographie 173

8. Schwere COVID-19-Erkrankungen 183

9. Komorbiditäten 187

10. Pädiatrie 191

1. Timeline

Sonntag, 1. Dezember

In Wuhan (China) entwickelt ein Mann Symptome einer Atemwegsinfektion. Niemand nimmt zunächst Notiz. Dieser Zeitpunkt ist bislang der früheste, bei dem bei einem SARS-CoV-Patienten erste Symptome auftraten (siehe 24. Januar).

Donnerstag, 12. Dezember

In Wuhan untersuchen Gesundheitsbeamte mehrere Patienten mit einer Lungenentzündung. Sie finden heraus, dass die meisten Patienten kürzlich den Huanan Seafood Wholesale Market besucht haben. Dieser Markt ist als Verkaufszentrum für Geflügel, Fledermäuse, Schlangen und Wildtiere bekannt.

Montag, 30. Dezember 2019

Li Wenliang (en.wikipedia.org/wiki/Li_Wenliang), ein 34-jähriger Augenarzt aus Wuhan, veröffentlicht eine Nachricht in einer WeChat-Gruppe, in der er seine Kollegen auf eine neue Krankheit in seinem Krankenhaus aufmerksam macht. Er schreibt, dass sieben Patienten SARS-ähnliche Symptome haben und sich in Quarantäne befinden. Li bittet seine Freunde, ihre Familien zu informieren und rät seinen Kollegen, Schutzausrüstung zu tragen.

Dienstag, 31. Dezember 2019

Die Polizei Wuhans gibt bekannt, dass sie gegen diverse Personen ermittelt, wegen der angeblichen Verbreitung von Gerüchten über einen neuen Ausbruch von Infektionskrankheiten (siehe 30. Dezember).

Die Print-Ausgabe ist in Bearbeitung.

Die Wuhan Municipal Health Commission berichtet über 27 Patienten mit viraler Lungenentzündung und einer Exposition gegenüber dem Huanan Seafood Wholesale Market. Sieben Patienten sind schwer krank. Die klinischen Manifestationen sind hauptsächlich Fieber, einige Patienten haben Atembeschwerden, und Thorax-Aufnahmen zeigten bilaterale Infiltrate. Der Bericht sagt, dass die „Krankheit vermeidbar und kontrollierbar“ wäre. http://wjw.wuhan.gov.cn/front/web/showDetail/2019123108989

Donnerstag, 1. Januar

Der Huanan Seafood Wholesale Market wird geschlossen.

Freitag, 3. Januar

In Wuhan wird Li Wenliang zu einem örtlichen Büro für öffentliche Sicherheit zitiert, weil er „falsche Gerüchte verbreitet hat“. Er wird gezwungen, ein Dokument zu unterschreiben, in dem er zugibt, "falsche Kommentare" abgegeben und zu "sozialen Unruhen" angestiftet zu haben. Li unterschreibt eine Erklärung, in der er sich bereit erklärt, die Krankheit nicht weiter zu diskutieren.

Im sozialen Netzwerk von Weibo gibt die Polizei von Wuhan an, rechtliche Schritte gegen Personen eingeleitet zu haben, die „Gerüchte online veröffentlicht und geteilt haben“ und die „negative Auswirkungen auf die Gesellschaft haben“. Am nächsten Tag werden die Informationen vom staatlichen Fernsehen CCTV aufgenommen. CCTV gibt nicht an, dass die acht Personen, denen vorgeworfen wird, „falsche Gerüchte verbreitet zu haben“, Ärzte sind.

Sonntag, 5. Januar

Die WHO weist darauf hin, dass 44 Patienten mit Lungenentzündung unbekannter Ätiologie von den nationalen Behörden in China gemeldet wurden. Von diesen sind 11 schwer krank, 33 Patienten in einem stabilen Zustand. https://www.who.int/csr/don/05-january-2020-pneumonia-of-unkown-cause-china/en/

Dienstag, 7. Januar

Chinesische Beamte geben bekannt, dass sie ein neues Coronavirus (CoV) bei Patienten in Wuhan identifiziert haben (17 Tage später vorveröffentlicht: https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017). Coronaviren sind eine Gruppe von Viren, die bei Säugetieren und Vögeln Krankheiten verursachen können. Beim Menschen zirkulieren die häufigsten Coronaviren (HCoV-229E, -NL63, -OC43 und -HKU1) meist saisonal. Sie verursachen Erkältungen, die manchmal mit Fieber und Halsschmerzen verbunden sind, vor allem im Winter und im Frühling. Die Viren verbreiten sich durch Tröpfchen- oder evtl. auch Schmierinfektion.

Sonntag, 12. Januar

Die genetische Sequenz des neuen Coronavirus wird der WHO zur Verfügung gestellt. Laboratorien in verschiedenen Ländern beginnen mit der Erstellung spezifischer diagnostischer PCR-Tests. Die chinesische Regierung erklärt, dass es keine eindeutigen Beweise dafür gäbe, dass das Virus leicht von Person zu Person übertragen werden kann.

Li Wenliang (siehe 30. Dezember) wird mit COVID-19 ins Krankenhaus eingeliefert.

Die Print-Ausgabe ist in Bearbeitung.

Montag, 13. Januar

Thailand berichtet über den ersten Fall außerhalb Chinas - eine Frau, die aus Wuhan gekommen war. In den folgenden 10 Tagen werden auch aus Japan, Nepal, Frankreich, Australien, Malaysia, Singapur, Südkorea, Vietnam, Taiwan, Thailand und Südkorea Fälle gemeldet.

Samstag, 18. Januar

Der Medical Literature Guide Amedeo (www.amedeo.com) macht mehr als 50.000 Abonnenten auf eine Studie des Imperial College London aufmerksam, in der die potenzielle Gesamtzahl neuartiger Coronavirus-Fälle in Wuhan City, China, von Imai et al. erörtert wird. Die Autoren schätzen, dass in Wuhan City 1.723 Menschen (95% Konfidenzintervall 427-4.471) vor dem 12. Januar erkrankten. Offiziell wurden bis zum 16. Januar nur 41 Fälle gemeldet.

Montag, 20. Januar

China meldet drei Todesfälle und mehr als 200 Infektionen. Infektionen werden jetzt auch außerhalb der Provinz Hubei (Peking, Shanghai und Shenzhen) diagnostiziert. Asiatische Länder kontrollieren an Flughäfen Einreisende aus chinesischen Risikogebieten.

Donnerstag, 23. Januar

In einem beispiellosen Schritt stellt die chinesische Regierung Millionen Menschen unter Quarantäne. Alle Veranstaltungen für das neue Mondjahr (ab dem 25. Januar) werden abgesagt.

Freitag, 24. Januar

In 10 Ländern werden fast 1000 neue Fälle diagnostiziert: Frankreich, China, Japan, Thailand, Südkorea, Singapur, Vietnam, Taiwan, Nepal und die Vereinigten Staaten.

Zhu et al. veröffentlichen ihren umfassenden Bericht über die Isolierung eines neuartigen Coronavirus, das sich sowohl von MERS-CoV als auch von SARS-CoV unterscheidet (Volltext: https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017). Sie beschreiben sensitive Assays zum Nachweis viraler RNA in klinischen Proben.

Wang et al. veröffentlichen klinische Merkmale von 41 Patienten (Volltext: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30185-9). Der erste Patient entwickelte Symptome bereits am 1. Dezember, hatte allerdings keine Verbindung zu dem Markt in Wuhan. Andere Forscher aus China weisen auf eine Mensch-zu-Mensch-Übertragung hin (Volltext: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30154-9).

Samstag, 25. Januar

Die chinesische Regierung ordnet Reisebeschränkungen für weitere Städten in Hubei an. Die Zahl der von den Quarantänemaßnahmen betroffenen Personen beträgt nun 56 Millionen.

Hongkong erklärt den Notstand. Chinesische Neujahrsfeiern werden abgesagt, die Verbindungen zum chinesischen Festland werden eingeschränkt.

Europäische Forscher, darunter Christian Drosten, stellen die notwendigen PCR-Tools online (Corman 2020). Damit ist die Diagnostik etabliert, noch bevor das Virus in Europa angekommen ist.

Montag, 27. Januar

In Starnberg bei München gibt das Gesundheitsamt den ersten Fall in Deutschland bekannt. Ein Mitarbeiter eines Automobilzu-

lieferers hatte sich bei einer chinesischen Kollegin während eines Seminars angesteckt. Die Frau zeigte Symptome, als sie nach China zurückkehrte. Der Betrieb schließt am 29. Januar. Alle Mitarbeiter, die sich ansteckten, überstehen die Infektion in einem Münchner Krankenhaus in Quarantäne.

(https://www.zeit.de/wissen/gesundheit/2020-03/coronavirus-ausbreitung-zeitverlauf-landkreise-staedte-karte)

Donnerstag, 30. Januar

Die WHO erklärt das Coronavirus zum globalen Notfall. In China hat sich das Virus inzwischen in allen chinesischen Provinzen verbreitet. Das Land meldet 7.711 Fälle und 170 Todesfälle.

Freitag, 31. Januar

Li Wenliang veröffentlicht seine Erfahrungen mit der Wuhan-Polizeistation (siehe 3. Januar) in den sozialen Medien. Sein Beitrag geht viral.

Indien, die Philippinen, Russland, Spanien, Schweden, Großbritannien, Australien, Kanada, Japan, Singapur, die USA, die Vereinigten Arabischen Emirate und Vietnam bestätigen erste Fälle.

Sonntag, 2. Februar

Erstmals wird ein Todesfall außerhalb Chinas gemeldet, auf den Philippinen. Es handelt sich um einen einen Chinesen aus Wuhan. Zwei Tage später ein Todesfall in Hongkong.

Donnerstag, 6. Februar

Li Wenliang, bestraft dafür, dass er seine Kollegen auf die neue Krankheit aufmerksam gemacht hatte, stirbt. Sein Tod löst Wut, Trauer und Forderungen nach Redefreiheit aus: https://www.theguardian.com/global-development/2020/feb/07/coronavirus-chinese-rage-death-whistleblower-doctor-li-%20wenliang.

Freitag, 7. Februar

Hongkong führt Haftstrafen für Personen ein, die gegen Quarantäneregeln verstoßen.

Montag, 10. Februar

Amedeo startet einen wöchentlichen Coronavirus-Literaturdienst, der später Amedeo COVID-19 genannt wird.

Dienstag, 11. Februar

Weniger als drei Wochen nach Einführung der Massenquarantäne in China sinkt die Zahl der täglich gemeldeten Fälle.

Die WHO verkündet, dass die neue Infektionskrankheit COVID-19 (**Co**rona**vi**rus **D**isease 20**19**, Coronavirus-Krankheit 2019) heißen soll.

Mittwoch, 12. Februar

An Bord des Kreuzfahrtschiffes Diamond Princess, das in Yokohama (Japan) angedockt ist, sind 175 Menschen mit dem Virus infiziert. In den folgenden Wochen werden über 700 Menschen an Bord infiziert.

Die Print-Ausgabe ist in Bearbeitung.

Mittwoch, 19. Februar

Der Iran meldet zwei Todesfälle durch das Coronavirus.

Im Mailänder Fussballstadion San Siro gewinnt das Team Atalanta Bergamo das Champions-League-Viertelfinale gegen den FC Valencia mit 4:1 vor begeisterten 44.000 Fussballfans. Dieser Abend (enge Kontakte in Stadion, Nahverkehr, Bars) wird von einigen Beobachtern später als „biologischer Urknall" der Epidemie in Italien bezeichnet. In Wirklichkeit zirkulierte SARS-CoV-2 schon seit Mitte Januar in Norditalien.

Donnerstag, 20. Februar

Ein 30-jähriger Patient, der auf der Intensivstation des Codogno-Krankenhauses (Lodi, Lombardei, Italien) aufgenommen wurde, wird positiv auf SARS-CoV-2 getestet. In den nächsten 24 Stunden erhöht sich die Zahl der gemeldeten Fälle auf 36, ohne Verbindung zum ersten Patienten. Es ist der Beginn der italienischen Epidemie. jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2763188

Sonntag, 23. Februar

Der Karneval in Venedig wird vorzeitig beendet und Sportveranstaltungen in den am stärksten betroffenen italienischen Regionen ausgesetzt.

Montag, 24. Februar

Bahrain, Irak, Kuwait, Afghanistan und Oman melden die ersten Fälle.

Der Mangel an Schutzkleidung, Masken und Desinfektionsmittel in Europa wird offensichtlich. Niemand hat vorgesorgt. Christian Hoffmann versucht tagelang, für seine Einrichtung an einfache Schutzmasken zu kommen. Was sonst Cent-Beträge wert ist, ruft nun gierige Profiteure auf den Plan. Eine Apothekerin aus einem

beliebten Einkaufszentrum liefert am Ende 100 FFP-2-Masken. Die Rechnung: 1998,00 Euro. Der Justiziar der Apothekerkammer vertritt die Auffassung, dass dies kein Wucher wäre.

Dienstag, 25. Februar

Der Öffentlichkeit wird ein Bericht über eine gemeinsame Mission von 25 internationalen und chinesischen Experten vorgelegt. Wichtigstes Ergebnis: die chinesische Epidemie erreichte zwischen dem 23. Januar und dem 2. Februar ihren Höhepunkt und ging danach stetig zurück (Tabelle 1).

https://www.who.int/publications-detail/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-(covid-19)

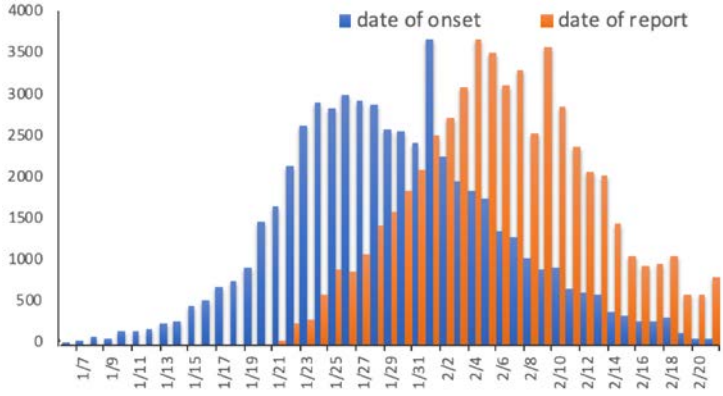


Abbildung 1. Covid-19-Fälle in China, Januar/Februar 2020. Epidemiekurven nach Symptombeginn (blau) und Berichtsdatum (orange) am 20. Februar 2020 für laborbestätigte COVID-19-Fälle in China. Modifiziert nach dem Bericht der Gemeinsamen Mission der WHO und China zur Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19). 16.-24. Februar 2020.
https://www.who.int/publications-detail/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-(covid-19)

Dies war der erste Beweis dafür, dass die von der chinesischen Regierung angeordneten Quarantäne-Maßnahmen wirksam waren. Leider werden europäische Länder, an denen die SARS-Epidemie 2003 vorübergegangen war, wertvolle Zeit verlieren, bevor sie dem chinesischen Beispiel folgen.

In den folgenden 24 Stunden melden Norwegen, Dänemark, die Niederlande, Nordirland, Estland, Rumänien, Griechenland, Georgien, Pakistan, Nordmakedonien und Brasilien erste Fälle.

Mittwoch, 26. Februar

Ein Präsident sorgt sich um seine Chancen auf Wiederwahl. Er spielt die Bedrohung durch die Coronavirus-Pandemie herunter und twittert: „Low Ratings Fake News…“ Der Politiker ist nicht besorgt um die Menschen, sondern um die Wirtschaftsmärkte. https://www.bmj.com/content/368/bmj.m941

Zwei Tage später wird die Magie bemüht: „Es ist im Begriff zu verschwinden. Eines Tages ist es wie ein Wunder, es wird verschwinden.“

Freitag, 28. Februar

Ein kurzer Blick auf europäische Fälle, die vom 24. bis 27. Februar außerhalb Italiens diagnostiziert wurden, zeigt, dass 31 von 54 Personen (57%) kürzlich Norditalien bereist hatten. Zu diesem Zeitpunkt erkennen auch Nicht-Epidemiologen, dass die italienische Epidemie aus dem Ruder laufen wird.

Freitag, 6. März

Verstörende Berichte aus Italien machen die Runde. „Ein Tsunami, der uns überwältigt hat“, schreibt der Arzt Daniele Macchini aus Bergamo in den sozialen Medien. „Unterschätzt das Virus nicht“. Die Berichte über katastrophale Verhältnisse in

den norditalienischen Krankenhäusern werden innerhalb weniger Tage über 30.000 Mal geteilt.

Samstag, 7. März

Chinas Exporte sind in den ersten beiden Monaten des Jahres um 17,2 Prozent gegangen.

Sonntag, 8. März

Italien verhängt eine strikte Quarantäne für 16 Millionen Menschen im Bundesstaat Lombardei und in 14 anderen Gebieten in Norditalien.

Montag, 9. März

Italien weitet strenge Quarantänemaßnahmen auf das gesamte Land mit 60 Millionen Einwohnern aus. Die Regierung erklärt das italienische Territorium zu einer „Sicherheitszone". Allen Menschen wird gesagt, dass sie zu Hause bleiben sollen, es sei denn, sie müssen aus „triftigen beruflichen oder familiären Gründen" aus dem Haus gehen. Die Schulen sind geschlossen.

Der Iran lässt aufgrund der Epidemie 70.000 Gefangene frei.

Dienstag, 10. März

Xi Jinping bereist die Stadt Wuhan und erklärt den vorläufigen Sieg im Kampf gegen COVID-19. Die letzten beiden der 16 provisorischen Krankenhäuser der Stadt sind geschlossen.

Mittwoch, 11. März

Die WHO erklärt den Ausbruch des Coronavirus zur Pandemie.

Alle Schulen in und rund um Madrid, auch Kindergärten und Universitäten, werden geschlossen.

Die Print-Ausgabe ist in Bearbeitung.

Donnerstag, 12. März

In Spanien werden 70.000 Menschen in Igualada (Region Barcelona) und drei anderen Gemeinden unter Quarantäne gestellt. Dies ist das erste Mal, dass Spanien Isolationsmaßnahmen für ganze Gemeinden ergreift.

Der französische Präsident Emmanuel Macron kündigt die Schließung von Kindergärten, Schulen und Universitäten ab Montag, 16. März, an. Er erklärt: „Ein Prinzip unsere Handelns (ist) Vertrauen in die Wissenschaft. Denen zuzuhören, die es wissen." Einige seiner Kollegen sind nicht so schlau.

Freitag, 13. März

Ein Premier-Minister führt den Begriff „Herdenimmunität“ als Lösung für wiederholte zukünftige Episoden von Coronavirus-Epidemien ein. Die Schockbehandlung: Akzeptieren, dass 60% der Bevölkerung sich mit dem Virus infizieren, wodurch sich eine kollektive Immunität entwickelt und zukünftige Epidemien vermieden werden. Die Zahlen schockieren: bei etwas mehr als 66 Millionen Einwohnern würden rund 40 Millionen Menschen infiziert, 4 bis 6 Millionen würden schwer erkranken und 2 Millionen müssten intensiv behandelt werden. Rund 400.000 Briten wären gestorben. Der Premierminister geht davon aus, dass „viel mehr Familien Angehörige vor ihrer Zeit verlieren werden“.

Samstag, 14. März

Die spanische Regierung ordnet einen landesweiten Lockdown an.

Die französische Regierung kündigt die Schließung aller „unwesentlichen“ öffentlichen Orte (Bars, Clubs, Restaurants, Cafés, Kinos) nach Mitternacht an. Nur Lebensmittelgeschäfte, Apotheken, Banken, Tabakhändler und Tankstellen bleiben geöffnet.

Sonntag, 15. März

Frankreich ruft 47 Millionen Bürger zur Wahl. Sowohl Regierungs- als auch Oppositionsführer scheinen für die Aufrechterhaltung der Kommunalwahlen zu sein. Ein Lehrbuchbeispiel für eine inakzeptable Einmischung der Parteipolitik in das rationale Management einer tödlichen Epidemie?

Montag, 16. März

Ferguson et al. veröffentlichen eine Modellstudie zur Epidemie in Großbritannien und den USA. Ohne Kontrollmaßnahmen oder Verhaltensänderungen erwarten die Autoren einen Maximalwert der täglichen Todesfälle nach etwa 3 Monaten. Dies würde dazu führen, dass 81% der US-Bevölkerung, etwa 264 Millionen Menschen, an COVID-19 erkranken. Von diesen würden 2,2 Millionen sterben, darunter 4-8% der Amerikaner über 70 Jahre. Der Bedarf an Intensivpflegebetten würde in der zweiten Aprilwoche etwa 30-mal höher als das Angebot.

Das Modell analysiert dann zwei Ansätze: Abschwächung und vollständige Unterbrechung. Im ersten Szenario breitet sich SARS-CoV-2 weiterhin langsam aus, um eine Überlastung der Krankenhaussysteme zu vermeiden. Im zweiten würden extreme soziale Distanzierungsmaßnahmen und Quarantänen die Ausbreitung des Virus stoppen. Die Studie bietet auch einen Ausblick auf die Zeit, in der strenge Maßnahmen aufgehoben würden. Die Perspektive ist düster: Die Epidemie würde erneut losbrechen.

Die Print-Ausgabe ist in Bearbeitung.

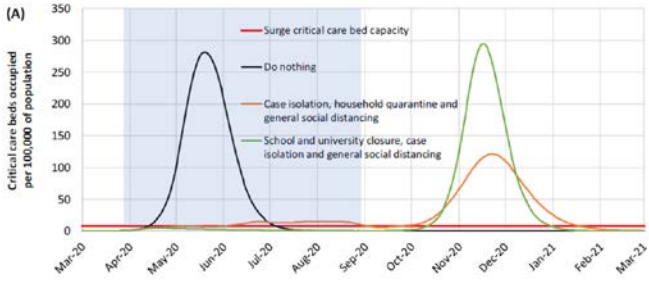


Abbildung 2.. Impact of non-pharmaceutical interventions (NPIs) to reduce COVID-19 mortality and healthcare demand. (by Ferguson et al.)

Frankreich verhängt strenge Haftmaßnahmen.

Dienstag, 17. März

Sieben Millionen Menschen in der San Francisco Bay Area werden angewiesen, „shelter in place", also zu Hause bleiben. Die meisten Geschäfte sind geschlossen. Ausnahmen: Lebensmittelgeschäfte, Apotheken, Restaurants (nur zum Mitnehmen und Ausliefern), Krankenhäuser, Tankstellen, Banken.

Mittwoch, 18. März

Eine Studie deutet an, dass hohe Temperaturen und hohe relative Luftfeuchtigkeit die Übertragung von SARS-CoV-19 verringern könnten (Wang J 2020). Wird der Sommer auf der Nordhalbkugel die Dynamik der Pandemie verändern?

Bundeskanzlerin Angela Merkel hält eine Fernsehansprache, ihre erste nach über 14 Jahren im Amt. Sie bezeichnet die Corona-Krise „als größte Herausforderung seit dem 2. Weltkrieg" und schwört die Deutschen ein: „Es ist ernst. Nehmen Sie es auch ernst".

Donnerstag, 19. März

Zum ersten Mal seit Beginn des Ausbruchs gibt es in Wuhan und in der Provinz Hubei keine neuen Fälle.

Lockdown in Kalifornien.

Freitag, 20. März

In Spanien reduzieren die Quarantäne-Maßnahmen die Kriminalität um 50%.

China meldet an drei aufeinander folgenden Tagen keine neuen lokalen Fälle. Einschränkungen werden gelockert, das normale Leben wird wieder aufgenommen. Wird sich das Virus wieder verbreiten?

Der Lockdown für den Bundesstaat New York wird angekündigt.

Montag, 23. März

Lockdown in Großbritannien. Die Einschränkungen sind weniger gravierend als in Italien, Spanien und Frankreich.

Bundeskanzlerin Angela Merkel geht nach einer Pneumokokken-Impfung in Quarantäne, nachdem sich herausstellt, dass der Arzt, der sie impfte, SARS-CoV-2 positiv war.

Dienstag, 24. März

12% der in Spanien gemeldeten Fälle sind Beschäftigte im Gesundheitswesen.

Die Olympischen Spiele in Tokio werden auf 2021 verschoben.

Lockdown in Indien. Weltweit sind drei Milliarden Menschen zu Hause eingesperrt.

Die Print-Ausgabe ist in Bearbeitung.

Mittwoch, 25. März

Nach wochenlanger Quarantäne heben die chinesischen Behörden die Reisebeschränkungen in der Provinz Hubei auf. Um zu reisen, müssen die Bürger auf ihrem Handy einen „Green Code" vorweisen, der von einem Überwachungssystem per AliPay-App bereitgestellt wird.

Ein 16-jähriges Mädchen stirbt im Süden von Paris an COVID-19. Es hatte keine Vorerkrankungen.

Donnerstag, 26. März

America First: die USA sind nun das Land mit den meisten Fällen weltweit.

Aus Angst vor einer Reaktivierung der Epidemie verbietet China den meisten Ausländern die Einreise.

Freitag, 27. März

Ein Kommentar im Lancet nennt die insuffizienten Vorbereitungen des britischen Gesundheitssystems „einen nationalen Skandal".

In einem Pflegeheim in King County, Washington, USA, sind 34 von 101 Bewohnern an COVID-19 gestorben (McMichael 2020).

Samtag, 29. Februar

Veröffentlichung der ersten Auflage von COVID Reference.

Montag, 30. März

Die von Flaxman S et al. vom Imperial College veröffentlichen Daten über mögliche Infektionszahlen in **11 europäischen Ländern** deuten an, dass am 28. März in Italien und Spanien 5,9 bzw. 7 Millionen Menschen infiziert sein könnten (siehe Tabelle). Deutschland, Österreich, Dänemark und Norwegen hätten die

niedrigsten Infektionsraten (Anteil der infizierten Bevölkerung). Diese Daten legen nahe, dass die Mortalität der COVID-19-Infektion in Italien im Bereich von 0,4% (0,16% bis 1,2%) liegen könnte.

Moskau und Lagos (21 Millionen Einwohner) gehen in den Lockdown.

SARS-CoV-2 breitet sich an Bord des Flugzeugträgers USS Theodore Roosevelt aus. Kapitän Brett Crozier bittet per E-Mail drei Admirale um Erlaubnis, alle nicht wesentlichen Seeleute zu evakuieren, bekannte Fälle unter Quarantäne stellen und das Schiff sanieren zu dürfen. „Wir führen keinen Krieg. Seeleute müssen nicht sterben", schreibt Crozier. Der Brief gelangt in die Medien und sorgt für Schlagzeilen. Drei Tage später wird Crozier entlassen. Navy First. Später ergeben Tests, dass ungefähr 600 der Seeleute infiziert sind, 350 davon asymptomatisch.

Dienstag, 2. April

Weltweit sind mehr als eine Million Fälle gemeldet. Die wahre Zahl ist wahrscheinlich deutlich höher (siehe Flaxman-Papier vom 30. März). Alle europäischen Zeitungen veröffentlichen Artikel über die Frage, warum Deutschland so wenige Todesfälle durch COVID-19 hat.

Freitag, 3. April

Ökonomen warnen davor, dass die Arbeitslosigkeit das Niveau der Weltwirtschaftskrise in den 1930er Jahren übertreffen könnte. Die gute Nachricht: Fast alle Regierungen bewerten die Rettung von Zehntausenden oder Hunderttausenden Menschenleben höher als die Vermeidung einer massiven wirtschaftlichen Rezession. Ist die Menschheit menschlicher geworden?

Le Monde, die einflussreichste französische Zeitung, weist auf einen profanen Nebeneffekt der Epidemie hin. Da es Friseuren

verboten ist zu arbeiten, würden innerhalb „von zwei Monaten 90% der Blondinen vom Erdboden verschwunden sein“.

Samstag, 4. April

In Europa gibt es Zeichen der Hoffnung. In Italien nimmt erstmals seit Beginn der Epidemie die Zahl der auf Intensivstationen behandelten Personen ab.

In Frankreich werden 6.800 Patienten auf Intensivstationen behandelt. Mehr als 500 davon werden in Krankenhäuser von epidemischen Krisenherden wie dem Elsass und dem Großraum Paris in andere Regionen mit weniger Fällen evakuiert. Es werden umgebaute TGV-Hochgeschwindigkeitszüge und Flugzeuge eingesetzt.

Die Lombardei beschließt, dass die Menschen ab Sonntag Masken oder Schals tragen müssen. Supermärkte müssen ihren Kunden Handschuhe und hydroalkoholisches Gel zur Verfügung stellen.

Sonntag, 5. April

Schweden ist eines der letzten Länder in Europa, das einen lockeren Ansatz zur Bekämpfung der Epidemie verfolgt. Die Sterblichkeitsrate ist deutlich höher als in Norwegen und Dänemark. Wie lange wird sich dieser Kurs durchhalten lassen?

Der US-Chirurg warnt das Land, dass es in der nächsten Woche einen „Pearl Harbor-Moment“ erleben wird.

Die USA sind das neue Epizentrum. Mehr als 300.000 Fälle und fast 10.000 Todesfälle sind gemeldet, fast die Hälfte aus New York und New Jersey.

Dienstag, 7. April

Die Luftqualität verbessert sich in Italien, Großbritannien und Deutschland. Kohlendioxid- und Stickstoffdioxidwerte sinken.

Wird eine retrospektive Analyse des Lockdowns weniger Fälle von Asthma, Herzinfarkt und Lungenerkrankungen aufdecken?

Mittwoch, 8. April

In Wuhan dürfen Menschen zum ersten Mal seit der Schließung der Stadt vor 76 Tagen wieder reisen.

Donnerstag, 9. April

Die EU-Finanzminister stimmen einem gemeinsamen Notfallplan zu, um die Auswirkungen auf die europäische Wirtschaft zu limitieren. Die Eurogruppe erzielt eine Einigung über einen Reaktionsplan im Wert von mehr als 500 Milliarden Euro für die Länder, die am stärksten betroffen sind.

Der Passagierflugverkehr ist um bis zu 95% zurückgegangen. Wie viele der 700 Fluggesellschaften werden in den nächsten Monaten überleben? Wie wird das zukünftige Reiseverhalten aussehen?

COVID-19 setzt der US-Wirtschaft zu. Mehr als 16 Millionen Amerikaner haben in den letzten drei Wochen Arbeitslosenanträge gestellt.

Freitag, 10. April

Nachricht von Ihrem Mobiltelefon: „Sie hatten Kontakt mit jemandem, der positiv für Coronavirus ist." Google und Apple geben bekannt, dass sie ein „Coronavirus-Tracking-System" für iOS und Android entwickeln. Bluetooth-Technologie ermöglicht es, ein freiwilliges Kontaktverfolgungsnetzwerk aufzubauen. Über offizielle Apps könnten Gesundheitsbehörden Personen identifizieren, die sich in unmittelbarer Nähe eines „infizierten" Telefons befunden hätten. Was würde George Orwell dazu wohl sagen?

Die Print-Ausgabe ist in Bearbeitung.

Spanien entdeckt COVID Reference. Innerhalb von 24 Stunden laden mehr als 15.000 Menschen das PDF der spanischen Ausgabe herunter. Die einzige Erklärung: Eine große Medienplattform hatte den Link auf der Homepage. Weiß jemand, wer es war?

Abbildung 3. Google Analytics-Daten für www.CovidReference.com am 10. April. Mehr als 500 Personen besuchen die Website *zum gleichen Zeitpunkt*, die meisten aus Spanien.

Samstag, 11. April

Mehr als 400 von 700 Langzeitpflegeeinrichtungen (EHPAD auf Französisch, ***E**tablissement d'**H**ébergement pour **P**ersonnes **A**gées **D**épendantes*) im Großraum Paris (10 Millionen Einwohner) haben COVID-19-Fälle.

Sonntag, 12. April

Ostern 2020. Italien meldet 361 neue Todesfälle, die niedrigste Zahl seit 25 Tagen, Spanien 603 Todesfälle. Das entspricht einem Rückgang von mehr als 30% gegenüber dem Höchststand von vor 10 Tagen.

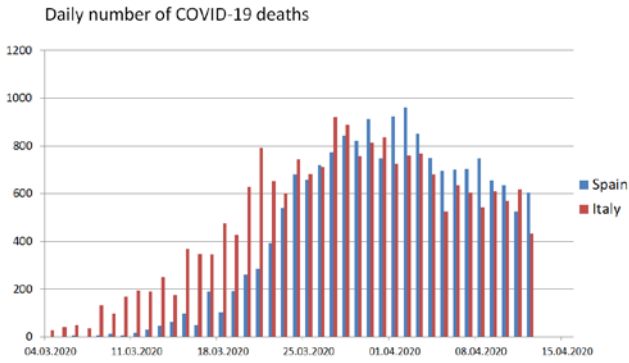


Abbildung 4. Tägliche Anzahl von COVID-19-Todesfällen in Italien (rot) und Spanien (blau).

Großbritannien verzeichnet mit fast 1.000 die höchste tägliche Zahl von Todesopfern. Die Zahl der gemeldeten Todesfälle übersteigt jetzt 10.000. Wie in anderen Ländern liegen die tatsächlichen Zahlen wahrscheinlich höher, Todesfälle in Pflegeheimen werden kaum gemeldet.

In New York gibt es erste Anzeichen, dass sich die Pandemie ihrem Höhepunkt nähern könnte.

Montag, 13. April

Die französische Zeitung *Le Monde* benennt die Ingredienzien für schlechtes Pandemie-Management: Realitätsverleugnung, Suche nach Sündenböcken für eigene Fehler, Ausschalten kritischer Stimmen, Isolationismus und mangelnde Weitsicht.

Dienstag, 14. April

Österreich ist das erste europäische Land, das die Lockdown-Maßnahmen lockert. Allein in Wien dürfen heute 4.600 Geschäfte eröffnen.

Der Internationale Währungsfonds prognostiziert für 2020 einen Rückgang des BIP um 3%. Die Möglichkeit eines noch brutaleren Rückgangs 2021 wird nicht ausgeschlossen. Der möglicherweise gravierendste wirtschaftliche Abschwung seit der Weltwirtschaftskrise im Jahr 1929 wird keinen Kontinent verschonen. Die Länder der Eurozone, des Vereinigten Königreichs und der Vereinigten Staaten könnten einen Rückgang der Aktivität zwischen 5,9% und 7,5% verzeichnen. Chinas Wirtschaft wird voraussichtlich um etwa 1% wachsen.

Die Centers for Disease Control and Prevention berichten, dass mehr als 9.000 Beschäftigte im US-Gesundheitswesen an COVID-19 erkrankten und mindestens 27 starben. Das Durchschnittsalter betrug 42 Jahre, 73% waren weiblich. Todesfälle waren am häufigsten bei Erkrankten von mehr 65 Jahren.

Mittwoch, 15. April

Philip Anfinrud und Valentyn Stadnytsky von den National Institutes of Health, Bethesda, berichten über ein Laserlichtstreuungsexperiment, bei dem sprachgenerierte Tröpfchen und ihre Flugbahnen visualisiert wurden. Sie stellen fest, dass wenn eine Testperson „Stay healthy“ („Bleib gesund“) sagt, zahlreiche Tröpfchen in einer Größe von von 20 bis 500 µm erzeugt werden. Wenn dieselbe Phrase dreimal durch einen leicht feuchten Waschlappen ausgesprochen wird, bleibt die Anzahl der Blitze (Tröpfchen) nahe am Hintergrundniveau. Das Video unterstützt die Empfehlung, in der Öffentlichkeit Gesichtsmasken zu tragen. Die Autoren fanden auch heraus, dass die Anzahl der Blitze (Tröpfchen) mit der Lautstärke der Sprache zunimmt. Die Botschaft für Milliarden von Menschen in der neuen COVID-Welt: Nicht schreien, leise sprechen!

Freitag, 17. April

Auf dem französischen **Flugzeugträger Charles-de-Gaulle** wird ein Ausbruch bestätigt. Unter den 1.760 Seeleuten werden 1.046 (59%) positiv für SARS-CoV-2 getestet, 500 (28%) zeigten Symptome, 24 (1,3%) Seeleute werden stationär behandelt, 8 sind unter Sauerstofftherapie und einer ist auf der Intensivstation.

Samstag, 18. April

Care England, Großbritanniens größte Pflegeheim-Organisation, geht davon aus, dass bis zu 7.500 Einwohner an COVID-19 gestorben sein könnten. Diese Zahl wäre höher als die von der Regierung geschätzten 1.400 Todesfälle in Pflegeheimen.

In Italien sind 131 Ärzte an COVID-19 gestorben.

Allein in Katalonien wird vermutet, dass mehr 6.000 Krankenhausfachkräfte und weitere 6.000 Fachkräfte in Altersheimen mit SARS-CoV-2-infiziert sind.

Die Print-Ausgabe ist in Bearbeitung.

Sonntag, 19. April

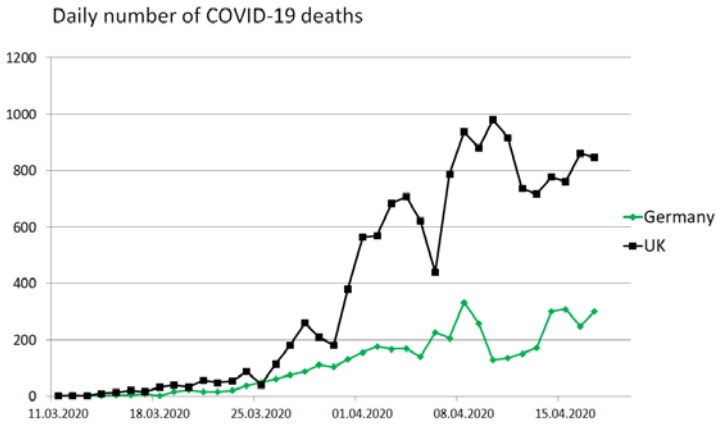


Abbildung 5. Tägliche Zahl von COVID-19-Todesfällen in Deutschland (grün) und im Vereinigten Königreich (schwarz).

Montag, 20. April

Zum ersten Mal in der Geschichte fällt der Referenzpreis für US-Öl, unter 0 USD, ins Minus. Grund für dieses Paradoxon: Ein dramatischer Rückgang der Nachfrage von Rohöl um 30% und randvolle Speicher. Investoren sind bereit dafür zu zahlen, dass ihnen jemand ihr Zeug abnimmt.

Das **Oktoberfest** ist abgesagt. Der Verlust für die Stadt München wird auf rund eine Milliarde Euro geschätzt.

Bundeskanzlerin Angela Merkel, ob des Leichtsinns ihrer Landsleute besorgt, prägt ein neues Wort: „Öffnungsdiskussionsorgien“.

2. Epidemiologie

Bernd Sebastian Kamps

Im Dezember 2019 entwickelten mehrere Patienten in Wuhan eine interstitielle Pneumonie, deren rapider Verlauf an SARS-Fälle im Jahr 2003 erinnerte (WMHC 2019, www.SARSReference.com). Wenige Tage später, Anfang Januar 2020, wurde ein neuartiges Betacorona-Virus in der bronchoalveolären Lavage von Patienten nachgewiesen (Zhu 2020). Zum Redaktionsschluss waren mehr als 3 Millionen Menschen SARS-CoV-2-infiziert, 200.000 waren gestorben.

In diesem Kapitel präsentieren wir

- die Übertragungswege von SARS-CoV-2
- die natürliche COVID-19-Epidemie und Epidemie 2.0
- Lockdown: Bewertung
- Besonderheiten einzelner Länder
- Lockdown: Ausstieg
- „COVID-Pass"
- die zweite Epidemiewelle

Transmission

Die Übertragung von Coronaviren erfolgt über Tröpfcheninfektionen, aber wahrscheinlich auch über Aerosole und enge Kontakte, zum Beispiel über kontaminierte Oberflächen wie Türgriffe (Cai 2020). Tröpfcheninfektionen, die durch Husten und Niesen, aber auch Sprechen erzeugt werden, sind vermutlich die weitaus häufigste Ursache. Inwieweit andere Übertragungswege relevant sind, ist unklar.

Die Print-Ausgabe ist in Bearbeitung.

Die Übertragung von Mensch zu Mensch wurde innerhalb weniger Wochen nachgewiesen (Chan 2020, Rothe 2020). Es ist nicht eindeutig geklärt, ob die Schwere der Symptome ein Indikator für die Infektiosität ist. Selbst asymptomatische Personen können das Virus übertragen, und es wird angenommen, dass ein erheblicher Teil sekundärer Transmissionen vor Beginn der Symptome erfolgt (Nishiura 2020). Das Ausmaß der Transmissionen kann sehr variieren. So steckten sich von 16 Personen, die über 18 Tage Kontakt zu einem leicht erkrankten Patienten mit positiver PCR hatten, niemand an (Scott 2020).

Das SARS-CoV-2-Virus ist in der Regel jedoch hochansteckend mit einer Reproduktionszahl R von etwa 2,5 (Chan 2020, Tang 2020, Zhao 2020). [Die Zahl R gibt die durchschnittliche Anzahl von Infektionen an, die ein Fall erzeugen kann (in einer „naiven", also nicht infizierten Population).]

Die mittlere Inkubationszeit beträgt etwa 5 Tage (Li 2020, Lauer 2020). Das serielle Intervall von COVID-19 – definiert als die Zeitdauer zwischen dem Symptombeginn eines ersten Patienten und dem Symptombeginn eines sekundären Falles – wurde auf 5 bis 7,5 Tage geschätzt (Cereda 2020).

Die Übertragung durch Gegenstände (Türgriffe, Geldscheine etc.) oder andere Objekte wird weiterhin intensiv diskutiert. Eine Studie zeigte unter strengen Laborbedingungen, dass das Virus bis zu drei Stunden als Aerosol (in der Luft), bis zu vier Stunden auf Kupfer, bis zu 24 Stunden auf Karton und bis zu zwei bis drei Tage auf Kunststoff und Stahl nachweisbar ist (van Doremalen 2020). Daher der Rat für regelmäßiges und gründliches Händewaschen.

Die Übertragbarkeit von SARS-CoV-2 scheint unter warmen und feuchten Bedingungen kaum verringert zu sein (Luo 2020). Andere Studien zeigen, dass hohe Temperaturen und Luftfeuchtigkeit die Übertragung eventuell verringern können (Wang 2020).

Es ist unklar, ob und inwieweit sich die Epidemie in Europa und Nordamerika im Sommer vorübergehend verlangsamen könnte.

Nosokomiale Ausbreitung

Krankenhäuser bieten günstige Bedingungen für die Übertragung von SARS-CoV-2. In einigen Fällen dürften sie die Ausbreitung sogar beschleunigen, wenn infizierte, zum Teil noch undiagnostizierte Patienten in großer Zahl behandelt werden und auf diese Weise Personal und andere Patienten anstecken – und die danach die Infektionsketten fortsetzen (Nacoti 2020).

Innerhalb der ersten 6 Wochen der Epidemie in China wurden unter Beschäftigten im Gesundheitswesen 1.716 Fälle bestätigt, mindestens 5 starben (0,3%) (Wu 2020). Eine Studie berichtet, dass das Virus sowohl auf der Intensivstation als auch auf Allgemein-Stationen in der Luft und auf Objektoberflächen weit verbreitet ist; dies impliziert ein potenzielles Infektionsrisiko für medizinisches Personal. Die Kontamination von Intensivstationen war größer. Das Virus wurde auch auf Böden und Computermäusen, in Mülleimern und an Krankenbetten nachgewiesen, ja auch in der Luft bis zu 4 Metern von den Patienten entfernt (Guo 2020). SARS-CoV-2 wurde aus Proben von Toilettenschüsseln und Waschbecken isoliert, was auf eine Virusausscheidung im Stuhl als einen weiteren potenziellen Übertragungsweg hindeutet (Young 2020, Tang 2020). Die meisten dieser Studien haben jedoch nur virale RNA untersucht und nicht, ob es sich bei der gefunden Virusmenge um infektiöse Viren handelt.

Mund-Kind-Übertragungen scheinen relativ selten zu sein. Übertragungen durch Blutprodukte sind bislang nicht bekannt (siehe unten).

Die richtigen Maßnahmen können Krankenhausinfektionen von SARS-CoV-2 durchaus verhindern (Chen 2020). Dies wurde durch den Fall einer etwa 60-jährigen Person deutlich, die am 25. Dezember 2019 nach Wuhan reiste, am 13. Januar 2020 nach Illinois

Die Print-Ausgabe ist in Bearbeitung.

zurückkehrte und ihren Ehemann infizierte. Obwohl die Ehepartner im selben Krankenhaus behandelt wurde und Hunderte (n = 348) Kontakte mit Krankenhauspersonal hatte, wurde niemand infiziert (Ghinai 2020). Eine andere Studie ergab, dass die Arbeit auf Intensivstationen, längere Arbeitszeiten und eine suboptimale Händehygiene nach dem Kontakt mit Patienten erwartungsgemäß mit einem erhöhten Infektionsrisiko verbunden waren (Ran 2020). Ende März machte das medizinische Personal 12% bzw. 8% der gemeldeten spanischen und italienischen Infektionen aus. Bis zum 27. April waren in Italien 150 Ärzte gestorben (ungefähr die Hälfte davon Hausärzte), 23 in Spanien und eine noch unbekannte Anzahl in Frankreich.

Transfusion

Ein Screening von 2.430 Blutprodukten (1.656 Thrombozyten-Konzentrate und 774 Vollblut-Konserven) ergab in Wuhan 4 RNA-positive Plasmaproben von asymptomatischen Spendern (Chang 2020). Es ist derzeit noch unklar, ob nachweisbare RNA Infektiosität bedeutet.

In einer koreanischen Studie wurden sieben asymptomatische Blutspender als COVID-19-Fälle identifiziert. Keiner der 9 Empfänger von Thrombozyten- oder Erythrozyten-Konzentraten wurde positiv auf SARS-CoV-2-RNA getestet (Kwon 2020). Um das genaue Risiko zu ermitteln, sind weitere Daten erforderlich.

Alten- und Pflegeheime

Alten- und Pflegeheime bergen ein hohes Infektionsrisiko. In einer Einrichtung im US-Bundesstaat Washington wurden 167 COVID-19-Fälle innerhalb von weniger als drei Wochen diagnostiziert. 101 alte Menschen, 50 Pflege-Mitarbeiter und 16 Besucher waren betroffen (McMichael 2020) (Tabelle 1).

Unter den Bewohnern (Durchschnittsalter: 83 Jahre) lag die Mortalität bei 33,7%. Zu den chronischen Erkrankungen gehörten Bluthochdruck, Herz- und Nierenerkrankungen, Diabetes mellitus, Übergewicht und Lungenerkrankungen.

Tabelle 1. COVID-Ausbruch in einem Pflegeheim

	Bewohner (N = 101)	Personal (N = 50)	Besucher (N = 16)
Medianes Alter	83 (51-100)	43,5 (21-79)	62,5 (52-88)
Weiblich (%)	68,3	76	31,2
Hospitalisiert (%)	54,5	6,0	50,0
Verstorben (%)	33,7	0	6,2
Chron. Erkrankungen (%)			
Hypertonus	67,3	8,0	12,5
Herzerkrankungen	60,4	8,0	18,8
Nierenerkrankungen	40,6	0	12,5
Diabetes mellitus	31,7	10,0	6,2
Übergewicht	30,7	6,0	18,8
Lungenerkrankungen	31,7	4,0	12,5

Kreuzfahrtschiffe und Flugzeugträger

Am 3. Februar 2020 wurden 10 Infektionen auf dem Kreuzfahrtschiff Diamond Princess gemeldet. Innerhalb von 24 Stunden wurden kranke Passagiere isoliert und von Schiff gebracht sowie die anderen Passagiere unter Quarantäne gestellt. Die Hygiene-Maßnahmen auf dem Schiff waren unzureichend. Im Laufe der folgenden Wochen wurden 712 von 3.700 Passagieren und Besatzungsmitgliedern positiv getestet (etwa 20%). Eine Studie ergab, dass ohne Interventionen vermutlich 2.920 der 3.700 (79%) Personen infiziert worden wären (Rocklov 2020). Es zeigte sich allerdings auch, dass eine frühzeitige Evakuierung aller Passagiere

Die Print-Ausgabe ist in Bearbeitung.

am 3. Februar die Zahl der Infektionen auf 76 hätte begrenzen können. Kollektive Kreuzfahrt-Transporte von einem Ort zum anderen sind in den kommenden Jahren vermutlich kein tragfähiges Geschäftsmodell.

Flugzeugträger sind ebenfalls anfällig für COVID-19-Ausbrüche. Auf der USS Theodore Roosevelt wurden bis Ende März rund 600 der 4800-köpfigen Besatzung mit SARS-CoV-2 infiziert (siehe Timeline vom 30. März, Seite 30). Rund 60% blieben asymptomatisch, ein Todesfall wurde bis zum 17. April gemeldet (USNI News). Auch auf dem französischen Flugzeugträger Charles-de-Gaulle wurde am 17. April ein Ausbruch bestätigt. Von 1.760 Seeleuten waren 1.046 (59%) positiv für SARS-CoV-2, 500 (28%) zeigten Symptome, 24 (1,3%) wurden ins Krankenhaus eingeliefert, 8 unter Sauerstofftherapie und einer auf der Intensivstation.

Übertragungs-Hotspots während der Sperrung

Es scheint, dass unter einem strengen Lockdown (die Bevölkerung ist in weitgehender Quarantäne und verlässt die Wohnung nur für wichtige Einkäufe und um zur Arbeit zu gehen) die SARS-CoV-2-Übertragung hauptsächlich an Orten stattfindet an denen viele Menschen engen Kontakt haben:

- Krankenhäuser
- Langzeitpflegeeinrichtungen
- Gefängnisse
- Flugzeugträger und andere Groß-Schiffe

Die Pandemie

Natürliche Pandemie

Die COVID-19-Epidemie begann in Wuhan, Hubei, und breitete sich innerhalb von 30 Tagen über ganz China, in die Nachbarländer (insbesondere Südkorea, Hongkong und Singapur) und dann

nach Westen Richtung Iran, Europa und Nordamerika aus. Die ersten großen Ausbrüche ereigneten sich in Regionen mit kalten Wintern (Wuhan, Iran, Norditalien, Elsass).

Vor hundert oder sogar 50 Jahren hätte die COVID-19-Pandemie ihren natürlichen Verlauf genommen. Bei einer Sterblichkeitsrate von rund 0,5% hätte sie im ersten Jahr weltweit zu Milliarden Infektionen und vermutlich 40 Millionen Todesfällen geführt (Patrick 2020). Der Höhepunkt der Mortalität (tägliche Todesfälle) wäre ungefähr 3 Monate nach Beginn der lokalen Epidemien beobachtet worden. Ein Modell sagte voraus, dass 80% der US-Bevölkerung (rund 260 Millionen Menschen) an COVID-19 erkrankt wären. 2,2 Millionen wären gestorben, darunter 4% bis 8% aller Amerikaner über 70 Jahre (Ferguson 2020).

Einige Politiker haben ernsthaft ein solches „Pandemie 1.0"-Szenarium in Erwärung gezogen und über die Vorteile spekuliert, das Virus einfach „laufen zu lassen":

- Das Land würde einen dramatischen wirtschaftlichen Abschwung vermeiden, im Gegensatz zu den Ländern, wo strenge Eindämmungsmaßnahmen verordnet wurden, z. B. Italien, Spanien, Frankreich, Kalifornien, New York.
- Nach drei Monaten wären 70% der Bevölkerung immunisiert und könnten der nächsten Wintersaison gelassen entgegensehen. (Wie lange würde eine solche erworbene Immunität dauern? Unklar.).

Mitte März 2020 machte der Premierminister eines ehemaligen EU-Landes den Begriff „Herdenimmunität" erstmals einer größeren Öffentlichkeit bekannt. Der Vorschlag: akzeptieren, dass eine große Mehrheit der Bevölkerung sich mit dem Virus infiziert, somit eine kollektive Immunität ausbildet und im Gegenzug von den nächsten COVID-19-Wellen verschont bleibt. Der Preis? Von rund 66 Millionen Einwohnern wären rund 40 Millionen infiziert worden, 4-6 Millionen wären schwer erkrankt und 2

Die Print-Ausgabe ist in Bearbeitung.

Millionen hätten Intensivbehandlung benötigt. Rund 400.000 Briten wären gestorben. Der Premier prognostizierte: “Viele Familien werden ihre Angehörigen vorzeitig verlieren.”

Pandemie 2.0: Lockdown

Dank des Lockdowns von 4 Milliarden Menschen hat es keine Pandemie 1.0 gegeben. Die Menschheit kann das Klima verändern, warum nicht den Verlauf einer Pandemie umbiegen? Obwohl Ökonomen davor warnten, dass die Arbeitslosigkeit das Niveau der Weltwirtschaftskrise in den 1930er Jahren übertreffen könnte, bewerteten fast alle Regierungen die Rettung von Hunderttausenden Menschenleben höher als die Vermeidung einer massiven wirtschaftlichen Rezession. Zuerst in China, sechs Wochen später in Italien und wenige Tage danach auch in den meisten westeuropäischen Ländern wurde ein beispielloses Experiment gestartet: ganze Nationen wurden weggesperrt. In Italien und Spanien wurde angeordnet, mit Ausnahme „wesentlichen Aktivitäten” schlicht zu Hause zu bleiben. Nur Einkäufe sowie Gänge zur Arbeit oder ins Krankenhaus waren erlaubt. Die Italiener mussten auch an *Pasquetta* (Ostermontag) zu Hause bleiben, der Tag, an dem die ganze Nazione aufs Land strömen, um mit Familie und Freunden zu picknicken. Italiener durften nicht einmal von einem Dorf ins andere fahren.

Lockdown: Bewertung

Das Ergebnis von Lockdown-Maßnahmen kann anhand einer Zahl von Parametern evaluiert werden:

- SARS-CoV-2-infizierte Personen
- Krankenhauseinweisungen
- Patienten, die auf Intensivstationen behandelt werden
- Todesfälle

Anzahl der Infektionen

Die Bekanntgabe neu diagnostizierter SARS-CoV-2- Fälle ist in den meisten Ländern zu einem allabendlichen Ritual geworden. Diese Zahlen sind in der Tat ein Indikator für die Entwicklung einer nationalen Epidemie und ein Gradmesser für den Erfolg (oder ausbleibenden Erfolg) von Lockdown-Maßnahmen.

In Wirklichkeit geben diese Zahlen die *tatsächliche Anzahl* der stattgefundenen Infektionen gelassen nur ungenügend wider. Um die wahre Zahl der Infektionen zu ermitteln, müsste die gesamte Bevölkerung getestet werden – ein unrealistisches Unterfangen. Halbwegs verlässliche Schätzungen können daher nur durch mathematische Modellierungen erreicht werden. Gemeldete Fälle machen daher auch in Europa nur einen Bruchteil der tatsächlich Infizierten aus. Einem Modell britischer Forscher zufolge könnten am 28. März in Italien und Spanien 5,9 Millionen bzw. 7 Millionen Menschen mit SARS-CoV-2 infiziert sein (Flaxman 2020, Tabelle 2). Deutschland, Österreich, Dänemark und Norwegen hätten die niedrigsten Infektionsraten. Wenn sich diese Annahmen bestätigen, würde die *tatsächliche* Anzahl der am 28. März Infizierten die der gemeldeten Fälle (Italien: 92.472; Spanien: 73.235; Frankreich: 37.575) um bis zu zwei Zehnerpotenzen übersteigen.

Die Print-Ausgabe ist in Bearbeitung.

Tabelle 2. Schätzung der SARS-CoV-2-Infizierten am 28. März 2020

Land *Todesfälle am 28. März*	% der infizierten Bevölkerung*	Absolute Zahlen der Infizierten*
Österreich *68*	1.1% (0.36%-3.1%)	96,800 (31,680-272,800)
Belgien *353*	3.7% (1.3%-9.7%)	425,500 (149,500-1,115,500)
Dänemark *65*	1.1% (0.40%-3.1%)	63,800 (23,200-179,800)
Frankreich *2,314*	3.0% (1.1%-7.4%)	2,010,000 (737,000-4,958,000)
Deutschland *433*	0.2% (0.28%-1.8%)	166,000 (232,400-1,494,000)
Italien *10,023*	9.8% (3.2%-26%)	5,919,200 (1,932,800-15,704,000)
Norwegen *23*	0.41% (0.09%-1.2%)	21,600 (4,860-64,800)
Spanien *5,982*	15% (3.7%-41%)	7,035,000 (1,735,300-19,229,000)
Schweden *105*	3.1% (0.85%-8.4%)	316,200 (86,700-856,800)
Schweiz *264*	3.2% (1.3%-7.6%)	275,200 (111,800-653,600)
UK *1,019*	2.7% (1.2%-5.4%)	1,798,200 (799,200-3,596,400)

* Mittelwert (95% Konfidenzintervall)

Datenquelle: Flaxman S et al. (Imperial College COVID-19 Response Team). Report 13: *Estimating the number of infections and the impact of non-pharmaceutical interventions on COVID-19 in 11 European countries.* 30 March 2020. DOI: https://doi.org/10.25561/77731

[Die von Flaxman et al. veröffentlichen Daten laden dazu ein, ein wenig Küchenepidemiologie zu betreiben. Erstens: Wenn am 28. März die Zahl der Infizierten in Italien etwa 6 Millionen betrug (Konfidenzintervall 2-15 Millionen) und wenn wir davon ausgehen, dass 18 Tage später die Gesamtzahl der Todesfälle in

Italien etwa 30.000 betrug (offiziell waren am 15. April 21.645 Todesfälle gemeldet), dann könnte die Mortalität in Italien im Bereich von 0,5% liegen (0,19% bis 1,6%).

Zweitens: Da Ende März rund 60% aller Todesfälle in Italien aus der Lombardei gemeldet worden wären, kämen vermutlich 60% der 6 Millionen projizierten italienischen SARS-CoV-2-Infektionen – 3,6 Millionen – aus einer Region mit einer Bevölkerung von 10 Millionen. Darüber hinaus wurden 20% aller Todesfälle in Italien allein aus der Provinz Bergamo gemeldet; dort leben der 1,1 Millionen Menschen. Seroprävalenzstudien werden diese Zahlen in Kürze präzisieren.

Aufnahmen auf Intensivstationen

Ein verlässlicher Indikator für den epidemischen Trend ist die Anzahl der auf Intensivstationen behandelten Personen. In Frankreich erreichte die Zahl der Neuaufnahmen am 1. April ihren Höhepunkt (Abbildung 1) und liegt mittlerweile unterhalb der Entlassungen (Abbildung 2).

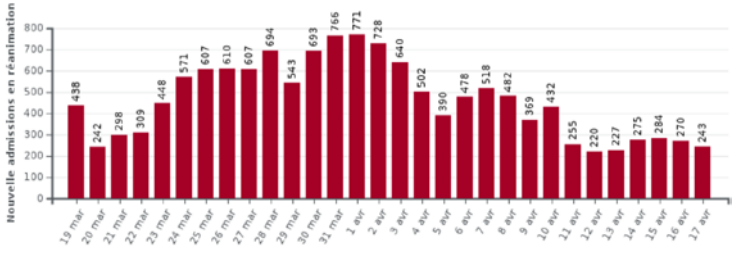


Abbildung 1. Tägliche Anzahl neuer Krankenhaus-Intensivaufnahmen wegen COVID-19 (y-Achse: *Nouvelles admissions en réanimation*).
Quelle: Pandémie de Covid-19 in Frankreich, Wikipedia.

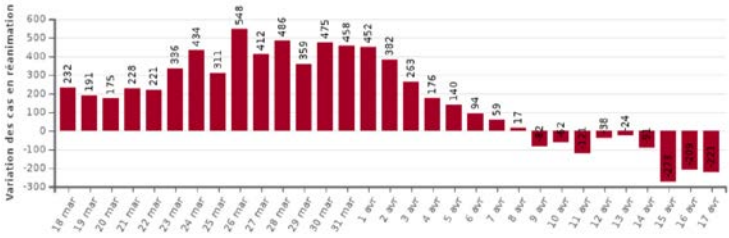


Abbildung 2. Tägliche Variation der Anzahl der Personen auf Intensivstationen wegen COVID-19 (y-Achse: *Variation des cas en réanimation*). Quelle: Pandémie de Covid-19 in Frankreich, Wikipedia.

Todesfälle

Asymptomatische Infektionen bleiben unbemerkt; auch leichte werden nicht immer diagnostiziert. Todesfälle bleiben seltener unbemerkt und spiegeln folglich die Realität der COVID-19-Epidemie besser wider als die Zahl der mit SARS-CoV-2 infizierten Menschen. Die Abbildung 3 zeigt die Anzahl der Todesfälle in Italien und Spanien vom 4. März bis 19. April.

Selbst diese Zahlen sind jedoch unvollständig und werden bald – zum Teil deutlich - nach oben korrigiert werden. In Italien, insbesondere in den am stärksten betroffenen nördlichen Regionen, starb eine noch nicht bezifferbare Anzahl von Menschen zu Hause und tauchte nicht in den offiziellen Statistiken auf. In Spanien stellten viele Gemeinden eine Übersterblichkeit fest, die sich nicht in den nationalen Zahlen widerspiegelte. In Frankreich wie auch in anderen Ländern wurden Todesfälle aus Alters- und Pflegeheimen zunächst nicht berücksichtigt.

Abbildung 3 zeigt auch, dass die Zahl der täglichen Todesfälle etwa drei Wochen nach Umsetzung der Lockdown-Maßnahmen abnimmt (Italien: 8./10. März; Spanien: 14. März).

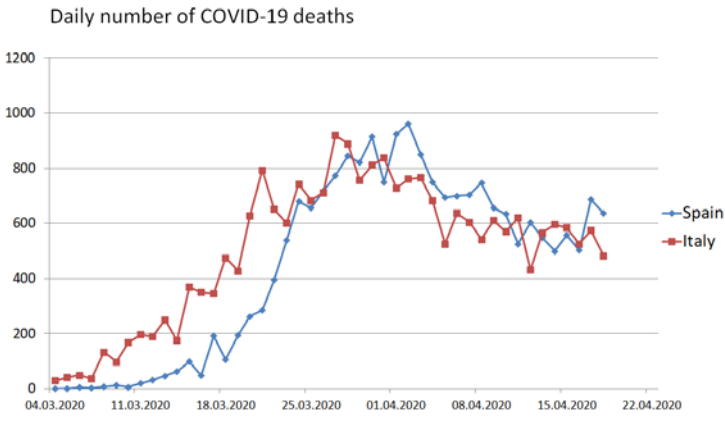


Abbildung 3. Todesfälle durch COVID-19 in Italien und Spanien vom 4. März bis 19. April. Quelle: worldometers.info, Johns Hopkins CSSE

Länder und Kontinente

Ende Januar ordnete China den ersten Lockdown von mehr als 50 Millionen Menschen an. Europäische Länder folgten 6 Wochen später. Erstaunlicherweise war fast kein europäisches Land auf die Epidemie vorbereitet, obwohl jeder die Ereignisse in China länger als einen Monat beobachten konnte. Als die europäischen Länder schließlich Sperrmaßnahmen anordneten, wurden diese nicht so streng und schnell verhängt wie in China. In einigen Ländern wurden die Sperrungen über mehrere Tage hochgefahren (Italien), die U-Bahnen fuhren weiter (Paris, Mailand etc.) und auf den Straßen von Paris sah man fast so viele Jogger wie früher Autos. Es war daher absehbar, dass es in Europa länger als in China dauern würde, bis die Infektions- und Todeszahlen zurückgehen würden. In den folgenden Abschnitten werden lokale Besonderheiten kurz zusammengefasst.

Die Print-Ausgabe ist in Bearbeitung.

China

Die landesweite Verbreitung von SARS-CoV-2 im Januar 2020 geht auf Menschen zurück, die vor dem chinesischen Frühlingsfest (Zhong 2020) von Wuhan in ihre Ursprungsprovinzen reisten.

Am 23. Januar verhängte China einen Lockdown für die Bevölkerung von Wuhan und einige Tage später der gesamten Provinz Hubei. Diese erstaunliche Premiere erreichte, was selbst Fachleute sich zunächst nicht vorstellen konnten: die Eindämmung einer durch ein hoch ansteckendes Virus verursachten Epidemie (Lau 2020).

Abbildung 4 bewies bereits vier Wochen später, dass strenge Quarantäne-Maßnahmen wirksam sind. Die Abbildung zeigt Labor-bestätigte COVID-19-Fälle in China, aufgeführt nach zeitlichem Auftreten der Symptome (blau) und – separat – nach Meldedatum (orange). Die Daten wurden am 20. Februar 2020, vier Wochen nach Beginn der Quarantäne-Maßnahmen, zusammengestellt. Die blauen Balken zeigen, dass (1) die Epidemie vom 10. bis 22. Januar rasch zunahm, (2) die gemeldeten Fälle kurz nach Beginn der Quarantäne-Maßnahmen ihren Höhepunkt und zwischen dem 23. Januar und dem 28. Januar ein Plateau erreichten und (3) danach stetig zurückgingen (Ausnahme: 1. Februar, bedingt durch neue Kriterien für die Meldung neuer Fälle). Drei Monate nach Beginn der Epidemie, Ende März/Anfang April, wurden die Reisebeschränkungen in Wuhan und der Provinz Hubei weitgehend aufgehoben. In einer Studie zu Fällen, die bis zum 11. Februar gemeldet wurden (n = 44.672), waren 87% 30-79 Jahre alt, 81% wurden als klinisch mild eingestuft und 75% wurden in der Provinz Hubei diagnostiziert (Wu 2020). Die Gesamttodesrate der erfassten Fälle lag bei 2,3%. Epidemiologische Modelle schätzen, dass es ohne die Quarantäne-Maßnahmen allein bis zum 19. Februar 744.000 statt der damals etwa 75.000 Fälle gegeben hätte (Tian 2020).

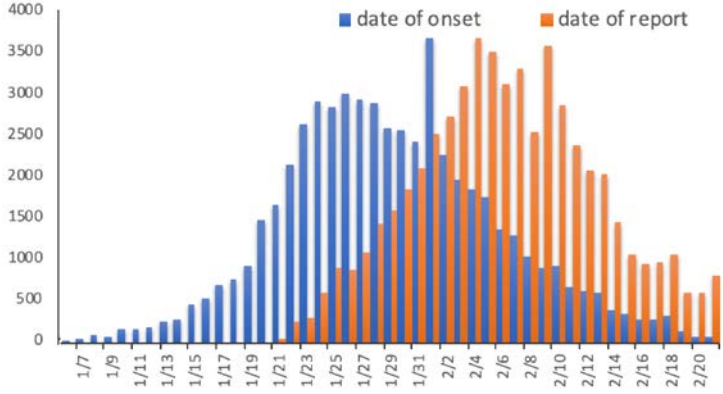


Abbildung 4. Die chinesische COVID-19-Epidemie bis zum 20. Februar 2020. Anzahl der im Labor bestätigten COVID-19-Fälle nach 1) Datum der ersten Symptome (blau) und 2) nach Meldedatum (rot). Quelle: *Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19).* 16.-24. Februar 2020. https://www.who.int/publications-detail/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-(covid-19)

Lombardei und Italien

Italien war das erste in Europa betroffene Land. Genomanalysen legen nahe, dass das Virus mehrfach eingeschleppt wurde (Giovanetti 2020). Obwohl der erste Fall erst am 20. Februar diagnostiziert wurde, deutet die Stärke des Ausbruchs darauf hin, dass das Virus schon Wochen zuvor im Umlauf war, möglicherweise schon um den 1. Januar herum (Cereda 2020). Mailänder erinnern sich an ungewöhnlich häufige Pneumonien ab Mitte Januar (Dario Barone, persönliche Mitteilung).

Es ist noch unklar, warum die Epidemie im Norden Italiens, insbesondere in der Lombardei, so dramatisch verlief, während die südlichen Provinzen relativ verschont blieben. Ein Super-Spreader-Event war möglicherweise das Champions-League-Spiel zwischen Atalanta Bergamo und dem FC Valencia am

19. Februar im Mailänder San Siro-Stadion, als 44.000 Fans den 4:1-Sieg von Atalanta feierten. Massentransporte, Jubelszenen während des Spiels sowie die folgenden Siegesfeiern wurden von einigen Beobachtern als Coronavirus-„Biobombe“ angesehen, die die Dynamik des norditalienischen Ausbruchs beschleunigt haben könnte. Diese Annahme wird durch eine Studie gestützt, in der sprachgenerierte Flüssigkeitströpfchen mit Laserlicht sichtbar gemacht wurden (Anfinrud 2020). Aerosol- und Tröpfchbildung nahmen mit Lautstärke der Sprache zu. Lautes und anhaltendes Schreien dürfte die gleiche Anzahl von Tröpfchen erzeugen wie Husten (Chao 2020).

Wie konnte der Beginn dieser Epidemie übersehen werden? COVID-19-Todesfälle bei älteren Menschen können leicht als Grippetodesfälle interpretiert werden. In der aktivsten sozialen Altersgruppe – junge Menschen – sind lebensbedrohliche Symptome selten. Die Epidemie hatte also offensichtlich mehrere Wochen Zeit, um sich ungehindert unter dem Radar der Öffentlichkeit auszubreiten.

Spanien

Spanien ist derzeit das europäische Land mit der höchsten Anzahl gemeldeter und projizierter Fälle (Flaxman 2020). Die am stärksten von der Epidemie betroffene Region ist die Gegend um Madrid, in der Mitte April 28% der bestätigten Fälle gemeldet wurden.

Glücklicherweise wurde der Mobile World Congress in Barcelona, der weltweit größte Technologiekongress Ende Februar abgesagt, obwohl die Gesundheitsbehörden verkündeten, dass kein Risiko bestünde. Die Entscheidung wurde getroffen, nachdem einige Großunternehmen ihre Teilnahme ausgesetzt hatten.

Am 14. März verfügte die spanische Regierung einen Lockdown

Frankreich

Die Epidemie offenbarte die wichtigste Kennzahl einer COVID-19-Epidemie: die Zahl der vorhandenen Intensiv-Betten, ausgestattet mit Beatmungsgeräten und betrieben von fachkundigem Personal. Der erste Ausbruch ereignete sich in Mülhausen im Elsass, wo eine Super-Spreaderin das Virus vom 17. bis 24. Februar unter 2.000 Teilnehmern einer religiösen Veranstaltung verbreitete. Drei Wochen später strömten die Patienten in die örtlichen Krankenhäuser und brachten die medizinische Versorgung an den Rand des Zusammenbruchs. Schwerstkranke Patienten wurden über die Grenzen nach Deutschland, in die Schweiz und nach Luxemburg verlegt.

Am 21. März, füllten COVID-19-Patienten praktisch von einem Tag auf den anderen auch die Krankenhäuser im Großraum Paris. Dort war die Anzahl der Intensiv-Betten in der Vorwoche von 1.400 auf 2.000 erhöht worden. Auf dem Höhepunkt der Epidemie wurden mehr als 500 Patienten aus epidemischen Krisenherden wie dem Elsass und Paris in weniger betroffene Regionen evakuiert. Spezielle TGV-Hochgeschwindigkeitszüge und Flugzeuge wurden eingesetzt, um Patienten bis in die Bretagne und in nach Bordeaux zu transportieren – eine beeindruckende logistische Leistung.

Großbritannien

In Großbritannien (wie auch in Ländern wie Brasilien und den USA) verzögerten ungeschickte politische Manöver und/oder das schlichte Leugnen der COVID-19-Realität den Beginn wirksamer Quarantäne-Maßnahmen um mehr als eine Woche. Mit einer Verdoppelung der Epidemie etwa alle 7 Tage (Li 2020) hätten also 50% bis 75% aller Todesfälle durch früher angeordnete Quarantäne-Maßnahmen verhindert werden können. Vorläufige Daten aus Irland und dem Vereinigten Königreich scheinen diese Annahme zu bestätigen.

Die Print-Ausgabe ist in Bearbeitung.

Deutschland: niedrige Todesrate

Die Sterblichkeitsrate in Deutschland ist auf den ersten Blick als in anderen Ländern. Am 27. April waren etwa 6.000 Tote und 157.000 positive Fälle gemeldet (Case-fatality rate, CFR: 1,9%). Dies steht in krassem Gegensatz zu Italien (12,8%), Spanien (10,6%) und Großbritannien (CFR: 12,1%).

Der wahrscheinliche Grund für diese Unterschiede: wie oft in einem Land und wer wo getestet wird. Das Glück für Deutschland: Erste eingeschleppte Fälle im Januar in Bayern sorgten für erhöhte Aufmerksamkeit. Außerdem sind die SARS-CoV-2-Testungen nicht wie in anderen Ländern auf zentrale Labore beschränkt, sondern können landesweit durchgeführt werden. Innerhalb weniger Wochen erreichte die Gesamtkapazität eine halbe Million PCR-Tests pro Woche. Während andere Länder nur eine begrenzte Anzahl von Tests an älteren Patienten mit schweren Verläufen durchführten, wurden in Deutschland Tests auch bei vielen jüngeren Menschen mit mildem klinischen Verlauf gemacht (Stafford 2020).

Ein weiterer wichtiger Grund für die niedrige Sterblichkeit in Deutschland ist die Altersverteilung. In den ersten Wochen der Epidemie infizierten sich die meisten Menschen auf Karnevalssitzungen oder während des Skiurlaubs und waren in der Regel jünger als 50 Jahre. Die Mortalität in dieser Altersgruppe ist deutlich niedriger als bei älteren Menschen. Während einer Epidemie besteht zunächst die Tendenz, dass sich das Virus vor allem in gleichen Altersgruppen ausbreitet. Mittlerweile dringt die Epidemie aber auch in ältere Bevölkerungsgruppen (und in einige Alters- und Pflegeheime) vor, die allein anhand von Diagnosen und Todesfällen berechnete „Mortalitätsrate“ ist folglich bereits deutlich gestiegen.

Ob die vergleichsweise weniger strengen und inzwischen gelockerten Quarantäne-Maßnahmen in Deutschland ausreichen, werden die kommenden Wochen zeigen.

Nordamerika

Wie im Iran, wo das Regime drei Tage lang Nachrichten über das Coronavirus vertuschte, um die Wahlbeteiligung bei den Parlamentswahlen am 21. Februar hoch zu halten, beeinflusste die Innenpolitik (d. h. die Befürchtung, wirtschaftliche Turbulenzen könnten die Aussichten auf eine Wiederwahl beeinträchtigen; siehe das British Medical Journal vom 6. März 2020) auch die Epidemie in den USA. Derzeit (27. April) wurden knapp unter 1 Million Fälle und 55.000 Todesfälle gemeldet, etwa 40% davon in New York und New Jersey. Die Gesamtzahl der Todesfälle der ersten COVID-19-Welle könnte 70.000 erreichen; mindestens die die Hälfte hätte verhindert werden können (siehe oben den Eintrag zu Großbritannien). Aufgrund eines beispiellosen Führungs-Vakuums an der Regierungsspitze sind die USA mittlerweile das Epizentrum der Pandemie.

Afrika und Südamerika

Bis jetzt sind Afrika und Südamerika vergleichsweise glimpflich davon gekommen. In einer frühen Studie wurde das Risiko einer SARS-CoV-2-Übertragung durch Passagierflüge geschätzt (Haider 2020). Im Januar waren 388.287 Passagiere von vier chinesischen Städten nach 1.297 Flughäfen in 168 Ländern geflogen. Im Januar schien danach das Risiko einer Übertragung des Virus nach Afrika und Südamerika geringer zu sein als nach Europa.

Am 27. April meldeten Südafrika, Ägypten, Algerien und Marokko jeweils 3.400 bis 4.500 Fälle. Algerien hatte die meisten Todesfälle (425), die meisten unter Bürgern, die in Frankreich leben oder aus Frankreich zurückkehrten. Die Zahl der tatsächlich Infizierten dürfte auch in Algerien deutlich höher sein. In Südamerika ist Brasilien auf dem Weg zu einer großen Epidemie. Ecuador, ein Land mit 17 Millionen Einwohnern, hat die höchste Zahl an Todesopfern im Verhältnis zur Bevölkerungszahl.

Die Print-Ausgabe ist in Bearbeitung.

Australien und Neuseeland

In Australien waren zum 27. April 6.716 Fälle bekannt, von denen fast 50% aus New South Wales stammten. Zuletzt wurden nur 100 Neuinfektionen pro Woche gemeldet.

Neuseeland meldete den ersten COVID-19-Fall am 28. Februar. Am 26. März kündigte die Regierung einen landesweiten Lockdown an. Enger Kontakt war nur mit Personen aus demselben Haushalt erlaubt. Mit 5 Millionen Einwohnern hatte das Land am 27. April 1.469 Fälle. 18 Menschen starben.

Lockdown: Ausstieg löschen?

Das Dilemma der Länder im Lockdown: wie die Wirtschaftstätigkeit ankurbeln ohne gleichzeitig die zweite Ansteckungswelle anzuschieben? Die kommenden Wochen werden zeigen, ob ein solch geordneter Ausstieg überhaupt möglich (Normile 2020).

Österreich war das erste europäische Land, das die Lockdown-Maßnahmen lockerte. Am 14. April wurden Auto- und Fahrradwerkstätten, Autowaschanlagen, Heimwerker- und Gartencenter sowie kleinere Geschäfte mit einer Grundfläche von weniger als 400 Quadratmetern eröffnet. Allein in Wien öffneten 4.600 Geschäfte. Es wurden die folgenden Ziele angegeben:

- 1. Mai: Alle Geschäfte, Einkaufszentren und Friseure öffnen.
- 15. Mai: Mögliche Eröffnung von Dienstleistungen wie Restaurants und Hotels.
- 15. Mai oder später: Mögliche Wiedereröffnung von Schulen.
- Juli: Mögliche – aber unwahrscheinliche – Eröffnung von Veranstaltungen aller Art (Sport, Musik, Theater, Kino usw.).

Ab Montag, dem 20. April, wurden in Deutschland Geschäfte mit einer Verkaufsfläche von weniger als 800 Quadratmetern sowie Autohäuser, Fahrradgeschäfte und Buchläden wieder eröffnet.

Die Schulen folgen am 4. Mai, wobei den Schülern, die Prüfungen ablegen müssen, Vorrang eingeräumt wird. Massenversammlungen bleiben im Frühling und Sommer verboten. Es wurde keine Entscheidung bekannt gegeben, wann und ob die Einschränkungen für Restaurants und Bars aufgehoben werden.

"COVID Pass"

In Ländern, die derzeit bedeutende COVID-19-Ausbrüche erleben, werden Zehntausende Menschen sterben. Diejenigen, die eine COVID-19-Erkrankung überleben, werden Antikörper gegen SARS-CoV-2 haben (Zhang 2020, Okba 2020). Auch asymptomatisch infizierte Menschen werden (hoffentlich) Antikörper haben. Aber: schützen diese Antikörper oder sind Zweitinfektionen möglich?

In Südkorea wurden tatsächlich mehr als 100 Personen nach einer COVID-19-Infektion erneut positiv getestet (Ye 2020). Die wahrscheinlichste Erklärung ist jedoch, dass die Tests nichtinfektiöse virale RNA nachgewiesen haben. Vorläufige Daten aus einer Tierstudie (cave: n =2) legen nahe, dass die erworbene Immunität bei späterer Exposition schützen kann (Bao 2020).

Die meisten Forscher sind der festen Überzeugung, dass Antikörper vor einer Zweitinfektion schützen, zumindest für ein oder zwei Jahre. Allerdings, heute, Mitte April 2020, ist das Wissen unvollständig. Die nächsten Monate werden Klarheit bringen.

Es gab Spekulationen über die Einführung eines SARS-CoV-2-Antikörperpasses („COVID-Pass"). Menschen mit neutralisierenden Antikörpern dürften sich dann frei bewegen. Viele keineswegs nur banale Detailfragen müssten erst geklärt werden: In welcher Form würde der Pass vorliegen, wie lange wäre er gültig und wie wäre er zu kontrollieren?

Die Print-Ausgabe ist in Bearbeitung.

Die zweite Welle

In naher Zukunft wird es keine Rückkehr zum „Leben vor COVID-19" geben. Die oben erwähnte Studie von Ferguson (Ferguson 2020) sagt voraus, dass die Epidemie nach Aufhebung strenger „Bleib-zu-Hause"-Maßnahmen jederzeit wieder abheben kann (Abbildung 5).

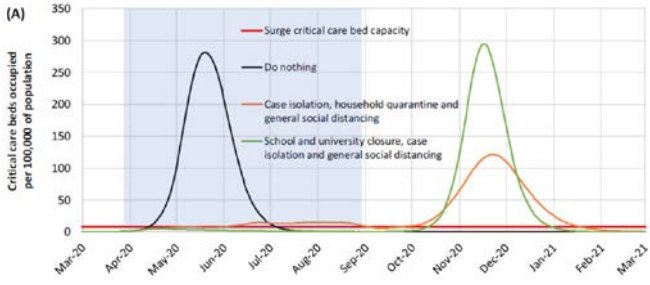


Abbildung 5. Auswirkungen nichtpharmazeutischer Interventionen (NPIs) auf die Verringerung der COVID-19-Mortalität und der Nachfrage nach Gesundheitsleistungen (Quelle: Ferguson 2020).

Coronaviren kommen von weither (Weiss 2020) und werden noch lange bei uns bleiben. Fragen gibt es zuhauf: Wann wird der Flugverkehr wieder aufgenommen? Werden wir bald wieder von einem Land ins andere reisen? Wann können wir unseren nächsten Urlaub planen und zu Stränden und Nachtleben zurückkehren? Wie lange werden wir Gesichtsmasken tragen? Wie lange werden wir in einer geschlossenen Welt leben?

Die Franzosen haben eine präzise Formulierung, um Unwilligkeit auszudrücken, in einer Welt zu leben, die wir nicht kennen: "Un monde de con!" Glücklicherweise werden wir diesem *monde de con* wieder entkommen, dank der Wissenschaft die effizienter und schneller ist als jemals zuvor in der Geschichte. (Sollten Politiker, die der Wissenschaft skeptisch gegenüberstehen, aus dem

Amt getrieben werden? Ja, bitte, es könnte jetzt an der Zeit sein!) Heute wissen wir nicht, wie lange, wie intensiv und wie tödlich die COVID-19-Pandemie letztlich sein wird. Wir bewegen uns auf Treibsand, und in den kommenden Wochen und Monaten müssen wir flexibel und erfinderisch sein und Lösungen finden, die vor Monaten niemand hätte erahnen können. Die Wissenschaft wird den Weg weisen. Wenn wir drei Jahre in die Zukunft springen könnten, um die Geschichte von COVID-19 zu lesen, wir würden es kaum glauben.

Bibliographie

Ainslie K et al. (Imperial College COVID-19 Response Team). Report 11: **Evidence of initial success for China exiting COVID-19 social distancing policy after achieving containment.** 24 March 2020. DOI: https://doi.org/10.25561/77646

Anfinrud P, Stadnytskyi V, Bax CE, Bax A. **Visualizing Speech-Generated Oral Fluid Droplets with Laser Light Scattering.** N Engl J Med. 2020 Apr 15. PubMed: https://pubmed.gov/32294341. Full-text: https://doi.org/10.1056/NEJMc2007800

Bae S, Kim MC, Kim JY, et al. **Effectiveness of Surgical and Cotton Masks in Blocking SARS-CoV-2: A Controlled Comparison in 4 Patients**. Ann Intern Med. 2020 Apr 6. pii: 2764367. PubMed: https://pubmed.gov/32251511 . Full-text: https://doi.org/10.7326/M20-1342

Bao L, Deng W, Gao H, et al. **Reinfection could not occur in SARS-CoV-2 infected rhesus macaques.** BioRxiv, 12 March 2020. Full-text: https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.03.13.990226v1

Cai J, Sun W, Huang J, Gamber M, Wu J, He G. **Indirect Virus Transmission in Cluster of COVID-19 Cases, Wenzhou, China, 2020.** Emerg Infect Dis. 2020 Mar 12;26(6). PubMed: https://pubmed.gov/32163030. Fulltext: https://doi.org/10.3201/eid2606.200412

Cereda D, Tirani M, Rovida F, et al. **The early phase of the COVID-19 outbreak in Lombardy, Italy.** Preprint. Full-text: https://arxiv.org/abs/2003.09320

Chan JF, Yuan S, Kok KH, et al. **A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster.** Lancet. 2020 Feb 15;395(10223):514-523. PubMed: https://pubmed.gov/31986261. Fulltext: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30154-9

Chan KH, Yuen KY. **COVID-19 epidemic: disentangling the re-emerging controversy about medical face masks from an epidemiological perspective.** Int J Epidem March 31, 2020. dyaa044, full-text: https://doi.org/10.1093/ije/dyaa044

Die Print-Ausgabe ist in Bearbeitung.

Chang L, Zhao L, Gong H, Wang L, Wang L. **Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 RNA Detected in Blood Donations.** Emerg Infect Dis. 2020 Apr 3;26(7). PubMed: https://pubmed.gov/32243255. Full-text: https://doi.org/10.3201/eid2607.200839

Chao CYH, Wan MP, Morawska L, et al. **Characterization of expiration air jets and droplet size distributions immediately at the mouth opening.** J Aerosol Sci. 2009 Feb;40(2):122-133. PubMed: https://pubmed.gov/32287373. Full-text: https://doi.org/10.1016/j.jaerosci.2008.10.003

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 Feb 15;395(10223):507-513. PubMed: https://pubmed.gov/32007143. Fulltext: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7

Cheng VCC, Wong SC, Chen JHK, et al. **Escalating infection control response to the rapidly evolving epidemiology of the Coronavirus disease 2019 (COVID-19) due to SARS-CoV-2 in Hong Kong.** Infect Control Hosp Epidemiol 2020;0: PubMed: https://pubmed.gov/32131908. Full-text: https://doi.org/10.1017/ice.2020.58

Corman VM, Landt O, Kaiser M, et al. **Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR.** Euro Surveill. 2020 Jan;25(3). PubMed: https://pubmed.gov/31992387. Full-text: https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000045

Du Z, Xu X, Wu Y, Wang L, Cowling BJ, Meyers LA. **Serial Interval of COVID-19 among Publicly Reported Confirmed Cases.** Emerg Infect Dis. 2020 Mar 19;26(6). PubMed: https://pubmed.gov/32191173. Fulltext: https://doi.org/10.3201/eid2606.200357

Dudly JP, Lee NT. **Disparities in Age-Specific Morbidity and Mortality from SARS-CoV-2 in China and the Republic of Korea.** Clin Inf Dis 2020, March 31. Full-text: https://doi.org/10.1093/cid/ciaa354

Ferguson et al. (Imperial College COVID-19 Response Team). Report 9: **Impact of non-pharmaceutical interventions (NPIs) to reduce COVID-19 mortality and healthcare demand.** 16 March 2020. DOI: https://doi.org/10.25561/77482

Flaxman S et al. (Imperial College COVID-19 Response Team). Report 13: **Estimating the number of infections and the impact of non-pharmaceutical interventions on COVID-19 in 11 European countries.** 30 March 2020. DOI: https://doi.org/10.25561/77731

Ghinai I, McPherson TD, Hunter JC, et al. **First known person-to-person transmission of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in the USA.** Lancet. 2020 Apr 4;395(10230):1137-1144. PubMed: https://pubmed.gov/32178768 . Full-text: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30607-3

Giovanetti M, Angeletti S, Benvenuto D, Ciccozzi M. **A doubt of multiple introduction of SARS-CoV-2 in Italy: a preliminary overview.** J Med Virol.

2020 Mar 19. PubMed: https://pubmed.gov/32190908. Fulltext: https://doi.org/10.1002/jmv.25773

Guo ZD, Wang ZY, Zhang SF, et al. **Aerosol and Surface Distribution of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 in Hospital Wards, Wuhan, China, 2020**. Emerg Infect Dis. 2020 Apr 10;26(7). PubMed: https://pubmed.gov/32275497. Full-text: https://doi.org/10.3201/eid2607.200885

Haider N, Yavlinsky A, Simons D, et al. **Passengers' destinations from China: low risk of Novel Coronavirus (2019-nCoV) transmission into Africa and South America.** Epidemiol Infect 2020;148: PubMed: https://pubmed.gov/32100667. Full-text: https://doi.org/10.1017/S0950268820000424

Hellewell J, Abbott S, Gimma A, et al. **Feasibility of controlling COVID-19 outbreaks by isolation of cases and contacts.** Lancet Glob Health. 2020 Apr;8(4):e488-e496. PubMed: https://pubmed.gov/32119825. Fulltext: https://doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30074-7

Kam KQ, Yung CF, Cui L, et al. **A Well Infant with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) with High Viral Load.** Clin Infect Dis 2020;0: PubMed: https://pubmed.gov/32112082. Full-text: https://doi.org/10.1093/cid/ciaa201

Klompas M, Morris CA, Sinclair J, Pearson M, Shenoy ES. **Universal Masking in Hospitals in the Covid-19 Era**. N Engl J Med. 2020 Apr 1. PubMed: https://pubmed.gov/32237672. Full-text: https://doi.org/10.1056/NEJMp2006372

Kwon SY, Kim EJ, Jung YS, Jang JS, Cho NS. **Post-donation COVID-19 identification in blood donors**. Vox Sang. 2020 Apr 2. PubMed: https://pubmed.gov/32240537. Full-text: https://doi.org/10.1111/vox.12925

Lau H, Khosrawipour V, Kocbach P, et al. **The positive impact of lockdown in Wuhan on containing the COVID-19 outbreak in China.** J Travel Med. 2020 Mar 17. pii: 5808003. PubMed: https://pubmed.gov/32181488. Fulltext: https://doi.org/10.1093/jtm/taaa037

Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, et al. **The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application.** Ann Intern Med 2020: PubMed: https://pubmed.gov/32150748. Full-text: https://doi.org/10.7326/M20-0504

Leung NH, Chu Dk, Shiu EY. **Respiratory virus shedding in exhaled breath and efficacy of face masks.** Nature Med 2020, April 3. https://doi.org/10.1038/s41591-020-0843-2

Li Q, Guan X, Wu P, et al. **Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia.** N Engl J Med 2020: PubMed: https://pubmed.gov/31995857. Full-text: https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001316

Die Print-Ausgabe ist in Bearbeitung.

Lu J, Gu J, Li K, et al. COVID-19 **Outbreak Associated with Air Conditioning in Restaurant, Guangzhou, China, 2020**. Emerg Infect Dis. 2020 Apr 2;26(7). PubMed: https://pubmed.gov/32240078. Full-text: https://doi.org/10.3201/eid2607.200764

Luo C, Yao L, Zhang L, et al. **Possible Transmission of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in a Public Bath Center in Huai'an,** Jiangsu Province, China. JAMA Netw Open. 2020 Mar 2;3(3):e204583. PubMed: https://pubmed.gov/32227177. Full-text: https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.4583

McMichael TM, Currie DW, Clark S, et al. **Epidemiology of Covid-19 in a Long-Term Care Facility in King County, Washington.** N Engl J Med 28 March 2020. Full-text: https://doi.org/10.1056/NEJMoa2005412.

Nacoti M et al. **At the Epicenter of the Covid-19 Pandemic and Humanitarian Crises in Italy: Changing Perspectives on Preparation and Mitigation.** NEJM Catalyst Innovations in Care Delivery. 21 March 2020. Full-text: https://catalyst.nejm.org/doi/full/10.1056/CAT.20.0080

Nishiura H, Linton NM, Akhmetzhanov AR. **Serial interval of novel coronavirus (COVID-19) infections.** Int J Infect Dis 2020;0: PubMed: https://pubmed.gov/32145466. Full-text: https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.02.060

Normile D. **As normalcy returns, can China keep COVID-19 at bay?** Science. 2020 Apr 3;368(6486):18-19. PubMed: https://pubmed.gov/32241931. Full-text: https://doi.org/10.1126/science.368.6486.18

Nussbaumer-Streit B, Mayr V, Dobrescu AI, et al. **Quarantine alone or in combination with other public health measures to control COVID-19: a rapid review**. Cochrane Database Syst Rev. 2020 Apr 8;4:CD013574. PubMed: https://pubmed.gov/32267544. Full-text: https://doi.org/10.1002/14651858.CD013574

Okba NMA, Muller MA, Li W, et al. **Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2-Specific Antibody Responses in Coronavirus Disease 2019 Patients.** Emerg Infect Dis. 2020 Apr 8;26(7). PubMed: https://pubmed.gov/32267220. Full-text: https://doi.org/10.3201/eid2607.200841

Ran L, Chen X, Wang Y, Wu W, Zhang L, Tan X. **Risk Factors of Healthcare Workers with Corona Virus Disease 2019: A Retrospective Cohort Study in a Designated Hospital of Wuhan in China.** Clin Infect Dis. 2020 Mar 17. pii: 5808788. PubMed: https://pubmed.gov/32179890. Fulltext: https://doi.org/10.1093/cid/ciaa287

Rocklov J, Sjodin H, Wilder-Smith A. **COVID-19 outbreak on the Diamond Princess cruise ship: estimating the epidemic potential and effectiveness of public health countermeasures.** J Travel Med 2020;0: PubMed: https://pubmed.gov/32109273. Full-text: https://doi.org/10.1093/jtm/taaa030

Rothe C, Schunk M, Sothmann P, et al. **Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany.** N Engl J Med 2020;382:970-

971. https://pubmed.gov/32003551. Full-text: https://doi.org/10.1056/NEJMc2001468

Scott SE, Zabel K, Collins J, et al. **First Mildly Ill, Non-Hospitalized Case of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Without Viral Transmission in the United States - Maricopa County, Arizona, 2020.** Clin Infect Dis. 2020 Apr 2. PubMed: https://pubmed.gov/32240285. Full-text: https://doi.org/10.1093/cid/ciaa374

Stafford N. Covid-19: **Why Germany's case fatality rate seems so low**. BMJ. 2020 Apr 7;369:m1395. PubMed: https://pubmed.gov/32265194. Full-text: https://doi.org/10.1136/bmj.m1395

Tang A, Tong ZD, Wang HL, et al. **Detection of Novel Coronavirus by RT-PCR in Stool Specimen from Asymptomatic Child, China.** Emerg Infect Dis. 2020 Jun 17;26(6). PubMed: https://pubmed.gov/32150527. Fulltext: https://doi.org/10.3201/eid2606.200301

Tang B, Bragazzi NL, Li Q, Tang S, Xiao Y, Wu J. **An updated estimation of the risk of transmission of the novel coronavirus (2019-nCov).** Infect Dis Model 2020;5:248-255. PubMed: https://pubmed.gov/32099934. Full-text: https://doi.org/10.1016/j.idm.2020.02.001

Tian H, Liu Y, Li Y, et al. **An investigation of transmission control measures during the first 50 days of the COVID-19 epidemic in China**. Science. 2020 Mar 31. pii: science.abb6105. PubMed: https://pubmed.gov/32234804. Full-text: https://doi.org/10.1126/science.abb6105

van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, et al. **Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1.** N Engl J Med. 2020 Mar 17. PubMed: https://pubmed.gov/32182409. Fulltext: https://doi.org/10.1056/NEJMc2004973

Walker P et al. (Imperial College COVID-19 Response Team). Report 12: **The global impact of COVID-19 and strategies for mitigation and suppression.** 26 March 2020. DOI: https://doi.org/10.25561/77735

Wang J, Tang, K, Feng K, Lv W. **High Temperature and High Humidity Reduce the Transmission of COVID-19** (March 9, 2020). Available at SSRN: https://ssrn.com/PubMed=3551767 or http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3551767

Weiss SR. **Forty years with coronaviruses.** J Exp Med. 2020 May 4;217(5). pii: 151597. PubMed: https://pubmed.gov/32232339. Full-text: https://doi.org/10.1084/jem.20200537

Wells CR, Sah P, Moghadas SM, et al. **Impact of international travel and border control measures on the global spread of the novel 2019 coronavirus outbreak.** Proc Natl Acad Sci U S A. 2020 Mar 13. pii: 2002616117. PubMed: https://pubmed.gov/32170017. Full-text: https://doi.org/10.1073/pnas.2002616117

Wenham C, Smith J, Morgan R. **COVID-19: the gendered impacts of the outbreak.** Lancet. 2020 Mar 14;395(10227):846-848. PubMed: https://pubmed.gov/32151325. Fulltext: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30526-2

Die Print-Ausgabe ist in Bearbeitung.

WHO. **Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19).** https://www.who.int/publications-detail/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-(covid-19)

WMHC. **Wuhan Municipal Health and Health Commission's briefing on the current pneumonia epidemic situation in our city** (31 December 2019). http://wjw.wuhan.gov.cn/front/web/showDetail/2019123108989. Accessed 25 March 2020.

Wolfel R, Corman VM, Guggemos W, et al. **Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019.** Nature. 2020 Apr 1. pii: 10.1038/s41586-020-2196-x. PubMed: https://pubmed.gov/32235945. Full-text: https://doi.org/10.1038/s41586-020-2196-x

Wu Z, McGoogan JM. **Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention.** JAMA. 2020 Feb 24. pii: 2762130. PubMed: https://pubmed.gov/32091533. Fulltext: https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648

Ye G, Pan Z, Pan Y, et al. **Clinical characteristics of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 reactivation.** J Infect. 2020 May;80(5):e14-e17. PubMed: https://pubmed.gov/32171867. Full-text: https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.001

Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, et al. **Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected With SARS-CoV-2 in Singapore.** JAMA. 2020 Mar 3. pii: 2762688. PubMed: https://pubmed.gov/32125362. Fulltext: https://doi.org/10.1001/jama.2020.3204

Zhang W, Du RH, Li B, et al. **Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes.** Emerg Microbes Infect. 2020 Feb 17;9(1):386-389. PubMed: https://pubmed.gov/32065057. Full-text: https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1729071

Zhao S, Lin Q, Ran J, et al. **Preliminary estimation of the basic reproduction number of novel coronavirus (2019-nCoV) in China, from 2019 to 2020: A data-driven analysis in the early phase of the outbreak.** Int J Infect Dis 2020;92:214-217. doi: 10.1016/j.ijid.2020.01.050. Epub 2020 PubMed: https://pubmed.gov/32007643. Full-text: https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.01.050

Zhong P, Guo S, Chen T. **Correlation between travellers departing from Wuhan before the Spring Festival and subsequent spread of COVID-19 to all provinces in China.** J Travel Med. 2020 Mar 17. pii: 5808004. PubMed: https://pubmed.gov/32181483. Fulltext: https://doi.org/10.1093/jtm/taaa036

Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. **A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin.** Nature. 2020 Mar;579(7798):270-273. PubMed: https://pubmed.gov/32015507. Fulltext: https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7

3. Virologie

(in Bearbeitung, der Autor wird in Kürze bekannt gegeben)

Coronaviren (CoV) kommen in einer Vielzahl von Tieren und im Menschen vor. Diese umhüllten, kugelfrömigen Viren sind Einzelstrang-RNA-Viren. Durch die positive Polarität der RNA ist eine direkte Translation in Proteine möglich. Die Virionen enthalten eine Hülle (Envelope, E), in die zahlreiche Glykoproteine wie Spike (S) eingebettet sind.

Die Familie der Coronaviridae umfasst vier Gattungen: Alpha-, Beta-, Delta- und Gammacoronavirus, dazu mehrere Untergattungen und Arten. Phylogenetische Analysen der Genome ergaben, dass SARS-CoV-2 ein neues Mitglied der Gattung Betacoronaviren ist, zu der auch das SARS-CoV und das MERS-CoV gehören.

SARS-CoV-2 wird taxonomisch der Untergattung Sarbecovirus zugeordnet, es ist eng mit SARS-CoV und einigen CoVs (u.a. BatCoV RaTG13). Im Folgenden werden die wichtigsten virologischen Paper zu SARS-CoV-2 aufgeführt und jeweils kurz zusammengefasst.

Taxonomie

Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. **The species severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2**. Nat Microbiol. 2020 Apr;5(4):536-544. PubMed: https://pubmed.gov/32123347. Full-text: https://doi.org/10.1038/s41564-020-0695-z

Konsensuserklärung, definiert den Platz von SARS-CoV-2 (provisorisch „2019-nCoV“) in der Familie der Coronaviridae.

Ceraolo C, Giorgi FM. **Genomic variance of the 2019-nCoV coronavirus**. J Med Virol. 2020 May;92(5):522-528. PubMed: https://pubmed.gov/32027036. Full-text: https://doi.org/10.1002/jmv.25700

Analyse von 56 viralen Genomsequenzen verschiedener Patienten. Hohe Ähnlichkeit (>99%). Wenige variable Regionen, v.a. am ORF8-Locus (kodiert für akzessorische Proteine).

Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. **A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin**. Nature. 2020 Mar;579(7798):270-273. PubMed: https://pubmed.gov/32015507. Fulltext: https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7

Genomsequenzen von fünf frühen Patienten, Sequenzidentität von 79,6% zu SARS-CoV und 96% zu einem Fledermaus-Coronavirus (BatCoV RaTG13).

Herkunft und Wirt

Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WA, Holmes EC, Garry RF. **The proximal origin of SARS-CoV-2.** Nature Medicine. Published: 17 March 2020. Fulltext: https://www.nature.com/articles/s41591-020-0820-9

Übersicht über Genmerkmale von SARS-CoV-2 im Vergleich zu Alpha- und Betacoronaviren. Untersuchungen zur Herkunft zeigen, dass es sich bei diesem Virus nicht um ein Laborkonstrukt bzw. ein gezielt manipuliertes Virus handelt.

Cui J, Li F, Shi ZL. **Origin and evolution of pathogenic coronaviruses**. Nat Rev Microbiol. 2019 Mar;17(3):181-192. PubMed: https://pubmed.gov/30531947. Full-text: https://doi.org/10.1038/s41579-018-0118-9

SARS-CoV und MERS-CoV stammen wahrscheinlich von Fledermaus-CoV ab, die wahrscheinlich über Zwischenwirte auf den Menschen gesprungen sind.

Lam TT, Shum MH, Zhu HC, et al. **Identifying SARS-CoV-2 related coronaviruses in Malayan pangolins**. Nature. 2020 Mar 26. pii: 10.1038/s41586-020-2169-0. PubMed: https://pubmed.gov/32218527. Fulltext: https://doi.org/10.1038/s41586-020-2169-0

Fungieren malaiische Pangoline als Zwischenwirte? Die in diesen Tieren gefundenen CoVs haben eine starke Ähnlichkeit zu SARS-CoV-2, vor allem in der Rezeptorbindungsdomäne.

Zhang T, Wu Q, Zhang Z. **Probable Pangolin Origin of SARS-CoV-2 Associated with the COVID-19 Outbreak**. Curr Biol. 2020 Mar 13. pii: S0960-9822(20)30360-2. PubMed: https://pubmed.gov/32197085. Fulltext: https://doi.org/10.1016/j.cub.2020.03.022

Die in Pangolinen gefundenen CoV sind zu 91,0% und zu 90,6% identisch mit SARS-CoV-2 bzw. Bat-CoV RaTG13. Vor allem an der Rezeptorbindungsstelle besteht grosse Ähnlichkeit zu SARS-CoV-2.

Stabilität und Transmission

Chin AW, Chu JT, Perera MR, et al. **Stability of SARS-CoV-2 in different environmental conditions**.The Lancet Microbe 2020, April 02. DOI:https://doi.org/10.1016/S2666-5247(20)30003-3. Full-text: https://www.thelancet.com/journals/lanmic/article/PIIS2666-5247(20)30003-3/fulltext

SARS-CoV-2 ist bei 4° C stabil über 14 Tage, jedoch sehr hitzeempfindlich (bei 70° C Inaktivierung in 5 min, 56° in 30 min, 37° in 2 Tagen). Es kommt auch auf die Oberfläche bzw. das Material an: Auf Papier und Holz ist die Lebensdauer kürzer, auf Stahl und Kunststoff länger (mglw. aufgrund der jeweils unterschiedlich schnellen Austrocknung). Auf der

äußeren Schicht einer Operationsmaske war am Tag 7 noch infektiöses Virus vorhanden (<0,1%).

Kim YI, Kim SG, Kim SM, et al. **Infection and Rapid Transmission of SARS-CoV-2 in Ferrets**. Cell Host Microbe. 2020 Apr 5. pii: S1931-3128(20)30187-6. PubMed: https://pubmed.gov/32259477. Full-text: https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.03.023.

Frettchen scheiden das Virus bis zu 8 Tage nach der Infektion aus Nase, Speichel, Urin und Kot ab. Sie eignen sich daher als Tiermodell, das die Entwicklung von Therapeutika und Impfstoffen erleichtern kann.

Leung NH, Chu Dk, Shiu EY. **Respiratory virus shedding in exhaled breath and efficacy of face masks**. Nature Med 2020, April 3. https://doi.org/10.1038/s41591-020-0843-2

Diese wichtige Studie aus Hongkong (durchgeführt 2013-16) quantifizierte das Virus in Atemtröpfchen und Aerosolen von insgesamt 111 „erkälteten" Teilnehmern (infiziert mit saisonalem Coronavirus, Influenza oder Rhinovirus). Die eine Hälfte der Teilnehmer trug eine einfache chirurgische Gesichtsmaske, die andere nicht. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass Masken vor allem die Ausbreitung durch kranke Menschen verringern. In Atemtröpfchen wurden saisonale Coronaviren ohne Maske in 3/10 (Aerosole: 4/10) Proben nachgewiesen, mit Maske in 0/11 (0/11). Influenzaviren wurden in 6/23 (8/23) ohne Masken nachgewiesen, verglichen mit 1/27 (6/27!) mit Masken. Für Rhinoviren gab es keine Unterschiede. Bemerkenswerterweise identifizierten die Autoren auch Viren bei Teilnehmern, die während der 30-minütigen Sammlung der Atemluft überhaupt nicht husteten. Auch asymptomatische Patienten können das Virus also wahrscheinlich über Tröpfchen oder Aerosole übertragen.

Shi J, Wen Z, Zhong G, et al. **Susceptibility of ferrets, cats, dogs, and other domesticated animals to SARS-coronavirus 2**. Science. 2020 Apr 8. pii: science.abb7015. PubMed: https://pubmed.gov/32269068. Full-text: https://doi.org/10.1126/science.abb7015

SARS-CoV-2 repliziert schlecht in Hunden, Schweinen, Hühnern und Enten. Frettchen und Katzen sind anfälliger. Katzenbesitzer können sich dennoch entspannen. Experimente wurden an einer kleinen Anzahl von Katzen durchgeführt, die hohen Virusmengen ausgesetzt waren, wahrscheinlich mehr als im wirklichen Leben. Es bleibt auch unklar, ob Katzen genug Coronavirus ausscheiden, um es an Menschen weiterzugeben.

van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, et al. **Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1**. N Engl J Med. 2020 Mar 17. PubMed: https://pubmed.gov/32182409. Fulltext: https://doi.org/10.1056/NEJMc2004973

Die Stabilität von SARS-CoV-2 ähnelt der von SARS-CoV-1. Das Virus kann in Aerosolen stundenlang und auf Oberflächen bis zu Tagen lebensfähig und infektiös bleiben. Viel diskutierte Studie, experimentelle Bedingungen.

Zelltropismus

Chu H, Chan JF, Wang Y, et al. **Comparative replication and immune activation profiles of SARS-CoV-2 and SARS-CoV in human lungs: an ex vivo study with implications for the pathogenesis of COVID-19**. Clin Infect Dis. 2020 Apr 9. pii: 5818134. PubMed: https://pubmed.gov/32270184

Zellexperimente zur Replikationskapazität und zum Immunaktivierungsprofil von SARS-CoV-2- und SARS-CoV-Infektionen in menschlichen Lungengeweben. Beide Viren haben einen ähnlichen Zelltropismus, beide infizieren Pneumozyten vom Typ I und II sowie Alveolarmakrophagen. SARS-CoV-2 ist möglicherweise etwas effizienter als SARS-CoV.

Wang X, Xu W, Hu G, et al. **SARS-CoV-2 infects T lymphocytes through its spike protein-mediated membrane fusion**. Cell Mol Immunol. 2020 Apr 7. pii: 10.1038/s41423-020-0424-9. PubMed: https://pubmed.gov/32265513. Full-text: https://doi.org/10.1038/s41423-020-0424-9

Es bleibt unklar, ob SARS-CoV-2 auch T-Zellen infizieren kann und so die typische Lymphozytopenie verursacht wird. In einem Zellmodell mit Pseudoviren zeigen die Autoren, dass SARS-CoV-2 T-Zellen durch S-Protein-vermittelte Membranfusion infiziert (aber nicht in diesen repliziert). T-Zelllinien waren im Vergleich zu SARS-CoV signifikant empfindlicher gegenüber SARS-CoV-2. Interessanterweise wurde ein sehr niedriges Expressionsniveau von hACE2 gefunden, was darauf hinweist, dass es andere Rezeptorn gibt, die den Eintritt von SARS-CoV-2 in T-Zellen vermitteln.

Das Spike-Protein und der Zelleintritt

Coutard B, Valle C, de Lamballerie X, Canard B, Seidah NG, Decroly E. **The spike glycoprotein of the new coronavirus 2019-nCoV contains a furin-like cleavage site absent in CoV of the same clade**. Antiviral Res. 2020 Apr;176:104742. PubMed: https://pubmed.gov/32057769. Fulltext: https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104742

Identifizierung einer besonderen, furinähnlichen Spaltstelle im Spike-Protein von SARS-CoV-2, die in anderen SARS-ähnlichen CoVs fehlt. Hat mögliche Auswirkungen auf die Entwicklung von antiviralen Substanzen.

Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. **SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor**. Cell. 2020 Mar 4. pii: S0092-8674(20)30229-4. PubMed: https://pubmed.gov/32142651. Fulltext: https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052

Diese Arbeit zeigt, wie der Viruseintritt erfolgt. SARS-CoV-2 verwendet den SARS-CoV-Rezeptor ACE2 für den Eintritt und die Serinprotease TMPRSS2 für das S-Protein-Priming. Seren genesener SARS-Patienten neutralisierten den Eintritt.

Lan J, Ge J, Yu J, et al. **Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor**. Nature. Published: 30 March 2020. Full-text: https://www.nature.com/articles/s41586-020-2180-5

Aufklärung der Interaktion zwischen SARS-CoV-2-Rezeptorbindungsdomäne (RBD) und ACE2-Rezeptor, mittels Röntgenkristallographie. Der Bindungsmodus ist SARS-CoV sehr ähnlich. Einige Residuen in der RBD werden identifiziert, die essentiell für die Bindung sind.

Letko M, Marzi A, Munster V. **Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses**. Nat Microbiol. 2020 Apr;5(4):562-569. PubMed: https://pubmed.gov/32094589. Full-text: https://doi.org/10.1038/s41564-020-0688-y

Entwicklung einer kostengünstigen Analyse-Plattform, mit der große Gruppen von Viren schnell funktionell auf Eintritt und Zelltropismus gescreent werden können. Wirtsproteasen bilden für Beta-CoV eine Barriere, die von einigen Viren umgangen werden kann.

Monteil V, Kwon H, Patricia Prado P, et al. **Inhibition of SARS-CoV-2 infections in engineered human tissues using clinical-grade soluble human ACE2**. Cell 2020. DOI: 10.1016/j.cell.2020.04.004. https://www.cell.com/pb-assets/products/coronavirus/CELL_CELL-D-20-00739.pdf.

Diese Studie zeigt, dass menschliches, rekombinantes und lösliches ACE2 (hrsACE2) SARS-CoV-2-Infektionen von verschiedenen Zellen verhindern kann. Bei ARDS-Patienten war hrsACE2 in einem breiten Dosisbereich unwirksam, aber sicher. Apeiron Biologics plant ab April eine randomisierte Studie an 200 COVID-19-Patienten.

Die Print-Ausgabe ist in Bearbeitung.

Ou X, Liu Y, Lei X, et al. **Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV**. Nat Commun. 2020 Mar 27;11(1):1620. PubMed: https://pubmed.gov/32221306. Fulltext: https://doi.org/10.1038/s41467-020-15562-9

Mehr zum Viruseintritt und zu der (hier limitierten) Kreuz-Neutralisation zwischen SARS-CoV und SARS-CoV-2.

Shang J, Ye G, Shi K. **Structural basis of receptor recognition by SARS-CoV-2**. Nature 2020, March 30. https://doi.org/10.1038/s41586-020-2179-y.

Wie gut erkennt SARS-CoV-2 den hACE2-Rezeptor? Besser als andere Coronaviren wie SARS-CoV und RaTG13 (aus Fledermäusen), die ACE2-Bindungsaffinität ist höher. Beschrieben werden funktionell wichtige Epitope in der RBD von SARS-CoV-2, sie könnten Ziel neutralisierender Antikörper sein.

Wang Q, Zhang Y, Wu L, et al. **Structural and Functional Basis of SARS-CoV-2 Entry by Using Human ACE2**. Cell. 2020 Apr 7. pii: S0092-8674(20)30338-X. PubMed: https://pubmed.gov/32275855. Full-text: https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.03.045

Atomare Details der Kristallstruktur des SARS-CoV-2-Spike-Proteins im Komplex mit menschlichem ACE2-Rezeptor. Der hACE2-Bindungsmodus von SARS-CoV-2 scheint SARS-CoV ähnlich zu sein, aber einige wichtige Substitutionen verstärken die Affinität für die Rezeptorbindung. Antikörperexperimente zeigen bemerkenswerte Unterschiede in der Antigenität zwischen SARS-CoV und SARS-CoV-2.

Yan R, Zhang Y, Li Y, Xia L, Guo Y, Zhou Q. **Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2**. Science. 2020 Mar 27;367(6485):1444-1448. PubMed: https://pubmed.gov/32132184. Full-text: https://doi.org/10.1126/science.abb2762

Mittels Kryo-Elektronenmikroskopie wird gezeigt, wie SARS-CoV-2 an menschliche Zellen bindet. Der erste Schritt beim Eintritt in das Virus ist die Bindung des viralen Spike-Proteins an das Angiotensin-Converting-Enzym 2 (ACE2) des menschlichen Rezeptors.

Yuan M, Wu NC, Zhu X, et al. **A highly conserved cryptic epitope in the receptor-binding domains of SARS-CoV-2 and SARS-CoV**. Science. 2020 Apr 3. pii: science.abb7269. PubMed: https://pubmed.gov/32245784. Fulltext: https://doi.org/10.1126/science.abb7269

Einblicke in die Antikörpererkennung und wie SARS-CoV-2 durch die humorale Reaktion gezielt attackiert werden kann. Ein konserviertes Epitop wird beschrieben, das zwischen SARS-CoV und SARS-CoV-2 geteilt wird und für Impfstoffe und die kreuzreaktiver Antikörper verwendet werden könnte.

Zhang L, Lin D, Sun X, et al. **Crystal structure of SARS-CoV-2 main protease provides a basis for design of improved alpha-ketoamide inhibitors**. Science. 2020 Mar 20. PubMed: https://pubmed.gov/32198291. Fulltext: https://doi.org/10.1126/science.abb3405

Genaue Beschreibung der Hauptprotease (Mpro, 3CLpro) von SARS-CoV-2, die für die Verarbeitung der aus der viralen RNA translatierten Polyproteine essentiell ist. Ein Komplex aus Mpro und einem optimierten Protease-α-Ketoamid-Inhibitor wird ebenfalls beschrieben.

RNA-abhängige RNA-Polymerase (RdRp)

Gao Y, Yan L, Huang Y, et al. **Structure of the RNA-dependent RNA polymerase from COVID-19 virus**. Science. 2020 Apr 10. pii: science.abb7498. PubMed: https://pubmed.gov/32277040. Full-text: https://doi.org/10.1126/science.abb7498

Mithilfe der Kryoelektronenmikroskopie wird die Struktur der RNA-abhängigen RNA-Polymerase dargestellt, einem weiteren zentralen Enzym der viralen Replikationsmaschinerie. Es wird auch gezeigt, wie Remdesivir und Sofosbuvir an diese Polymerase binden.

Andere wichtige virologische Paper

Chan JF, Zhang AJ, Yuan S, et al. **Simulation of the clinical and pathological manifestations of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in golden Syrian hamster model: implications for disease pathogenesis and transmissibility**. Clin Infect Dis. 2020 Mar 26. PubMed: https://pubmed.gov/32215622. Fulltext: https://doi.org/10.1093/cid/ciaa325

Ein leicht verfügbares Hamstermodell, an dem Übertragung, Pathogenese, Behandlung und Impfungen gegen SARS-CoV-2 getestet werden könnten.

Le TT, Andreadakis Z, Kumar A, et al. **The COVID-19 vaccine development landscape**. Nature reviews drug discovery. 09 April 2020. doi: 10.1038/d41573-020-00073-5. Full-text: https://www.nature.com/articles/d41573-020-00073-5.

Kurze Übersicht zur Impfung. Ein Impfstoff könnte bis Anfang 2021 verfügbar sein. Am 8. April 2020 umfasst die globale Impfstofflandschaft 115 Kandidaten, von denen die 5 am weitesten fortgeschrittenen Kandidaten bereits in klinisch getestet werden. Darunter mRNA-1273 von Moderna, Ad5-nCoV von CanSino Biologics, INO-4800 von Inovio, LV-SMENP-DC und pathogenspezifische aAPC vom Shenzhen Geno-Immune Medical Institute. Das Rennen hat begonnen!

Monto AS, DeJonge P, Callear AP, et al. **Coronavirus occurrence and transmission over 8 years in the HIVE cohort of households in Michigan**. J Infect Dis. 2020 Apr 4. pii: 5815743. PubMed: https://pubmed.gov/32246136. Full-text: https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa161

Es ist nicht klar, ob sich SARS-CoV-2 wie andere menschliche Coronaviren (hCoVs) verhält. In dieser longitudinalen Kohortenstudie von Kindern und ihren Haushalten aus Michigan waren hCoV-Infektionen stark saisonabhängig und zeigten im Februar einen Spitzenwert für verschiedene HCoV-Typen (229E, HKU1, NL63, OC43). Über 8 Jahre traten nach März fast keine HCoV-Infektionen auf.

4. Immunologie

Thomas Kamradt

Bisher ist wenig über Immunantworten gegen SARS-CoV-2 bekannt. Einige der wichtigsten und dringendsten Fragen sind:

- Ist jemand, der COVID-19 überwunden hat, vor einer zweiten Infektion oder Erkranlung geschützt?
- Wenn ja, wie lange hält der Immunschutz an?
- Was sind die Korrelate des Schutzes?
- Warum scheinen Kinder und junge Erwachsene (wenn überhaupt) nur leichte Anzeichen und Symptome von Covid-19 zu entwickeln, und warum verläuft die Krankheit bei älteren Menschen so viel schwerer?
- Wie trägt die Immunantwort gegen SARS-CoV-2 zur Krankheitsentwicklung bei? Gibt es pathogene Immunantworten?
- Können immunologische Parameter das individelle Risiko einer schweren Erkrankung vorhersagen?
- Können wir einen Impfstoff gegen SARS-CoV-2 entwickeln?

Bislang gibt es auf keine dieser Fragen eine Antwort.

Protektive Antikörper

Mangels robuster experimenteller oder klinischer Daten zu SARS-CoV-2-induzierten Immunantworten können wir nur einige fundierte Vermutungen anstellen. Diese beruhen auf Erfahrungen mit endemischen Coronaviren (z. B. 229E oder OC43), SARS-CoV und MERS-CoV. Experimentelle, serologische und se-

roepidemiologische Studien legen nahe, dass Coronaviren, einschließlich SARS-CoV-2, neutralisierende und schützende Antikörper induzieren. Diese Studien scheinen zum Teil darauf hinzudeuten, dass der durch Antikörper vermittelte Schutz nur von kurzer Dauer ist.

Zelluläre Immunantwort

Über zelluläre Immunantworten, d. H. T-Zellantworten gegen Coronaviren, ist weniger bekannt. Experimentelle Studien an Mäusen legen nahe, dass T-Zellen, die sich in der Schleimhaut der Atemwege befinden, ein wichtiges Korrelat des Schutzes sein könnten. Obwohl Mäuse mit Coronaviren einschließlich SARS-CoV infiziert werden können, entwickeln sie nicht die schweren Lungensymptome, die für SARS und COVID-19 charakteristisch sind. Daher müssen diese Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden. Menschliche T-Zellen aus der Atemschleimhaut kranker und genesener Menschen wären notwendig, um das Problem zu klären. Diese sind aber schwer zu bekommen.

Diese Fragen sind nicht akademischer Natur. Das rationale Impfstoffdesign basiert auf soliden Kenntnissen über die schützende Immunität. Solange wir nicht wissen, welche schützende Immunantwort wir durch Impfung auslösen müssen, basiert die Impfstoffentwicklung auf Vermutungen.

Impfstoffentwicklung

Impfstoffe sind die effektivste medizinische Intervention, die bisher entwickelt wurde. Zur Überwindung der Corona-Pandemie wird rasch ein effektiver und sicherer Impfstoff benötigt. Im Folgenden fassen wir einige immunologische Aspekte der Impfstoffentwicklung zusammen.

Grundlagen

- Viele Infektionskrankheiten induzieren eine langanhaltende, manchmal lebenslange Immunität gegen das induzierende Pathogen.
- Das protektive immunologische Gedächtnis beruht auf Antigen-spezifischen T-Lymphozyten und Antikörpern.
- Impfungen induzieren Immunität, ohne dass der Impfling dem virulenten Pathogen ausgesetzt wird.
- Es gibt passive und aktive Impfungen. Bei den passiven Impfungen werden protektive Antikörper übertragen, die dem Empfänger einen unmittelbaren Schutz vor der Infektion bieten. Es wird keine aktive Immunantwort des Empfängers und kein immunologisches Gedächtnis ausgebildet.
- Durch die aktiven Immunisierungen wird das Immunsystem des Empfängers dazu angeregt, selber eine protektive Immunantwort gegen das Pathogen zu bilden. Aktive Immunisierungen bewirken die Ausbildung eines immunologischen Gedächtnisses.

Passive Immunisierung gegen SARS-CoV-2

Eine passive Immunisierung gegen COVID-19 könnte durch Konvaleszenten-Plasma, Hyperimmunserum oder monoklonale Antikörper erreicht werden. Passive Immunisierungen wirken am besten wenn sie prophylaktisch oder sehr frühzeitig (Post-Expositionsprophylaxe) verabreicht werden.

Konvaleszenten Plasma

Die Behandlung von Patienten mit Konvaleszenten-Plasma basiert auf der Vorstellung, dass jemand, der eine Infektionskrankheit überstanden hat, Antikörper produziert, die vor einer erneuten Infektion schützen. Konvaleszenten-Plasma wird zur Be-

Die Print-Ausgabe ist in Bearbeitung.

handlung einiger Infektionskrankheiten, z. beim B. Argentinisches Hämorrhagisches Fieber eingesetzt (Casadevall 2004)

Einige Hundert SARS-Patienten wurden 2003 mit Konvaleszenten-Plasma behandelt. Leider geschah das ohne unbehandelte Kontrollen. Eine Übersicht über die damals durchgeführten Behandlungen kam zu dem Ergebnis, dass die Plasma-Therapie vermutlich sicher 2003 und möglicherweise hilfreich war (Mair-Jenkins 2015). Im Gegensatz zu Impfungen gegen COVID-19, die frühestens im nächsten Jahr verfügbar sein werden, kann die Plasmatherapie sofort eingesetzt werden.

Allerdings ist zur Zeit noch nicht bekannt, ob alle Patienten, die eine COVID-19-Erkrankung überstanden haben, neutralisierende Antikörper in genügend hoher Konzentration für eine erfolgreiche Plasma-Therapie gebildet haben. Selbst die Assays zur Bestimmung der Titer der neutralisierenden Antikörper sind noch nicht standardisiert und allgemein verfügbar (Bloch 2020).

Aktuell werden COVID-19 Patienten mit Konvaleszenten-Plasma behandelt. In einigen Fällen geschieht das im Rahmen randomisierter klinischer Studien. In Kanada soll am 27. April die multizentrische CONCOR-1 Studie beginnen, in die 1200 Patienten eingeschlossen werden sollen. In den Niederlanden sollen über 400 Patienten an der CONCOVID Studie teilnehmen. Diese und ähnliche randomisierte klinischen Studien werden zeigen, ob die Behandlung mit Konvaleszenten-Plasma sicher und wirksam ist.

Hyper-Immun Serum

Hyperimmunglobulin Präparate, z. B. Cytomegalievirus-Immunglobulin (CMVIG), sind gepoolte Präparate von vielen unterschiedlichen Spendern. Die Konzentration von Pathogen-spezifischen Antikörpern ist in diesen Präparaten deutlich höher als in Konvaleszenten-Plasma. Ihre Produktion ist allerdings deutlich aufwändiger als die Gewinnung von Konvaleszenten-Plasma. Hyperimmunglobuline sind die derzeit am häufigsten

eingesetzte Methode der passiven Immunisierung. Spezifische Hyperimmunglobulin-Präparate gegen SARS-CoV-2 stehen derzeit nicht zur Verfügung.

Monoklonale Antikörper

Neutralisierende monoklonale Antikörper sind eine weitere Möglichkeit der passiven Immunisierung (Marston 2018). Ein monoklonaler Antikörper gegen Respiratory Syncytial Virus (RSV) ist für die Prophylaxe von RSV-Infektionen bei Hoch-Risiko-Kindern zugelassen. Monoklonale Antikörper wurden auch zur Therapie von Ebola-Patienten eingesetzt (Marston 2018). Gegen SARS-CoV gerichtete monoklonale Antikörper wurden in Tiermodellen getestet und waren wirksam (ter Meulen 2004, Traggiai 2004).

Monoklonale Antikörper (Mabs) gegen SARS-CoV wurden in Tiermodellen getestet und einige erwiesen sich als wirksam. Es ist wahrscheinlich, dass bald auch Mabs gegen SARS-CoV-2 entwickelt und getestet werden. Wie im nächsten Absatz erläutert (*Potentielles Risiko: ADE*), muss die Möglichkeit einer ADE ausgeschlossen werden, bevor solche Mabs beim Menschen angewendet werden können.

Potentielles Risiko: ADE

Ein potentielles Risiko bei der passiven Immunisierung gegen SARS-CoV-2 ist das Antibody-dependent disease enhancement (ADE). In einer präklinischen Untersuchung an Makaken wurde anti-SARS-CoV-S-IgG von immunisierten Affen auf Empfängertiere übertragen. Nach Infektion mit SARS-CoV wurden bei den passiv immunisierten Tieren akute Lungenschäden beobachtet (Liu 2019). In einer Studie an Mäusen (Subbarao 2004) wurden keine pathologischen Effekte nach Serum-Transfer beobachtet. Verstärkte inflammatorische Reaktionen in der Lunge nach Antikörper-Transfer wurden auch in einem Kaninchen-Modell von MERS beobachtet (Houser 2017).

Die Print-Ausgabe ist in Bearbeitung.

Auch MERS-Patienten wurden mit Konvaleszenten-Plasma behandelt. Ein Case-Report berichtet von einem Patienten mit akuter Lungenschädigung nach Plasma-Transfusion (Chun 2016). Zusammengenommen unterstreichen diese Daten die Notwendigkeit, passive Immunisierungen gegen SARS-CoV-2 im Rahmen randomisierter klinischer Studien durchzuführen. Nur so wird es möglich sein, Aussagen über Sicherheit und Wirksamkeit dieser Therapieformen zu treffen.

Aktive Immunisierung gegen SARS-CoV-2

Aktuell sind mehr als 100 COVID-19-Impfkandidaten in unterschiedlichen Stadien der präklinischen Erprobung (www.nature.com/articles/d41573-020-00073-5). Sieben sind bereits in klinischen Phase I Studien.

Die Geschwindigkeit der Impfstoffentwicklung ist rasant. Am 11. Januar 2020 stellten chinesische Wissenschaftler die Sequenz des SARS-CoV-2-Genoms ins Internet. Etwa 2 Monate später, am 16. März, begann die klinische Phase I Studie für einen mRNA-Impfstoff.

Diese rapiden Fortschritte wurden im Wesentlichen durch zwei Faktoren ermöglicht: innovative Technologien und Wissen, das bei den Anstrengungen, Impfstoffe gegen SARS oder MERS zu entwickeln, gewonnen wurde.

Das S-Protein von SARS-CoV, MERS-CoV und SARS-CoV-2 bindet an seinen zellulären Rezeptor Angiotensin-Converting-Enzyme 2 (ACE2), um humane Zellen zu infizieren. Das S-Protein war bereits als Zielstruktur für Impfstoffe gegen SARS und MERS identifiziert und validiert worden. Das S-SARS-CoV-2 weist eine hohe Homologie zu den S-Proteinen von SARS-CoV und MERS-CoV auf. Das Ziel-Antigen für die Impfstoffentwicklung konnte also in sehr kurzer Zeit identifiziert werden.

Zu den neuen Technologien, die für die Entwicklung eines Impfstoffes gegen COVID-19 eingesetzt werden können, gehört die Möglichkeit, mRNA-basierte Impfstoffe herzustellen. Diese Technik wurde 2013 erstmals eingesetzt. Die chinesischen Gesundheitsbehörden (CCDC) hatten H7N9 einen neuen Vogelgrippe-Virus entdeckt und umgehend die Sequenz der relevanten Antigene online publiziert. Innerhalb von 8 Tagen wurde ein mRNA-Impfstoff entwickelt, der in Mäusen die Produktion von Antikörpern induzieren konnte (Hekele 2013).

Warum also warten wir immer noch auf einen wirksamen und sicheren Impfstoff gegen SARS-CoV-2? Trotz der beeindruckenden Fortschritte müssen noch einige wesentliche Hürden genommen werden, bis ein solcher Impfstoff massenhaft verfügbar sein wird.

Unterschiedliche Strategien zur Entwicklung eines Impfstoffes gegen SARS-CoV-2

Verschiedene, fundamental unterschiedliche Strategien zur Entwicklung eines Impfstoffes gegen Covid-19 werden derzeit verfolgt. Einige sind bereits vielfach, oftmals seit Jahrzehnten für die Entwicklung von Impfstoffen gegen andere Infektionskrankheiten eingesetzt worden, für andere gibt es noch keine erfolgreich eingesetzten Beispiele (Amanat and Krammer, 2020). Dementsprechend unterschiedlich umfangreich sind möglicherweise die notwendigen präklinischen und klinischen Studien, die bis zur massenhaften Verfügbarkeit eines Impfstoffes durchgeführt werden müssen.

Die älteste Methode zur Produktion von Impfstoffen ist der Einsatz kompletter Pathogene, entweder attenuiert oder inaktiviert. Beispiele sind die aktuellen Impfstoffe gegen Masern und gegen Gelbfieber (attenuierte Viren) sowie gegen Influenza oder Polio (inaktivierte Viren).

Die Print-Ausgabe ist in Bearbeitung.

Beide Ansätze werden auch in der Entwicklung von Impfstoffen gegen Covid-19 verfolgt. In einer aktuellen präklinischen Studie wurde gezeigt, dass ein inaktivierter SARS-CoV-2-Impfstoff (PiCoVacc) die Produktion von Antikörpern in Mäusen und Ratten induzierte und Makaken vor einer Infektion mit unterschiedlichen SARS-CoV-2-Stämmen schützte. Dabei wurden bei den immunisierten und später infizierten Affen keinerlei Hinweise auf eine Immunpathologie gefunden (Gao 2020).

Eine andere bewährte Methode ist der Einsatz rekombinanter Proteine als Impfstoff. Beispiele sind die Impfstoffe gegen Hepatitis B und gegen Humanes Papilloma Virus (HPV). Rekombinante Proteine müssen immer mit Adjuvanz verabreicht werden. Die Impfungen müssen regelmäßig aufgefrischt werden und es werden eher Antikörper als zytotoxische T-Zellen induziert. Aktuell versuchen verschiedene Gruppen rekombinantes SARS-CoV-2 S-Protein als Impfstoff zu entwickeln.

Eine jüngere Entwicklung sind rekombinierte virale Vektoren. Dabei wird ein apathogenes Virus (z. B. Modified Vaccina Ankara, MVA) genutzt, um ein relevantes Antigen des Pathogens zu exprimieren. Ein Vorteil dieses Verfahrens ist, dass auch zytotoxische T-Zellantworten induziert werden. Der Impfstoff gegen Ebola, ein modifiziertes Vesicular Stomatitis-Virus, ist derzeit der einzige in Europa zugelassene rekombinante Virusimpfstoff. Aktuell sind zwei rekombinante Viren als Impfstoffkandidaten gegen COVID-19 in klinischen Phase I Studien. Die kürzlich veröffentlichten Ergebnisse von zwei Phase I Studien, bei denen entweder rekombinantes Adenovirus (Folegatti 2020) oder rekombinantes MVA (Koch 2020) als Impfstoff gegen MERS-CoV verwendet wurden, zeigen, dass die Produktion von Antikörpern induziert wurde und die Impfstoffe gut verträglich waren.

DNA-Impfstoffe, die Immunantworten gegen das S-Protein induzieren sollen, sind ebenfalls in der präklinischen Entwicklung. Derzeit gibt es keine zugelassenen DNA-Impfstoffe. Das könnte

eine im Vergleich zu den oben genannten Impfstoffen längere Zeit bis zur Zulassung eines DNA-Impfstoffes bedeuten. Ein DNA-Impfstoff gegen Covid-19 wird seit April 2019 in einer klinischen Phase I Studie erprobt.

Zwei mRNA Impfstoffe, die Immunantworten gegen das S-Protein induzieren sollen, werden derzeit in klinischen Phase I Studien untersucht. Derzeit gibt es keine zugelassenen mRNA-Impfstoffe. Das könnte eine im Vergleich zu den oben genannten Impfstoffen längere Zeit bis zur Zulassung eines mRNA-Impfstoffes bedeuten.

Ein Impfstoff aus genetisch modifizierten dendritischen Zellen, die ein lentiviral kodiertes Minigen exprimieren, sowie ein Impfstoff aus genetisch modifizierten künstlichen Antigen-präsentierenden Zellen sind seit März 2020 in Phase I Studien. Derzeit gibt es keine zugelassenen Impfstoffe, die auf genetisch modifizierten Antigen-präsentierenden Zellen basieren. Das könnte eine im Vergleich zu den oben genannten Impfstoffen längere Zeit bis zur Zulassung solchen Impfstoffes bedeuten.

Die Immunogenität, Sicherheit und Effektivität der vielen verschiedenen Impfstoffe, die gerade entwickelt werden, kann heute noch nicht beurteilt werden. Die Ergebnisse früherer Versuche, Impfstoffe gegen Corona Viren zu entwickeln, geben einige interessante Hinweise.

Impfstoffe gegen Corona Viren können pathogene Immunantworten induzieren.

In seltenen Fällen können Impfstoffe die Krankheit verschlimmern, vor der sie eigentlich schützen sollen (Mazur 2018, Ngono 2018). Impfstoffe werden gesunden Menschen verabreicht. SARS-CoV-2 verursacht milde, oder sogar klinisch inapparente Verläufe in mindesten 80% der infizierten Personen. Sicherheitsaspekte sind deshalb von höchster Bedeutung bei der Entwicklung eines Impfstoffes gegen SARS-CoV-2. Es gibt einige Hinweise darauf,

Die Print-Ausgabe ist in Bearbeitung.

dass die Entwicklung eines Impfstoffes gegen Covid-19 ungewöhnlich schwierig sein könnte.

Ein Impfstoff gegen FIPV kann in Katzen pathogene Immunantworten induzieren.

Die feline infektiöse Peritonitis (FIP) ist eine schwere und häufig tödliche Erkrankung von Katzen. Sie wird von einem Coronavirus verursacht, dem FIPV. In einem frühen Versuch, einen Impfstoff zu entwickeln, wurden Katzen mit einem avirulenten FIPV-Stamm immunisiert. Die immunisierten Katzen hatten danach einen schlimmeren Krankheitsverlauf als die nicht-immunisierten Kontrolltiere (Pedersen 1983). In einer späteren Studie wurden Katzen mit einem rekombinanten Vaccinia-Virus immunisiert, welches das FIPV-S Protein exprimierte. Die Immunisierung induzierte niedrige Titer neutralisierender Antikörper. Nach FIPV-Infektion waren die immunisierten Tiere nicht geschützt, sondern starben früher als die Kontrolltiere (Vennema 1990). Es wird vermutet, dass Antikörper-vermittelte FIPV-Infektion von Makrophagen und die Ablagerung von Immunkomplexen für den schwereren Verlauf in den immunisierten Tieren verantwortlich waren (Perlman 2005, Weiss 1981).

Immunpathologie nach experimentellen Impfstoffen gegen SARS

In einigen präklinischen Modellen wurden immunpathologische oder krankheitsverstärkende Effekte nach Immunisierungen gegen SARS-CoV beobachtet.

Immunisierung mit rMVA verursacht schwere Hepatitis in Frettchen

Frettchen sind suszeptibel für die SARS-CoV Infektion. Weingartl et al. immunisierten Frettchen mit rekombinantem *modified vaccinia virus* Ankara (rMVA), der das SARS-CoV-S-Protein expri-

mierte (Weingartl 2004). Nach Infektion mit SARS-CoV waren neutralisierende Antikörper in den immunisierten Tieren früher nachweisbar als in den nicht-immunisierten Kontrollen. Allerdings entwickelten die immunisierten Frettchen, nicht aber die Kontrolltiere, eine schwere Hepatitis (Weingartl 2004). Frettchen sind auch suszeptibel für die SARS-CoV-2 Infektion und deshalb ein geeignetes Modell, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Impfstoff-Kandidaten zu evaluieren (Kim 2020).

Verschiedene Impfstoff-Kandidaten verursachen Typ-2 Pathologie in der Lunge immunisierter Mäuse

Bolles et al. testeten inaktiviertes Virus mit oder ohne Adjuvanz als Impfstoff gegen SARS-CoV. Die Immunisierung reduzierte bei jungen und, mit deutlich geringerer Wirksamkeit, auch bei alten Mäusen die Morbidität und Mortalität nach Infektion mit SARS-CoV (Bolles 2011). Nach Infektion mit einem heterologen Virus-Stamm entwickelten die immunisierten Mäuse inflammatorische eosinophile Infiltrate in der Lunge. Diese Befunde wurden später von einer weiteren Arbeitsgruppe bestätigt und ergänzt (Tseng 2012).

Auch nach Immunisierung mit einem rekombinanten Baculovirus, oder Coronavirus-like particles, welche das SARS-CoV-S-Protein exprimierten, wurden eosinophile Lungen-Infiltrate berichtet (Lokugamage 2008, Tseng 2012). Trotz dieser histopathologischen Befunde hatten die immunisierten Mäuse niedrigere Virus-Titer nach Infektion mit SARS-CoV. Die Bedeutung dieser Befunde muss daher in weiteren Studien geklärt werden. Dies sollte schon deshalb geschehen, weil ähnliche pathologische Befunde bei Kindern berichtet wurden, die in den 1960er Jahren mit einem Impfstoff gegen Respiratory Syncytial Virus (RSV) geimpft worden war, der sich dann als Krankheits-verstärkend herausstellte (Castilow 2007)

Die Print-Ausgabe ist in Bearbeitung.

Nicht nur histopathologische Befunde, sondern auch Pneumonien wurden berichtet, nachdem Mäuse mit einem rekombinanten Vaccinia-Virus (VV) geimpft worden waren, das sowohl SARS-CoV-S als auch Nucleocapsid (N) protein exprimierte (Yasui 2008). Nach Immunisierung mit Venezuelan Equine Encephalitis Virus Replicon Partikeln (VRP), die das N Protein exprimierten, wurden ebenfalls pathologische Lungenbefunde berichtet (Deming 2006).

Ähnliche Befunde wurden auch in einer MERS-Impfstudie erhoben. Ein inaktivierter MERS-CoV-Impfstoff induzierte zwar neutralisierende Antikörper, nach Infektion mit MERS-CoV waren in den Lungen der immunisierten Tieren eosinophile Infiltrate und erhöhte Konzentrationen von IL-5 und IL-13 nachweisbar (Agrawal 2016).

Die Ergebnisse weiterer Studien deuten darauf hin, dass die Impfstoff-induzierte Typ-2 Pathologie verhindert oder gemindert werden kann, wenn Toll-like Rezeptor Agonisten (Iwata-Yoshikawa 2014) oder Inulin (Honda-Okubo 2015) als Adjuvanz für inaktiviertes Virus oder rekombinantes S-Protein verwendet werden.

Zusammengenommen sind diese Studien ein klarer Hinweis darauf, dass sorgfältige histopathologische Untersuchungen von geimpften Tieren, die mit heterologem Virus infiziert werden, bei der präklinischen Entwicklung von Impfstoffen unbedingt durchzuführen sind.

Immunisierung mit rMVA verursacht schwere akute Lungenschädigung bei Makaken

In einer unlängst veröffentlichten Studie wurden Makaken mit einem modifizierten Vaccinia Ankara (MVA) Virus immunisiert, welcher das SARS-CoV-S exprimierte (ADS-MVA). Sechs Wochen später wurden die Tiere mit SARS-CoV infiziert (Liu 2019). Die immunisierten Tiere wiesen hohe Konzentrationen von Antikör-

pern und eine verminderte Viruslast auf. Gleichzeitig entwickelten sie diffuse alveoläre Lungenschäden (diffuse alveolar damage, DAD) (Liu 2019).

In einer anderen Studie waren 4 Makaken mit inaktiviertem SARS-CoV immunisiert worden. Drei der Affen waren nach Infektion mit dem Virus geschützt, der vierte entwickelte eine Lungenpathologie, die als antibody-dependent disease enhancement (ADE) beschrieben wurde (Wang 2016). Die Autoren vermuten, dass die ADE durch Antikörper gegen bestimmte Epitope des SARS-CoV-S-Proteins verursacht wurde (Wang 2016).

Anti-S-Antikörper begünstigen die Infektion humaner Zellen

Antikörper gegen das SARS-CoV-Spike-Protein können durch Interaktion mit konformationellen Epitopen in der ACE2-Bindungs-Domäne die Aufnahme des Virus in humane Zellen erleichtern (Yang 2005). Polyklonales Anti-Spike-Immunserum konnte die Infektion humaner hämatopoetischer Zellen begünstigen. In diesem Fall war der Effekt durch den Fcγ Rezeptor II vermittelt (Jaume 2011). Auch wenn die in vivo-Relevanz dieser Befunde derzeit noch unklar ist, sollten sie Anlass sein, ähnliche Phänomene bei der Entwicklung von Impfstoffen gegen Covid-19 auszuschließen.

Ausblick

Angesichts der intensiven und diversen Bemühungen, einen Impfstoff gegen Covid-19 herzustellen, können wir optimistisch sein, dass ein sicherer und wirksamer Impfstoff rasch entwickelt werden wird. Die Entwicklung des Impfstoffes gegen Ebola hat 5 Jahre benötigt und es ist anzunehmen, dass ein Impfstoff gegen Covid-19 deutlich schneller entwickelt werden wird. Dabei sollte nicht vergessen werden, dass die frühen Phasen der Entwicklung eines Impfstoffes typischerweise nur 30% der Zeit und Ressourcen in Anspruch nehmen, die insgesamt bis zur Zulassung und

Die Print-Ausgabe ist in Bearbeitung.

allgemeinen Verfügbarkeit benötigt werden. Nicht-immunologische Aspekte spielen ebenfalls eine erhebliche Rolle: während der H1N1-Influenza-Epidemie 2009 wurde die Produktion des Influenza-Impfstoffes rasch vom ursprünglich geplanten saisonalen Impfstoff auf die des neuen H1N1 umgestellt. Jahrzehntelanges Know-How hinsichtlich der Immunogenität und Sicherheit des Impfstoffes waren vorhanden, ebenso die industriellen Produktionsanlagen. Es musste nur das Antigen gewechselt werden. Unter diesen optimalen Umständen dauerte es 6 Monate, bis der benötigte Impfstoff massenhaft verfügbar war, zu spät um noch nennenswerten Einfluss auf die Pandemie zu haben (Amanat 2020).

Ein Aspekt, den es bei der Entwicklung eines Covid-19 Impfstoffes zu berücksichtigen gilt, ist, dass vor allem ältere Menschen von der Erkrankung betroffen sind. Ältere Menschen sind jedoch schwieriger zu immunisieren als jüngere. Darüber hinaus zeigen präklinische Studien, dass ältere Mäuse nach SARS-CoV-Impfungen eher Immunpathologien entwickelten als jüngere (Bolles 2011).

Eine wesentliche Lektion, die schon nach dem Ausbruch von SARS hätte gelernt werden müssen, ist, dass weitere Viren den Sprung von ihren tierischen Wirten auf den Menschen schaffen werden. Auch nach der Entwicklung eines erfolgreichen Impfstoffes gegen SARS-CoV-2 sollten die Bemühungen fortgesetzt werden, eine Impfplattform zu entwickeln, die rasch an neue Corona-Viren angepasst werden kann. Wir wissen nicht, wann der nächste Ausbruch passieren wird, wir können aber sicher sein, dass SARS-CoV-2 nicht das letzte Corona-Virus ist, mit dem die Menschheit sich auseinandersetzen muss.

Bibliographie

Agrawal AS, Tao X, Algaissi A, et al. **Immunization with inactivated Middle East Respiratory Syndrome coronavirus vaccine leads to lung immunopathology on challenge with live virus.** Hum Vaccin Immunother. 2016 Sep;12(9):2351-6. PubMed: https://pubmed.gov/27269431. Full-text: https://doi.org/10.1080/21645515.2016.1177688

Amanat F, Krammer F. **SARS-CoV-2 Vaccines: Status Report.** Immunity. 2020 Apr 14;52(4):583-589. PubMed: https://pubmed.gov/32259480. Full-text: https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.03.007

Bloch EM, Shoham S, Casadevall A, et al. **Deployment of convalescent plasma for the prevention and treatment of COVID-19.** J Clin Invest. 2020 Apr 7. pii: 138745. PubMed: https://pubmed.gov/32254064. Full-text: https://doi.org/138745

Bolles M, Deming D, Long K, et al. **A double-inactivated severe acute respiratory syndrome coronavirus vaccine provides incomplete protection in mice and induces increased eosinophilic proinflammatory pulmonary response upon challenge.** J Virol. 2011 Dec;85(23):12201-15. PubMed: https://pubmed.gov/21937658. Full-text: https://doi.org/10.1128/JVI.06048-11

Casadevall A, Dadachova E, Pirofski LA. **Passive antibody therapy for infectious diseases.** Nat Rev Microbiol. 2004 Sep;2(9):695-703. PubMed: https://pubmed.gov/15372080. Full-text: https://doi.org/10.1038/nrmicro974

Castilow EM, Olson MR, Varga SM. **Understanding respiratory syncytial virus (RSV) vaccine-enhanced disease.** Immunol Res. 2007;39(1-3):225-39. PubMed: https://pubmed.gov/17917067. Full-text: https://doi.org/10.1007/s12026-007-0071-6

Chun S, Chung CR, Ha YE, et al. **Possible Transfusion-Related Acute Lung Injury Following Convalescent Plasma Transfusion in a Patient With Middle East Respiratory Syndrome.** Ann Lab Med. 2016 Jul;36(4):393-5. PubMed: https://pubmed.gov/27139619. Full-text: https://doi.org/10.3343/alm.2016.36.4.393

Deming D, Sheahan T, Heise M, et al. **Vaccine efficacy in senescent mice challenged with recombinant SARS-CoV bearing epidemic and zoonotic spike variants.** PLoS Med. 2006 Dec;3(12):e525. PubMed: https://pubmed.gov/17194199. Full-text: https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0030525

Folegatti PM, Bittaye M, Flaxman A, et al. **Safety and immunogenicity of a candidate Middle East respiratory syndrome coronavirus viral-vectored vaccine: a dose-escalation, open-label, non-randomised, uncontrolled, phase 1 trial.** Lancet Infect Dis. 2020 Apr 20. pii: S1473-3099(20)30160-2. PubMed: https://pubmed.gov/32325038. Full-text: https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30160-2

Die Print-Ausgabe ist in Bearbeitung.

Honda-Okubo Y, Barnard D, Ong CH, Peng BH, Tseng CT, Petrovsky N. **Severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus vaccines formulated with delta inulin adjuvants provide enhanced protection while ameliorating lung eosinophilic immunopathology.** J Virol. 2015 Mar;89(6):2995-3007. PubMed: https://pubmed.gov/25520500. Full-text: https://doi.org/10.1128/JVI.02980-14

Houser KV, Broadbent AJ, Gretebeck L, et al. **Enhanced inflammation in New Zealand white rabbits when MERS-CoV reinfection occurs in the absence of neutralizing antibody.** PLoS Pathog. 2017 Aug 17;13(8):e1006565. PubMed: https://pubmed.gov/28817732. Full-text: https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006565

Iwata-Yoshikawa N, Uda A, Suzuki T, et al. **Effects of Toll-like receptor stimulation on eosinophilic infiltration in lungs of BALB/c mice immunized with UV-inactivated severe acute respiratory syndrome-related coronavirus vaccine.** J Virol. 2014 Aug;88(15):8597-614. PubMed: https://pubmed.gov/24850731. Full-text: https://doi.org/10.1128/JVI.00983-14

Jaume M, Yip MS, Cheung CY, et al. **Anti-severe acute respiratory syndrome coronavirus spike antibodies trigger infection of human immune cells via a pH- and cysteine protease-independent FcgammaR pathway.** J Virol. 2011 Oct;85(20):10582-97. PubMed: https://pubmed.gov/21775467. Full-text: https://doi.org/10.1128/JVI.00671-11

Kim YI, Kim SG, Kim SM, et al. **Infection and Rapid Transmission of SARS-CoV-2 in Ferrets.** Cell Host Microbe. 2020 Apr 5. pii: S1931-3128(20)30187-6. PubMed: https://pubmed.gov/32259477. Full-text: https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.03.023

Koch T, Dahlke C, Fathi A, et al. **Safety and immunogenicity of a modified vaccinia virus Ankara vector vaccine candidate for Middle East respiratory syndrome: an open-label, phase 1 trial.** Lancet Infect Dis. 2020 Apr 20. pii: S1473-3099(20)30248-6. PubMed: https://pubmed.gov/32325037. Full-text: https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30248-6

Liu L, Wei Q, Lin Q, et al. **Anti-spike IgG causes severe acute lung injury by skewing macrophage responses during acute SARS-CoV infection.** JCI Insight. 2019 Feb 21;4(4). pii: 123158. PubMed: https://pubmed.gov/30830861. Full-text: https://doi.org/123158

Lokugamage KG, Yoshikawa-Iwata N, Ito N, et al. **Chimeric coronavirus-like particles carrying severe acute respiratory syndrome coronavirus (SCoV) S protein protect mice against challenge with SCoV.** Vaccine. 2008 Feb 6;26(6):797-808. PubMed: https://pubmed.gov/18191004. Full-text: https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2007.11.092

Mair-Jenkins J, Saavedra-Campos M, Baillie JK, et al. **The effectiveness of convalescent plasma and hyperimmune immunoglobulin for the treatment of severe acute respiratory infections of viral etiology: a systematic review and exploratory meta-analysis.** J Infect Dis. 2015 Jan 1;211(1):80-

90. PubMed: https://pubmed.gov/25030060. Full-text: https://doi.org/10.1093/infdis/jiu396

Marston HD, Paules CI, Fauci AS. **Monoclonal Antibodies for Emerging Infectious Diseases - Borrowing from History.** N Engl J Med. 2018 Apr 19;378(16):1469-1472. PubMed: https://pubmed.gov/29513615. Full-text: https://doi.org/10.1056/NEJMp1802256

Openshaw PJ, Culley FJ, Olszewska W. **Immunopathogenesis of vaccine-enhanced RSV disease.** Vaccine. 2001 Oct 15;20 Suppl 1:S27-31. PubMed: https://pubmed.gov/11587806. Full-text: https://doi.org/10.1016/s0264-410x(01)00301-2

Pedersen NC, Black JW. **Attempted immunization of cats against feline infectious peritonitis, using avirulent live virus or sublethal amounts of virulent virus.** Am J Vet Res. 1983 Feb;44(2):229-34 PubMed: https://pubmed.gov/6299143.

Perlman S, Dandekar AA. **Immunopathogenesis of coronavirus infections: implications for SARS.** Nat Rev Immunol. 2005 Dec;5(12):917-27. PubMed: https://pubmed.gov/16322745. Full-text: https://doi.org/10.1038/nri1732

Gao Q, Bao L, Mao H, et al. **Rapid development of an inactivated vaccine for SARS-CoV-2.** bioRxiv 19 April 2020. Full-text: https://doi.org/10.1101/2020.04.17.046375

Tseng CT, Sbrana E, Iwata-Yoshikawa N, et al. **Immunization with SARS coronavirus vaccines leads to pulmonary immunopathology on challenge with the SARS virus.** PLoS One. 2012;7(4):e35421. PubMed: https://pubmed.gov/22536382. Full-text: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0035421

Vennema H, de Groot RJ, Harbour DA, et al. **Immunogenicity of recombinant feline infectious peritonitis virus spike protein in mice and kittens.** Adv Exp Med Biol. 1990;276:217-22. PubMed: https://pubmed.gov/1966406. Full-text: https://doi.org/10.1007/978-1-4684-5823-7_30

Wang Q, Zhang L, Kuwahara K, et al. **Immunodominant SARS Coronavirus Epitopes in Humans Elicited both Enhancing and Neutralizing Effects on Infection in Non-human Primates.** ACS Infect Dis. 2016 May 13;2(5):361-76. PubMed: https://pubmed.gov/27627203. Full-text: https://doi.org/10.1021/acsinfecdis.6b00006

Weingartl H, Czub M, Czub S, et al. **Immunization with modified vaccinia virus Ankara-based recombinant vaccine against severe acute respiratory syndrome is associated with enhanced hepatitis in ferrets.** J Virol. 2004 Nov;78(22):12672-6. PubMed: https://pubmed.gov/15507655. Full-text: https://doi.org/10.1128/JVI.78.22.12672-12676.2004

Weiss RC, Scott FW. **Antibody-mediated enhancement of disease in feline infectious peritonitis: comparisons with dengue hemorrhagic fever.** Comp Immunol Microbiol Infect Dis. 1981;4(2):175-89. PubMed: https://pubmed.gov/6754243. Full-text: https://doi.org/10.1016/0147-9571(81)90003-5

Die Print-Ausgabe ist in Bearbeitung.

Yang ZY, Werner HC, Kong WP, et al. **Evasion of antibody neutralization in emerging severe acute respiratory syndrome coronaviruses.** Proc Natl Acad Sci U S A. 2005 Jan 18;102(3):797-801. PubMed: https://pubmed.gov/15642942. Full-text: https://doi.org/10.1073/pnas.0409065102

Yasui F, Kai C, Kitabatake M, et al. **Prior immunization with severe acute respiratory syndrome (SARS)-associated coronavirus (SARS-CoV) nucleocapsid protein causes severe pneumonia in mice infected with SARS-CoV.** J Immunol. 2008 Nov 1;181(9):6337-48. PubMed: https://pubmed.gov/18941225. Full-text: https://doi.org/10.4049/jimmunol.181.9.6337

5. Diagnose

Bernd Sebastian Kamps
Christian Hoffmann

Die rasche Diagnose ist entscheidend: infizierte Personen müssen so schnell wie möglich identifiziert und isoliert werden. Da sowohl die klinischen Symptome als auch die radiologischen Befunde von COVID-19 unspezifisch sind, muss die SARS-CoV-2-Infektion durch eine auf Nukleinsäuren basierende Polymerasekettenreaktion (PCR) bestätigt werden. Innerhalb weniger Tage nach Entdeckung und Sequenzierung des Erregers wurden PCR-Tools entwickelt, ein erstes Paper wurde bereits am 25. Januar veröffentlicht (Corman 2020). Für die PCR gibt es vorläufige Anleitungen, die am 19. März 2020 veröffentlicht wurden (WHO 2020). Mittlerweile gibt es einige sehr gute, aktuelle Reviews zum Nachweis, Problemen und Labortechniken bei der Diagnose von SARS-CoV2-Infektionen (Chen 2020, Löffelholz 2020).

Wichtig ist, dass nur Patienten getestet werden, bei denen ein Test auch tatsächlich eine Konsequenz hat. Dies ist vielen Patienten nicht der Fall und dann mitunter nicht immer leicht zu vermitteln. Ein Kontakt mit einer infizierten Person vor ein paar Tagen reicht nicht. Ein junger Patient mit milden oder moderaten Symptomen, der zuhause alleine lebt, braucht keine PCR-Testung. Auch wenn er sich Sorgen macht. Auch wenn er Fieber kriegt und sich noch mehr Sorgen macht. Er bleibt zunächst in häuslicher Quarantäne, wird bei Bedarf krank geschrieben und wartet mindestens 14 Tage (nach Beginn der Symptome) ab, bis es ihm wieder gut geht. Eine Testung ist wäre nur sinnvoll, wenn es um die Frage geht, ob er nach den 14 Tagen wieder in einem Altenheim arbeiten kann. Das RKI fordert bei erkrankten Personen aus medizinischen und Pflege-Einrichtungen neben einer

Die Print-Ausgabe ist in Bearbeitung.

mindestens 48-stündigen Symptomfreiheit eine negative Testung (nasopharyngeal) vor Wiederaunahme der Arbeit.

Das Gleiche gilt für ein Paar, das aus Italien zurückgekehrt ist und nun ein leichtes Kratzen im Hals verspürt. Es muss ohnehin zuhause in Quarantäne bleiben. Es sollten keine Ressourcen verschwendet werden! Bei einer vierköpfigen Familie, die mit typischen COVID-19-Symptomen daheim aufeinander sitzt, reicht die Testung bei einer (symptomatischen) Person. Wenn diese positiv getestet ist, müssen nicht alle anderen auch noch untersucht werden.

In anderen Situationen muss unbedingt ein Test durchgeführt und ggf. auch wiederholt werden, insbesondere bei medizinischem Fachpersonal mit Symptomen, aber auch zum Beispiel in Pflegeheimen, um einen Ausbruch möglichst rasch zu detektieren und dann entsprechend reagieren zu können. Ein beträchtlicher Teil der SARS-CoV-2-Infektionen sind noskomial erworben.

Auch wenn es ständig aktualisierte Empfehlungen durch Institutionen des Gesundheitssystems gibt, wer wann von wem getestet werden soll: sie sind immer wieder an die lokale epidemiologische Situation anzupassen. Mit abnehmenden Infektionsraten und steigenden Testkapazitäten werden zukünftig mehr Patienten getestet werden können, möglicherweise alle mit respiratorischen Problemen; die Indikationen werden ausgeweitet werden können. Aber noch sollte gezielt getestet werden, um Kapazitäten zu sparen.

Probenentnahme

SARS-CoV-2 kann in Geweben und Körperflüssigkeiten nachgewiesen werden. In einer Studie an 1.070 Proben von 205 COVID-19-Patienten waren die Detektionsraten in Proben bronchoalveolärer Lavageflüssigkeit am höchsten (14/15; 93%), gefolgt von Sputum (72/104; 72%) und Nasenabstrichen (5/8; 63%). Auch in Bürstenbiopsien bzw. Bronchoskopie (6/13; 46%), Rachenabstri-

chen (126/398; 32%), Stuhl (44/153; 29%) und Blutplasma (3/307; 1%) wurde das Virus nachgeweisen. Dagegen wurde keine einzige von 72 Urinproben positiv getestet (Wang 2020). Das Virus wurde auch nicht in der Vaginalflüssigkeit gefunden (Saito 2020), ebenso wenig im Sperma und in der Muttermilch (Song 2020, Scorzolini 2020). In Tränenflüssigkeit und konjunktivalen Abstrichen war es selten nachweisbar (Xia 2020).

Proben können auch aus Sputum (falls produzierbar), Endotrachealaspirat oder bronchoalveoläre Lavage entnommen werden. Wahrscheinlich ist die Sensitivität höher, und vor allem bei schwer kranken Patienten ist oft mehr Virus in den tiefen als in den oberen Atemwegen zu finden (Huang 2020). Dabei besteht jedoch immer ein hohes Risiko einer "Aerosolisierung" und damit die Gefahr, dass sich der Untersucher infiziert.

Anders als SARS-CoV (Wölfel 2020) repliziert SARS-CoV-2 aber auch vergleichsweise stark in den oberen Atemwegen. Nach Empfehlungen der WHO sollten deshalb bei ambulanten Patienten für die PCR am besten Proben der oberen Atemwege (Nasopharyngeal- und Oropharyngealabstrich oder -spülung) entnommen werden (WHO 2020). Die Proben von Nasopharyngeal- als auch von Oropharyngealabstrichen sollten gepoolt untersucht werden, es reicht also jeweils eine gemeinsame Probe.

Nasopharynx-Abstrichentnahme praktisch

Wichtig ist die korrekte Durchführung des Abstrichs. Sowohl bei Nasopharynx- als auch bei Oropharyngealabstrichen gibt es eine Reihe von Fehlermöglichkeiten, die vor allem zu falschnegativen Ergebnissen führen kann. Außerdem müssen unbedingt Schutzmaßnahmen ergriffen werden, um den Untersucher nicht zu gefährden. Jeder Abstrich birgt ein hohes Risiko einer Infektion! Atemschutz (mindestens FFP2), Schutzbrille und –kittel und Handschuhe sind Voraussetzung. Das richtiges An-

Die Print-Ausgabe ist in Bearbeitung.

und Ablegen der Schutzkleidung sollte geübt werden! Selbst beim Ablegen einer Schutzmaske passieren viele Fehler.

Für den Abstrich sollte der Patient sich auf einen Stuhl setzen und den Kopf etwas in den Nacken legen. Der Untersucher sollte sich etwas versetzt zum Patienten stellen, um einem etwaigem Hustenabfall direkt aus dem Weg gehen zu können. Dem Patienten sagen, dass es kurz unangenehm werden kann. Es sollten Abstrichtupfer verwendet werden, die für den Virusnachweis geeignet sind und einen möglichst flexiblen Kunststoffschaft besitzen. Holzstäbchen können Viren inaktivieren und bergen ein hohes Verletzungsrisiko. Das Abstrichstäbchen sollte wie ein Stift zwischen Daumen und Zeigefinger gehalten werden, das Ende sollte also nirgends anliegen. Die Hinterwand des Nasopharynx ist oft erst nach 5-7 cm erreicht, es ist dann ein leichter Widerstand zu spüren. Bei Rachenabstrichen sollte Berührungen des Tupfers mit Zähnen und Zunge vermieden werden, der Abstrich ist an der Hinterwand abzunehmen, direkt neben dem Zäpfchen. Vorsicht Würgereiz! Für die richtige Durchführung der Abstriche gibt es eine Fülle praktischer Videos im Internet. Viele Patienten können nach entsprechender Einweisung die Abstriche auch selbst durchführen.

Wir haben bei Patienten, die dazu in der Lage sind (die meisten!) mitterweile auch häusliche Abstriche etabliert. Dabei wird ein Bote mit den Abstrichröhrchen direkt zu den Patienten nach Hause geschickt, der die Röhrchen idealerweise vor die Haustür legt. Ein direkter Kontakt zwischen Patient und Bote ist zu vermeiden. Die fertigen Abstrichröhrchen sollten vom Boten nicht berührt werden (entweder direkt in eine Tüte geben lassen oder mit einer umgestülpten Tüte aufsammeln) und direkt zurück gebracht werden (kein Postversand!). Dies erfordert eine vorherige, genaue Instruktion, ist aber in der Regel ganz gut machbar.

Die Abstriche können trocken oder in einer kleinen Menge NaCl aufbewahrt werden, ggf. ist dies vorher mit dem Labor zu klären.

Eine schnelle Untersuchung ist wichtig, die Proben sollten möglichst noch am gleichen Tag untersucht werden. Wärme ist ungünstig. In einer kleinen Studie wurden Proben durch 30-minütige Inkubation in einem Wasserbad bei 56° C inaktiviert. Immerhin 7/15 Proben mit niedrigen Viruswerten wurden falsch negativ. Auch eine längere Lagerung führte zu falsch negativen Ergebnissen (Pan 2020).

Andere Proben

Das Sammeln von Proben aus Nasopharyngeal- und Rachenabstrichen ist unangenehm. Es führt bei einigen Patienten zu Beschwerden und Abwehr. Das Virus ist auch im Speichel vorhanden, und mehrere Studien haben gezeigt, dass Speichelproben des hinteren oropharyngealen Bereichs für Patienten und Untersucher besser akzeptiert werden (To 2020, Yu 2020). Auch einfache Rachenspülflüssigkeit ("gurgeln") kann ausreichen. In einer kleinen Studie, in der Patienten mit 20 ml einfacher Kochsalzlösung die hintere Rachenwand für 5-10 Sekunden spülten und die Flüssigkeit in einen sterilen Behälter ausspuckten, war die Rate positiver Proben höher als bei Nasopharynxabstrichen (Guo 2020). Diese Art der Probengewinnung ist wahrscheinlich für den Untersucher weniger gefährlich.

Das Virus kommt auch im Magen-Darm-Trakt vor. Zwar wurden bislang wurden noch keine Fälle einer fäkal-oralen Übertragung gemeldet, allerdings gibt es mittlerweile diverse Untersuchungen an Stuhlproben. Eine größere Studie aus Zhuhai/China zeigte, dass SARS-CoV-2-Virus-RNA in Stuhlproben lange nachweisbar bleibt. Unter insgesamt 41/74 (55%) Patienten mit positiven Stuhlproben blieben die Proben im Mittel 27,9 Tage nach nach den ersten Symptomen positiv, in den Atemwegen dagegen nur 16,7 Tage (Wu 2020). Bei insgesamt 22/133 Patienten mit negativen Pharyngealabstrichen wurde SARS-CoV-2 auch später noch im Sputum (bis zu 39 Tage) oder im Stuhl (13 Tage) nachgewie-

Die Print-Ausgabe ist in Bearbeitung.

sen (Chen 2020). Solche Studien werfen mehrere Fragen auf: ob Patienten mit negativen Nasopharynxabstrichen wirklich als negativ zu betrachten sind oder ob noch woanders Abstriche entnommen werden müssen. Andere Experten sehen den Nachweis von alleiniger RNA - vor allem im Stuhl - als nicht relevant an, da unklar ist, ob es sich um infektionsfähiges Virus handelt. In einer kleinen Studie fand sich trotz hoher RNA-Konzentration kein infektiöses Virus im Stuhl (Wölfel 2020).

Im Blut wird SARS-CoV-2 selten nachgewiesen (Wang 2020, Wölfel 2020). Das Übertragungsrisiko durch Transfusionen dürfte niedrig sein. In einer Studie an 2.430 Blutspenden in Wuhan wurden Plasmaproben von insgesamt 4 asymptomatischen Spendern als positiv für virale RNA detektiert (Kwon 2020). Eine andere Studie aus Korea fand sieben asymptomatische Blutspender, die später als COVID-19-bestätigte Fälle identifiziert wurden. Keiner der neun Empfänger von Thrombozyten oder Erythrozyten-Konzentraten wurde positiv auf SARS-CoV-2-RNA getestet. Eine Transfusionsübertragung von SARS-CoV-2 wurde als unwahrscheinlich angesehen (Chang 2020). Wie bei den Stuhlproben bleibt unklar, ob nachweisbare RNA im Blut letztlich auch Infektiosität bedeutet.

PCR

Verschiedene Labor-Tests auf qPCR-Basis sind verfügbar. Labore verwenden weltweit unterschiedlicher Primer, die auf verschiedene Genabschnitte (meist RdRp) abzielen, eine ausführliche Übersicht über die verschiedenen Assays findet sich bei Löffelholz 2020. Ein Protokoll für PCR-Assays zum Nachweis von SARS-CoV-2 für zwei RdRp-Targets (IP2 und IP4) ist unter https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse beschrieben /real-time-rt-pcr-assays-for-the-detection-of-sars-cov-2-institut-pasteur-paris.pdf?sfvrsn=3662fcb6_2

Neuartige Assays, die auf die RNA-abhängigen RNA-Polymerase- (RdRp) / Helikase-, Spike- und Nucleocapsid-Gene von SARS-CoV-2 abzielen, könnten zur Verbesserung der Labordiagnose von COVID-19 beitragen. Im Vergleich zu den in den meisten europäischen Laboratorien verwendeten RdRp-P2-Assay reagieren diese Assays in der Zellkultur nicht mit SARS-CoV und sind möglicherweise empfindlicher und spezifischer (Chan 2020).

Zu beachten ist, dass die Nachweisgrenze auch der verfügbaren, viel verwendenten PCR-Assays erheblich abweicht. In einer Studie unterschied sich die Nachweisgrenze um das bis zu 16-fache (Wang 2020). Hier besteht noch Verbesserungsbedarf.

Qualitative PCR

Eine qualitative PCR ("positiv oder negativ") reicht in der Regel in der Routinediagnostik aus. Eine Quantifizierung der viralen RNA ist derzeit (noch) nur von akademischem Interesse. Mehrere Studien haben gezeigt, dass auch asymptomatische Patienten PCR-positiv sein und das Virus übertragen können (Bai 2020, Cereda 2020, Rothe 2020). Auch prä-symptomatische Patienten (die noch Symptome entwickeln werden) haben oft schon hohe Virusmengen, meist schon etwa 2-3 Tage vor Beginn der Symptome. In einer longitudinalen Studie wurde der Peak bereits 0,7 Tage vor Beginn der Symptome erreicht (He 2020), der Tag mit der höchsten Infektiosität ist also der Tag vor Symptombeginn! Wenn man nicht nur die RNA misst, sondern auch die Menge des tatsächlich infektiösen Virus bestimmt (sehr viel aufwändiger), ist zumindest bei ambulanten, nicht schwer kranken Patienten schon nach 4, spätestens nach 7 Tagen die Infektiösität vorbei.

In einer Kohorte von 113 symptomatischen Patienten betrug die mediane Nachweisdauer von SARS-CoV-2-RNA insgesamt 17 Tage (Interquartile 13-22 Tage), gemessen jeweils ab Krankheitsbeginn. Bei einigen Patienten war die PCR noch länger positiv: Vor allem männliches Geschlecht und ein schwerer Verlauf (invasive

Die Print-Ausgabe ist in Bearbeitung.

mechanische Beatmung) waren dafür unabhängige Risikofaktoren (Xu 2020).

Falsch-positive Ergebnisse sind selten. Das Hauptproblem jeder qualitativen PCR sind vor allem die falsch-negativen Befunde. Sie haben viele Ursachen, die bei der Interpretation berücksichtigt werden müssen. Vor allem inkorrekte Durchführung der Abstriche ist häufig, aber auch Laborfehler kommen durchaus vor.

Für Aufsehen sorgten zuletzt immer wieder Berichte von Patienten, die nach sogar wiederholt negativer PCR und klinischer Rekonvaszenz erneut positive Ergebnisse aufwiesen (Lan 2020, Xiao 2020, Yuan 2020). Reaktivierungen oder Reinfektionen wurden befürchtet (siehe klinisches Kapitel), sind aber eher unwahrscheinlich. Die Ergebnisse sind eher auf methodische Probleme zurückzuführen (Li 2020). Gerade bei niedrigen Virusmengen kann die Viruslast gerade am Ende einer Infektion fluktuieren und in einem rein qualitativen Test mal nachweisbar sein, manchmal nicht (Wölfel 2020). Für Coronaviren wären eine Reaktivierung, aber auch so rasche Neuinfektionen sehr ungewöhnlich.

Normalerweise ist die PCR bei Symptomen positiv, ihre Sensitivität liegt allerdings nur bei 80-90%. Gerade am Anfang der Infektion ist nicht bei allen Patienten gerade in Nasopharynxabstrichen sofort und immer Virus nachweisbar. So wurde von mehreren Patienten berichtet, bei denen eine isolierte Infektion der unteren Atemwege vorlag (Hao 2020, Xie 2020). Diese Patienten zeigen charakteristische radiologische Merkmale einer COVID-19-Pneumonie und eine anfängliche negative oder schwach positive PCR. In diesen Fällen können Tests auch wiederholt werden, da mit der Zeit die Wahrscheinlichkeit steigt, dass SARS-CoV-2 im Nasopharynx vorhanden ist.

Quantifizierung der Viruslast

Mehrere Studien haben die SARS-CoV-2-Viruslast in verschiedenen Proben untersucht. In einer prospektiven Studie in Nasen- und Rachenabstrichen von 18 Patienten wurden höhere Viruslasten vor allem kurz Symptombeginn beobachtet (Zou 2020). Bei dem einzigen Patienten, der über den gesamten Zeitraum asymptomatisch blieb, wurde allerdings ebenfalls eine hohe Viruslast nachgewiesen. Man kann also nicht darauf vertrauen, dass diese Patienten weniger infektiös sind.

In einer anderen Studie an 82 infizierten Personen erreichte die Viruslast in Rachenabstrich- und Sputumproben etwa 5 bis 6 Tage nach Auftreten der Symptome einen Höchstwert und lag in dieser Zeit im Median bei 79.900 Kopien/ml im Rachen und 752.000 Kopien/ml im Sputum (Pan 2020). Auch eine andere Studie fand kurz nach Symptombeginn die höchste Viruslast in oropharyngealen Speichelproben (To 2020). Die mittlere Viruslast im hinteren oropharyngealen Speichel oder anderen Atemwegsproben betrug 5,2 log10 Kopien pro ml (Interquartile 4,1-7,0). In einer weiteren Studie von insgesamt 323 Proben von 76 Patienten lag die durchschnittliche Viruslast im Sputum (17.429 Kopien) signifikant höher als in Rachenabstrichen (2.552 Kopien) und Nasenabstrichen (651 Kopien). Die Viruslast war bei schweren Verläufen um etwa eine Logstufe höher als bei milderen Verläufen (Yu 2020). Eine neuere Untersuchung, in der longitudinal Abstriche entnommen und quantifiziert wurden, fand die höchsten Virusmengen sogar schon kurz vor Beginn der Symptome (He 2020, siehe oben).

Einige Studien haben versucht, eine Korrelation zwischen Viruslast und Schwere der Erkrankung herzustellen. In einer kleinen Untersuchung fand sich bei milderen Verläufen eine raschere virale Clearance. Um die Rolle der SARS-CoV-2-Viruslast als Marker für Schwere und Prognose der Erkrankung zu verwenden, sind aber in jedem Fall größere Studien notwendig.

Die Print-Ausgabe ist in Bearbeitung.

Diagnose bei Mangel an PCR-Testkits

Das wichtigste Ziel ist, soviele Infektionen wie möglich zu erkennen. In vielen Ländern besteht jedoch ein erheblicher Mangel an ausreichenden PCR-Testkits. Oft werden deshalb gepoolte Proben verwendet, um Material zu sparen. Dabei werden mehrere Proben zusammen analysiert - und nur einzeln untersucht, wenn eine solche gepoolte Probe positiv ist.

Einige Studien sind der Frage nachgegangen, ob die Diagnose in Hochprävalenz-Zeiten und –Ländern nicht zur Not auch ohne PCR-Nachweis gestellt werden kann. So suchte eine große retrospektive Fall-Kontroll-Studie aus Singapur nach Prädiktoren für eine SARS-CoV-2-Infektion. Berücksichtigt wurden Expositionsrisikofaktoren (Kontakt mit infizierten Personen, Reisen in Risikogebiete etc.), demografische Variablen, klinische Befunde und Tests (Sun 2020). Ergebnis: Sogar dann, wenn keine Expositionsrisikofaktoren und/oder radiologische Hinweise vorlagen, konnten allein die klinischen Befunde Personen mit einem hohen COVID-19-Risiko identifizieren. Niedrige Leukozyten, niedrige Lymphozyten, höhere Körpertemperatur, höhere Atemfrequenz, gastrointestinale Symptome und verminderte Sputumproduktion waren stark mit einem positiven SARS-CoV-2-Test verbunden, in den Modellen wurde die Infektion zum Teil zu über 90% richtig vorhergesagt. Diese vorläufigen Vorhersagemodelle reagieren jedoch sehr empfindlich auf den lokalen epidemiologischen Kontext. Sie machen wahrscheinlich nur Sinn, wenn die Wahrscheinlichkeit einer COVID-19-Erkrankung sehr hoch ist. Mit anderen Worten: Wenn ich auf dem Höhepunkt einer COVID-19-Pandemie einen Patienten mit Fieber, Lymphopenie, unproduktivem Husten und Dyspnoe sehe, kann ich fast sicher sein, dass er auch an COVID-19 erkrankt ist. In Phasen, in denen dies nicht der Fall ist und COVID-19 Patienten nicht die Regel sind, machen diese Modelle weniger Sinn. Deshalb sollte die PCR immer Gold-

standard der Diagnose bleiben. Wann immer sie verfügbar ist, sollte sie bevorzugt werden.

Serologie, Antikörpertests

Der Nachweis einer abgelaufenen Infektion durch Antikörper-Tests wird in den kommenden Monaten immer wichtiger (Kurzübersicht: Petherick 2020). Antikörpertests sind aus mehreren Gründen von Bedeutung: Zum einen kann so die tatsächliche Seroprävalenz in der Bevölkerung ermittelt werden. Wieviele Menschen haben sich wirklich infiziert, wieviele sind aus welchen Gründen der PCR-Diagnose entgangen, wieviele Patienten sind asymptomatisch, wie hoch ist die wirkliche Mortalität? Erst mit flächendeckenden Antikörper-Tests (und gut geplanten epidemiologischen Studien) wird man diese Fragen beantworten und die in den jetzigen Berechnungen noch allgegenwärtige Dunkelziffer reduzieren können. Untersuchungen an den verschiedensten Orten weltweit laufen. Mittels Antikörpertests könnten auch menschliche Spender für die Erzeugung therapeutischer Seren identifiziert werden. Vor allem bei Mitarbeitern des Gesundheitswesens ist die Untersuchung schon jetzt sinnvoll, um diejenigen zu identifizieren, die bereits immun sind. Diverse Forschergruppen arbeiten an solchen Tests (Amanat 2020), die ersten sind bereits kommerziell verfügbar.

Wer soll getestet werden? Bei Patienten mit vorheriger, nachgewiesener COVID-19-Erkrankung macht die Testung eigentlich keinen Sinn. Sie kann allerdings trotzdem erfolgen, wenn man zum Beispiel einen Test validieren will. Gerade in der Anfangszeit ist dies wichtig, jeder Test muss sich erst bewähren. Neben den im Gesundheitswesen oder in anderen Berufen mit hohem Übertragungsrisiko kann eine solche Testung aber auch sinnvoll sein, wenn man rückwirkend noch mögliche Kontaktpersonen identifizieren will.

Die Print-Ausgabe ist in Bearbeitung.

Antikörpertests konzentrieren sich normalerweise auf Antigene (Proteine). Im Fall von SARS-CoV-2 werden verschiedene ELISA-Kits (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) verwendet, die auf rekombinanten Nucleocapsid-Protein und dem Spike-Protein basieren (Löffelholz 2020). Das SARS-CoV-2-Spike-Protein scheint das beste Ziel zu sein - welcher Bestandteil des Proteins dabei der beste ist, ist noch weniger klar. Je einzigartiger der Bestandteil ist, desto geringer ist die Wahrscheinlichkeit einer Kreuzreaktivität mit anderen Coronaviren. Diese führen nicht so selten zu falsch positiven Ergebnissen. Mittels sogenannter Bestätigungstest (meist aufwändige Neutralisationstests) können die falsch positiven Tests reduziert werden.

Auch bei einer hohen Spezifität von 99% (und darüber) ist jedoch gerade in Niedrig-Prävalenz-Gebieten die Aussagekraft begrenzt und von einer hohen Rate falsch positiver Tests auszugehen. Ein Beispiel: Bei einer Spezifität von 99 % ist genau ein Test von 100 Tests positiv. Bei einer hohen Prävalenz ist dies weniger relevant. Wenn man aber eine Population mit niedriger Prävalenz testet, ist die Wahrscheinlichkeit, dass ein positiver Test dann auch wirklich positiv ist (der prädiktive Wert, d.h. die Anzahl der richtig positiven Tests, geteilt durch die Anzahl aller positiven Tests) gering. Bei einer Prävalenz von 1 % läge der Wert nur bei 50%! Aktuelle Zahlen aus Island ergaben in der unselektierten Bevölkerung noch Ende März 2020 eine konstant Rate von nur etwa 0,8% (Gudbjartsson 2020). Auch in scheinbar stärker betroffenen Ländern dürften die Infektionsraten insgesamt nur wenig höher sein. Wenn wir für Deutschland, einem Land mit einer der weltweit größten Zahl an Infektionen, eine Infektionszahl von 133.800 (17. April) annehmen und davon ausgehen, dass die Zahl unentdeckter Infektionen etwa 5 mal so hoch ist, dann liegt die Prävalenz in Deutschland insgesamt bei knapp 1%. Jeder zweite positive Test wäre also selbst bei einer Spezifität von 99% falsch positiv. Eine Antikörper-Screening in der Bevölkerung

wird also eine recht hohe Rate an falsch positiven Tests produzieren.

Bis jetzt (Anfang April) gibt es jedoch noch keine serologischen Tests für den Routineeinsatz. Neben den saisonalen Coronaviren, bei denen die Antikörper-Antwort recht schnell verloren geht, gibt es gute Daten für das frühere SARS-CoV, dessen Antikörper-Kinetik und -Profil wahrscheinlich dem von SARS-CoV-2 ziemlich ähnelt (Xiao 2020). So wurden innerhalb der ersten 7 Krankheitstage keine SARS-CoV-Antikörper nachgewiesen. Der IgG-Titer stieg dann etwa um den Tag 15 deutlich an und erreichte am Tag 60 einen Höhepunkt. Er blieb bis zum Tag 180 hoch, um dann innerhalb zweier Jahre allmählich abzunehmen. IgM erreichte um den Tag 15 schnell einen Höhepunkt und war etwa am Tag 180 nicht mehr nachweisbar (Mo 2006). In der Regel ist es so, dass IgM zuerst auftritt und die IgG-Antikörper mit zunehmender Dauer spezifischer und besser werden. IgA-Tests sind weniger zuverlässig. Sie sind zwar sensitiv, oft aber wenig spezifisch (Okba 2020).

Die erste größere Studie zur humoralen Reaktion gegen SARS-CoV-2 zeigte, dass diese durchaus bei der Diagnose hilfreich sein können. In dieser wurden die IgA-, IgM- und IgG-Antikörper mittels eines ELISA-basierten Assays auf das rekombinante virale Nukleokapsid-Protein in 208 Plasmaproben aus 82 bestätigten und 58 wahrscheinlichen Fällen analysiert (Guo 2020). Die mediane Dauer bis zum Nachweis von IgM- und IgA-Antikörpern betrug 5 Tage (IQR 3-6), während IgG an 14 Tagen (Interquartile 10-18) nach Symptombeginn nachgewiesen wurde. Die Detektionsraten lagen bei 85,4%, 92,7% bzw. 77,9%. Die Detektionseffizienz durch den IgM-ELISA war nach 5,5 Tagen nach Auftreten der Symptome sogar höher als die der PCR. Es liessen sich also Diagnosen stellen, die durch die PCR übersehen worden wären! In einer anderen Studie an 173 Patienten betrug die Serokonversionsrate für IgM-Antikörper 82,7% (Median 12 Tage) und für IgG-

Die Print-Ausgabe ist in Bearbeitung.

Antikörper 64,7% (Median 14 Tage). Einer von beiden Antikörpern wurde in 93,1 % nachgewiesen. Ein höherer Antikörpertiter war unabhängig mit der Schwere der Erkrankung verbunden (Zhao 2020).

Man wird erst in den kommenden Monaten sehen, wie die Antikörper-Antwort auf SARS-CoV-2 sich über die Zeit entwickelt und mit einer Immunität korrelliert. Denkbar ist, dass diese Antwort bei einigen Patienten (zum Beispiel mit Immunschwäche) reduziert ist oder sogar ausbleibt.

Radiologie

Computertomographie

Die Computertomographie (CT) kann sowohl bei der Diagnose als auch bei der Beurteilung des Krankheitsausmaßes und der Nachsorge eine Rolle spielen. Chinesischen Studien zufolge weist das Thorax-CT eine relativ hohe Empfindlichkeit für die Diagnose von COVID-19 auf (Ai 2020, Fang 2020). Recht früh wurde in der aktuellen Pandemie klar, dass ein beträchtlicher Teil der subklinischen Patienten bereits schon vor Auftreten der Symptome pathologische Befunde aufweist (Chan 2020, Shi 2020). Bei einigen dieser Patienten, zum Teil sogar noch mit negativer PCR, waren pathologische CT-Befunde vorhanden (Xu 2020). Andererseits kann die Hälfte der Patienten, die später eine CT-morphologisch sichtbare Pneumonie entwickeln, in den ersten 1-2 Tagen nach Auftreten der Symptome noch ein normales CT haben (Bernheim 2020).

Man sollte die Wertigkeit des CTs nicht überschätzen. Die Forderung einiger chinesischer Forscher, das CT als festen Bestandteil mit in die Diagnostik von COVID-19 aufzuehmen, hat zu scharfer Kritik vor allem von Experten aus westlichen Industrieländern geführt. Den chinesischen Studien wurden erhebliche Fehler und Mängel vorgeworfen. Angesichts des hohen Aufwands und auch

angesichts des Infektionsrisikos für das Personal lehnen viele Experten das allgemeine CT-Screening bei SARS-CoV-2 infizierten Patienten (oder solchen mit Verdacht) strikt ab (Hope 2020, Raptis 2020). Nach den Empfehlungen der Britischen Radiologie-Gesellschaft, die versuchte, das CT in diagnostische Algorihmen bei der COVID-19-Diagnostik einzubauen, bleibt der Wert des CT unklar – selbst wenn eine PCR negativ oder nicht verfügbar ist (Nair 2020, Rodrigues 2020). Es sollte nur durchgeführt werden, wenn Komplikationen oder Differentialdiagnosen evaluiert werden sollen (Raptis 2020).

In verblindeten Studien versuchten Radiologen aus China und den USA, eine COVID-19-Pneumonie von anderen viralen Pneumonien abzugrenzen. Die Spezifität war recht hoch, die Sensitivität deutlich geringer (Bai 2020). Eine kürzlich durchgeführte Metaanalyse ergab dagegen eine hohe Sensitivität bei geringer Spezifität (Kim 2020). Die Empfindlichkeit der CT wurde durch die Schwere der Erkrankungen, den Anteil der Patienten mit Komorbiditäten und den Anteil der asymptomatischen Patienten beeinflusst. In Gebieten mit geringer Prävalenz hatte das Thorax-CT einen sehr niedrigen positiven Vorhersagewert (1,5-30,7%).

Sofern pathologisch, zeigen Bilder normalerweise eine bilaterale Beteiligung mit mehreren fleckigen oder Milchglas-artigen-Verdichtungen (GGOs, ground-glass opacities im Sinne flauer, rundlicher, zirkulärer Verschattungen) mit subpleuraler Verteilung in mehreren bilateralen Lappen. Gegenüber anderen viralen Pneumonien sind die Läsionen eher peripher verteilt (Bai 2020). Die Läsionen können denen bei SARS und MERS ähneln (Hosseiny 2020, Bernheim 2020).

Eine systematische Analyse von CTs bei 919 Patienten ergab bilaterale, multilobäre Milchglastrübungen als häufigstes Merkmal (Salehi 2020). In dieser Übersicht wurden konsolidierende Veränderungen hauptsächlich bei älteren Menschen gefunden. Ver-

Die Print-Ausgabe ist in Bearbeitung.

dickte Septen, Bronchiektasien, Pleuraverdickung und subpleurale Beteiligung waren weniger häufig, sie traten eher in den späteren Stadien der Krankheit auf. Pleura- und Perikardergüsse, Lymphadenopathie, Kavitation, CT-Halo-Zeichen und Pneumothorax waren noch seltener (Salehi 2020).

CT-morphologisch folgt die Erkrankung gewissen Mustern. Einige Experten haben vorgeschlagen, die Bildgebung in vier verschiedene Phasen zu unterteilen (Li 2020). In der frühen Phase treten mehrere kleine fleckige Schatten und interstitielle Veränderungen auf (Initialstadium Tag 0-4). In der progressiven Phase (Tag 5-8, "crazy paving") nehmen die Läsionen zu, entwickeln sich zu mehreren GGOs, die zum Teil von konsolidierenden Läsionen infiltriert werden. In der schweren Phase (Tag 9-13, "peak") sind massive Lungenkonsolidierungen und „weiße Lungen" zu sehen, ein Pleuraerguss bleiben selten. In dem Absorptionsstadium (ab Tag 14, "dissipative" Phase) werden die GGOs und Lungenkonsolidierungen vollständig absorbiert und die Läsionen begannen sich fibrotisch umzuwandeln.

In einer Längsschnittstudie, in der 366 serielle CT-Scans bei 90 Patienten mit COVID-19-Pneumonie analysiert wurden, stieg das Ausmaß der Läsionen schnell an und erreichte während der Krankheitstage 6 bis 11 einen Höhepunkt (Wang 2020). Das vorherrschende Muster nach Auftreten der Symptome in dieser Studie war die GGOs (45-62%). Mit fortschreitender Lungenentzündung vergrößern sich die betroffenen Bereiche und entwickeln sich innerhalb weniger Tage zu diffusen Konsolidierungen in beiden Lungen (Guan 2020).

Die meisten entlassenen Patienten hatten bei den letzten CT-Scans noch eine Resterkrankung (Wang 2020). Studien mit längerer Nachbeobachtungszeit sind erforderlich, um das Ausmaß langfristiger oder gar dauerhafter Lungenschäden einschließlich Fibrose zu ermitteln, wie sie von SARS- und MERS-Infektionen bekannt sind. Postinfektiöse Lungenfibrosen können auch nach

der Genesung zu Lungenfunktionsstörungen und einer Verschlechterung der Lebensqualität führen. Es sind also dringend weitere Studien erforderlich, um die Langzeitschäden zu untersuchen – aber eben auch, welche Bedeutung das CT für die Beurteilung des Krankheitsverlaufs eigentlich hat (Lee 2020).

Klar ist, dass das Thorax-CT nicht bei allen COVID-19-Patienten zu empfehlen ist. Insbesondere bei Patienten mit gutem Allgemeinzustand oder auch mit kurzem Krankheitsverlauf (unterhalb 2 Tage) sollte es vermieden werden, um Ressourcen zu sparen und das Personal in der radiologischen Abteilung nicht unnötigen Risiken auszusetzen. Es gibt gute Reviews zur Prävention und Bekämpfung der COVID-19-Epidemie in der radiologischen Abteilung (An 2020).

Ultraschall und PET

Einige Experten haben postuliert, dass auch Lungenultraschall (LUS) in der Diagnostik hilfreich sein könnte; er ermöglicht die gleichzeitige Durchführung einer klinischen Untersuchung und Lungenbildgebung am Krankenbett durch denselben Arzt (Buonsenso 2020, Soldati 2020). Mögliche Vorteile sind Portabilität, Bewertung am Krankenbett, Sicherheit und die Möglichkeit, die Untersuchung während der Nachsorge zu wiederholen. Erfahrungen insbesondere aus Italien mit Lungenultraschall als Hilfsmittel zeigten, dass die Zahl der Röntgen und CT-Untersuchungen reduziert werden könnte. Es wurde ein Punktbewertungssystem vorgeschlagen, das Region und Ultraschallmuster bewertet (Vetrugno 2020). Die diagnostische und prognostische Rolle von LUS bei COVID-19 ist jedoch unklar. Ob es einen potenziellen klinischen Nutzen anderer bildgebender Verfahren wie der 18F-FDG-PET/CT-Bildgebung bei der Differentialdiagnose komplexer Fälle gibt, ist ebenfalls unsicher (Deng 2020, Qui 2020).

Die Print-Ausgabe ist in Bearbeitung.

Bibliographie

Ai T, Yang Z, Hou H, et al. **Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases.** Radiology. 2020 Feb 26:200642. PubMed: https://pubmed.gov/32101510. Full-text: https://doi.org/10.1148/radiol.2020200642

Amanat F, Nguyen T, Chromikova V, et al. **Serological assay to detect SARS-CoV-2 seroconversion in humans.** Full-text: https://doi.org/10.1101/2020.03.17.20037713

An P, Ye Y, Chen M, Chen Y, Fan W, Wang Y. **Management strategy of novel coronavirus (COVID-19) pneumonia in the radiology department: a Chinese experience.** Diagn Interv Radiol. 2020 Mar 25. PubMed: https://pubmed.gov/32209526. Full-text: https://doi.org/10.5152/dir.2020.20167

Bai HX, Hsieh B, Xiong Z, et al. **Performance of radiologists in differentiating COVID-19 from viral pneumonia on chest CT**. Radiology. 2020:200823. [PMID: 32155105] doi:10.1148/radiol.2020200823

Bai HX, Hsieh B, Xiong Z, et al. **Performance of radiologists in differentiating COVID-19 from viral pneumonia on chest CT.** Radiology. 2020 Mar 10:200823. Full-text: https://doi.org/10.1148/radiol.2020200823

Bai Y, Yao L, Wei T, et al. **Presumed Asymptomatic Carrier Transmission of COVID-19.** JAMA. 2020 Feb 21. PubMed: https://pubmed.gov/32083643. Full-text: https://doi.org/10.1001/jama.2020.2565

Bernheim A, Mei X, Huang M, Yang Y, et al. **Chest CT Findings in Coronavirus Disease-19 (COVID-19): Relationship to Duration of Infection.** Radiology. 2020 Feb 20:200463. https://doi.org/10.1148/radiol.2020200463.

Buonsenso D, Pata D, Chiaretti A. **COVID-19 outbreak: less stethoscope, more ultrasound.** Lancet Respir Med. 2020 Mar 20. PubMed: https://pubmed.gov/32203708. Full-text: https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30120-X

Cereda D, Tirani M, Rovida F, et al. **The early phase of the COVID-19 outbreak in Lombardy, Italy.** https://arxiv.org/ftp/arxiv/papers/2003/2003.09320.pdf. Accessed 27 March 2020.

Chan JF, Yip CC, To KK, et al. **Improved molecular diagnosis of COVID-19 by the novel, highly sensitive and specific COVID-19-RdRp/Hel real-time reverse transcription-polymerase chain reaction assay validated in vitro and with clinical specimens.** J Clin Microbiol. 2020 Mar 4. PubMed: https://pubmed.gov/32132196. Full-text: https://doi.org/10.1128/JCM.00310-20

Chan JF, Yuan S, Kok KH, et al. **A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster.** Lancet. 2020 Feb 15;395(10223):514-523. PubMed: https://pubmed.gov/31986261. Full-text: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30154-9

Chang L, Zhao L, Gong H, Wang L, Wang L. **Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 RNA Detected in Blood Donations.** Emerg Infect Dis. 2020 Apr 3;26(7). PubMed: https://pubmed.gov/32243255. Full-text: https://doi.org/10.3201/eid2607.200839

Chen C, Gao G, Xu Y, et al. **SARS-CoV-2–Positive Sputum and Feces After Conversion of Pharyngeal Samples in Patients With COVID-19.** Ann Intern Med. 2020, March 30. Full-text: https://annals.org/aim/fullarticle/2764036/sars-cov-2-positive-sputum-feces-after-conversion-pharyngeal-samples

Cheng MP, Papenburg J, Desjardins M, et al. **Diagnostic Testing for Severe Acute Respiratory Syndrome-Related Coronavirus-2: A Narrative Review**. Ann Intern Med. 2020 Apr 13. pii: 2764737. PubMed: https://pubmed.gov/32282894. Full-text: https://doi.org/10.7326/M20-1301.

Corman VM, Landt O, Kaiser M, et al. **Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR**. Euro Surveill. 2020 Jan;25(3). PubMed: https://pubmed.gov/31992387. Full-text: https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000045

Deng Y, Lei L, Chen Y, Zhang W. **The potential added value of FDG PET/CT for COVID-19 pneumonia.** Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2020 Mar 21. PubMed: https://pubmed.gov/32198615. Full-text: https://doi.org/10.1007/s00259-020-04767-1

Fang Y, Zhang H, Xie J, et al. **Sensitivity of Chest CT for COVID-19: Comparison to RT-PCR**. Radiology. 2020 Feb 19:200432. PubMed: https://pubmed.gov/32073353. Full-text: https://doi.org/10.1148/radiol.2020200432

Guan W, Liu J, Yu C. **CT Findings of Coronavirus Disease (COVID-19) Severe Pneumonia.** AJR Am J Roentgenol. 2020 Mar 24:W1-W2. PubMed: https://pubmed.gov/32208010. Full-text: https://doi.org/10.2214/AJR.20.23035

Gudbjartsson DF, Helgason A, Jonsson H, et al. **Spread of SARS-CoV-2 in the Icelandic Population**. N Engl J Med. 2020 Apr 14. PubMed: https://pubmed.gov/32289214. Full-text: https://doi.org/10.1056/NEJMoa2006100.

Guo L, Ren L, Yang S, et al. **Profiling Early Humoral Response to Diagnose Novel Coronavirus Disease (COVID-19).** Clin Infect Dis. 2020 Mar 21. PubMed: https://pubmed.gov/32198501. Full-text: https://doi.org/10.1093/cid/ciaa310

Guo WL, Jiang Q, Ye F, et al. **Effect of throat washings on detection of 2019 novel coronavirus**. Clin Infect Dis. 2020 Apr 9. pii: 5818370. PubMed: https://pubmed.gov/32271374. Full-text: https://doi.org/10.1093/cid/ciaa416.

Hao W. **Clinical Features of Atypical 2019 Novel Coronavirus Pneumonia with an initially Negative RT-PCR Assay.** J Infect. 2020 Feb 21. PubMed:

Die Print-Ausgabe ist in Bearbeitung.

https://pubmed.gov/32092387. Full-text: https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.02.008

He X, Lau EHY, Wu P, et al. **Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19**. Nat Med. 2020 Apr 15. pii: 10.1038/s41591-020-0869-5. PubMed: https://pubmed.gov/32296168. Full-text: https://doi.org/10.1038/s41591-020-0869-5.

Hope MD, Raptis CA, Henry TS. **Chest Computed Tomography for Detection of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Don´t Rush the Science**. Ann Intern Med. 2020 Apr 8. pii: 2764546. PubMed: https://pubmed.gov/32267912. Full-text: https://doi.org/10.7326/M20-1382.

Hosseiny M, Kooraki S, Gholamrezanezhad A, Reddy S, Myers L. **Radiology Perspective of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Lessons From Severe Acute Respiratory Syndrome and Middle East Respiratory Syndrome.** AJR Am J Roentgenol. 2020 Feb 28:1-5. PubMed: https://pubmed.gov/32108495. Full-text: https://doi.org/10.2214/AJR.20.22969

Huang Y, Chen S, Yang Z, et al. **SARS-CoV-2 Viral Load in Clinical Samples of Critically Ill Patients**. Am J Respir Crit Care Med. 2020 Apr 15. PubMed: https://pubmed.gov/32293905. Full-text: https://doi.org/10.1164/rccm.202003-0572LE

Kwon SY, Kim EJ, Jung YS, Jang JS, Cho NS. **Post-donation COVID-19 identification in blood donors.** Vox Sang. 2020 Apr 2. PubMed: https://pubmed.gov/32240537. Full-text: https://doi.org/10.1111/vox.12925

Lan L, Xu D, Ye G, et al. Positive RT-PCR Test Results in Patients Recovered From COVID-19. JAMA. 2020 Feb 27. PubMed: https://pubmed.gov/32105304. Full-text: https://doi.org/10.1001/jama.2020.2783

Lee EYP, Ng MY, Khong PL. **COVID-19 pneumonia: what has CT taught us?** Lancet Infect Dis. 2020 Apr;20(4):384-385. PubMed: https://pubmed.gov/32105641. Full-text: https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30134-1

Li M, Lei P, Zeng B, et al. **Coronavirus Disease (COVID-19): Spectrum of CT Findings and Temporal Progression of the Disease.** Acad Radiol. 2020 Mar 20. pii: S1076-6332(20)30144-6. PubMed: https://pubmed.gov/32204987. Full-text: https://doi.org/10.1016/j.acra.2020.03.003

Li Y, Xia L. **Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Role of Chest CT in Diagnosis and Management.** AJR Am J Roentgenol. 2020 Mar 4:1-7. PubMed: https://pubmed.gov/32130038. Full-text: https://doi.org/10.2214/AJR.20.22954

Li Y, Yao L, Li J, et al. **Stability issues of RT-PCR testing of SARS-CoV-2 for hospitalized patients clinically diagnosed with COVID-19**. J Med Virol. 2020 Mar 26. PubMed: https://pubmed.gov/32219885. Full-text: https://doi.org/10.1002/jmv.25786

Liu Y, Yan LM, Wan L, et al. **Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19.** Lancet Infect Dis. 2020 Mar 19. PubMed: https://pubmed.gov/32199493. Full-text: https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30232-2

Loeffelholz MJ, Tang YW. **Laboratory diagnosis of emerging human coronavirus infections - the state of the art.** Emerg Microbes Infect. 2020 Dec;9(1):747-756. PubMed: https://pubmed.gov/32196430. Full-text: https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1745095

Mo H, Zeng G, Ren X, et al. **Longitudinal profile of antibodies against SARS-coronavirus in SARS patients and their clinical significance.** Respirology. 2006 Jan;11(1):49-53. PubMed: https://pubmed.gov/16423201. Full-text: https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2006.00783.x

Nair A, Rodrigues JCL, Hare S, et al. **A British Society of Thoracic Imaging statement: considerations in designing local imaging diagnostic algorithms for the COVID-19 pandemic**. Clin Radiol. 2020 May;75(5):329-334. PubMed: https://pubmed.gov/32265036. Full-text: https://doi.org/10.1016/j.crad.2020.03.008.

Okba NMA, Muller MA, Li W, et al. **Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2-Specific Antibody Responses in Coronavirus Disease 2019 Patients**. Emerg Infect Dis. 2020 Apr 8;26(7). PubMed: https://pubmed.gov/32267220.

Pan Y, Long L, Zhang D, et al. **Potential false-negative nucleic acid testing results for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 from thermal inactivation of samples with low viral loads**. Clin Chem. 2020 Apr 4. pii: 5815979. PubMed: https://pubmed.gov/32246822. Full-text: https://doi.org/10.1093/clinchem/hvaa091

Pan Y, Zhang D, Yang P, Poon LLM, Wang Q. **Viral load of SARS-CoV-2 in clinical samples.** Lancet Infect Dis. 2020 Feb 24. PubMed: https://pubmed.gov/32105638. Full-text: https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30113-4

Petherick A. **Developing antibody tests for SARS-CoV-2.** Lancet. 2020 Apr 4;395(10230):1101-1102. PubMed: https://pubmed.gov/32247384. Full-text: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30788-1

Qin C, Liu F, Yen TC, Lan X. **(18)F-FDG PET/CT findings of COVID-19: a series of four highly suspected cases.** Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2020 Feb 22. PubMed: https://pubmed.gov/32088847. Full-text: https://doi.org/10.1007/s00259-020-04734-w

Qiu L, Liu X, Xiao M, et al. **SARS-CoV-2 is not detectable in the vaginal fluid of women with severe COVID-19 infection.** Clin Infect Dis 2020, April 2. Full-text: https://doi.org/10.1093/cid/ciaa375

Raptis CA, Hammer MM, Short RG, et al. **Chest CT and Coronavirus Disease (COVID-19): A Critical Review of the Literature to Date**. AJR Am J Roentgenol. 2020 Apr 16:1-4. PubMed: https://pubmed.gov/32298149. Full-text: https://doi.org/10.2214/AJR.20.23202

Rodrigues JCL, Hare SS, Edey A, et al. **An update on COVID-19 for the radiologist - A British society of Thoracic Imaging statement**. Clin Radiol. 2020

May;75(5):323-325. PubMed: https://pubmed.gov/32216962. Full-text: https://doi.org/10.1016/j.crad.2020.03.003

Rothe C, Schunk M, Sothmann P, et al. **Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany.** N Engl J Med. 2020 Mar 5;382(10):970-971. PubMed: https://pubmed.gov/32003551. Full-text: https://doi.org/10.1056/NEJMc2001468

Saito M, Adachi E, Yamayoshi S, et al. **Gargle lavage as a safe and sensitive alternative to swab samples to diagnose COVID-19: a case report in Japan.** Clin Infect Dis. 2020 Apr 2. pii: 5815296. PubMed: https://pubmed.gov/32241023. Full-text: https://doi.org/10.1093/cid/ciaa377

Salehi S, Abedi A, Balakrishnan S, Gholamrezanezhad A. **Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Systematic Review of Imaging Findings in 919 Patients.** AJR Am J Roentgenol. 2020 Mar 14:1-7. PubMed: https://pubmed.gov/32174129. Full-text: https://doi.org/10.2214/AJR.20.23034

Scorzolini L, Corpolongo A, Castilletti C, Lalle E, Mariano A, Nicastri E. **Comment of the potential risks of sexual and vertical transmission of Covid-19 infection**. Clin Infect Dis. 2020 Apr 16. pii: 5820874. PubMed: https://pubmed.gov/32297915. Full-text: https://doi.org/10.1093/cid/ciaa445

Shi H, Han X, Jiang N, et al. **Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study.** Lancet Infect Dis. 2020 Apr;20(4):425-434. PubMed: https://pubmed.gov/32105637. Full-text: https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30086-4

Soldati G, Smargiassi A, Inchingolo R, et al. **Is there a role for lung ultrasound during the COVID-19 pandemic?** J Ultrasound Med. 2020 Mar 20. PubMed: https://pubmed.gov/32198775. Full-text: https://doi.org/10.1002/jum.15284

Song C, Wang Y, Li W, et al. **Absence of 2019 Novel Coronavirus in Semen and Testes of COVID-19 Patients**. Biol Reprod. 2020 Apr 16. pii: 5820830. PubMed: https://pubmed.gov/32297920. Full-text: https://doi.org/10.1093/biolre/ioaa050

Sun Y, Koh V, Marimuthu K, et al. **Epidemiological and Clinical Predictors of COVID-19.** Clin Infect Dis. 2020 Mar 25. pii: 5811426. PubMed: https://pubmed.gov/32211755. Full-text: https://doi.org/10.1093/cid/ciaa322

To KK, Tsang OT, Leung WS, et al. **Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study.** Lancet Infect Dis. 2020 Mar 23. pii: S1473-3099(20)30196-1. PubMed: https://pubmed.gov/32213337. Full-text: https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30196-1

Vetrugno L, Bove T, Orso D, et al. **Our Italian Experience Using Lung Ultrasound for Identification, Grading and Serial Follow-up of Severity of**

Lung Involvement for Management of Patients with COVID-19. Echocardiography. 2020 Apr 1. PubMed: https://pubmed.gov/32239532. Full-text: https://doi.org/10.1111/echo.14664

Wang W, Xu Y, Gao R, et al. **Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens.** JAMA. 2020 Mar 11. pii: 2762997. PubMed: https://pubmed.gov/32159775. Full-text: https://doi.org/10.1001/jama.2020.3786

Wang X, Yao H, Xu X, et al. **Limits of Detection of Six Approved RT-PCR Kits for the Novel SARS-coronavirus-2 (SARS-CoV-2)**. Clin Chem. 2020 Apr 13. pii: 5819547. PubMed: https://pubmed.gov/32282874.

Wang Y, Dong C, Hu Y, et al. **Temporal Changes of CT Findings in 90 Patients with COVID-19 Pneumonia: A Longitudinal Study.** Radiology. 2020 Mar 19:200843. PubMed: https://pubmed.gov/32191587. Full-text: https://doi.org/10.1148/radiol.2020200843

Wolfel R, Corman VM, Guggemos W, et al. **Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019.** Nature. 2020 Apr 1. pii: 10.1038/s41586-020-2196-x. PubMed: https://pubmed.gov/32235945. Full-text: https://doi.org/10.1038/s41586-020-2196-x

Wu Y, Guo C, Tang L, et al. **Prolonged presence of SARS-CoV-2 viral RNA in faecal samples.** Lancet Gastroenterol Hepatol. 2020 Mar 19. pii: S2468-1253(20)30083-2. PubMed: https://pubmed.gov/32199469. Full-text: https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30083-2

Xia J, Tong J, Liu M, Shen Y, Guo D. **Evaluation of coronavirus in tears and conjunctival secretions of patients with SARS-CoV-2 infection**. J Med Virol. 2020;1-6. https://doi.org/10.1002/jmv.25725.

Xiao AT, Tong YX, Zhang S. **False-negative of RT-PCR and prolonged nucleic acid conversion in COVID-19: Rather than recurrence**. J Med Virol. 2020 Apr 9. PubMed: https://pubmed.gov/32270882. Full-text: https://doi.org/10.1002/jmv.25855

Xiao DAT, Gao DC, Zhang DS. **Profile of Specific Antibodies to SARS-CoV-2: The First Report.** J Infect. 2020 Mar 21. pii: S0163-4453(20)30138-9. PubMed: https://pubmed.gov/32209385. Full-text: https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.012

Xie X, Zhong Z, Zhao W, Zheng C, Wang F, Liu J. **Chest CT for Typical 2019-nCoV Pneumonia: Relationship to Negative RT-PCR Testing.** Radiology. 2020 Feb 12:200343. PubMed: https://pubmed.gov/32049601. Full-text: https://doi.org/10.1148/radiol.2020200343

Xu J, Wu R, Huang H, et al. **Computed Tomographic Imaging of 3 Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia With Negative Virus Real-time Reverse-Transcription Polymerase Chain Reaction Test.** Clin Infect Dis. 2020 Mar 31. pii: 5814104. PubMed: https://pubmed.gov/32232429. Full-text: https://doi.org/10.1093/cid/ciaa207

Xu K, Chen Y, Yuan J, et al. **Factors associated with prolonged viral RNA shedding in patients with COVID-19**. Clin Infect Dis. 2020 Apr 9. pii: 5818308.

Die Print-Ausgabe ist in Bearbeitung.

PubMed: https://pubmed.gov/32271376. Full-text: https://doi.org/10.1093/cid/ciaa351

Yu F, Yan L, Wang N, et al. **Quantitative Detection and Viral Load Analysis of SARS-CoV-2 in Infected Patients.** Clin Infect Dis. 2020 Mar 28. PubMed: https://pubmed.gov/32221523. Full-text: https://doi.org/10.1093/cid/ciaa345

Yuan J, Kou S, Liang Y, Zeng J, Pan Y, Liu L. **PCR Assays Turned Positive in 25 Discharged COVID-19 Patients**. Clin Infect Dis. 2020 Apr 8. pii: 5817588. PubMed: https://pubmed.gov/32266381. Full-text: https://doi.org/10.1093/cid/ciaa398

Zhao J, Yuan Q, Wang H, et al. **Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019.** Clin Infect Dis. 2020 Mar 28. PubMed: https://pubmed.gov/32221519. Full-text: https://doi.org/10.1093/cid/ciaa344

Zou L, Ruan F, Huang M, et al. **SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients.** N Engl J Med. 2020 Mar 19;382(12):1177-1179. PubMed: https://pubmed.gov/32074444. Full-text: https://doi.org/10.1056/NEJMc2001737

6. Klinik

Christian Hoffmann
Bernd Sebastian Kamps

Nach einer durchschnittlichen Inkubationszeit von etwa 5 Tagen beginnt eine typische COVID-19-Infektion mit trockenem Husten und leichtem Fieber (38,1 bis 39°C), oft begleitet von Geruchs- und Geschmackstörungen. In fortgeschritteneren Stadien bestehen Dyspnoe, in schweren Fällen kann eine Beatmung erforderlich werden. Typische Laborergebnisse umfassen eine Lymphozytopenie, erhöhtes CRP, D-Dimere und Serum-LDH. Diese Parameter sind auch Risikofaktoren für schwere Verläufe. Dazu zählen auch Komorbiditäten und ein höheres Lebensalter. Viele der bislang klinischen Daten basieren auf den in China bw. Asien gemachten Erfahrungen (eine Übersicht über die wichtigsten Studien liefert Tabelle 1). Mit der massiven Verbreitung der Infektion in Europa und USA wird sich zeigen, wie gut sich diese Erfahrungen auf die hiesigen Verhältnisse übertragen lassen.

Inkubationszeit

In einer Studie von 181 bestätigten COVID-19-Fällen, in denen Exposition und Symptombeginn eindeutig ermittelt werden konnten, lag die mittlere Inkubationszeit bei 5,1 Tagen, das 95% Konfidenzintervall bei 4,5 bis 5,8 Tagen (Lauer 2020). Die Autoren schätzten, dass 97,5% derjenigen Menschen, die Symptome entwickeln, dies innerhalb von 11,5 Tagen (8,2 bis 15,6 Tagen) nach der Infektion tun werden. Weniger als 2,5% zeigen innerhalb von 2,2 Tagen Symptome, während bei 97,5% spätestens nach 11,5 Tagen Symptome aufgetreten sind. Diese Schätzungen bedeuten auch, dass mindestens 101 von 10.000 Fällen erst nach 14 Tagen Symptome entwickeln und somit den klassischen Quarantäne-Empfehlungen entgingen.

Die Print-Ausgabe ist in Bearbeitung.

Eine andere Studie an 158 Fällen außerhalb Wuhans ermittelte eine sehr ähnliche mittlere Inkubationszeit von 5,0 Tagen (95% KI: 4,4 bis 5,6 Tage), mit einem Bereich von 2 bis 14 Tagen (Linton 2020). Unter 36 genau untersuchten Fällen aus den ersten drei Clustern in Singapur betrug die mittlere Inkubationszeit 4 Tage, hier mit einem Bereich von 1 bis 11 Tagen (Pung 2020). Insgesamt entspricht die Inkubationszeit von etwa 4 bis 6 Tagen also derjenigen von MERS und SARS (Virlogeux 2016). Eine wichtige Frage ist die Infektiosität während der Inkubationszeit; bereits früh wurde vermutet, dass eine Übertragung von SARS-CoV-2 während der späten Inkubationszeit möglich ist (Li 2020). In einer longitudinalen Studie war die Viruslast 2-3 Tage vor Beginn der Symptome bereits hoch, der Peak wurde sogar 0,7 Tage vor Beginn der Symptome erreicht. Die Autoren dieses Nature-Medicine-Papers schätzten, dass etwa 44% (95% Konfidenzintervall 25-69%) aller Infektionen durch solche präsymptomatische Patienten verursacht werden (He 2020).

Symptome

Fieber, Husten, Dyspnoe

Wenn Symptome vorliegen (zu den asymptomatischen Patienten siehe weiter unten), so ist es vor allen Fieber. In einer der bislang größten und sorgfältigsten Studien (Guan 2020, siehe Tabelle 1 und 2) war moderates Fieber mit 88,7% das häufigste Symptom. Das mittlere Maximum lag bei 38,3 Grad; nur 12,3% hatten eine Temperatur von über 39 Grad. Allerdings gibt es auch afebrile Patienten, wahrscheinlich etwas mehr als bei SARS oder MERS; Fieber als alleiniges Symptom reicht daher möglicherweise nicht aus, um Fälle sicher zu erkennen (zum Beispiel an Flughäfen o.ä.) – mindestens jeder zehnte Patient würde übersehen. Das nach Fieber zweithäufigste Symptom ist ein meist eher trockener Husten, der bei etwa zwei Dritteln aller Patienten auftritt.

Tabelle 1. Herausragende klinische Studien, wesentliche Charakteristika

	Guan 2020	Wu 2020	Mizumoto 2020	Zhou 2020
N	1,099	73,314	634	191
	China	China	Japan	Wuhan (China)
Medianes Alter	47 (IQR 35-58)	k.A.	58	56 (IQR 46-67)
Höheres Alter	15.1% (> 65 J)	11.9% (> 70 J)	75.1% (> 60 J)	k.A.
Weiblich	41.9%	NA	49.4%	37.7%
Schwere Verläufe	15.7%	18.6%	NA	NA
	(nach CAP Definition)	(mehr als milde Pneumonie)		
Mortalität	1.4% (15)*	2.3% (1,023)	1.1% (7)	28.3%

*kurzes FU, Verlauf unbekannt zum Zeitpunkt der Auswertung. **

Die Studie von Guan (N Engl J Med) ist die bislang größte klinische Kohorte mit 1.099 relativ gut dokumentierten Patienten aus 552 Krankenhäusern in 30 chinesischen Provinzen, die ab dem 29. Januar aufgenommen wurden.

Die zweite Studie (Wu 2020) ist ein Bericht des chinesischen CDC, in dem kurz die Geschehnisse in China zusammengefasst wurden.

Die dritte Studie beschreibt einen Ausbruch an Bord des Kreuzfahrtschiffes Diamond Princess (Mizumoto 2020).

Die vierte Studie berichtet von Krankenhauspatienten in Wuhan mit schwerem COVID-19, die ein eindeutiges Ergebnis haben (Zhou 2020).

In der Studie aus Wuhan an 191 Patienten mit schwerer COVID-19-Erkrankung (Zhou 2020) betrug die mittlere Fieberdauer unter den Überlebenden 12,0 Tage (8-13 Tage), und der Husten hielt insgesamt 19 Tage an (IQR 12-23 Tage). Neben Husten und Fieber ist Kurzatmigkeit ist ein sehr häufiges Symptom, vor allem in schweren Fällen (Tabelle 2). Auch Muskel- und Kopfschmerzen sind häufig.

Die Print-Ausgabe ist in Bearbeitung.

In einer Metaanalyse von allen bis zum 23. Februar veröffentlichten Artikeln waren Fieber (88,7%), Husten (57,6%) und Atemnot (45,6%) die häufigsten klinischen Symptome (Rodrigues-Morales 2020). In einer anderen Metaanalyse lagen diese Raten bei 88,5%, 68,6% bzw. 21,9% (Li 2020). Atemnot ist ein Indiz für eine schwere Erkrankung und ein schlechtes Zeichen. In der Wuhan-Studie an Patienten mit schwerer COVID-19-Erkrankung ergab eine multivariate Analyse, dass eine Atemfrequenz von > 24 Atemzügen pro Minute bei Aufnahme mit einem höheren Mortalitätsrisiko assoziiert war (63% gegenüber 16%). Andere Studien ergaben bei älteren im Vergleich zu jüngeren Patienten höhere Atemnotraten und häufiger Fieber über 39,0 (Lian 2020).

In den letzten Wochen wurde eine Fülle von Symptomen beschrieben, die zeigt, dass COVID-19 eine durchaus komplexe Erkrankung ist, die keineswegs nur aus einem respiratorischen Infekt besteht. Obwohl die Symptome so unspezifisch sind, dass die Differentialdiagnose eine breite Palette von Infektionen, Atemwegs- und anderer Erkrankungen umfasst, sollte dennoch genau hingeschaut werden, da sich doch klinische Hinweise ergeben können. Die Symptome sollen im Folgenden kurz besprochen werden.

Geruchs- und Geschmacksstörungen

Obwohl Symptome der oberen Atemwege wie Rhinorrhoe, verstopfte Nase, Niesen und Halsschmerzen eher ungewöhnlich sind, haben mehrere Gruppen schon früh über Anosmie und Hyposmie als frühes Zeichen berichtet (Luers 2020, Gane 2020). Diese otolaryngologischen Symptome scheinen interessanterweise in Europa viel häufiger aufzutreten als in Asien. Allerdings ist es auch möglich, dass die Beschwerden in der initialen Phase in China nicht gut genug erfasst wurden.

Mittlerweile gibt es aus Europa sehr gute Daten: Von 417 leichten bis mittelschweren COVID-19-Patienten (aus 12 europäischen

Krankenhäusern) berichteten 86% und 88% über olfaktorische bzw. geschmackliche Funktionsstörungen (Lechien 2020). Die überwiegende Mehrheit war anosmisch - Hyposmie, Parosmie und Phantosmie traten allerdings ebenfalls auf. Bei knapp der Hälfte besserten sich die Störungen rasch. Frauen waren stärker betroffen als Männer. Eine olfaktorische Dysfunktion trat vor (12%), gleichzeitig (23%) oder nach (65%) dem Auftreten anderer Symptome auf. Es besteht kein Zweifel mehr, dass vor allem eine plötzliche Anosmie oder Ageusie als sehr wichtige Symptome von COVID-19 gelten müssen. "Grippesymptome plus Geruchsverlust bedeutet COVID-19": Unter 263 Patienten, die sich im März in einem Zentrum in San Diego mit grippeähnlichen Symptomen vorstellten, wurde bei 68% der COVID-19-Patienten (n=59) ein Geruchsverlust festgestellt, verglichen mit nur 16% der negativen Patienten (n=203). Geruchs- und Geschmacksstörungen waren unabhängig und stark mit COVID-19 assoziiert, die Odds Ratio für Anosmie lag bei 11 (95% Konfidenzintervall 5-24). Umgekehrt waren Halsschmerzen unabhängig mit einem negativen Befund für COVID-19 assoziiert (Yan 2020). Jeder Patient mit Infektionsverdacht sollte also auf diese Symptome hin befragt werden.

Kardiale Beschwerden

Es gibt auch Hinweise auf direkte und indirekte Nebenwirkungen von SARS-CoV-2 auf das Herz, insbesondere bei Patienten mit kardialen Vorerkrankungen (Bonow 2020). Ob SARS-CoV-2 das Potenzial hat, Kardiomyozyten, Perizyten und Fibroblasten über ACE2-Rezeptoren zu infizieren und so eine direkte Myokardschädigung verursacht, ist noch unbewiesen. Pathophysiologisch kommt auch eine Schädigung über die Zytokindysregulation bei schweren Erkrankungen in Frage (Hendren 2020).

Klinisch kann sich COVID-19 mit einem akuten Koronarsyndrom (als „ACovCS“ bezeichnet) manifestieren (Hendren 2020). Zahl-

reiche solcher Fälle wurden inzwischen beschrieben, nicht nur mit typischen thorakalen Beschwerden, sondern auch mit sehr mannigfaltigen kardiovaskulären Manifestationen. Troponin ist ein wichtiger Parameter, siehe dazu weiter unten. In einer Fallserie von 18 COVID-19-Patienten mit ST-Erhöhungen war die Klinik sehr variabel. Bei 6/9 Patienten, die sich einer Koronarangiographie unterzogen, fanden sich Stenosen. Bemerkenswerterweise hatten alle 18 Patienten erhöhte D-Dimer-Spiegel (Bangalore 2020).

Auch bei Patienten mit einem scheinbar typischen koronaren Herzsyndrom sollte COVID-19 auch ohne Fieber oder Husten in der Differentialdiagnose berücksichtigt werden (Fried 2020, Inciardi 2020).

Gastroenterologische Beschwerden

In den ersten chinesischen Studien waren gastrointestinale Beschwerden wie Durchfall eher selten. In einer Metaanalyse von 60 Studien mit 4.243 Patienten betrug die gepoolte Prävalenz gastrointestinaler Symptome 18% (95% Konfidenzintervall 12-25%); in Studien aus China war die Prävalenz niedriger als in anderen Ländern. Unter den ersten 393 Patienten, die in zwei Krankenhäuser in New York City aufgenommen wurden, bestanden Durchfall in 24% sowie Übelkeit und Erbrechen in 19% (Goyal 2020). Bei Patienten mit Diarrhoen ist SARS-CoV-2-RNA häufiger und länger im Stuhl nachweisbar (Cheung 2020). Wie bei den Geruchsstörungen bleibt es unklar, ob sich um einen tatsächlichen Unterschied zwischen China und Europa/USA handelt oder ob diese Symptome in China weniger genau erfasst wurden.

Neurologische Störungen

Neurologische Störungen scheinen nicht so selten zu sein, Coronaviren haben ein neuroinvasives Potential. Gerade Symptome wie Geruchsstörungen legen eine ZNS-Beteiligung nahe. Eine retrospektive Fallserie fand bei 78/214 Patienten (36%) neurologischen Manifestationen, die von ziemlich spezifischen Symptomen (Verlust des Geruchs- oder Geschmackssinns, Myopathie und Schlaganfall) bis zu unspezifischeren Symptomen (Kopfschmerzen, Bewusstlosigkeit, Schwindel, oder Krampfanfälle) reichten (Mao 2020). Ob gerade die unspezifischeren Symptome tatsächlich Manifestationen der Krankheit selbst sind, bleibt abzuwarten. Vor allem bei schwer kranken Patienten ist mit neurologischen Symptomen zu rechnen (Herd 2020). Auch mögliche neurologische Spätkomplikationen bei geheilten COVID-19-Patienten sind möglich, allerdings sind noch keine Daten verfügbar (Baig 2020). Allerdings werfen diese ersten, noch vorläufigen Berichte schon jetzt die Frage auf, ob die Idee einer Herdenimmunität (Infektion breiterer Populationen) wirklich eine gute ist.

Andere und atypische Beschwerden

In einer Fallserie aus China hatten 12/38 Patienten (32%, häufiger in schweren Fällen) Augenmanifestationen im Zusammenhang mit Bindehautentzündung, einschließlich Bindehauthyperämie, Chemose, Epiphora oder erhöhter Sekretion. Zwei Patienten hatten positive PCR-Ergebnisse von Bindehautabstrichen (Wu 2020).

Zuletzt wurden weitere neue und manchmal auch rätselhafte klinische Präsentationen berichtet. So gibt es Fallberichte über sehr unspezifische Symptome, insbesondere bei älteren Menschen. Diese werden aus anderen Gründen, ohne Fieber oder respiratorische Beschwerden stationär aufgenommen, um dann

Die Print-Ausgabe ist in Bearbeitung.

positiv getestet zu werden (Nickel 2020). Zu Hochinzidenz-Zeiten muss bei jedem Patienten an COVID-19 gedacht werden!

Laborbefunde

Die wichtigsten Laborergebnisse in der großen ersten Kohortenstudie aus China (Guan 2020) sind in Tabelle 2 aufgeführt. Bei Aufnahme war bei 83,2% der Patienten eine Lymphozytopenie, bei 36,2% eine Thrombozytopenie und bei 33,7% eine Leukopenie vorhanden. Bei den meisten Patienten war das CRP (C-reaktives Protein) mäßig Werte erhöht; seltener waren erhöhte GPT- und D-Dimer-Spiegel. Die meisten Patienten haben bei Aufnahme normales Procalcitonin.

Patienten mit schwerer Erkrankung hatten deutlichere Laborwertveränderungen (einschließlich Lymphozytopenie und Leukopenie) als andere Patienten. Dies wurde auch in einer großen retrospektiven Studie an Krankenhauspatienten in Wuhan beobachtet, in der die Lymphozyten- und Leukozytenzahl mit einer erhöhten Mortalität assoziiert war. Auch die Spiegel der D-Dimere, Serumferritin, kardialem Troponin I, Serum-LDH und IL-6 waren deutlich erhöht (Zhou 2020). Niedrige Lymphozyten und hohe LDH werden auch in (noch nicht validierten) Risiko-Scores verwendet, um das Progressionsrisiko vorherzusagen (Ji 2020). Niedrige Thrombozyten haben verschiedene Ursachen (Review: Xu 2020). Insbesondere scheinen D-Dimere von prognostischem Wert zu sein. In der Wuhan-Studie hatten alle überlebenden Patienten während des Krankenhausaufenthaltes niedrige D-Dimere, während die Spiegel bei den später verstorbenen Patienten etwa ab dem Tag 10 tendenziell stark anstiegen. In einer multivariaten Analyse blieben D-Dimere von > 1 µg/ml der einzige Laborbefund, der signifikant mit einer erhöhten Mortalität assoziiert war, die Odds Ratio lag bei 18,4 (2,6-129, p = 0,003). D-Dimere sind auch bei Sepsis-Patienten mit einer erhöhten Morta-

lität assoziiert. Viele Patienten aus der Wuhan-Studie starben an einer Sepsis.

Tabelle 2. Symptomhäufigkeit in einer großen Kohorte (Guan 2020). Schwere klassifiziert nach den Leitlinien American Thoracic Society (Metlay 2019)

Klinische Symptome	Alle	Schwer	Nicht schwer
Fieber,%	88.7	91.9	88.1
Husten,%	67.8	70.5	67.3
Fatigue,%	38.1	39.9	37.8
Auswurf,%	33.7	35.3	33.4
Kurzatmigkeit,%	18.7	37.6	15.1
Myalgie oder Arthralgie,%	14.9	17.3	14.5
Halsentzündung,%	13.9	13.3	14.0
Kopfschmerzen,%	13.6	15.0	13.4
Schüttelfrost,%	11.5	15.0	10.8
Übelkeit oder Erbrechen,%	5.0	6.9	4.6
Verstopfte Nase,%	4.8	3.5	5.1
Diarrhoen,%	3.8	5.8	3.5
Radiologische Befunde			
Abnormer Rö-Thorax, %	59.1	76.7	54.2
Abnormes CT-Thorax,%	86.2	94.6	84.4
Laborparameter			
Leukos < 4,000 pro mm^3,%	33.7	61.1	28.1
Lymphocyten < 1,500 pro mm^3,%	83.2	96.1	80.4
Thrombos < 150,000 pro mm^3,%	36.2	57.7	31.6
C-reactives Protein ≥ 10 mg/l,%	60.7	81.5	56.4
Lactatdehydrogenase ≥ 250 U/l,%	41.0	58.1	37.1
GOT > 40 U/l,%	22.2	39.4	18.2
D-dimere ≥ 0.5 mg/l,%	46.6	59.6	43.2

Zusätzlich zu D-Dimeren ergab eine Metaanalyse von 341 Patienten, dass die Troponin I-Spiegel nur bei Patienten mit schweren Verläufen signifikant erhöht sind (Lippi 2020). Es bleibt allerdings abzuwarten, ob Troponinspiegel als Prognosefaktor ver-

wendet werden können. Mittlerweile gibt es gute Übersichtsarbeiten zur Interpretation erhöhter Troponinspiegel (Chapman 2020).

In einer weiteren retrospektiven Beobachtungsstudie an 69 Patienten mit schwerem Verlauf war die Abnahme der Interleukin-6 (IL-6)-Spiegel eng mit der Wirksamkeit der Behandlung verbunden, während die Zunahme auf eine Verschlimmerung hinwies. Den Autoren zufolge könnten die dynamischen Veränderungen der IL-6-Spiegel bei Patienten mit schwerem Verlauf verwendet werden, um die Krankheit zu monitorieren (Liu 2020).

Mittlerweile gibt es auch einige Daten zu immunologischen Konsequenzen von COVID-19. In zwei retrospektiven Studien mit 21 und 44 HIV-negativen Patienten zeigte sich bei fast allen Patienten eine signifikante Abnahme der CD4+-T-Zellen, wobei diese in schweren Fällen sogar auf unter 200/µl fielen (Chen 2020, Quin 2020). In einer größeren Studie wurde eine solche transiente Immunsuppression auch bei SARS beobachtet. Hier normalisierte sich die prolongierte Lymphopenie etwa nach fünf Wochen, mittleren CD4+T-Zellzahlnadir lag bei 317 Zellen/µl (He 2005). Bisher ist jedoch unklar, ob dieser Abfall klinisch relevant ist.

Die primären Befunde bei Röntgen- und CT-Untersuchungen sind im Diagnostik-Kapitel genauer beschrieben.

Asymptomatische Fälle

Asymptomatische Fälle sind von präsymptomatischen zu unterscheiden. Noch immer ist der Prozentsatz tatsächlich asymptomatischer Patienten nicht sicher. Allerdings ist klar, dass diese Patienten infektiös sind und das Virus übertragen können (Bai 2020, Rothe 2020). In einer Studie aus Norditalien unterschieden sich die Viruslasten in Nasenabstrichen zwischen asymptomatischen und symptomatischen Probanden nicht signifikant, das Potenzial für die Übertragung des Virus dürfte also ähnlich sein (Cereda 2020). Bei einem Ausbruch in einem Pflegeheim waren

13/23 der positiv getesteten Bewohner am Tag des Tests asymptomatisch oder präsymptomatisch (Kimball 2020).

Die wahrscheinlich besten Daten stammen von den ca 3.600 Personen an Bord des Kreuzfahrtschiffes Diamond Princess (Mizumoto 2020), die im Februar an einem „unfreiwilligen Feldversuch" teilnahmen. Passagiere und Besatzung bildeten eine räumlich homogene, genau umgrenzte bzw. definierte Kohorte, die Rückschlüsse auf die Zahl der asymptomatischen Fälle erlaubt. Aufgrund unzureichender hygienischer Bedingungen auf dem Schiff infizierten sich viele Passagiere, während man mehrere Wochen lang im Hafen von Yokohama, Japan, unter Quarantäne gestellt wurde. Alle Personen an Bord wurden getestet, bei insgesamt gut 700 wurde eine SARS-CoV-2-Infektion festgestellt. Unter den ersten 634 bestätigten Fällen erwiesen sich 328 (51,7%) als asymptomatisch. Unter Annahme unterschiedlicher Inkubationszeiten von 5,5 bis 9,5 Tagen berechneten die Autoren den tatsächlichen asymptomatischen Anteil auf dem Schiff mit 17,9% (Mizumoto 2020). Unter insgesamt 565 aus Wuhan evakuierten japanischen Bürgern wurde die asymptomatische Quote höher und auf 41,6% geschätzt (Nishiura 2020). Welche Patienten sind asymptomatisch? In einer kleineren Studie an 55 asymptomatischen Patenten mit bestätigter SARS-CoV-2-Infektion war die Mehrheit im mittleren Alter und hatte engen Kontakt zu infizierten Familienmitgliedern (Wang 2020). In einer recht umfassenden Screening-Studie in Island, einer ebenfalls umgrenzten Population, lag die Zahl der Patienten ohne Symptome bei 44%, allerdings dürfte hier ein Teil auch präsymptomatisch gewesen sein (Gudbjartsson 2020).

Zusammengenommen zeigen vorläufige Studien, dass etwa 20-40% aller mit SARS-CoV-2 infizierten Personen asymptomatisch sind. Es kann aber durchaus sein, dass wir da noch ziemlich falsch liegen. Den genauen Anteil werden erst die groß angelegten Feldstudien zu Seroprävalenzen klären können.

Die Print-Ausgabe ist in Bearbeitung.

Klinische Klassifikation

Es gibt keine allgemein akzeptierte oder gültige klinische Klassifikation für COVID-19. Die größte klinische Studie unterschied lediglich zwischen schweren und nicht schweren Fällen (Guan 2020). Die Einteilung wurde analog der Diagnose- und Behandlungsleitlinien für Erwachsene mit ambulant erworbener Pneumonie vorgenommen, die von der American Thoracic Society und der Infectious Diseases Society of America (Metlay 2019) veröffentlicht wurden.

In diesen validierten Definitionen umfassen schwere Fälle entweder ein Hauptkriterium oder drei oder mehr Nebenkriterien. Nebenkriterien sind eine Atemfrequenz über 30 Atemzüge/min, ein PaO2/FIO2-Verhältnis <250, multilobare Infiltrate, Verwirrtheit/Orientierungslosigkeit, Urämie, Leukopenie, niedrige Thrombozytenzahl, Unterkühlung und Hypotonie, die eine aggressive Flüssigkeitssubstitution erfordern. Hauptkriterien sind septischer Schock oder Ateminsuffizienz, die eine mechanische Beatmung erfordert.

Einige Autoren (Wang 2020) haben die folgende, etwas genauere Klassifizierung verwendet, die vier Kategorien beinhaltet:

1. Leichte Fälle: Die klinischen Symptome sind mild, ohne dass sich eine Pneumonie durch Bildgebung manifestierte
2. Gewöhnliche Fälle: Fieber und andere respiratorische Symptome mit mittels Bildgebung dargestellter Pneumonie
3. Schwere Fälle: Erfüllung einer der folgenden Bedingungen: Atemnot, Hypoxie (SpO2 ≤ 93%), abnormale Blutgasanalyse: (PaO2 <60 mmHg, PaCO2> 50 mmHg)
4. Kritische Fälle: Erfüllung einer der folgenden Bedingungen: Ateminsuffizienz, die mechanische Beatmung erfordert, Schock, begleitet von anderem Organversagen, das auf der Intensivstation überwacht und behandelt werden muss.

In dem Bericht der chinesischen CDC wurden fast die gleichen Kategorien verwendet (Wu 2020), allerdings wurden die Stadien 1 und 2 zusammengefasst. Dem Bericht der Behörde zufolge gab es insgesamt 81% leichte und mittelschwere, 14% schwere und 5% kritische Fälle. In vorläufigen Berichten des italienischen Nationalen Gesundheitsinstituts ist von 25% schweren und 5% kritischen Fällen die Rede (Livingston 2020). Es wird jedoch angenommen, dass diese Zahlen die Krankheitslast stark überschätzen, da zu diesem Zeitpunkt in Italien nur sehr wenige Fälle diagnostiziert wurden.

Unter insgesamt 7,483 an COVID-19 erkrankten Beschäftigten im amerikanischen Gesundheitssystem wurden insgesamt 184 (2.1–4.9 %) auf Intensivstationen aufgenommen. Die Rate war vor allem bei den über 65jährigen hoch und lag dort bei 6,9–16,0% (CDC 2020).

Verlauf

In der aktuellen Pandemie sind wir sind mit einer schnell wachsenden Zahl schwerer und tödlicher Fälle konfrontiert. Die zwei schwierigsten und am häufigsten gestellten klinischen Fragen sind: 1. Wie viele Patienten erkranken schwer oder sogar tödlich an COVID-19? 2. Wie viele bleiben asymptomatisch, werden aber nicht gemeldet? Durch serologische Untersuchungen werden wir in Kürze mehr darüber erfahren. Allerdings wird es sehr wichtig sein, dass diese Studien sorgfältig konzipiert und durchgeführt werden, vor allem um Verzerrungen zu vermeiden. Schnellschüsse wie in Heinsberg, wo fragmentarische Daten politisiert und in ihrer Wertigkeit maßlos übertrieben wurden, sind zu vermeiden.

Fallsterblichkeit, Mortalität

Die Case Fatality Rate (CFR) oder Infektionssterblichkeit (IFR) sind bei einer solchen dynamischen Pandemie schwer einzu-

Die Print-Ausgabe ist in Bearbeitung.

schätzen. Die CFR kann sowohl nach oben als auch nach unten verzerrt werden. Werden zuwenige Fälle erkannt, ist sie zu niedrig. Werden zu wenige Fälle insgesamt diagnostiziert oder nachverfolgt, wird sie überschätzt. Dies passiert vor allem am Anfang eines Ausbruchs, wenn nur die klinisch manifesten und schweren Fälle erfasst werden, dagegen asymptomatische und subklinische Infektionen noch unentdeckt bleiben. Ein Abwärtstrend weist zumeist auf eine bessere epidemiologische Überwachung hin. Weitere verschiedene Verzerrungen sind möglich (Niforatos 2020).

Es reicht auf keinen Fall, die Anzahl der Todesfälle alleine durch die Anzahl der insgesamt bestätigten Fälle zu teilen. Wenn man dies trotzdem tut, so kam man am 17. April für Italien auf eine „Mortalität" von 13,2%, für Schweden auf 10,6 % und für Spanien auf 10,4%. In den USA lag die Rate bei 5,3%, in Südkorea bei 2,2% und in Deutschland 3,0%. Das Bild ist jedoch viel komplexer, und es müssen mindestens drei weitere Aspekte berücksichtigt werden:

1. Die Testrichtlinien (und -kapazitäten) in einem Land. Dies ist wahrscheinlich der wichtigste Einflussfaktor. Je weniger Personen getestet werden (zum Beispiel möglichst viele und auch asymptomatische Personen, nur symptomatische Patienten oder nur diejenigen mit schweren Symptomen), desto höher ist die Mortalität. In Deutschland wurden sehr schnell Testsysteme etabliert, die Labordiagnostik ist flächendeckend und nicht zentral (Stafford 2020).

2. Das Alter der Bevölkerung. Japan oder Italien haben einen höheren Anteil älterer Menschen als andere Länder. Auch die Altersstruktur der am Anfang infizierten Gruppe ist wichtig. In Deutschland waren dies Karnevalisten, Skiurlauber, die deutlich jünger waren und somit eine eher niedrige Mortalität aufwiesen. Dieser Effekt bleibt lange bestehen, da die Infektion zunächst innerhalb der gleichen Altersgruppen verbreitet wird. Noch

wichtiger: Wenn Standorte mit hohem Risiko (z. B. Altersheime) betroffen sind, beeinflusst dies die Todesfälle im ganzen Land proportional erheblich, vor allem am Anfang. So führte ein einzelner Ausbruch in Washington zu 34 Todesfällen bei 101 Bewohnern eines Pflegeheims (McMichael 2020) - dies ist genau die gleiche Anzahl von Todesfällen, die Australien am 4. April als ganzes Land gemeldet hatte – bei insgesamt 5.635 bestätigten COVID-19-Fällen. Auch in Deutschland haben Ausbrüche in medizinischen Einrichtungen (Würzburg, Wolfsburg) zu einigen Todesfällen bei älteren Menschen geführt. Wir werden uns in Deutschland nicht darauf verlassen können, dass die Mortalität niedrig bleibt.

3. Das Stadium der Epidemie. Einige Länder haben ein frühes Wachstum ihrer Epidemie erlebt, andere lagen oder liegen noch immer einige Tage oder Wochen zurück. Die Sterblichkeitsraten spiegeln immer nur die Infektionsrate von 2-4 Wochen zuvor wider. In der großen retrospektiven Studie aus Wuhan betrug die Zeit vom Beginn der Krankheit bis zum Tod 18,5 Tage (IQR 15-22 Tage).

Die „Sterberate", bezogen auf die Zahl der Tests, für einige ausgewählte Länder zeigt die folgende Abbildung 1. Es werden hier eher Testbereitschaft und -kapazitäten erfasst. Länder wie Spanien und Schweden, die am Anfang unbewusst oder bewusst eher auf „Herdenimmunität" setzten, unterscheiden sich deutlich von Ländern, in denen von Anfang an viel getestet wurde, wie zum Beispiel Schweiz oder Deutschland. Die USA steht noch immer am Anfang, in Korea wurde der Ausbruch durch intensive Tracking-Maßnahmen relativ rasch gestoppt.

Der zusammenfassende Bericht der chinesischen CDC ergab eine Sterblichkeitsrate von 2,3%, was sich aus 1.023 Todesfällen unter 44.672 bestätigten Fällen berechnete (Wu 2020). Die Mortalität stieg bei älteren Menschen deutlich an. Im Alter von 70 bis 79 Jahren betrug die CFR 8,0% und bei den über 80jährigen sogar

Die Print-Ausgabe ist in Bearbeitung.

14,8%. Die CFR war auch bei Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen (10,5%), chronischen Atemwegserkrankungen (6,3%), arteriellem Hypertonus (6,0%) und Krebserkrankungen (5,6%) erhöht.

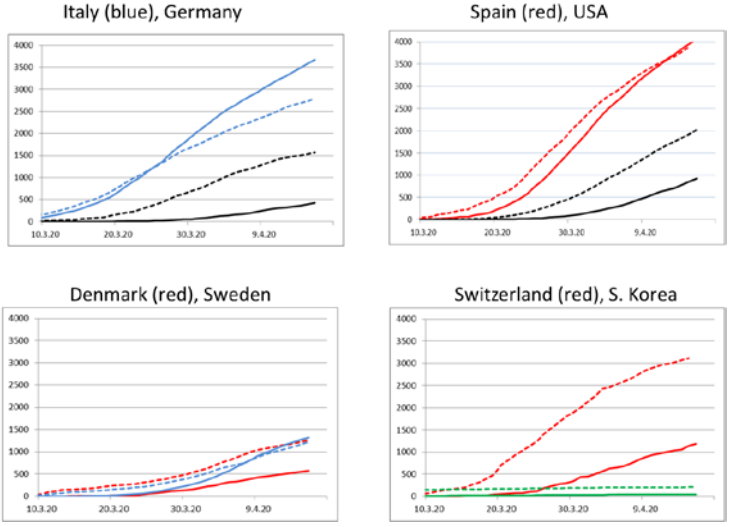


Abbildung 1. Positiv getestete Personen, bezogen auf 1 Mio Einwohner (gestrichelt), Todesfälle bezogen auf 10 Mio Einwohner. Die „Sterblichkeit" erreicht also jeweils 10% an der Stelle, an der sich die Kurven schneiden. Für Spanien, Italien oder Schweden ist dies eingetreten, für andere wie Deutschland, Schweiz oder Dänemark eher unwahrscheinlich.

Unter 1.716 Beschäftigten im Gesundheitswesen wurden dagegen 14,8% der bestätigten Fälle als schwerwiegend oder kritisch eingestuft und lediglich 5 Todesfälle beobachtet. In einer neueren Studie sind in China mittlerweile 23/3.387 der infizierten Beschäftigten im Gesundheitswesen gestorben, dies entspricht einem Anteil von 0,68%. Das mediane Alter lag bei 55 Jahren (29 bis 72), 11 der 23 Mitarbeiter waren aus dem Ruhestand reaktiviert

worden (Zhang 2020). In den USA haben aktuelle Studien durchaus ähnliche Raten ergeben, aktuelle Schätzungen liegen bei 0,3-0,6 % (CDC 2020). Unter den 27 an COVID-19 verstorbenen Beschäftigten im US-Gesundheitssystem waren 18 über 54 Jahre. Die insgesamt niedrigen Raten können natürlich daran liegen, dass die Beschäftigten im Gesundheitswesen jünger und gesünder waren, aber auch, dass sie eher und häufiger getestet worden waren.

Eine genauere Analyse von 48.557 Fällen und 2.169 Todesfällen aus Wuhan ergab später noch niedrigere Raten (Wu 2020). Die Autoren schätzten das Mortalitätsrisiko unter symptomatischen Infektionen (SCFR, die Wahrscheinlichkeit des Todes nach Auftreten von Symptomen) auf nur noch 1,4% (0,9–2,1%). Im Vergleich zu den 30- bis 59-Jährigen war die Wahrscheinlichkeit, dass Personen unter 30 Jahren und über 59 Jahren starben, insgesamt 0,6 (0,3–1,1) und 5,1 (4,2–6,1) Mal höher (Wu 2020).

Auch hier scheinen immer noch die besten Daten von der Diamond Princess zu stammen. Am 17. April erreichte die Gesamtzahl der Infizierten 712; davon starben bislang 13 Patienten an der Krankheit, was einer CFR von 1,8% entspricht. Diese Rate kann sich jedoch noch erhöhen, da sich an diesem Tag mindestens noch 7 weitere Patienten in einem kritischen Zustand befanden (Moriarty 2020). Wenn alle Patienten, die bei der letzten Nachuntersuchung schwer krank waren, sterben, würde dies zu einer CFR von 2,8% auf dem Schiff führen. Zu beachten ist, dass die Altersstruktur auf der Diamond Princess nicht der Allgemeinbevölkerung entspricht. Etwa 75% der Patienten waren 60 Jahre oder älter, viele von ihnen in den Achtzigern. Einige Experten haben die Rate von 1,8% auf die Allgemeinbevölkerung „herunter gerechnet“ und kommen auf etwa 0,2-0,6 % Gesamtmortalität. Die Mortalitätsraten aus den wahrscheinlich gut überwachten Berufsgruppen des Gesundheitssystems kommen diesen Raten ebenfalls relativ nahe (Zhang 2020). Auch hier werden wir

Die Print-Ausgabe ist in Bearbeitung.

mehr von den aktuellen Ausbrüchen auf den Flugzeugträgern lernen. Zwei große unfreiwillige Feldstudien finden gerade statt: Auf dem US-Flugzeugträger Theodore Roosevelt sind mehr als 600 Seeleute infiziert (ein Soldat ist bereits gestorben), auf dem französischen Flugzeugträger Charles de Gaulle sind sogar es mehr als 1000. Diese Populationen sind vermutlich jung, gesund und entsprechen eher der Allgemeinbevölkerung.

Letztlich wird das Risiko also insgesamt niedriger sein als uns die bisherigen Schätzungen vermitteln. Dennoch bleibt es insgesamt deutlich erhöht gegenüber Influenza-Epidemien und sollte keinesfalls unterschätzt werden. Vergleichbare Szenen wie in der Lombardei, in vielen spanischen Krankenhäusern oder in New York hat es jedenfalls seit Jahrzehnten nicht mehr gegeben. Die 0,2-0,6 % erscheinen auf den ersten Blick wenig. Sie werden mittlerweile oft bemüht, wenn von Lockerung der Quarantänemaßnahmen und „Herdenimmunität" die Rede ist. Wenn wir eine Durchseuchung von 60 % im Sinne einer Herdenimmunität annehmen würden, kommen wir in Deutschland auf mehrere Hundertausend Tote. Selbst in der Altersgruppe der 20-60jährigen würden wir bei einer Mortalität von 0,25 % bei 70.000 Toten liegen. Die tatsächliche Zahl dürfte allerdings höher liegen, da die Mortalität in der relativ großen Altersgruppe von 40-60 (23,9 Millionen) wahrscheinlich doch etwas höher liegt.

Risikofaktoren für schwere Erkrankungen

Seit Beginn der Epidemie gilt ein höheres Lebensalter als der wahrscheinlich wichtigste Risikofaktor für die Schwere der Erkrankung (Huang 2020, Guan 2020). In Wuhan gab es eine klare und beträchtliche Altersabhängigkeit bei symptomatischen Infektionen (Anfälligkeit) und Mortalität, und zwar jeweils um ein Vielfaches (Wu 2020). Nach Angaben des italienischen Nationalen Gesundheitsinstituts, einer Analyse der ersten 2.003 Todesfälle, betrug das Durchschnittsalter 80,5 Jahre (IQR 74,3-85,9).

Nur 17 (0,8%) der Patienten waren 49 Jahre oder jünger, insgesamt 87,7% waren dagegen älter als 70 Jahre (Livingston 2020). In jüngerer Zeit hat eine andere wichtige Studie den Ernst von COVID-19 bei älteren Menschen verdeutlicht (McMichael 2020). Bei einem Ausbruch in King County/Washington in einem Pflegeheim wurden insgesamt 167 Fälle bestätigt, darunter 101 bei den Bewohnern (Durchschnittsalter 83 Jahre), 50 beim Personal (Durchschnittsalter 43 Jahre) und bei 16 Besuchern. Die Sterblichkeitsrate unter den Bewohnern lag bei 33,7% (34 von 101), beim Personal bei 0%.

Tabelle 3. Alter, Komorbiditäten in der ersten großen Kohorte (Guan 2020)

	Alle	Schwere Erkrankung	Nicht schwer
Alter > 65	15.1	27.0	12.9
Alter < 50	56.0	41.7	58.7
Nie-Raucher	85.4	77.9	86.9
Aktueller Raucher	14.5	22.1	13.1
COPD,%	1.1	3.5	0.6
Diabetes,%	7.4	16.2	5.7
Hypertonus,%	15.0	23.7	13.4
KHK,%	2.5	5.8	1.8
Cerebrovaskuläre E.,%	1.4	2.3	1.2
Hepatitis B Infektion,%	2.1	0.6	2.4
Krebs,%	0.9	1.7	0.8
Chronische Nieren-E.,%	0.7	1.7	0.5
Immundefizienz,%	0.2	0	0.2

Neben dem Alter wurden bereits früh weitere Risikofaktoren ermittelt. In der bislang größten klinischen Studie waren dies einige Komorbiditäten wie Hypertonus, Diabetes mellitus oder

Die Print-Ausgabe ist in Bearbeitung.

kardiovaskuläre Erkrankungen (Tabelle 3). Andere Studien haben dies weitgehend bestätigt (Wang 2020, Zhou 2020). In einer multivariaten Analyse von Krankenhauspatienten mit schwerem COVID-19 blieb jedoch keine Komorbidität signifikant mit dem Ergebnis verbunden, die Zahlen waren allerdings recht klein (Zhou 2020).

In einer weiteren retrospektiven Kohorte von 487 COVID-19-Patienten aus der chinesischen Provinz Zhejiang, in denen detaillierte klinische Daten vorlagen, waren schwere Fälle vor allem alt und männlich. Schwere Fälle hatten eine höhere Inzidenz von Hypertonus, Diabetes mellitus, kardiovaskulären und malignen Erkrankungen. In einer multivariaten Analyse waren höheres Alter (Odds Ratio 1,06, 95% Koinfidenzintervall 1,03–1,08), männliches Geschlecht (OR 3,68, 95% KI 1,75–7,75) und arterieller Hypertonus (OR 2,71, 95%, CI 1,32–5,59) unabhängig mit der Schwere der Erkrankung assoziiert (Shi 2020). Unter 1.590 hospitalisierten Patienten waren nach Adjustierung auf Alter und Raucherstatus vor allem COPD (Hazard Ratio 2,7, 95% KI 1,4-5,0), Diabetes mellitus (HR 1,6, 95% CI 1,03-2,5), arterieller Hypertonus (HR 1,6, 95% KI 1,1-2,3) und maligne Erkrankungen (HR 3.5, 95% CI 1.6-7.7) Risikofaktoren für das Erreichen von Endpunkten (Guan 2020). Möglicherweise ist auch Übergewicht ein wichtiger Risikofaktor: Unter 393 Patienten, die in zwei New Yorker Krankenäuser aufgenommen wurden, benötigten adipöse Patienten häufiger eine invasive Beatmung (Goyal 2020).

Wie in Tabelle 3 gezeigt, gab es bei Patienten mit schwerer Erkrankung eine etwas höhere Rate aktueller Raucher. Bei einer Metaanalyse von 5 Studien mit 1.399 Patienten konnte nur ein Trend, aber kein signifikanter Zusammenhang zwischen aktivem Rauchen und Schweregrad von COVID-19 festgestellt werden (Lippi 2020). Andere Autoren haben jedoch betont, dass die aktuellen Daten noch keine eindeutigen Schlüsse zum Zusammen-

hang des Schweregrads von COVID-19 mit dem Raucherstatus zulassen (Berlin 2020).

Bislang gibt es keine verlässlichen, validierten Risikoscores. Der bei ambulant erworbenen Pneumonien verwendete CURB-65 scheint wenig aussagekräftig zu sein. In einer Studie an 208 Patienten wurde ein neuer Score entwickelt, um die Progression vorherzusagen. Er basiert auf Alter, Komorbiditäten, Lymphozyten und LDH und scheint ganz gut zu funktionieren, muss aber sicher durch größere Studien noch validiert werden (Ji 2020). Dies gilt auch für andere, zum Teil noch kompliziertere Scores (Gong 2020).

Insbesondere die Bedeutung einzelner Komorbiditäten muss noch sehr viel besser untersucht werden. Nicht jeder schwer komorbide Patient stirbt tatsächlich an COVID-19, sondern an seiner Grunderkrankung.

Arterieller Hypertonus, Renin-Angiotensin-System (RAS)

Hypertonie, Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Diabetes mellitus sind Erkrankungen, in denen das RAS-System beteiligt ist. Pathophysiologisch ist das Angiotensin-Converting-Enzym 2 (ACE2) bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen gestört (Hanff 2020). Da der Eintritt von SARS-CoV-2-Zellen von ACE2 abhängt (Hoffmann 2020), könnten erhöhte ACE2-Spiegel die Virulenz von SARS-CoV-2 in Lunge und Herz erhöhen. In der ersten größeren Studie war Hypertonus ein deutlicher Risikofaktor, allerdings wurde die antihypertensive Medikation nicht erfasst (Guan 2020). Dennoch hat dies zu einer intensiven Diskussion geführt, ob ACE-Hemmer oder auch Sartane in der aktuellen COVID-19-Epidemie schädlich sein könnten. Interdisziplinäre Expertengremien und Leitlinien vertreten weiterhin klar die Auffassung, dass diese Medikamente nicht abgesetzt werden sollten (Bavarishi 2020, ESH 2020, Vaduganathan 2020). Vorläufige erste klinische Studien ergaben keine schädliche Wirkung von RAS-Inhibitoren bei COVID-19.

Die Print-Ausgabe ist in Bearbeitung.

Vielleicht sind sie sogar vorteilhaft. So scheint die Bindung von SARS-CoV-2 an ACE2 zu einem Ungleichgewicht im RAS-System zu führen. Tierstudien haben gezeigt, dass dieses Ungleichgewicht im Verlauf einer Pneumonie sogar günstig durch ACE-Hemmer oder Sartane beeinflusst werden könnte (Gurwitz 2020, Sun 2020). Es sind bereits Studien zu Losartan bei Patienten mit COVID-19 in Planung.

Unter 42 von 417 chinesischen Patienten, die bei Krankenhausaufnahme unter diesen Antihypertensiva standen, hatten jene Patienten, die diese Medikamente erhielten, eine geringere Rate schwerer Krankheiten als Patienten unter anderen Antihypertensiva (5/17 im Vergleich zu 12/25) und einen Trend zu einem niedrigeren IL-6-Spiegel im peripheren Blut (Meng 2020). Auch in einer anderen Studie hatten Patienten unter ACE-Hemmer kein erhöhtes Risiko für schwere Verläufe (Wang 2020).

Prädisposition

COVID-19 zeigt einen extrem variablen Verlauf, von komplett asymptomatisch bis hin zu fulminant fatal. Immer wieder trifft es auch junge und scheinbar gesunde Menschen, bei denen die Schwere der Erkrankung weder durch Alter noch durch irgendwelche Komorbiditäten verursacht werden – man denke nur an den chinesischen Arzt Li Wenliang, der im Alter von nur 34 Jahren an den Folgen von COVID-19 starb (siehe Timeline). Bislang können nur Vermutungen über den unterschiedlichen Verlauf angestellt werden. Gibt es eine genetische Veranlagung, schwer an COVID-19 zu erkranken? Erste vorläufige Berichte legen nahe, dass eine solche Prädisposition geben könnte. So beschreibt ein Bericht aus dem Iran drei Brüder im Alter von 54 bis 66 Jahren, die alle nach weniger als zwei Wochen währenden, fulminanten Verlauf an COVID-19 starben. Alle drei waren zuvor gesund gewesen, es bestanden keine Grunderkrankungen (Yousefzadegan 2020).

Neben der genetischen Prädisposition sind weitere potentielle Gründe für einen schweren Verlauf zu diskutieren: Die Menge der viralen Exposition, die Route, über die das Virus in den Körper gelangt, letztlich auch die Virulenz des Erregers und eine mögliche (Teil-) Immunität durch vorherige Viruserkrankungen. All dies wird in den kommenden Monaten näher untersucht werden müssen.

Überlastete Gesundheitssysteme

Letztlich kann die Mortalität auch dann steigen, wenn Krankenhäuser nicht mehr in der Lage sind, alle Patienten, die sie benötigen, intensiv zu versorgen. Insbesondere der Engpass an Beatmungsgeräten hat in einigen Regionen der Welt zu erhöhten Mortalitätsraten geführt. Für einen Zusammenhang der Mortalität mit der Belastung der Gesundheitsversorgung gibt es vorläufige Daten aus China. In diesen zeigten sich deutliche Unterschiede in der Sterblichkeitsrate zwischen Wuhan (> 3%), verschiedenen Regionen von Hubei (durchschnittlich etwa 2,9%) und den anderen Provinzen Chinas (durchschnittlich etwa 0,7%). Die Autoren haben postuliert, dass dies wahrscheinlich mit der raschen Eskalation der Anzahl von Infektionen um das Epizentrum des Ausbruchs zusammenhängt, was zu einer Unzulänglichkeit der Ressourcen im Gesundheitswesen geführt hat (Ji 2020). In einer anderen Studie wurde das Todesrisiko in Wuhan auf 12% im Epizentrum und auf etwa 1% in anderen am stärksten betroffenen Gebieten geschätzt (Mizumoto 2020).

Der Alptraum unzureichender Ressourcen ist derzeit in einigen Regionen Norditaliens, Spaniens, aber auch in New York Realität. In Italien übertrafen die kumulierten Todeszahlen am 15. März erstmals die der Aufnahme auf Intensivstationen - ein klares Zeichen für einen Kollaps des Gesundheitssystems. Weitere Länder oder Regionen werden bald mit ähnlichen Situation konfrontiert sein.

Die Print-Ausgabe ist in Bearbeitung.

Reaktivierungen, Reinfektionen

Immer wieder gibt es vereinzelte Berichte zu Patienten, die nach negativen Befunden wieder positiv werden (Lan 2020, Xiao 2020, Yuan 2020). Diese sorgen für ergebliches Aufsehen, denn dies könnte sowohl Reaktivierungen als auch Reinfektionen anzeigen. Bei genauer Betrachtung der bisherigen Berichte gibt es dafür aber keine guten Belege, viel wahrscheinlicher sind andere Ursachen. In erster Linie kommen methodische Probleme der PCR in Betracht, die Ergebnisse können durchaus fluktuieren (Li 2020). Insuffiziente Materialgewinnung oder Lagerung sind nur zwei Beispiele von vielen. Selbst, wenn alles richtig gemacht wird, ist gerade bei niedrigen Werten und fallender Viruslast am Ende einer Infektion zu erwarten, dass eine PCR mal positiv und mal negativ ist (Wölfel 2020). Es kommt auch auf den verwendeten Assay an, die Nachweisgrenze liegt zwischen wenigen 100 und mehreren Tausend Viruskopien/ml (Wang 2020).

In der bislang größten Studie fanden sich unter 172 entlassenen COVID-19-Patienten insgesamt 25 (14,5%), die nach zwei negativen PCR-Ergebnissen zuhause wieder einen positiven Tests hatten (Yuan 2020). Im Mittel dauerte die Zeitspanne zwischen dem letzten negativen und ersten erneut positiven Test 7,3 (Standardabweichung 3,9) Tage. Es fanden sich keine Unterschiede zu Patienten, die negativ blieben. Dies und die kurze Zeitspanne sprechen dafür, dass es sich bei diesen Patienten nicht um Reaktivierungen handelt.

Gerade für Coronaviren wären sowohl Reaktivierungen, aber auch so rasche Neuinfektionen sehr ungewöhnlich. Wenn viel getestet wird, findet man eben eine Reihe solcher Patienten, die nach wiederholt negativer PCR und klinischer Rekonvaleszenz wieder positiv werden. Wahrscheinlich wird das Phänomen überbewertet. Die allermeisten Patienten werden trotzdem gesund; überdies ist unklar, ob eine erneute Positivität in der PCR mit Infektiösität gleichzusetzen ist.

Ausblick

In den kommenden Monaten sind vor allem serologische Studien notwendig, um uns ein klareres Bild der tatsächlichen Anzahl asymptomatischer Patienten und Patienten mit ungewöhnlichen Symptomen zu vermitteln. Noch wichtiger ist freilich, dass wir mehr über Risikofaktoren lernen, natürlich auch um unsere Präventionsstrategien anzupassen. Wer ist wirklich gefährdet, wer nicht? Nur die Alten unter Quarantäne zu stellen, ist zu einfach. Das Alter ist nicht der einzige Risikofaktor, in Großbritannien ist kürzlich eine 106-jährige Patientin von COVID-19 genesen. Die genauen Mechanismen, wie Komorbiditäten (und auch Komedikationen) zu einem erhöhten Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf beitragen können, müssen dringend geklärt werden. Genetische und immunologische Studien müssen zeigen, wer anfällig für schwere Verläufe ist, aber auch, bei wem solche Verläufe unwahrscheinlich sein werden.

Bibliographie

Bai Y, Yao L, Wei T, et al. **Presumed Asymptomatic Carrier Transmission of COVID-19.** JAMA. 2020 Feb 21. pii: 2762028. PubMed: https://pubmed.gov/32083643. Full-text: https://doi.org/10.1001/jama.2020.2565

Baig AM. **Neurological manifestations in COVID-19 caused by SARS-CoV-2.** CNS Neurosci Ther. 2020 Apr 7. PubMed: https://pubmed.gov/32266761. Full-text: https://doi.org/10.1111/cns.13372

Bangalore S, Sharma A, Slotwiner A, et al. **ST-Segment Elevation in Patients with Covid-19 - A Case Series.** N Engl J Med. 2020 Apr 17. PubMed: https://pubmed.gov/32302081. Full-text: https://doi.org/10.1056/NEJMc2009020

Bavishi C, Maddox TM, Messerli FH. **Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection and Renin Angiotensin System Blockers.** JAMA Cardiol. 2020 Apr 3. pii: 2764299. PubMed: https://pubmed.gov/32242890. Full-text: https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1282

Berlin I, Thomas D, Le Faou AL, Cornuz J. **COVID-19 and smoking.** Nicotine Tob Res. 2020 Apr 3. pii: 5815378. PubMed: https://pubmed.gov/32242236. Full-text: https://doi.org/10.1093/ntr/ntaa059

Bonow RO, Fonarow GC, O´Gara PT, Yancy CW. **Association of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) With Myocardial Injury and Mortality.** JAMA

Cardiol. 2020 Mar 27. pii: 2763844. PubMed: https://pubmed.gov/32219362. Full-text: https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1105

CDC Covid Response Team. **Characteristics of Health Care Personnel with COVID-19 - United States, February 12-April 9, 2020**. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020 Apr 17;69(15):477-481. PubMed: https://pubmed.gov/32298247. Full-text: https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6915e6

Cereda D, Tirani M, Rovida F, et al. **The early phase of the COVID-19 outbreak in Lombardy, Italy.** https://arxiv.org/ftp/arxiv/papers/2003/2003.09320.pdf. Accessed 27 March 2020.

Chapman AR, Bularga A, Mills NL. **High-Sensitivity Cardiac Troponin Can Be An Ally in the Fight Against COVID-19**. Circulation. 2020 Apr 6. PubMed: https://pubmed.gov/32251612. Full-text: https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047008

Chen G, Wu D, Guo W, et al. **Clinical and immunologic features in severe and moderate Coronavirus Disease 2019.** J Clin Invest. 2020 Mar 27. pii: 137244. PubMed: https://pubmed.gov/32217835. Full-text: https://doi.org/10.1172/JCI137244

Cheung KS, Hung IF, Chan PP, et al. **Gastrointestinal Manifestations of SARS-CoV-2 Infection and Virus Load in Fecal Samples from the Hong Kong Cohort and Systematic Review and Meta-analysis**. Gastroenterology. 2020 Apr 3. pii: S0016-5085(20)30448-0. PubMed: https://pubmed.gov/32251668. Full-text: https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.03.065

ESH. European Society of Hypertension: www.eshonline.org/spotlights/esh-statement-on-covid-19/

Fried JA, Ramasubbu K, Bhatt R, et al. **The Variety of Cardiovascular Presentations of COVID-19.** Circulation. 2020 Apr 3. PubMed: https://pubmed.gov/32243205. Full-text: https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047164

Gane SB, Kelly C, Hopkins C. **Isolated sudden onset anosmia in COVID-19 infection. A novel syndrome?** Rhinology. 2020 Apr 2. pii: 2449. PubMed: https://pubmed.gov/32240279. Full-text: https://doi.org/10.4193/Rhin20.114

Gong J, Ou J, Qiu X, et al. **A Tool to Early Predict Severe Corona Virus Disease 2019 (COVID-19) : A Multicenter Study using the Risk Nomogram in Wuhan and Guangdong, China**. Clin Infect Dis. 2020 Apr 16. pii: 5820684. PubMed: https://pubmed.gov/32296824. Full-text: https://doi.org/10.1093/cid/ciaa443

Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, et al. **Clinical Characteristics of Covid-19 in New York City**. N Engl J Med. 2020 Apr 17. PubMed: https://pubmed.gov/32302078. Full-text: https://doi.org/10.1056/NEJMc2010419

Guan WJ, Liang WH, Zhao Y, et al. **Comorbidity and its impact on 1590 patients with Covid-19 in China: A Nationwide Analysis.** Eur Respir J. 2020 Mar 26. pii: 13993003.00547-2020. PubMed: https://pubmed.gov/32217650. Full-text: https://doi.org/10.1183/13993003.00547-2020

Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. **Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China.** N Engl J Med. 2020 Feb 28. PubMed: https://pubmed.gov/32109013. Full-text: https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032

Gudbjartsson DF, Helgason A, Jonsson H, et al. **Spread of SARS-CoV-2 in the Icelandic Population.** N Engl J Med. 2020 Apr 14. PubMed: https://pubmed.gov/32289214. Full-text: https://doi.org/10.1056/NEJMoa2006100

Gurwitz D. **Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics**. Drug Dev Res. 2020 Mar 4. PubMed: https://pubmed.gov/32129518. Full-text: https://doi.org/10.1002/ddr.21656

Hanff TC, Harhay MO, Brown TS, Cohen JB, Mohareb AM. **Is There an Association Between COVID-19 Mortality and the Renin-Angiotensin System-a Call for Epidemiologic Investigations.** Clin Infect Dis. 2020 Mar 26. pii: 5811880. PubMed: https://pubmed.gov/32215613. Full-text: https://doi.org/10.1093/cid/ciaa329

He X, Lau EHY, Wu P, et al. **Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19**. Nat Med. 2020 Apr 15. pii: 10.1038/s41591-020-0869-5. PubMed: https://pubmed.gov/32296168. Full-text: https://doi.org/10.1038/s41591-020-0869-5

He Z, Zhao C, Dong Q, et al. **Effects of severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus infection on peripheral blood lymphocytes and their subsets.** Int J Infect Dis. 2005 Nov;9(6):323-30. PubMed: https://pubmed.gov/16095942. Full-text: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7110876/

Helms J, Kremer S, Merdji H, et al. **Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection**. N Engl J Med. 2020 Apr 15. PubMed: https://pubmed.gov/32294339. Full-text: https://doi.org/10.1056/NEJMc2008597

Hendren NS, Drazner MH, Bozkurt B, Cooper LT Jr. **Description and Proposed Management of the Acute COVID-19 Cardiovascular Syndrome**. Circulation. 2020 Apr 16. PubMed: https://pubmed.gov/32297796. Full-text: https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047349

Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. **SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor.** Cell. 2020 Mar 4. pii: S0092-8674(20)30229-4. PubMed: https://pubmed.gov/32142651. Full-text: https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052

Huang C, Wang Y, Li X, et al. **Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China.** Lancet. 2020 Feb 15;395(10223):497-

506. PubMed: https://pubmed.gov/31986264. Full-text: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5

Inciardi RM, Lupi L, Zaccone G, et al. **Cardiac Involvement in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19).** JAMA Cardiol. 2020 Mar 27. pii: 2763843. PubMed: https://pubmed.gov/32219357. Full-text: https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1096

Ji D, Zhang D, Xu J, et al. **Prediction for Progression Risk in Patients with COVID-19 Pneumonia: the CALL Score.** Clin Infect Dis. 2020 Apr 9. pii: 5818317. PubMed: https://pubmed.gov/32271369. Full-text: https://doi.org/10.1093/cid/ciaa414

Ji Y, Ma Z, Peppelenbosch MP, Pan Q. **Potential association between COVID-19 mortality and health-care resource availability.** Lancet Glob Health. 2020 Apr;8(4):e480. PubMed: https://pubmed.gov/32109372. Full-text: https://doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30068-1

Kim H, Hong H, Yoon SH. **Diagnostic Performance of CT and Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction for Coronavirus Disease 2019: A Meta-Analysis.** Radiology. 2020 Apr 17:201343. PubMed: https://pubmed.gov/32301646. Full-text: https://doi.org/10.1148/radiol.2020201343

Kimball A, Hatfield KM, Arons M, et al. **Asymptomatic and Presymptomatic SARS-CoV-2 Infections in Residents of a Long-Term Care Skilled Nursing Facility - King County, Washington, March 2020.** MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020 Apr 3;69(13):377-381. PubMed: https://pubmed.gov/32240128. Full-text: https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6913e1

Lan L, Xu D, Ye G, et al. **Positive RT-PCR Test Results in Patients Recovered From COVID-19**. JAMA. 2020 Feb 27. pii: 2762452. Abstract: https://pubmed.gov/32105304. Fulltext: https://doi.org/10.1001/jama.2020.2783

Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, et al. **The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application.** Ann Intern Med. 2020 Mar 10. pii: 2762808. PubMed: https://pubmed.gov/32150748. Full-text: https://doi.org/10.7326/M20-0504

Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR, et al. **Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study**. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2020 Apr 6. pii: 10.1007/s00405-020-05965-1. PubMed: https://pubmed.gov/32253535. Full-text: https://doi.org/10.1007/s00405-020-05965-1

Li P, Fu JB, Li KF, et al. **Transmission of COVID-19 in the terminal stage of incubation period: a familial cluster.** Int J Infect Dis. 2020 Mar 16. pii: S1201-9712(20)30146-6. PubMed: https://pubmed.gov/32194239. Full-text: https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.027

Li Y, Yao L, Li J, et al. **Stability issues of RT-PCR testing of SARS-CoV-2 for hospitalized patients clinically diagnosed with COVID-19**. J Med Virol. 2020 Mar 26. PubMed: https://pubmed.gov/32219885. Full-text: https://doi.org/10.1002/jmv.25786

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 Mar 25. pii: 5811557. PubMed: https://pubmed.gov/32211844. Full-text: https://doi.org/10.1093/cid/ciaa242

Linton NM, Kobayashi T, Yang Y, et al. **Incubation Period and Other Epidemiological Characteristics of 2019 Novel Coronavirus Infections with Right Truncation: A Statistical Analysis of Publicly Available Case Data.** J Clin Med. 2020 Feb 17;9(2). pii: jcm9020538. PubMed: https://pubmed.gov/32079150. Full-text: https://doi.org/10.3390/jcm9020538

Lippi G, Henry BM. **Active smoking is not associated with severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19).** Eur J Intern Med. 2020 Mar 16. pii: S0953-6205(20)30110-2. PubMed: https://pubmed.gov/32192856. Full-text: https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.03.014

Lippi G, Lavie CJ, Sanchis-Gomar F. **Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): Evidence from a meta-analysis.** Prog Cardiovasc Dis. 2020 Mar 10. pii: S0033-0620(20)30055-4. PubMed: https://pubmed.gov/32169400. Full-text: https://doi.org/10.1016/j.pcad.2020.03.001

Liu T, Zhang J, Yang Y, et al. **The potential role of IL-6 in monitoring severe case of coronavirus disease 2019.** MedRxiv 2020, https://doi.org/10.1101/2020.03.01.20029769

Livingston E, Bucher K. **Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Italy.** JAMA. 2020 Mar 17. pii: 2763401. PubMed: https://pubmed.gov/32181795. Full-text: https://doi.org/10.1001/jama.2020.4344

Luers JC, Klussmann JP, Guntinas-Lichius O. [**The Covid-19 pandemic and otolaryngology: What it comes down to?**] Laryngorhinootologie. 2020 Mar 26. PubMed: https://pubmed.gov/32215896. Full-text: https://doi.org/10.1055/a-1095-2344

Mao L, Jin H, Wang M, et al. **Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China**. JAMA Neurol. 2020 Apr 10. pii: 2764549. PubMed: https://pubmed.gov/32275288. Full-text: https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1127

McMichael TM, Currie DW, Clark S, et al. **Epidemiology of Covid-19 in a Long-Term Care Facility in King County, Washington.** N Engl J Med. 2020 Mar 27. PubMed: https://pubmed.gov/32220208. Full-text: https://doi.org/10.1056/NEJMoa2005412

Meng J, Xiao G, Zhang J, et al. **Renin-angiotensin system inhibitors improve the clinical outcomes of COVID-19 patients with hypertension.** Emerg Microbes Infect. 2020 Dec;9(1):757-760. PubMed:

Die Print-Ausgabe ist in Bearbeitung.

https://pubmed.gov/32228222. Full-text: https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1746200

Metlay JP, Waterer GW, Long AC, et al. **Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America.** Am J Respir Crit Care Med. 2019 Oct 1;200(7):e45-e67. PubMed: https://pubmed.gov/31573350. Full-text: https://doi.org/10.1164/rccm.201908-1581ST

Mizumoto K, Chowell G. **Estimating Risk for Death from 2019 Novel Coronavirus Disease, China, January-February 2020.** Emerg Infect Dis. 2020 Mar 13;26(6). PubMed: https://pubmed.gov/32168464. Full-text: https://doi.org/10.3201/eid2606.200233

Mizumoto K, Kagaya K, Zarebski A, Chowell G. **Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020.** Euro Surveill. 2020 Mar;25(10). PubMed: https://pubmed.gov/32183930. Full-text: https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.10.2000180

Moriarty LF, Plucinski MM, Marston BJ, et al. **Public Health Responses to COVID-19 Outbreaks on Cruise Ships — Worldwide, February–March 2020.** MMWR Morb Mortal Wkly Rep. ePub: 23 March 2020. https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6912e3.

Nickel CH, Bingisser R. **Mimics and chameleons of COVID-19.** Swiss Med Wkly. 2020 Mar 23;150:w20231. PubMed: https://pubmed.gov/32202647. Full-text: https://doi.org/Swiss Med Wkly. 2020;150:w20231

Niforatos JD, Melnick ER, Faust JS. **Covid-19 fatality is likely overestimated.** BMJ. 2020 Mar 20;368:m1113. PubMed: https://pubmed.gov/32198267. Full-text: https://doi.org/10.1136/bmj.m1113

Nishiura H, Kobayashi T, Suzuki A, et al. **Estimation of the asymptomatic ratio of novel coronavirus infections (COVID-19).** Int J Infect Dis. 2020 Mar 13. pii: S1201-9712(20)30139-9. PubMed: https://pubmed.gov/32179137. Full-text: https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.020

Pan F, Ye T, Sun P, et al. **Time Course of Lung Changes On Chest CT During Recovery From 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia.** Radiology. 2020 Feb 13:200370. PubMed: https://pubmed.gov/32053470. Full-text: https://doi.org/10.1148/radiol.2020200370

Pung R, Chiew CJ, Young BE, et al. **Investigation of three clusters of COVID-19 in Singapore: implications for surveillance and response measures.** Lancet. 2020 Mar 16. pii: S0140-6736(20)30528-6. PubMed: https://pubmed.gov/32192580. Full-text: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30528-6

Qin C, Zhou L, Hu Z, et al. **Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China.** Clin Infect Dis. 2020 Mar 12. pii: 5803306. PubMed: https://pubmed.gov/32161940. Full-text: https://doi.org/10.1093/cid/ciaa248

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 Mar 13:101623. PubMed: https://pubmed.gov/32179124. Full-text: https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101623

Rothe C, Schunk M, Sothmann P, et al. **Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany.** N Engl J Med. 2020 Mar 5;382(10):970-971. PubMed: https://pubmed.gov/32003551. Full-text: https://doi.org/10.1056/NEJMc2001468

Shi H, Han X, Jiang N, et al. **Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study.** Lancet Infect Dis. 2020 Apr;20(4):425-434. PubMed: https://pubmed.gov/32105637. Full-text: https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30086-4

Shi Y, Yu X, Zhao H, Wang H, Zhao R, Sheng J. **Host susceptibility to severe COVID-19 and establishment of a host risk score: findings of 487 cases outside Wuhan.** Crit Care. 2020 Mar 18;24(1):108. PubMed: https://pubmed.gov/32188484. Full-text: https://doi.org/10.1186/s13054-020-2833-7

Stafford N. **Covid-19: Why Germany´s case fatality rate seems so low**. BMJ. 2020 Apr 7;369:m1395. PubMed: https://pubmed.gov/32265194. Full-text: https://doi.org/10.1136/bmj.m1395

Sun ML, Yang JM, Sun YP, Su GH. **Inhibitors of RAS Might Be a Good Choice for the Therapy of COVID-19 Pneumonia**. Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi. 2020 Mar 12;43(3):219-222. PubMed: https://pubmed.gov/32164092. Full-text: https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.03.016

Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JJV, Pfeffer MA, Solomon SD. **Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19.** N Engl J Med. 2020 Mar 30. PubMed: https://pubmed.gov/32227760. Full-text: https://doi.org/10.1056/NEJMsr2005760

Verity R, Okell LC, Dorigatti I, et al. **Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis.** Lancet Infect Dis. 2020 Mar 30. pii: S1473-3099(20)30243-7. PubMed: https://pubmed.gov/32240634. Full-text: https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30243-7

Virlogeux V, Fang VJ, Park M, Wu JT, Cowling BJ. **Comparison of incubation period distribution of human infections with MERS-CoV in South Korea and Saudi Arabia.** Sci Rep. 2016 Oct 24;6:35839. PubMed: https://pubmed.gov/27775012. Full-text: https://doi.org/10.1038/srep35839

Wang X, Yao H, Xu X, et al. **Limits of Detection of Six Approved RT-PCR Kits for the Novel SARS-coronavirus-2 (SARS-CoV-2)**. Clin Chem. 2020 Apr 13. pii: 5819547. PubMed: https://pubmed.gov/32282874.

Wang Y, Liu Y, Liu L, Wang X, Luo N, Ling L. **Clinical outcome of 55 asymptomatic cases at the time of hospital admission infected with SARS-Coronavirus-2 in Shenzhen, China.** J Infect Dis. 2020 Mar 17. pii: 5807958.

Die Print-Ausgabe ist in Bearbeitung.

PubMed: https://pubmed.gov/32179910. Full-text: https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa119

Wang Y, Lu X, Chen H, et al. **Clinical Course and Outcomes of 344 Intensive Care Patients with COVID-19**. Am J Respir Crit Care Med. 2020 Apr 8. PubMed: https://pubmed.gov/32267160. Full-text: https://doi.org/10.1164/rccm.202003-0736LE

Wölfel R, Corman VM, Guggemos W. et al. **Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019**. Nature 2020, April 1. Full-text: https://doi.org/10.1038/s41586-020-2196-x

Wu JT, Leung K, Bushman M. **Estimating clinical severity of COVID-19 from the transmission dynamics in Wuhan, China**. Nature Medicine. 2020. https://www.nature.com/articles/s41591-020-0822-7

Wu P, Duan F, Luo C, et al. **Characteristics of Ocular Findings of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Hubei Province, China.** JAMA Ophthalmol. 2020 Mar 31. pii: 2764083. PubMed: https://pubmed.gov/32232433. Full-text: https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2020.1291

Wu Z, McGoogan JM. **Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention.** JAMA. 2020 Feb 24. pii: 2762130. PubMed: https://pubmed.gov/32091533. Full-text: https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648

Xiao AT, Tong YX, Zhang S. **False-negative of RT-PCR and prolonged nucleic acid conversion in COVID-19: Rather than recurrence**. J Med Virol. 2020 Apr 9. PubMed: https://pubmed.gov/32270882. Full-text: https://doi.org/10.1002/jmv.25855

Xu P, Zhou Q, Xu J. **Mechanism of thrombocytopenia in COVID-19 patients**. Ann Hematol. 2020 Apr 15. pii: 10.1007/s00277-020-04019-0. PubMed: https://pubmed.gov/32296910. Full-text: https://doi.org/10.1007/s00277-020-04019-0

Yan CH, Faraji F, Prajapati DP, Boone CE, DeConde AS. **Association of chemosensory dysfunction and Covid-19 in patients presenting with influenza-like symptoms**. Int Forum Allergy Rhinol. 2020 Apr 12. PubMed: https://pubmed.gov/32279441. Full-text: https://doi.org/10.1002/alr.22579

Yousefzadegan S, Rezaei N. **Case Report: Death Due to Novel Coronavirus Disease (COVID-19) in Three Brothers**. Am J Trop Med Hyg. 2020 Apr 10. PubMed: https://pubmed.gov/32277694. Full-text: https://doi.org/10.4269/ajtmh.20-0240

Yuan J, Kou S, Liang Y, Zeng J, Pan Y, Liu L. **PCR Assays Turned Positive in 25 Discharged COVID-19 Patients**. Clin Infect Dis. 2020 Apr 8. pii: 5817588. PubMed: https://pubmed.gov/32266381. Full-text: https://doi.org/10.1093/cid/ciaa398

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 stu-**

dy. Lancet. 2020 Mar 11. pii: S0140-6736(20)30566-3. PubMed: https://pubmed.gov/32171076. Full-text: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3

Die Print-Ausgabe ist in Bearbeitung.

7. Therapie

Christian Hoffmann

Die Zahl der mit SARS-CoV-2 infizierten Personen nimmt rapide zu. Da bis zu 5-10% einen schweren Verlauf haben können, besteht ein dringender Bedarf an wirksamen Medikamenten. Die Zeit in dieser Pandemie ist zu kurz für die Entwicklung neuer, spezifischer Wirkstoffe; ein Impfstoff wird auf sich warten lassen. Die Testung vorhandener Virustatika oder Immunmodulatoren mit bekannten Sicherheitsprofilen bleibt also der schnellste Weg. Medikamente, die bereits in anderen Indikationen getestet wurden, haben jetzt Vorrang, insbesondere jene, von denen gezeigt wurde, dass sie in anderen Beta-Coronaviren wie SARS und MERS wirksam sind. Andere Vorschläge kommen aus Tiermodellen, Zelllinien oder nur virtuellen Screeningmodellen. In der Bewertung wird dies oft durcheinander geworfen. Einige Ansätze haben erste Hinweise auf einen klinischen Nutzen, für andere bleibt dieser höchst spekulativ.

Innerhalb kürzester Zeit wurde eine kaum noch überschaubare Menge an klinischen Studien zu COVID-19 gestartet: Ein kurzer Blick auf die Website ClinicalTrial.gov veranschaulicht das Ausmaß: am 18. April wurden dort 657 Studien gelistet, davon 284 bereits rekrutierende und 121 randomisierte Phase-III-Studien.

Mehrere therapeutische Ansätze sind zu unterscheiden: antivirale Substanzen, die virale Enzymsysteme oder den Eintritt von SARS-CoV-2 in die Zellzelle hemmen, sowie Immunmodulatoren, die den pathogenetisch bedeutsamen Zytokinsturm mindern sollen. Zu beachten ist, dass kein Medikament zugelassen ist. In einer vorläufigen Empfehlung erklärte die WHO am 13. März, dass „es derzeit keine Beweise gibt, die eine spezifische Anti-COVID-19-Behandlung empfehlen könnten“ und dass der Einsatz

Die Print-Ausgabe ist in Bearbeitung.

nur „im Rahmen ethisch genehmigter, randomisierter, kontrollierter Studien erfolgen sollte“ (WHO 2020).

Gerade in einer solchen Krise sind sorgfältig durchgeführte Studien eine große Herausforderung (Rome 2020). Die Aufnahme von Patienten in klinische Studien wird nicht überall möglich sein. Für diese Situationen soll dieses Kapitel bei der Entscheidungsfindung helfen. Die folgenden Substanzen werden hier diskutiert:

1.	**Inhibitoren der viralen RNA-Synthese**	
	RdRp Inhibitoren	Remdesivir, Favipiravir (und Ribavirin, Sofosbuvir)
	Protease Inhibitoren	Lopinavir/r (und Darunavir)
2.	**Antivirale Entry-Inhibitoren**	
	TMPRSS2 Inhibitoren	Camostat
	Fusion-Inhibitoren	Umifenovir
	Andere	Hydroxy/chloroquin, Oseltamivir, Baricitinib
3.	**Immunomodulatoren und andere Immuntherapien**	
	Kortikosteroide	
	IL-6 Blocker	Tocilizumab, Siltuximab
	Passive Immunisierung	Plasma, Immunglobuline

1. Inhibitoren der viralen RNA-Synthese

SARS-CoV-2 ist ein einzelsträngiges RNA-Beta-Coronavirus. Mögliche Ziele antiviraler Substanzen sind einige nichtstrukturelle Proteine wie Protease, RNA-Polymerase und Helikase, aber auch akzessorische Proteine. Coronaviren verwenden keine Reverse Transkriptase. Obwohl nur zu 82% eine genetische Identität zwischen SARS-CoV und SARS-CoV-2 besteht, ist die genetische Ho-

mologie für eines der Schlüsselenzyme, die RNA-abhängige RNA-Polymerase (RdRp), sehr viel höher und erreicht 96% (Morse 2020). Dies lässt hoffen, dass Substanzen, die für SARS wirksam sind, auch für COVID-19 wirksam sein können. Alle antiviralen Substanzen müssen wahrscheinlich früh im Krankheitsverlauf eingesetzt werden.

RdRp-Inhibitoren

Remdesivir

Remdesivir (RDV) ist ein Nukleotidanalogon und die Vorstufe eines Adenosin-C-Nukleosids, das in die virale RNA-Kette eingebaut wird und so einen Kettenabbruch induziert. Von der WHO wurde Remdesivir als der vielversprechendste Kandidat für die Behandlung von COVID-19 eingestuft. *In vitro*-Experimente haben gezeigt, dass Remdesivir eine breite antivirale Aktivität aufweist; die RdRp von SARS-CoV wurde in Atemwegsepithelzellkulturen bereits in submikromolaren Konzentrationen gehemmt (Sheahan 2017). Diese Hemmung der RdRp wurde auch für SARS-CoV-2 gezeigt (Wang 2020). Chemisch ähnelt Remdesivir dem in der HIV-Therapie viel verwendeten Tenofovir Alafenamid, einem Nukleotidanalogon. Remdesivir wurde ursprünglich von Gilead Sciences für die Behandlung des Ebola-Virus entwickelt, jedoch nach enttäuschenden Ergebnissen in einer großen randomisierten Studie (Mulangu 2019) wieder aufgegeben. In Mausexperimenten mit MERS zeigte sich mit Remdesivir eine bessere prophylaktische und therapeutische Wirksamkeit als eine Kombination aus Lopinavir/r (siehe unten) und Interferon Beta. Remdesivir verbesserte bei MERS-Mäusen die Lungenfunktion und reduzierte die Viruslast und Lungenschäden (Sheahan 2020). Resistenzen gegen Remdesivir wurden in SARS-Zellkulturen selektiert, scheinen jedoch die virale Fitness und Virulenz zu beeinträchtigen (Agostini 2018). Gleiches gilt für MERS-Viren (Cockrell 2016). Tiermodelle legen nahe, dass eine einmal tägli-

Die Print-Ausgabe ist in Bearbeitung.

che Infusion von 10 mg/kg Remdesivir für die Behandlung ausreichend sein kann; Es fehlen noch pharmakokinetische Daten für den Menschen.

Klinische Daten: Die Sicherheit von Remdesivir wurde in den Ebola-Studien gezeigt. Remdesivir wird derzeit in mehreren großen randomisierten Phase-III-Studien an weit über 1.000 Patienten mit leichter bis mittelschwerer und schwerer COVID-19-Erkrankung getestet. Mit ersten Daten ist vermutlich bereits Ende des Monats April zu rechnen. Remdesivir ist ausserdem auch einer von vier Ansätzen, die in der großen WHO-Studie SOLIDARITY untersucht werden (siehe unten). In den großen Phase-III-Studien wird mit einer Anfangsdosis von täglich 200 mg begonnen, ähnlich wie in den Ebola-Studien, gefolgt von 100 mg für weitere 9 Tage. Mittlerweile gibt einige Fallberichte zu kritisch kranken Patienten, in denen sich der Zustand nach Remdesivir-Behandlung rasch besserte (Holshue 2020, Hillaker 2020). Am 10. April veröffentlichte das New England Journal of Medicine Daten zu den ersten 53 Patienten, die im Rahmen eines Compassionate-Use-Programms mit 10 Tagen Remdesivir behandelt worden waren (Grein 2020). Diese Ergebnisse fanden in den Medien große Beachtung, zumal die Autoren zu optimistischen Schlussfolgerungen kamen. Obwohl keine virologischen Daten erhoben wurden, weder eine Kontrollgruppe noch primäre klinische Endpunkte vorhanden waren, war von einer klinischen „Verbesserung in 68%“ (36/53) und einer „bemerkenswert“ niedrigen Mortalität von 13% die Rede, die, trotz scheinbar größerer Zahl an schweren Erkrankungen, niedriger als in einer randomisierten Studie mit Lopinavir/r geblieben war (Cao 2020). Aus zahlreichen Gründen halten wir das den Bericht für ein warnendes Beispiel unseriöser Wissenschaft. Diese fragmentarischen, zum Teil fehlerhaften (oder fehlerhaft interpretierten) Daten sagen leider nichts über Sicherheit und Effektivität der

Substanz aus und hätten unseres Erachtens so nicht veröffentlicht werden dürfen (weiter Informationen finden Sie hier).

Favipiravir

Favipiravir ist wie Remdesivir ein breit antiviral wirksamer RdRp-Hemmer, der in Japan und anderen Ländern für Influenza A und B zugelassen wurde (Shiraki 2020). Favipiravir wird intrazellulär in eine aktive Form umgewandelt und von der viralen RNA-Polymerase als Substrat erkannt, das den Kettenabbruch bewirkt und so die RNA-Polymeraseaktivität hemmt (Delang 2018). In einer in-vitro Studie zeigte Favipiravir allerdings keine starke Aktivität gegen ein klinisches Isolat von SARS-CoV-2 (Wang 2020). Am 14. Februar wurde dennoch eine chinesische Pressemitteilung mit vielversprechenden Ergebnissen veröffentlicht (PR Favipiravir 2020). Obwohl keinerei wissenschaftlichen Daten verfügbar waren, erteilten die chinesischen Behörden Favipiravir unter dem Handelsnamen Favilavir® (in Europa: Avigan®) für fünf Jahre eine Zulassung – wahrscheinlich selbst für chinesische Verhältnisse ein ungewöhnlicher Vorgang. Nach einer Anfangsdosis von 2400 mg BID wird eine Erhaltungsdosis von 1200-1800 mg QD empfohlen. Mögliche Arzneimittel-Interaktionen (DDIs) müssen berücksichtigt werden. Da die Prodrug hauptsächlich durch Aldehydoxidasen (AO) in der Leber metabolisiert wird, ist zu erwarten, dass potente AO-Inhibitoren wie Cimetidin, Amlodipin oder Amitriptylin relevante DDIs verursachen können (Übersicht: Du 2020).

Klinische Daten: Eine Pressemitteilung chinesischer Behörden berichtete über ermutigende Ergebnisse bei 340 COVID-19-Patienten in Wuhan und Shenzhen. Mit Favipiravir zeigten die Patienten kürzere Fieberperioden (2,5 gegenüber 4,2 Tagen), eine schnellere Virusclearance (4 gegenüber 11 Tagen) und eine Verbesserung der radiologischen Befunde (Bryner 2020). Eine erste offene randomisierte Studie wurde am 26. März veröffentlicht (Chen 2020) veröffentlicht. In dieser wurden in drei chinesi-

schen Krankenhäusern jeweils Arbidol (siehe unten) und Favipiravir bei 236 Patienten mit COVID-19-Pneumonie verglichen. Primärer Endpunkt war eine „klinische Genesungsrate“ (u.a. kein Fieber, normale Atemfrequenz und Sauerstoffsättigung). In der gesamten Population war kein Unterschied feststellbar. Die Raten bei nicht-kritischen Patienten lagen mit 71 % (n=98) versus 56 % (n=111) unter Favipiravir jedoch höher als unter Arbidol. Favipiravir wurde, abgesehen von erhöhten Harnsäurespiegeln, gut vertragen. Die großen methodischen Mängel dieser Studie lassen jedoch große Zweifel aufkommen, ob diese Effekte reproduzierbar sein werden. So wurden nicht alle Patienten mittels PCR als COVID-19-Patienten diagnostiziert. Das nachträgliche Hervorheben von Subgruppen und die dadurch entstehenden Ungleichgewichte zwischen den Armen sind nur zwei gravierende Probleme von vielen.

Andere RdRp-Inhibitoren

Es werden auch andere RdRp-Inhibitoren diskutiert. Ribavirin ist ein Guanosinanalogon und RNA-Synthesehemmer, der viele Jahre bei Hepatitis-C-Infektionen eingesetzt wurde und vermutlich auch RdRp hemmt (Elfiky 2020). Bei SARS und MERS wurde Ribavirin hauptsächlich mit Lopinavir/r oder Interferon kombiniert; ein klinischer Effekt wurde jedoch nie gezeigt (Arabi 2017). Ribivarin ist jetzt generisch erhältlich. Seine Verwendung ist durch erhebliche Nebenwirkungen, insbesondere Anämie, begrenzt.

Sofosbuvir ist ein Polymerasehemmer, der auch als DAA (direct-acting agent) viel bei Hepatitis C eingesetzt wird. Es wird normalerweise sehr gut vertragen. Modellierungs-Experimente haben gezeigt, dass Sofosbuvir auch die RdRp hemmen kann, indem es mit physiologischen Nukleotiden um das aktive Zentrum konkurriert (Elfiky 2020). Sofosbuvir könnte mit HCV-PIs kombiniert werden. Unter diesen könnten die fixierten antiviralen Kombinationen mit Ledipasvir oder Velpatasvir besonders attraktiv

sein, da sie sowohl das RdRp als auch das Protease von SARS-CoV-2 hemmen können (Chen 2020). Studien sind geplant, aber noch nicht offiziell registriert (Stand April 2017).

Proteaseinhibitoren

Lopinavir

Es wird angenommen, dass die beiden HIV-Proteaseinhibitoren (PI) Lopinavir und Darunavir die 3-Chymotrypsin-ähnliche Protease von Coronaviren hemmen. Beide werden oral verabreicht. Um ausreichende Spiegel zu erreichen, müssen beide PIs mit so genannten Pharmakoenhancern („Boostern") kombiniert werden, dies geschieht in der Regel mit Ritonavir. Ritonavir ist ebenfalls ein Proteasehemmer, wird jedoch in einer niedrigen Dosis gegeben und ist selbst kaum oder gar nicht antiviral wirksam. Sein einziger Zweck ist die Boosterung, in der Regel wird diese durch „/r" kenntlich gemacht. Für Lopinavir/r existiert eine Fixkombination. Für Lopinavir/r gibt es mindestens zwei Fall-Kontroll-Studien zu SARS (Chan 2003, Chu 2004) und eine prophylaktische Studie zu MERS (Park 2019). In allen fand sich ein positiver Effekt, die Evidenz bleibt dennoch schlecht. Alle Studien waren klein und nicht randomisiert, es blieb unklar, ob die jeweils verwendeten Kontrollpopulationen vergleichbar waren. In einer kleinen Substudie zeigte sich mit Lopinavir/r ein rascherer Abfall der SARS-CoV-Viruslast (Chu 2004).

Wie bei allen HIV-PIs sollte man sich immer des Interaktionspotentials bewusst sein. Ritonavir ist ein sehr starker Pharmakoenhancer. So muss beispielsweise Tacrolimus um das 10-100-fache reduziert werden, um die Konzentration innerhalb des therapeutischen Bereichs zu halten. In einem Fallbericht wurde eine nierentransplantatierte COVID-19-Patientin mit Lopinavir/r behandelt. Die Tacrolimus-Spiegel stiegen enorm und lagen noch 9 Tage nach Absetzen von Lopinavir/r und Tacrolimus über dem therapeutischen Bereich (Bartiromo 2020).

Die Print-Ausgabe ist in Bearbeitung.

Klinische Daten: Lopinavir/r wurde zu Beginn des Ausbruchs (Chen 2020) bei vielen Patienten in China angewendet. Ein starker Rückgang der Viruslast wurde in Einzelfällen beobachtet (Lim 2020, Liu 2020, Wang 2020). Diese Fälle sind angesichts der schnellen Kinetik und der schnell abnehmenden Viruslast auch ohne Therapie wenig aussagekräftig. In einer kleinen Studie aus Singapur zeigte Lopinavir keinen Einfluss auf die SARS-CoV-2-Clearance in Nasenabstrichen (Young 2020). Darüber hinaus fand die erste größere, offen randomisierte Studie bei 199 Erwachsenen, die mit schwerem COVID-19 ins Krankenhaus eingeliefert wurden, keinen klinischen Nutzen von Lopinavir/r über die Standardversorgung hinaus (Cao 2020). Die Raten der Patienten mit nachweisbarer viraler RNA waren unter Lopinavir/r zu keinem Zeitpunkt niedriger. Verschiedene Gründe dafür wurden diskutiert. So kann es einerseits sein, dass einfach zu spät begonnen wurde. Obwohl PK-Daten fehlen, scheint es andererseits auch möglich zu sein, dass die durch die derzeitige HIV-Dosierung erreichten Konzentrationen an proteingebundenem Lopinavir zu niedrig sind, um die Virusreplikation wirklich zu hemmen. Es bleibt abzuwarten, ob die Spiegel für die (frühere) Behandlung milder Fälle oder als Prophylaxe nach Exposition ausreichen. Es gibt eine retrospektive Studie zu 280 Fällen, in denen eine frühe Einleitung von Lopinavir/r und/oder Ribavirin einige Vorteile zeigte (Wu 2020). Lopinavir/r wird wie auch Remdesivir in dem großen WHO-Trial SOLIDARITY untersucht.

Darunavir

Auch zu Darunavir gibt es Pressemitteilungen zu einer antiviralen Wirksamkeit in Zellkulturen (PR 2020). Bei HIV ist Darunavir etwas wirksamer als Lopinavir. Der Hersteller Janssen-Cilag veröffentlichte jedoch am 13. März ein Schreiben an die EMA, wonach „Darunavir aufgrund vorläufiger, unveröffentlichter Ergebnisse...wahrscheinlich keine signifikante Aktivität gegen SARS-CoV aufweisen wird“. In vitro zeigte sich ganz offensicht-

lich keine antivirale Aktivität gegen SARS-CoV-2 in klinisch relevanten Konzentrationen, dies wird in Kürze publiziert werden.

Klinische Daten: Keine. Dennoch wurde am 18. März in Spanien eine große Studie (CQ4COV19) mit 3.040 Teilnehmern gestartet. Patienten mit milden Symptomen werden unmittelbar nach einem positiven SARS-CoV-2-Test mit Darunavir/r und Chloroquin behandelt (zuletzt evaluiert am 14. April).

Es ist zu hoffen, dass die kürzlich veröffentlichte Charakterisierung der Kristallstruktur der Hauptprotease von SARS-CoV-2 zum Design optimierter Proteaseinhibitoren führt (Zhang 2020).

2. Antivirale Eintritts-Hemmer

Die meisten Coronaviren binden über ihr Spike (S)-Protein an zelluläre Rezeptoren. Innerhalb weniger Wochen haben mehrere Gruppen den Eintritt von SARS-CoV-2 in die Zielzelle aufgeklärt (Hoffmann 2020, Zhou 2020). Ähnlich wie SARS-CoV verwendet auch SARS-CoV-2 das Angiotensin-Converting-Enzym 2 (ACE2) als Schlüsselrezeptor. ACE2 ist ein Oberflächenprotein, das in verschiedenen Organen und auf alveolären Epithelzellen der Lunge vorkommt. Die Affinität für diesen ACE-2-Rezeptor scheint bei SARS-CoV-2 höher zu sein als bei anderen Coronaviren. Die Hypothese, dass ACE-Hemmer schwere COVID-19-Verläufe durch erhöhte Expression des ACE2-Rezeptors fördern, bleibt unbewiesen (siehe klinisches Kapitel).

Camostat

Zusätzlich zur Bindung an den ACE2-Rezeptor ist für den Viruseintritt auch das Priming oder die Spaltung des Spike-Proteins erforderlich. Erst dadurch wird die Fusion von Virus- und Zellmembranen ermöglicht. SARS-CoV-2 verwendet die zelluläre Protease Transmembranprotease Serin 2 (TMPRSS2). Verbindungen, die diese Protease hemmen, unterbinden daher auch

den Viruseintritt (Kawase 2012). Der in Japan zur Behandlung der chronischen Pankreatitis zugelassene TMPRSS2-Inhibitor Camostat (Handelsname: Foipan®) kann den zellulären Eintritt des SARS-CoV-2-Virus blockieren (Hoffmann 2020).

Klinische Daten: stehen noch aus. Eine Phase II-Studie ist in Dänemark geplant, eine andere größere Studie (CLOCC) ist für Juni in Deutschland vorgesehen, in der Camostat und Hydroxychloroquin miteinander verglichen werden sollen.

Umifenovir

Umifenovir (Arbidol®) ist ein breit antiviral wirksames Medikament, das in Russland und China als Membranfusionshemmer zur Prophylaxe und Behandlung von Influenza zugelassen ist. Chinesische Leitlinien empfehlen es auch für COVID-19. Laut einer chinesischen Pressemitteilung kann es die Replikation von SARS-CoV-2 bereits in niedrigen Konzentrationen von 10-30 µM hemmen (PR 2020).

Klinische Daten: In einer kleinen retrospektiven und unkontrollierten Studie in leichten bis mittelschweren COVID-19-Fällen wurden 16 Patienten, die mit oralem Umifenovir 200 mg TID und Lopinavir/r behandelt wurden, mit 17 Patienten verglichen, die 5–21 Tage lang Lopinavir/r als Monotherapie erhalten hatten (Deng 2020). Am Tag 7 (14) wurden nasopharyngeale Abstriche in der Kombinationsgruppe in 75% (94%) PCR-negativ, verglichen mit 35% (53%) unter Lopinavir/r-Monotherapie. CT-Scans verbesserten sich um 69% gegenüber 29%. Eine klare Erklärung für diesen bemerkenswerten Vorteil wurde jedoch nicht gegeben. Es gibt eine kleine Studie, in der der Effekt von Umifenovir etwas schwächer war als von Favipiravir (Chen 2020, siehe oben).

Hydroxychloroquin (HCQ) und Chloroquin (CQ)

Chloroquin wird zur Vorbeugung und Behandlung von Malaria eingesetzt und auch als entzündungshemmendes Mittel bei rheumatoider Arthritis und Lupus erythematodes wirksam (aber nicht zugelassen). Die potenzielle antivirale Wirkung beruht auf einem Anstieg des endosomalen pH-Werts, der die Virus-Zell-Fusion stört. Die Glykosylierung zellulärer Rezeptoren von SARS-CoV wird ebenfalls gestört (Savarino 2003, Vincent 2005, Yan 2013). Bei SARS-CoV-2 kann Chloroquin möglicherweise auch die Schritte nach dem Eintritt in die Zelle hemmen (Wang 2020). Zusätzlich zur antiviralen Wirkung könnten entzündungshemmende Wirkungen bei COVID-19-Pneumonien von Vorteil sein. In einem chinesischen Konsenspapier vom 12. März wurde Chloroquin für Patienten mit leichter und schwerer Pneumonie empfohlen (EC 2020). Hydroxychloroquin ist möglicherweise wirksamer als Chloroquin (Yao 2020); es ist für Autoimmunerkrankungen zugelassen und wird besser vertragen. In-vitro-Daten zufolge wird Hydrochloroquin in einer Anfangsdosis von 400 mg zweimal täglich empfohlen, gefolgt von einer Erhaltungstherapie von 200 mg zweimal täglich (Yao 2020).

In einem Mini-Review wurde festgestellt, dass „Ergebnisse von mehr als 100 Patienten“ zeigten, dass Chloroquinphosphat den Krankheitsverlauf lindern und verkürzen kann (Gao 2020). Andere Experten haben diese erheblich in Zweifel gezogen (Touret 2020). Ein Nutzen von Chloroquin wäre das erste positive Signal nach Jahrzehnten und Hunderten erfolgloser Studien, die bei einer großen Anzahl von akuten Viruserkrankungen durchgeführt wurden. Es wurde auch argumentiert, CQ/HCQ nicht nur nutzlos, sondern sogar schädlich sein könnten. So wurde bei Chikungunya-Infektion eine Hemmung bzw. Verzögerung der Immunantwort gesehen (Guastalegname 2020). In Zell- und Tierstudien waren die Wirkungen auf andere Viren wie Vogelgrippe, Epstein-Barr oder Zika sehr unterschiedlich (Ferner 2020). Kont-

Die Print-Ausgabe ist in Bearbeitung.

raindikationen müssen beachtet werden, dazu zählen QTc-Zeiten von >500 ms (cave QT-Verlängerungen!) und Krankheiten wie Myasthenia gravis, Epilepsie usw. Seltene, aber möglicherweise tödliche Komplikationen sind möglich, darunter schwerwiegende kutane Nebenwirkungen, fulminantes Leberversagen und ventrikulären Arrhythmien (insbesondere, in Kombination mit Azithromycin).

Klinische Daten: Am 17. März erschien ein vorläufiger Bericht aus Marseille, Frankreich (Gautret 2020), wonach sich in einer kleinen nicht randomisierten Studie an 36 Patienten einen gewisser Nutzen zu zeigen schien. Patienten, die die Behandlung verweigerten oder Ausschlusskriterien hatten, dienten als Kontrollen. Am Tag 6 waren Nasopharynxabstriche in 70% virologisch negativ (100% bei Zugabe von Azithromycin), verglichen mit 13% in der Kontrollgruppe. Auch in dieser Studie bestanden erhebliche methodische Probleme, wesentliche Standards wurden nicht beachtet (Kim 2020). Dennoch schlug der großspurige Tweet eines wichtigen Politikers, die Kombination von HCQ und Azithromycin habe "eine echte Chance, einer der größten ‚Game changer' in der Geschichte der Medizin zu sein" (21. März) weltweit hohe Wellen.

Einer sorgfältigen Überprüfung halten die vorliegenden Daten jedenfalls nicht stand, möglicherweise wird mit HCQ nur Schaden angerichtet (Yazdany 2020). Eine kleine randomisierte Studie aus China mit 30 Patienten zeigte keinen klinischen oder virologischen Nutzen (Chen 2020). Hydroxychloroquin wird derzeit jedoch in mehreren Studien getestet, einschließlich der SOLIDARITY-Studie der WHO. Die optimale Dosierung bleibt weiterhin unklar. Laufende klinische Studien verwenden unterschiedliche Dosierungsschemata. In einer PK-Studie an 13 kritisch kranken Patienten reichte ein Dosierungsschema von 200 mg dreimal täglich nicht aus, um ausreichende Spiegel von 1-2 mg/l zu erreichen. Die Autoren schlugen 800 mg einmal täglich

am Tag 1 vor, gefolgt von 200 mg zweimal täglich für 7 Tage (Perinel 2020). Es sind jedoch weitere PK-Studien erforderlich. Wie alle antiviralen Substanzen liegt der Wert von HCQ/CQ, wenn es einen gibt, wahrscheinlich nur in der frühen Behandlung der COVID-19-Infektion – in schweren Verläufen, nach Wochen mit Symptomen, ist eine Wirkung sehr unwahrscheinlich.

Andere

Baricitinib (Olumiant®) ist ein Janus-assoziierter Kinase (JAK)-Hemmer, der für rheumatoide Arthritis zugelassen ist. Mittels virtueller Screening-Algorithmen wurde Baricitinib als eine Substanz identifiziert, die die ACE2-vermittelte Endozytose hemmen könnte (Stebbing 2020). Wie andere JAK-Inhibitoren (Fedratinib oder Ruxolitinib) kann die Signalhemmung auch die Auswirkungen erhöhter Zytokinspiegel mindern, die häufig bei Patienten mit COVID-19 beobachtet werden. Einige Autoren haben postuliert, dass Baricitinib der optimale JAK-Inhibitor sein könnte (Richardson 2020). Andere bezweifeln dies, zumal es eine deutliche lymphopene Wirkung gibt, die bei der COVID-19-assoziierten Lymphopenie unvorteilhaft sein könnte (Paveen 2020). Dennoch sind mehrere Studien in Italien und der USA geplant.

Oseltamivir (Tamiflu®) ist ein Neuraminidase-Hemmer, der in vielen Ländern auch zur Behandlung und Prophylaxe von Influenza zugelassen ist. Wie Lopinavir wurde Oseltamivir in den ersten Wochen des Ausbruchs in China sehr viel eingesetzte (Guan 2020). Oseltamivir macht wohl aver nur Sinn bei einer begleitenden Influenza-Koinfektion, die bei MERS-Patienten mit etwa 30% als recht häufig angesehen wurde (Bleibtreu 2018). Für COVID-19 gibt es keine Daten und es ist mehr als fraglich, ob bei Influenza-negativen Patienten mit COVID-19-Pneumonie eine direkte Wirkung besteht. SARS-CoV-2 benötigt keine Neuramidasen, um in Zielzellen einzudringen.

Die Print-Ausgabe ist in Bearbeitung.

3. Immunmodulatoren und andere Immuntherapien

Während antivirale Medikamente am ehesten verhindern können, dass milde COVID-19-Fälle schwerwiegend werden, sind in schweren Fällen vor allem adjuvante Strategien erforderlich. Coronavirus-Infektionen können übermäßige und aberrante, letztlich aber unwirksame Immunantworten des Wirts hervorrufen, die mit schweren Lungenschäden verbunden sind (Channappanavar 2017). Ähnlich wie bei SARS und MERS entwickeln einige Patienten mit COVID-19 ein akutes Atemnotsyndrom (ARDS), das häufig mit einem Zytokinsturm assoziiert ist (Mehta 2020). Dies ist gekennzeichnet durch erhöhte Plasmakonzentrationen verschiedener Interleukine, Chemokine und entzündlicher Proteine.

Immunmodulatorische Therapien zielen deshalb darauf ab, den immensen Schaden zu begrenzen, der durch die Dysregulation entzündungsfördernder Zytokin- und Chemokinreaktionen verursacht wird (Zumla 2020). Immunsuppressiva, Interleukin-1-Blocker wie Anakinra oder JAK-2-Hemmer sind ebenfalls eine Option (Mehta 2020). Diese Therapien könnten möglicherweise auch synergistisch wirken, wenn sie mit antiviralen Mitteln kombiniert werden. Es werden verschiedene vermarktete Medikamente diskutiert, darunter solche zur Senkung des Cholesterinspiegels, für Diabetes, Arthritis und Krebs, aber auch Antibiotika. Sie sollen die Autophagie modulieren, andere Immuneffektormechanismen fördern und die Produktion von antimikrobiellen Peptiden fördern. Für die meisten Strategien stehen jedoch noch klinische Daten aus.

Kortikosteroide

Kortikosteroide werden häufig eingesetzt, insbesondere in schweren Fällen. In der bislang größten unkontrollierten Kohor-

tenstudie mit 1.099 Patienten mit COVID-19 wurden insgesamt 19% aller Patienten mit Kortikosteroiden behandelt, in schweren Fällen fast die Hälfte (Guan 2020). Nach den aktuellen WHO-Richtlinien werden Steroide außerhalb klinischer Studien nicht empfohlen.

Eine systematische Überprüfung mehrerer Beobachtungsstudien zu SARS (Stockman 2006) ergab keinen Nutzen und nur Nebenwirkungen (avaskuläre Nekrosen, Psychosen, Diabetes). Der Einsatz bei COVID-19 bleibt umstritten (Russell 2020, Shang 2020). Möglicherweise gibt es bei kritisch kranken Patienten einen Effekt. Bei SARS senkten niedrige Dosen in einer retrospektiven Studie an 401 Patienten die Mortalität, die Dauer des Krankenhausaufenthalts wurde verkürzt, ohne dass mehr Sekundärinfektion und/oder andere Komplikationen verursacht wurden (Chen 2006).

In einer retrospektiven Studie mit insgesamt 201 COVID-19-Patienten und ARDS reduzierte Methylprednisolon die Mortalität (Wu 2020). Andererseits gibt es Hinweise auf eine verzögerte virale Clearance (Ling 2020), die auch schon bei SARS beobachtet wurde (Stockman 2006). Nach chinesischen Leitlinien sollten Kortikosteroide nur mit Vorsicht in niedrigen Dosen (≤ 0,5–1 mg/kg Methylprednisolon oder Äquivalent pro Tag) und nicht zuletzt so kurz wie möglich verwendet werden, und zwar möglichst weniger als 8 Tage (Zhao 2020).

Tocilizumab

Tocilizumab ist ein monoklonaler Antikörper, der auf den Interleukin-6-Rezeptor abzielt. Tocilizumab (RoActemra® oder Actemra®) wird bei rheumatischer Arthritis angewendet und hat ein gutes Sicherheitsprofil. Es könnte bei schweren COVID-19-Erkrankungen sinnvoll sein, andererseits aber durch seine antinflammatorischen Effekte auch durchaus schwere Verläufe verhindern (Mihau 2020).

Die Print-Ausgabe ist in Bearbeitung.

Klinische Daten: Es gibt ein paar Fallberichte. Drei Patienten zeigten mit Tocilizumab eine rasche klinische Besserung und rückläufiges CRP (Di Giambenedetto 2020). Eine unkontrollierte, retrospektive Studie (noch nicht begutachtet) zeigte erste ermutigende Ergebnisse. Bei 91% von 21 Patienten mit schwerem COVID-19 und erhöhten IL-6-Spiegeln besserten sich ebenfalls Atemfunktion und andere klinische Parameter (Xu 2020). Die Anfangsdosis sollte 4-8 mg/kg betragen, wobei die empfohlene Dosierung 400 mg beträgt (Infusion über mehr als 1 Stunde). Kontrollierte Studien laufen, übrigens auch für Sarilumab (Kevzara®), einen weiteren IL-6-Rezeptorantagonisten.

Siltuximab

Siltuximab (Sylvant®) ist ein weiteres Anti-IL-6-Blocker. Dieser chimäre monoklonale Antikörper zielt jedoch direkt auf Interleukin-6 und nicht auf den Rezeptor. Siltuximab wurde für den idiopathischen multizentrischen Morbus Castleman zugelassen und wird in der Regel gut vertragen.

Klinische Daten: Eine italienische Pilotstudie in Bergamo („SISCO“) kam zu ermutigenden Ergebnissen. Nach vorläufigen Daten, die am 2. April vorgelegt wurden, zeigten 7/21 (33%) Patienten eine klinische Verbesserung mit einem verringerten Sauerstoff und 43 % zumindest eine Stabilisierung (McKee 2020).

Passive Immunisierung

In einer Metaanalyse von Beobachtungsstudien zur passiven Immuntherapie bei SARS und schwerer Influenza fand sich eine Abnahme der Mortalität; allerdings waren die Studien häufig von geringer Qualität, und es fehlten Kontrollgruppen (Mair-Jenkins 2015). Auch bei MERS wurden frisch gefrorenes Rekonvaleszenzplasma oder Immunglobuline von geheilten Patienten diskutiert (Zumla 2015, Arabi 2017). Genesene SARS-Patienten entwickeln eine neutralisierende Antikörperantwort gegen das virale Spike-Protein (Liu 2006). Vorläufige Daten deuten darauf hin, dass sich

diese Reaktion auch auf SARS-CoV-2 erstreckt (Hoffmann 2020), sie dort jedoch etwas schwächer war. Auch bei COVID-19 werden menschliches Seren von Rekonvaleszenten als therapeutische Option diskutiert (Casadevall 2020). Ein Review zu den möglichen Benefits und Risiken, aber auch zu logistischen und regulatorischen Problemen wurde kürzlich veröffentlicht (Bloch 2020). Der passive Transfer von Antikörpern scheint relativ sicher zu sein. Allerdings bestehen Befürchtungen, dass durch die Gabe die körpereigene Immunantwort gegen SARS-CoV-2 unterdrückt wird und die Patienten damit anfällig für Reinfektionen sind.

Klinische Daten: In einer vorläufigen unkontrollierten Fallserie von 5 kritisch kranken Patienten mit COVID-19 und ARDS besserte sich der klinische Status (Shen 2020). Alle 5 Patienten erhielten zum Zeitpunkt der Behandlung eine mechanische Beatmung und alle hatten antivirale Mittel und Methylprednisolon erhalten. In einer zweiten Pilotstudie wurden 10 Patienten eine Einzeldosis (200 ml) Rekonvaleszenzplasma verabreicht (9 waren mit Umifenovir behandelt, 6 mit Methylprednisolon, 1 mit Remdesivir). Bei allen 7 Patienten mit Virämie sank die SARS-CoV-2-RNA im Serum innerhalb von 2-6 Tagen auf ein nicht nachweisbares Niveau (Duan 2020). In der Zwischenzeit verbesserten sich die klinischen Symptome und Parameter rasch - innerhalb von drei Tagen. Mangels Kontrollgruppe ist damit natürlich der Effekt noch nicht bewiesen. Dennoch genehmigte die FDA am 26. März die Verwendung von Plasma genesener Patienten für die Behandlung schwerkranker Patienten mit COVID-19 genehmigt (Tanne 2020).

Andere

Interferone: Bei Patienten mit MERS verliefen Interferonstudien enttäuschend. Trotz beeindruckender antiviraler Wirkungen in Zellkulturen (Falzarano 2013) wurde in klinischen Studien in Kombination mit Ribavirin kein überzeugender Nutzen gezeigt

Die Print-Ausgabe ist in Bearbeitung.

(Omrani 2014, Shalhoub 2015, Arabi 2019). Dennoch wird die Inhalation von Interferon in chinesischen Leitlinien weiterhin als Option empfohlen.

Andere immunmodulatorische und andere Ansätze in klinischen Tests umfassen Bevacizumab, Brilacidin, Cyclosporin, Fedratinib (Wu 2020), Fingolimod, Lenadilomid und Thalidomid, Sildenafil, Teicoplanin (Baron 2020), monoklonale Antikörper (Shanmugaraj 2020) und viele mehr. Zelluläre Therapieansätze werden ebenfalls diskutiert. Diese Strategien sind sicher noch weit von einer breiten klinischen Anwendung entfernt.

Ausblick

Es ist zu hoffen, dass die lokalen Gesundheitssysteme dem aktuellen Ausbruch standhalten können und dass zumindest einige der in dieser Übersicht aufgeführten Optionen im Laufe der Zeit doch – und trotz aller Zweifel - positive Ergebnisse zeigen werden. Mindestens genau so wichtig bleibt, dass in dieser schwierigen Situation die Grundprinzipien der Arzneimittelentwicklung und -forschung nicht aufgegeben werden. Die Vorabveröffentlichung von nicht gereviewten Manuskripten oder fragmentarischen Daten, dazu Gerüchte, die über soziale Medien verbreitet (und letztlich von einigen Forschern in die Welt gesetzt) werden, sind wenig hilfreich. Sie können nicht nur COVID-19 Patienten schaden, sondern auch solchen, die normalerweise auf diese Medikamente angewiesen sind.

In der SOLIDARITY-Studie, die am 18. März von der WHO gestartet wurde, werden vier verschiedene Optionen getestet, nämlich Lopinavir/r allein und in Kombination mit Interferon, Remdesivir und Hydroxy/chloroquin. Erste diese groß angelegte, pragmatische Studie wird robuste Daten liefern und uns zeigen, ob Behandlungen wirken und welche am effektivsten sind (Sayburn 2020). Es wird sicher Rückschläge geben. Andererseits

können schon kleine Effekte reichen, um einen Patienten am Ende doch das Überleben zu sichern.

Was kann man nun Patienten anbieten? Gute kontrollierte Daten gibt es für kein Medikament, alles ist Off-Lable. Antivirale Medikamente könnten früh, im Verlauf einer Infektion einen Effekt habem. Zytokin-Ansätze sind sicherlich erst später sinnvoll. Eine Task Force belgischer Kliniker veröffentlichte am 24. März „vorläufige Leitlinien“, die auch auf andere Leitlinien Bezug nehmen (Tabelle 1, nächste Seite).

Die Print-Ausgabe ist in Bearbeitung.

Tabelle 1. Vorläufige Leitlinien für COVID-19 in verschiedenen Ländern, nach Schwere des Krankheitsbildes (https://epidemio.wiv-isp.be)

Schwere	Italien (Lombardia protocol)	Frankreich	Nieder-lande	Belgien
Mild bis moderat, keine Risikofaktoren	Nein	Nein	Nein	Nein
Mild bis moderat, Risikofaktoren	LPV/r + (H)CQ für 5-7 Tage	Erwägen: LPV/r, Dauer nach Virus-Nachweis	Erwägen: CQ für 5 Tage	Erwägen: HCQ 400 BID, dann 200 mg BID für 4 Tage
Schwer	RDV + (H)CQ für 5-20 Tage	RDV, Dauer nach Virus-Nachweis	CQ (600 mg, dann 300 mg) für 5 Tage	HCQ 400 BID, dann 200 mg BID für 4 Tage
Schwer, 2. Wahl	LPV/r mit CQ	Nein	LPV/r für 10-14 Tage	LPV/r für 14 Tage
Kritisch	RDV + (H)CQ für 5-20 Tage	RDV, Dauer nach Virus-Nachweis	RDV für 10 Tage + CQ für 5 Tage	RDV
Kritisch, 2. Wahl	LPV/r mit CQ	LPV/r		HCQ (TOC in Studien)

Bibliographie

Agostini ML, Andres EL, Sims AC, et al. **Coronavirus Susceptibility to the Antiviral Remdesivir (GS-5734) Is Mediated by the Viral Polymerase and the Proofreading Exoribonuclease.** mBio. 2018 Mar 6;9(2). pii: mBio.00221-18. PubMed: https://pubmed.gov/29511076. Full-text: https://doi.org/10.1128/mBio.00221-18

Arabi YM, Balkhy HH, Hayden FG, et al. **Middle East Respiratory Syndrome.** N Engl J Med. 2017 Feb 9;376(6):584-594. PubMed: https://pubmed.gov/28177862. Full-text: https://doi.org/10.1056/NEJMsr1408795

Arabi YM, Shalhoub S, Mandourah Y, et al. **Ribavirin and Interferon Therapy for Critically Ill Patients With Middle East Respiratory Syndrome: A Multicenter Observational Study.** Clin Infect Dis. 2019 Jun 25. pii: 5523209. PubMed: https://pubmed.gov/31925415. Full-text: https://doi.org/10.1093/cid/ciz544

Baron SA, Devaux C, Colson P, Raoult D, Rolain JM. **Teicoplanin: an alternative drug for the treatment of coronavirus COVID-19?** Int J Antimicrob Agents. 2020 Mar 13:105944. PubMed: https://pubmed.gov/32179150. Full-text: https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105944

Bartiromo M, Borchi B, Botta A, et al. **Threatening drug-drug interaction in a kidney transplant patient with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19).** Transpl Infect Dis. 2020 Apr 12. PubMed: https://pubmed.gov/32279418. Full-text: https://doi.org/10.1111/tid.13286

Bleibtreu A, Jaureguiberry S, Houhou N, et al. **Clinical management of respiratory syndrome in patients hospitalized for suspected Middle East respiratory syndrome coronavirus infection in the Paris area from 2013 to 2016.** BMC Infect Dis. 2018 Jul 16;18(1):331. PubMed: https://pubmed.gov/30012113. Full-text: https://doi.org/10.1186/s12879-018-3223-5

Bloch EM, Shoham S, Casadevall A, et al. **Deployment of convalescent plasma for the prevention and treatment of COVID-19.** J Clin Invest. 2020 Apr 7. pii: 138745. PubMed: https://pubmed.gov/32254064. Full-text: https://doi.org/1387454

Bryner J. **Flu drug used in Japan shows promise in treating COVID-19.** www.Livescience.com

Cao B, Wang Y, Wen D, et al. **A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19.** N Engl J Med. 2020 Mar 18. PubMed: https://pubmed.gov/32187464. Full-text: https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001282

Casadevall A, Pirofski LA. **The convalescent sera option for containing COVID-19. J Clin Invest.** 2020 Mar 13. pii: 138003. PubMed: https://pubmed.gov/32167489. Full-text: https://doi.org/10.1172/JCI138003

Die Print-Ausgabe ist in Bearbeitung.

Chan KS, Lai ST, Chu CM, et al. **Treatment of severe acute respiratory syndrome with lopinavir/ritonavir: a multicentre retrospective matched cohort study.** Hong Kong Med J. 2003 Dec;9(6):399-406 PubMed: https://pubmed.gov/14660806. Full-text: https://www.hkmj.org/PubMeds/v9n6/399.htm

Channappanavar R, Perlman S. **Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology.** Semin Immunopathol. 2017 Jul;39(5):529-539. PubMed: https://pubmed.gov/28466096. Full-text: https://doi.org/10.1007/s00281-017-0629-x

Chen C, Huang J, Cheng Z, et al. **Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: A Randomized Clinical Trial.** Posted March 27, medRxiv 2020.03.17.20037432; https://doi.org/10.1101/2020.03.17.20037432

Chen J, Danping L, Liu L, et al. **A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19.** J Zhejiang University. March 2020

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 Feb 15;395(10223):507-513. PubMed: https://pubmed.gov/32007143. Full-text: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7

Chen RC, Tang XP, Tan SY, et al. **Treatment of severe acute respiratory syndrome with glucosteroids: the Guangzhou experience.** Chest. 2006 Jun;129(6):1441-52. PubMed: https://pubmed.gov/16778260. Full-text: https://doi.org/10.1378/chest.129.6.1441

Chen YW, Yiu CB, Wong KY. **Prediction of the SARS-CoV-2 (2019-nCoV) 3C-like protease (3CL (pro)) structure: virtual screening reveals velpatasvir, ledipasvir, and other drug repurposing candidates.** F1000Res. 2020 Feb 21;9:129. PubMed: https://pubmed.gov/32194944. Full-text: https://doi.org/10.12688/f1000research.22457.1

Chu CM, Cheng VC, Hung IF, et al. **Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings.** Thorax. 2004 Mar;59(3):252-6. PubMed: https://pubmed.gov/14985565. Full-text: https://doi.org/10.1136/thorax.2003.012658

Cockrell AS, Yount BL, Scobey T, et al. **A mouse model for MERS coronavirus-induced acute respiratory distress syndrome.** Nat Microbiol. 2016 Nov 28;2:16226. PubMed: https://pubmed.gov/27892925. Full-text: https://doi.org/10.1038/nmicrobiol.2016.226

Delang L, Abdelnabi R, Neyts J. **Favipiravir as a potential countermeasure against neglected and emerging RNA viruses.** Antiviral Res. 2018 May;153:85-94. PubMed: https://pubmed.gov/29524445. Full-text: https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2018.03.003

Deng L, Li C, Zeng Q, et al. **Arbidol combined with LPV/r versus LPV/r alone against Corona Virus Disease 2019: A retrospective cohort study.** J Infect. 2020 Mar 11. pii: S0163-4453(20)30113-4. PubMed:

https://pubmed.gov/32171872. Full-text: https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.002

Di Giambenedetto S, Ciccullo A, Borghetti A, et al. **Off-label Use of Tocilizumab in Patients with SARS-CoV-2 Infection.** J Med Virol. 2020 Apr 16. PubMed: https://pubmed.gov/32297987. Full-text: https://doi.org/10.1002/jmv.25897

Du YX, Chen XP. **Favipiravir: pharmacokinetics and concerns about clinical trials for 2019-nCoV infection**. Clin Pharmacol Ther. 2020 Apr 4. PubMed: https://pubmed.gov/32246834. Full-text: https://doi.org/10.1002/cpt.1844

Duan K, Liu B, Li C, et al. **Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients**. PNAS 2020, April 6. https://doi.org/10.1073/pnas.2004168117

EC. **Expert consensus on chloroquine phosphate for the treatment of novel coronavirus pneumonia.** Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi 2020 Mar 12;43(3):185-188.

Elfiky AA. **Anti-HCV, nucleotide inhibitors, repurposing against COVID-19.** Life Sci. 2020 May 1;248:117477. PubMed: https://pubmed.gov/32119961. Full-text: https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117477

Falzarano D, de Wit E, Rasmussen AL, et al. **Treatment with interferon-alpha2b and ribavirin improves outcome in MERS-CoV-infected rhesus macaques.** Nat Med. 2013 Oct;19(10):1313-7. PubMed: https://pubmed.gov/24013700. Full-text: https://doi.org/10.1038/nm.3362

Ferner RE, Aronson JK. **Chloroquine and hydroxychloroquine in covid-19**. BMJ. 2020 Apr 8;369:m1432. PubMed: https://pubmed.gov/32269046. Full-text: https://doi.org/10.1136/bmj.m1432

Gao J, Tian Z, Yang X. **Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies.** Biosci Trends. 2020 Mar 16;14(1):72-73. PubMed: https://pubmed.gov/32074550. Full-text: https://doi.org/10.5582/bst.2020.01047

Gautret P, Lagier JC, Parola P, et al. **Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial.** Int J Antimicrob Agents. 2020 Mar 20:105949. PubMed: https://pubmed.gov/32205204. Full-text: https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949

Grein J, Ohmagari N, Shin D, et al. **Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19**. N Engl J Med. 2020 Apr 10. PubMed: https://pubmed.gov/32275812. Full-text: https://doi.org/10.1056/NEJMoa2007016

Guastalegname M, Vallone A. **Could chloroquine /hydroxychloroquine be harmful in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) treatment?** Clin Infect Dis. 2020 Mar 24. pii: 5811416. PubMed: https://pubmed.gov/32211771. Full-text: https://doi.org/10.1093/cid/ciaa321

Die Print-Ausgabe ist in Bearbeitung.

Hillaker E, Belfer JJ, Bondici A, Murad H, Dumkow LE. **Delayed Initiation of Remdesivir in a COVID-19 Positive Patient**. Pharmacotherapy. 2020 Apr 13. PubMed: https://pubmed.gov/32281114. Full-text: https://doi.org/10.1002/phar.2403

Hoffmann M, Kleine-Weber H, Krüger N, Müller M, Drosten C, Pöhlmann S. **The novel coronavirus 2019 (2019-nCoV) uses the SARS-coronavirus receptor ACE2 and the cellular protease TMPRSS2 for entry into target cells.** 2020. https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.01.31.929042v1

Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. **SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor.** Cell. 2020 Mar 4. pii: S0092-8674(20)30229-4. PubMed: https://pubmed.gov/32142651. Full-text: https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052

Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, et al. **First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States.** N Engl J Med. 2020 Mar 5;382(10):929-936. PubMed: https://pubmed.gov/32004427. Full-text: https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001191

Ji Y, Ma Z, Peppelenbosch MP, Pan Q. **Potential association between COVID-19 mortality and health-care resource availability.** Lancet Glob Health. 2020 Apr;8(4):e480. PubMed: https://pubmed.gov/32109372. Full-text: https://doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30068-1

Jin Z, Du X, Xu Y, et al. **Structure of M(pro) from COVID-19 virus and discovery of its inhibitors**. Nature. 2020 Apr 9. pii: 10.1038/s41586-020-2223-y. PubMed: https://pubmed.gov/32272481. Full-text: https://doi.org/10.1038/s41586-020-2223-y

Kawase M, Shirato K, van der Hoek L, Taguchi F, Matsuyama S. **Simultaneous treatment of human bronchial epithelial cells with serine and cysteine protease inhibitors prevents severe acute respiratory syndrome coronavirus entry.** J Virol. 2012 Jun;86(12):6537-45. PubMed: https://pubmed.gov/22496216. Full-text: https://doi.org/10.1128/JVI.00094-12

Kim AH, Sparks JA, Liew JW. **A Rush to Judgment? Rapid Reporting and Dissemination of Results and Its Consequences Regarding the Use of Hydroxychloroquine for COVID-19.** Ann Intern Med 2020. DOI: https://doi.org/10.7326/M20-1223

Lim J, Jeon S, Shin HY, et al. **Case of the Index Patient Who Caused Tertiary Transmission of COVID-19 Infection in Korea: the Application of Lopinavir/Ritonavir for the Treatment of COVID-19 Infected Pneumonia Monitored by Quantitative RT-PCR.** J Korean Med Sci. 2020 Feb 17;35(6):e79. PubMed: https://pubmed.gov/32056407. Full-text: https://doi.org/10.3346/jkms.2020.35.e79

Ling Y, Xu SB, Lin YX, et al. **Persistence and clearance of viral RNA in 2019 novel coronavirus disease rehabilitation patients.** Chin Med J (Engl). 2020 Feb 28. PubMed: https://pubmed.gov/32118639. Full-text: https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000774

Liu F, Xu A, Zhang Y, et al. **Patients of COVID-19 may benefit from sustained lopinavir-combined regimen and the increase of eosinophil may predict the outcome of COVID-19 progression.** Int J Infect Dis. 2020 Mar 12. pii: S1201-9712(20)30132-6. PubMed: https://pubmed.gov/32173576. Full-text: https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.013

Mair-Jenkins J, Saavedra-Campos M, Baillie JK, et al. **The effectiveness of convalescent plasma and hyperimmune immunoglobulin for the treatment of severe acute respiratory infections of viral etiology: a systematic review and exploratory meta-analysis.** J Infect Dis. 2015 Jan 1;211(1):80-90. PubMed: https://pubmed.gov/25030060. Full-text: https://doi.org/10.1093/infdis/jiu396

McKee S. **Positive early data from siltuximab COVID-19 trial.** 2nd April 2020. http://www.pharmatimes.com/news/positive_early_data_from_siltuximab_covid-19_trial_1334145

Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. **COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression.** Lancet. 2020 Mar 16. pii: S0140-6736(20)30628-0. PubMed: https://pubmed.gov/32192578. Full-text: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0

Mihai C, Dobrota R, Schroder M, et al. **COVID-19 in a patient with systemic sclerosis treated with tocilizumab for SSc-ILD.** Ann Rheum Dis. 2020 Apr 2. pii: annrheumdis-2020-217442. PubMed: https://pubmed.gov/32241792. Full-text: https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217442

Morse JS, Lalonde T, Xu S, Liu WR. **Learning from the Past: Possible Urgent Prevention and Treatment Options for Severe Acute Respiratory Infections Caused by 2019-nCoV.** Chembiochem. 2020 Mar 2;21(5):730-738. PubMed: https://pubmed.gov/32022370. Full-text: https://doi.org/10.1002/cbic.202000047

Mulangu S, Dodd LE, Davey RT Jr, et al. **A Randomized, Controlled Trial of Ebola Virus Disease Therapeutics.** N Engl J Med. 2019 Dec 12;381(24):2293-2303. PubMed: https://pubmed.gov/31774950. Full-text: https://doi.org/10.1056/NEJMoa1910993

Omrani AS, Saad MM, Baig K, et al. **Ribavirin and interferon alfa-2a for severe Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: a retrospective cohort study.** Lancet Infect Dis. 2014 Nov;14(11):1090-1095. PubMed: https://pubmed.gov/25278221. Full-text: https://doi.org/10.1016/S1473-3099(14)70920-X

Park SY, Lee JS, Son JS, et al. **Post-exposure prophylaxis for Middle East respiratory syndrome in healthcare workers.** J Hosp Infect. 2019 Jan;101(1):42-46. PubMed: https://pubmed.gov/30240813. Full-text: https://doi.org/10.1016/j.jhin.2018.09.005

Perinel S, Launay M, Botelho-Nevers E, et al. **Towards Optimization of Hydroxychloroquine Dosing in Intensive Care Unit COVID-19 Patients**. Clin Infect Dis. 2020 Apr 7. pii: 5816960. PubMed:

Die Print-Ausgabe ist in Bearbeitung.

https://pubmed.gov/32255489. Full-text: https://doi.org/10.1093/cid/ciaa394

PR Press release. **Favipiravir**. https://www.chinadaily.com.cn/a/202002/17/WS5e49efc2a310128217277fa3.html

PR. Press release. **Abidol and darunavir can effectively inhibit coronavirus.** www.sd.chinanews.com/2/2020/0205/70145.html (accessed February 21, 2020).

Praveen D, Chowdary PR, Aanandhi MV. **Baricitinib - a januase kinase inhibitor - not an ideal option for management of COVID-19**. Int J Antimicrob Agents. 2020 Apr 4:105967. PubMed: https://pubmed.gov/32259575. Full-text: https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105967

Richardson P, Griffin I, Tucker C, et al. **Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease.** Lancet. 2020 Feb 15;395(10223):e30-e31. PubMed: https://pubmed.gov/32032529. Full-text: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30304-4

Rome BN, Avorn J. **Drug Evaluation during the Covid-19 Pandemic**. N Engl J Med. 2020 Apr 14. PubMed: https://pubmed.gov/32289216. Full-text: https://doi.org/10.1056/NEJMp2009457

Russell CD, Millar JE, Baillie JK. **Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury.** Lancet. 2020 Feb 15;395(10223):473-475. PubMed: https://pubmed.gov/32043983. Full-text: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30317-2

Savarino A, Boelaert JR, Cassone A, Majori G, Cauda R. **Effects of chloroquine on viral infections: an old drug against today´s diseases?** Lancet Infect Dis. 2003 Nov;3(11):722-7. PubMed: https://pubmed.gov/14592603. Full-text: https://doi.org/10.1016/s1473-3099(03)00806-5

Sayburn A. **Covid-19: trials of four potential treatments to generate "robust data" of what works.** BMJ. 2020 Mar 24;368:m1206. PubMed: https://pubmed.gov/32209549. Full-text: https://doi.org/10.1136/bmj.m1206

Shalhoub S, Farahat F, Al-Jiffri A, et al. **IFN-alpha2a or IFN-beta1a in combination with ribavirin to treat Middle East respiratory syndrome coronavirus pneumonia: a retrospective study.** J Antimicrob Chemother. 2015 Jul;70(7):2129-32. PubMed: https://pubmed.gov/25900158. Full-text: https://doi.org/10.1093/jac/dkv085

Shang L, Zhao J, Hu Y, Du R, Cao B. **On the use of corticosteroids for 2019-nCoV pneumonia.** Lancet. 2020 Feb 29;395(10225):683-684. PubMed: https://pubmed.gov/32122468. Full-text: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30361-5

Shanmugaraj B, Siriwattananon K, Wangkanont K, Phoolcharoen W. **Perspectives on monoclonal antibody therapy as potential therapeutic intervention for Coronavirus disease-19 (COVID-19).** Asian Pac J Allergy Im-

munol. 2020 Mar;38(1):10-18. PubMed: https://pubmed.gov/32134278. Full-text: https://doi.org/10.12932/AP-200220-0773

Sheahan TP, Sims AC, Graham RL, et al. **Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses.** Sci Transl Med. 2017 Jun 28;9(396). pii: 9/396/eaal3653. PubMed: https://pubmed.gov/28659436. Full-text: https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aal3653

Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, et al. **Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV.** Nat Commun. 2020 Jan 10;11(1):222. PubMed: https://pubmed.gov/31924756. Full-text: https://doi.org/10.1038/s41467-019-13940-6

Shen C, Wang Z, Zhao F, et al. **Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma.** JAMA. 2020 Mar 27. pii: 2763983. PubMed: https://pubmed.gov/32219428. Full-text: https://doi.org/10.1001/jama.2020.4783

Shiraki K, Daikoku T. **Favipiravir, an anti-influenza drug against life-threatening RNA virus infections.** Pharmacol Ther. 2020 Feb 22:107512. PubMed: https://pubmed.gov/32097670. Full-text: https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107512

Stebbing J, Phelan A, Griffin I, et al. **COVID-19: combining antiviral and anti-inflammatory treatments.** Lancet Infect Dis. 2020 Feb 27. pii: S1473-3099(20)30132-8. PubMed: https://pubmed.gov/32113509. Full-text: https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30132-8

Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. **SARS: systematic review of treatment effects.** PLoS Med. 2006 Sep;3(9):e343. PubMed: https://pubmed.gov/16968120. Full-text: https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0030343

Tanne JH. **Covid-19: FDA approves use of convalescent plasma to treat critically ill patients.** BMJ. 2020 Mar 26;368:m1256. PubMed: https://pubmed.gov/32217555. Full-text: https://doi.org/10.1136/bmj.m1256

Touret F, de Lamballerie X. **Of chloroquine and COVID-19.** Antiviral Res. 2020 Mar 5;177:104762. PubMed: https://pubmed.gov/32147496. Full-text: https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104762

Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, et al. **Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread.** Virol J. 2005 Aug 22;2:69. PubMed: https://pubmed.gov/16115318. Full-text: https://doi.org/10.1186/1743-422X-2-69

Wang M, Cao R, Zhang L, et al. **Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro.** Cell Res. 2020 Mar;30(3):269-271. PubMed: https://pubmed.gov/32020029. Full-text: https://doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0

Wang Z, Chen X, Lu Y, Chen F, Zhang W. **Clinical characteristics and therapeutic procedure for four cases with 2019 novel coronavirus**

pneumonia receiving combined Chinese and Western medicine treatment. Biosci Trends. 2020 Mar 16;14(1):64-68. PubMed: https://pubmed.gov/32037389. Full-text: https://doi.org/10.5582/bst.2020.01030

WHO. **Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected.** March 13 https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected

Wu C, Chen X, Cai Y, et al**. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China.** JAMA Intern Med. 2020 Mar 13. pii: 2763184. PubMed: https://pubmed.gov/32167524. Full-text: https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994

Wu D, Yang XO. **TH17 responses in cytokine storm of COVID-19: An emerging target of JAK2 inhibitor Fedratinib.** J Microbiol Immunol Infect. 2020 Mar 11. pii: S1684-1182(20)30065-7. PubMed: https://pubmed.gov/32205092. Full-text: https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.03.005

Wu J, Li W, Shi X, et al. **Early antiviral treatment contributes to alleviate the severity and improve the prognosis of patients with novel coronavirus disease (COVID-19).** J Intern Med. 2020 Mar 27. PubMed: https://pubmed.gov/32220033. Full-text: https://doi.org/10.1111/joim.13063

Xu X, Han M, Li T. **Effective treatment of severe COVID-19 patients with Tocilizumab.** chinaXiv:202003.00026v1

Yan Y, Zou Z, Sun Y, et al. **Anti-malaria drug chloroquine is highly effective in treating avian influenza A H5N1 virus infection in an animal model.** Cell Res. 2013 Feb;23(2):300-2. PubMed: https://pubmed.gov/23208422. Full-text: https://doi.org/10.1038/cr.2012.165

Yao X, Ye F, Zhang M, et al. **In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2).** Clin Infect Dis. 2020 Mar 9. pii: 5801998. PubMed: https://pubmed.gov/32150618. Full-text: https://doi.org/10.1093/cid/ciaa237

Yazdany J, Kim AH. **Use of Hydroxychloroquine and Chloroquine During the COVID-19 Pandemic: What Every Clinician Should Know.** Ann Intern Med. 2020. Full-text: https://annals.org/aim/fullarticle/2764199/use-hydroxychloroquine-chloroquine-during-covid-19-pandemic-what-every-clinician

Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, et al. **Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected With SARS-CoV-2 in Singapore.** JAMA. 2020 Mar 3. pii: 2762688. PubMed: https://pubmed.gov/32125362. Full-text: https://doi.org/10.1001/jama.2020.3204

Zhang L, Lin D, Sun X, et al. **Crystal structure of SARS-CoV-2 main protease provides a basis for design of improved alpha-ketoamide inhibitors.**

Science. 2020 Mar 20. pii: science.abb3405. PubMed: https://pubmed.gov/32198291. Full-text: https://doi.org/10.1126/science.abb3405

Zhao JP, Hu Y, Du RH, et al. **Expert consensus on the use of corticosteroid in patients with 2019-nCoV pneumonia.** Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi 2020 Mar 12;43(3):183-184. Full-text: https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.03.008

Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. **A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin.** Nature. 2020 Mar;579(7798):270-273. PubMed: https://pubmed.gov/32015507. Full-text: https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7

Zhu Z, Lu Z, Xu T, et al. **Arbidol Monotherapy is Superior to Lopinavir/ritonavir in Treating COVID-19**. J Infect. 2020 Apr 10. pii: S0163-4453(20)30188-2. PubMed: https://pubmed.gov/32283143. Full-text: https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.060

Zumla A, Azhar EI, Arabi Y, et al. **Host-directed therapies for improving poor treatment outcomes associated with the middle east respiratory syndrome coronavirus infections.** Int J Infect Dis. 2015 Nov;40:71-4. PubMed: https://pubmed.gov/26365771. Full-text: https://doi.org/S1201-9712(15)00215-5

Zumla A, Hui DS, Azhar EI, Memish ZA, Maeurer M. **Reducing mortality from 2019-nCoV: host-directed therapies should be an option.** Lancet. 2020 Feb 22;395(10224):e35-e36. PubMed: https://pubmed.gov/32035018. Full-text: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30305-6

Die Print-Ausgabe ist in Bearbeitung.

8. Schwere COVID-19-Erkrankungen

Dieses Kapitel zu schweren Erkrankungen im Krankenhaus/ICU ist im Aufbau. Im Folgenden sind einige Empfehlungen aufgeführt.

Checkliste für Krankenhäuser

European Centre for Disease Prevention and Control. **Checklist for hospitals preparing for the reception and care of coronavirus 2019 (COVID-19) patients.** ECDC: Stockholm; 2020. https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/covid-19-checklist-hospitals-preparing-reception-care-coronavirus-patients.pdf

Patientenaufnahme auf Intensivstationen

Swiss Society Of Intensive Care Medicine. **Recommendations for the admission of patients with COVID-19 to intensive care and intermediate care units (ICUs and IMCUs).** Swiss Med Wkly. 2020 Mar 24;150:w20227. Fulltext: https://doi.org/10.4414/smw.2020.20227

Management kritisch kranker Patienten

Thomas-Ruddel D, Winning J, Dickmann P, et al. **Coronavirus disease 2019 (COVID-19): update for anesthesiologists and intensivists March 2020.** Anaesthesist. 2020 Mar 24. Fulltext: https://doi.org/10.1007/s00101-020-00760-3

Exzellenter Review für Anästhesisten und Intensivmediziner.

Sorbello M, El-Boghdadly K, Di Giacinto I, et al. **The Italian COVID-19 outbreak: experiences and recommendations from clinical practice**. Anaesthesia. 2020 Mar 27. PubMed: https://pubmed.gov/32221973. Fulltext: https://doi.org/10.1111/anae.15049

Detaillierte praktische Empfehlungen, basierend auf italienischen Erfahrungen. Klinisches Management, Schutzausrüstung und nicht-technischer Aspekte.

Matthay MA, Aldrich JM, Gotts JE. **Treatment for severe acute respiratory distress syndrome from COVID-19.** Lancet Respir Med. 2020 Mar 20. pii: S2213-2600(20)30127-2. PubMed: https://pubmed.gov/32203709. Fulltext: https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30127-2

Die Print-Ausgabe ist in Bearbeitung.

Kurzer Überblick über therapeutische Optionen für ARDS-Patienten.

Poston JT, Patel BK, Davis AM. **Management of Critically Ill Adults With COVID-19.** JAMA. 2020 Mar 26. Fulltext: https://doi.org/10.1001/jama.2020.4914

Kurze Empfehlungen von der Surviving Sepsis Campaign.

Stam HJ, Stucki G, Bickenbach J. **Covid-19 and Post Intensive Care Syndrome**: A Call for Action. J Rehabil Med. 2020 Apr 14. PubMed: https://pubmed.gov/32286675. Full-text: https://doi.org/10.2340/16501977-2677.

Überblick über die Folgen der mechanischen Beatmung.

Lyons C, Callaghan M. **The use of high-flow nasal oxygen in COVID-19**. Anaesthesia. 2020 Apr 4. PubMed: https://pubmed.gov/32246843. Full-text: https://doi.org/10.1111/anae.15073.

Ausgewogener Review über pro und contra zu nasaler high-flow Therapie mit Sauerstoff.

Smereka J, Puslecki M, Ruetzler K, et al. **Extracorporeal membrane oxygenation in COVID-19**. Cardiol J. 2020 Apr 14. pii: VM/OJS/J/68313. PubMed: https://pubmed.gov/32285929. Full-text: https://doi.org/10.5603/CJ.a2020.0053.

Kurzer Review zur ECMO.

https://www.esicm.org/blog

Pragmatische Empfehlungen aus Italien zur mechanischen Beatmung und Sepsis-Management.

Endotracheale Intubation, Bronchoskopie, Sicherheit

Cook TM, El-Boghdadly K, McGuire B, McNarry AF, Patel A, Higgs A. **Consensus guidelines for managing the airway in patients with COVID-19**. Anaesthesia. 2020 Mar 27. PubMed: https://pubmed.gov/32221970. Fulltext: https://doi.org/10.1111/anae.15054

Luo M, Cao S, Wei L, et al. **Precautions for Intubating Patients with COVID-19.** Anesthesiology. 2020 Mar 19. PubMed: https://pubmed.gov/32195703. Full-text: https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000003288

Lentz RJ, Colt H. **Summarizing societal guidelines regarding bronchoscopy during the COVID-19 pandemic**. Respirology. 2020 Apr 11. PubMed: https://pubmed.gov/32277733. Full-text: https://doi.org/10.1111/resp.13824.

Loftus RW, Dexter F, Parra MC, Brown JR. **Importance of oral and nasal decontamination for patients undergoing anesthetics during the COVID-19 era**. Anesth Analg. 2020 Apr 3. PubMed: https://pubmed.gov/32250978. Full-text: https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000004854.

Cheung JC, Ho LT, Cheng JV, Cham EYK, Lam KN. **Staff safety during emergency airway management for COVID-19 in Hong Kong.** Lancet Respir Med. 2020 Feb 24. pii: S2213-2600(20)30084-9. Fulltext: https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30084-9

Triage auf Intensivstationen

Swiss Academy Of Medical Sciences. **COVID-19 pandemic: triage for intensive-care treatment under resource scarcity.** Swiss Med Wkly. 2020 Mar 24;150:w20229. PubMed: https://pubmed.gov/32208495. https://doi.org/10.4414/smw.2020.20229

Prozeduren

An P, Ye Y, Chen M, Chen Y, Fan W, Wang Y. **Management strategy of novel coronavirus (COVID-19) pneumonia in the radiology department: a Chinese experience.** Diagn Interv Radiol. 2020 Mar 25. PubMed: https://pubmed.gov/32209526. Fulltext: https://doi.org/10.5152/dir.2020.20167

Empfehlungen für die Patientenversorgung in der Radiologie

Zhang Y, Zhang X, Liu L, Wang H, Zhao Q. **Suggestions for infection prevention and control in digestive endoscopy during current 2019-nCoV pneumonia outbreak in Wuhan, Hubei province, China**. Endoscopy. 2020 Apr;52(4):312-314. PubMed: https://pubmed.gov/32212122. Full-text: https://doi.org/10.1055/a-1128-4313

Kurzer Arbeitsablauf zur Verhinderung der SARS-CoV-2-Übertragung im Endoskopiezentrum

Casini A, Alberio L, Angelillo-Scherrer A, et al. **Thromboprophylaxis and laboratory monitoring for in-hospital patients with Covid-19 - a Swiss consensus statement by the Working Party Hemostasis**. Swiss Med Wkly. 2020 Apr 11;150:w20247. PubMed: https://pubmed.gov/32277760. Full-text: https://doi.org/Swiss Med Wkly. 2020;150:w20247

Die Print-Ausgabe ist in Bearbeitung.

Thromboembolieprophylaxe und Monitoring

Tay JK, Koo ML, Loh WS. **Surgical Considerations for Tracheostomy During the COVID-19 PandemicLessons Learned From the Severe Acute Respiratory Syndrome Outbreak**. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. Published online March 31, 2020. doi:10.1001/jamaoto.2020.0764.

Durchführung der Tracheotomie

Hanley B, Lucas SB, Youd E, Swift B, Osborn M. **Autopsy in suspected COVID-19 cases.** J Clin Pathol. 2020 Mar 20. pii: jclinpath-2020-206522. PubMed: https://pubmed.gov/32198191.
Fulltext: https://doi.org/10.1136/jclinpath-2020-206522

European Centre for Disease Prevention and Control. **Considerations related to the safe handling of bodies of deceased persons with suspected or confirmed COVID-19.** Stockholm: ECDC; 2020.
https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/COVID-19-safe-handling-of-bodies-or-persons-dying-from-COVID19.pdf.

Empfehlungen für Autopsien

9. Komorbiditäten

Ein Kapitel kommt in Kürze. Im Folgenden einige wichtige Paper

Kardiovaskuläre Erkrankungen und Diabetes

Bavishi C, Maddox TM, Messerli FH. **Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection and Renin Angiotensin System Blockers**. JAMA Cardiol. 2020 Apr 3. pii: 2764299. PubMed: https://pubmed.gov/32242890. Full-text: https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1282

Bonow RO, Fonarow GC, O´Gara PT, Yancy CW. **Association of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) With Myocardial Injury and Mortality**. JAMA Cardiol. 2020 Mar 27. pii: 2763844. PubMed: https://pubmed.gov/32219362. Full-text: https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1105

Clerkin KJ, Fried JA, Raikhelkar J, et al. **Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Cardiovascular Disease.** Circulation. 2020 Mar 21. Fulltext: https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046941

Daniels MJ, Cohen MG, Bavry AA, Kumbhani DJ. **Reperfusion of STEMI in the COVID-19 Era - Business as Usual**? Circulation. 2020 Apr 13. PubMed: https://pubmed.gov/32282225. Full-text: https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047122

Fried JA, Ramasubbu K, Bhatt R, et al. **The Variety of Cardiovascular Presentations of COVID-19**. Circulation. 2020 Apr 3. PubMed: https://pubmed.gov/32243205. Full-text: https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047164

Kaiser UB, Mirmira RG, Stewart PM. **Our Response to COVID-19 as Endocrinologists and Diabetologists**. J Clin Endocrin Metabol, 105, May 2020, published 31 March 2020. https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa148

Meng J, Xiao G, Zhang J, et al. **Renin-angiotensin system inhibitors improve the clinical outcomes of COVID-19 patients with hypertension**. Emerg Microbes Infect. 2020 Dec;9(1):757-760. PubMed: https://pubmed.gov/32228222. Full-text: https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1746200

Patel AB, Verma A. **COVID-19 and Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers: What Is the Evidence?** JAMA. 2020 Mar 24. Fulltext: https://doi.org/10.1001/jama.2020.4812

Schiffrin EL, Flack J, Ito S, Muntner P, Webb C. **Hypertension and COVID-19**. Am J Hypertens. 2020 Apr 6. pii: 5816609. PubMed: https://pubmed.gov/32251498. Full-text: https://doi.org/10.1093/ajh/hpaa057

Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JV, Pfeffer MA, Solomon SD. **Renin–Angiotensin–Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19**. NEJM, March 30, 2020. DOI: 10.1056/NEJMsr2005760. Fulltext: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMsr2005760?

Die Print-Ausgabe ist in Bearbeitung.

HIV-Infektion und Immunosuppression

Bashyam AM, Feldman SR. **Should patients stop their biologic treatment during the COVID-19 pandemic.** J Dermatolog Treat. 2020 Mar 19:1-2. Fulltext: https://doi.org/10.1080/09546634.2020.1742438

Bousquet J, Akdis C, Jutel M, et al. **Intranasal corticosteroids in allergic rhinitis in COVID-19 infected patients: An ARIA-EAACI statement**. Allergy. 2020 Mar 31. PubMed: https://pubmed.gov/32233040. Full-text: https://doi.org/10.1111/all.14302

Conforti C, Giuffrida R, Dianzani C, Di Meo N, Zalaudek I. **COVID-19 and psoriasis: Is it time to limit treatment with immunosuppressants?** A call for action. Dermatol Ther. 2020 Mar 11:e13298. Fulltext: https://doi.org/10.1111/dth.13298

EACS & BHIVA **Statement on risk of COVID-19 for people living with HIV (PLWH)**. https://www.eacsociety.org/home/covid-19-and-hiv.html

Favalli EG, Ingegnoli F, De Lucia O, Cincinelli G, Cimaz R, Caporali R. **COVID-19 infection and rheumatoid arthritis: Faraway, so close**! Autoimmun Rev. 2020 Mar 20:102523. PubMed: https://pubmed.gov/32205186. Fulltext: https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102523

Figueroa-Parra G, Aguirre-Garcia GM, Gamboa-Alonso CM, Camacho-Ortiz A, Galarza-Delgado DA. **Are my patients with rheumatic diseases at higher risk of COVID-19?** Ann Rheum Dis. 2020 Mar 22. PubMed: https://pubmed.gov/32205336. Fulltext: https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217322

Joob B, Wiwanitkit V. **SARS-CoV-2 and HIV.** J Med Virol. 2020 Mar 27. PubMed: https://pubmed.gov/32220066. Fulltext: https://doi.org/10.1002/jmv.25782

Pasha SB, Fatima H, Ghouri YA. **Management of Inflammatory Bowel Diseases in the Wake of COVID-19 Pandemic**. J Gastroenterol Hepatol. 2020 Apr 4. PubMed: https://pubmed.gov/32246874. Full-text: https://doi.org/10.1111/jgh.15056

Torres T, Puig L. **Managing Cutaneous Immune-Mediated Diseases During the COVID-19 Pandemic**. Am J Clin Dermatol. 2020 Apr 10. pii: 10.1007/s40257-020-00514-2. PubMed: https://pubmed.gov/32277351. Full-text: https://doi.org/10.1007/s40257-020-00514-2.

U.S. Department of Health and Human Services. **Interim Guidance for COVID-19 and Persons with HIV.** https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/8/covid-19-and-persons-with-hiv--interim-guidance-/554/interim-guidance-for-covid-19-and-persons-with-hiv

Zhu F, Cao Y, Xu S, Zhou M. **Co-infection of SARS-CoV-2 and HIV in a patient in Wuhan city, China** [published online ahead of print March 11, 2020]. J Med Virol. https://doi.org/10.1002/jmv.25732

Onkologie

Coles CE, Aristei C, Bliss J, et al. **International Guidelines on Radiation Therapy for Breast Cancer During the COVID-19 Pandemic**. Clin Oncol (R Coll Radiol). 2020 May;32(5):279-281. PubMed: https://pubmed.gov/32241520. Full-text: https://doi.org/10.1016/j.clon.2020.03.006

Dholaria B, Savani BN. **How do we plan hematopoietic cell transplant and cellular therapy with the looming COVID-19 threat?** Br J Haematol. 2020 Mar 16. Fulltext: https://doi.org/10.1111/bjh.16597

Francesco C, Pettke A, Michele B, Fabio P, Helleday T. **Managing COVID-19 in the oncology clinic and avoiding the distraction effect.** Ann Oncol. 2020 Mar 19. pii: S0923-7534(20)36373-0. Fulltext: https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.03.286

Jin XH, Zheng KI, Pan KH, Xie YP, Zheng MH. **COVID-19 in a patient with chronic lymphocytic leukaemia**. Lancet Haematol. 2020 Apr;7(4):e351-e352. Full-text: https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30074-0

Liang W, Guan W, Chen R, et al. **Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China.** Lancet Oncol. 2020 Mar;21(3):335-337. Fulltext: https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30096-6

The Lancet Oncology. **COVID-19: global consequences for oncology**. Lancet Oncol. 2020 Apr;21(4):467. PubMed: https://pubmed.gov/32240603. Fulltext: https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30175-3

Ueda M, Martins R, Hendrie PC, et al. **Managing Cancer Care During the COVID-19 Pandemic: Agility and Collaboration Toward a Common Goal.** J Natl Compr Canc Netw. 2020 Mar 20:1-4. Fulltext: https://doi.org/jnccn1804COVID

Xia Y, Jin R, Zhao J, Li W, Shen H. **Risk of COVID-19 for cancer patients.** Lancet Oncol. 2020 Mar 3. Fulltext: https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30150-9

Transplantation

Andrea G, Daniele D, Barbara A, et al. **Coronavirus Disease 2019 and Transplantation: a view from the inside**. Am J Transplant. 2020 Mar 17. PubMed: https://pubmed.gov/32181969. Fulltext: https://doi.org/10.1111/ajt.15853

Guillen E, Pineiro GJ, Revuelta I, et al. **Case report of COVID-19 in a kidney transplant recipient: Does immunosuppression alter the clinical presentation?** Am J Transplant. 2020 Mar 20. PubMed: https://pubmed.gov/32198834. Fulltext: https://doi.org/10.1111/ajt.15874

Kumar D, Manuel O, Natori Y, et al. COVID-19: **A Global Transplant Perspective on Successfully Navigating a Pandemic.** Am J Transplant. 2020 Mar 23. PubMed: https://pubmed.gov/32202064. Fulltext: https://doi.org/10.1111/ajt.15876

Zhong Z, Zhang Q, Xia H, et al. **Clinical characteristics and immunosuppressants management of coronavirus disease 2019 in solid organ trans-**

plant recipients. Am J Transplant. 2020 Apr 13. PubMed: https://pubmed.gov/32282986. Full-text: https://doi.org/10.1111/ajt.15928

Dialyse

Basile C, Combe C, Pizzarelli F, et al. **Recommendations for the prevention, mitigation and containment of the emerging SARS-CoV-2 (COVID-19) pandemic in haemodialysis centres.** Nephrol Dial Transplant. 2020 Mar 20. pii: 5810637. PubMed: https://pubmed.gov/32196116. Fulltext: https://doi.org/10.1093/ndt/gfaa069

Andere Komorbiditäten

Dave M, Seoudi N, Coulthard P. **Urgent dental care for patients during the COVID-19 pandemic**. Lancet. 2020 Apr 3. pii: S0140-6736(20)30806-0. PubMed: https://pubmed.gov/32251619. Full-text: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30806-0

Little P. **Non-steroidal anti-inflammatory drugs and covid-19**. BMJ. 2020 Mar 27;368:m1185. PubMed: https://pubmed.gov/32220865. Fulltext: https://doi.org/10.1136/bmj.m1185

Yao H, Chen JH, Xu YF. **Patients with mental health disorders in the COVID-19 epidemic**. Lancet Psychiatry. 2020 Apr;7(4):e21. Full-text: https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30090-0

Wang H, Li T, Barbarino P, et al. **Dementia care during COVID-19**. Lancet. 2020 Apr 11; 395(10231):1190-1191. PubMed: https://pubmed.gov/32240625. Full-text: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30755-8

10. Pädiatrie

Das Pädiatrie-Kapitel von Jennifer Neubert und Tim Niehues wird in der nächsten Auflage ins Deutsche übersetzt.

Siehe in der Zwischenzeit die englische Ausgabe: www.covidreference.com/pediatrics.

Bibliographie

Allareddy V, Cheifetz IM. **Clinical trials and future directions in pediatric acute respiratory distress syndrome.** Ann Transl Med. 2019 Oct;7(19):514. PubMed: https://pubmed.gov/31728367. Full-text: https://doi.org/10.21037/atm.2019.09.14

Arabi YM, Mandourah Y, Al-Hameed F, et al. **Corticosteroid Therapy for Critically Ill Patients with Middle East Respiratory Syndrome.** Am J Respir Crit Care Med. 2018 Mar 15;197(6):757-767. PubMed: https://pubmed.gov/29161116. Full-text: https://doi.org/10.1164/rccm.201706-1172OC

Bautista E, Chotpitayasunondh T, Gao Z, et al. **Clinical aspects of pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus infection.** N Engl J Med. 2010 May 6;362(18):1708-19. PubMed: https://pubmed.gov/20445182. Full-text: https://doi.org/10.1056/NEJMra1000449

Brodin P. **Why is COVID-19 so mild in children?** Acta Paediatr. 2020 Mar 25. PubMed: https://pubmed.gov/32212348. Full-text: https://doi.org/10.1111/apa.15271

Cai J, Xu J, Lin D, et al. **A Case Series of children with 2019 novel coronavirus infection: clinical and epidemiological features.** Clin Infect Dis. 2020 Feb 28. pii: 5766430. PubMed: https://pubmed.gov/32112072. Full-text: https://doi.org/10.1093/cid/ciaa198

CDC COVID-19 Response Team. **Coronavirus Disease 2019 in Children - United States, February 12-April 2, 2020.** MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020 Apr 10;69(14):422-426. PubMed: https://pubmed.gov/32271728. Full-text: https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6914e4

CDC (2). **Considerations for Inpatient Obstetric Healthcare Settings.** April 2020. Full-text: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/inpatient-obstetric-healthcare-guidance.html. Accessed 20 April 2020.

Chen H, Guo J, Wang C, et al. **Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records.** Lancet. 2020 Mar 7;395(10226):809-815. PubMed: https://pubmed.gov/32151335. Full-text: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30360-3

Die Print-Ausgabe ist in Bearbeitung.

Clohisey S, Baillie JK. **Host susceptibility to severe influenza A virus infection.** Crit Care. 2019 Sep 5;23(1):303. PubMed: https://pubmed.gov/31488196. Full-text: https://doi.org/10.1186/s13054-019-2566-7

Day M. **Covid-19: European drugs agency to review safety of ibuprofen.** BMJ. 2020 Mar 23;368:m1168. PubMed: https://pubmed.gov/32205306. Full-text: https://doi.org/10.1136/bmj.m1168

Dong Y, Mo X, Hu Y, et al. **Epidemiology of COVID-19 Among Children in China.** Pediatrics. 2020 Mar 16. pii: peds.2020-0702. PubMed: https://pubmed.gov/32179660. Full-text: https://doi.org/10.1542/peds.2020-0702

Dunn M, Muthu N, Burlingame CC, et al. **Reducing Albuterol Use in Children With Bronchiolitis.** Pediatrics. 2020 Jan;145(1). pii: peds.2019-0306. PubMed: https://pubmed.gov/31810996. Full-text: https://doi.org/10.1542/peds.2019-0306

Han H, Luo Q, Mo F, Long L, Zheng W. **SARS-CoV-2 RNA more readily detected in induced sputum than in throat swabs of convalescent COVID-19 patients.** Lancet Infect Dis. 2020 Mar 12. pii: S1473-3099(20)30174-2. PubMed: https://pubmed.gov/32171389. Full-text: https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30174-2

Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, et al. **First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States.** N Engl J Med. 2020 Mar 5;382(10):929-936. PubMed: https://pubmed.gov/32004427. Full-text: https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001191

Hrusak O, Kalina T, Wolf J. **Flash survey on severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 infections in paediatric patients on anticancer treatment**. European Journal of Cancer 2020 April 7. Full-text: https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.03.021

Lazzerini M, Barbi E, Apicella A, Marchetti F, Cardinale F, Trobia G. **Delayed access or provision of care in Italy resulting from fear of COVID-19.** Lancet Child Adolesc Health. 2020 Apr 9. pii: S2352-4642(20)30108-5. PubMed: https://pubmed.gov/32278365. Full-text: https://doi.org/10.1016/S2352-4642(20)30108-5

Lee N, Allen Chan KC, Hui DS, et al. **Effects of early corticosteroid treatment on plasma SARS-associated Coronavirus RNA concentrations in adult patients.** J Clin Virol. 2004 Dec;31(4):304-9. PubMed: https://pubmed.gov/15494274. Full-text: https://doi.org/10.1016/j.jcv.2004.07.006

Livingston E, Bucher K. **Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Italy.** JAMA. 2020 Mar 17. pii: 2763401. PubMed: https://pubmed.gov/32181795. Full-text: https://doi.org/10.1001/jama.2020.4344

Lu Q, Shi Y. **Coronavirus disease (COVID-19) and neonate: What neonatologist need to know.** J Med Virol. 2020 Mar 1. PubMed: https://pubmed.gov/32115733. Full-text: https://doi.org/10.1002/jmv.25740

Lu X, Zhang L, Du H, et al. **SARS-CoV-2 Infection in Children.** N Engl J Med. 2020 Mar 18. PubMed: https://pubmed.gov/32187458. Full-text: https://doi.org/10.1056/NEJMc2005073

Mathur S, Fuchs A, Bielicki J, Van Den Anker J, Sharland M. **Antibiotic use for community-acquired pneumonia in neonates and children: WHO evidence review.** Paediatr Int Child Health. 2018 Nov;38(sup1):S66-S75. PubMed: https://pubmed.gov/29790844. Full-text: https://doi.org/10.1080/20469047.2017.1409455

Molloy EJ, Bearer CF. **COVID-19 in children and altered inflammatory responses.** Pediatr Res. 2020 Apr 3. pii: 10.1038/s41390-020-0881-y. PubMed: https://pubmed.gov/32244248. Full-text: https://doi.org/10.1038/s41390-020-0881-y

Moorlag SJCFM, Arts RJW, van Crevel R, Netea MG. **Non-specific effects of BCG vaccine on viral infections.** Clin Microbiol Infect. 2019 Dec;25(12):1473-1478. PubMed: https://pubmed.gov/31055165. Full-text: https://doi.org/10.1016/j.cmi.2019.04.020

Mulangu S, Dodd LE, Davey RT Jr, et al. **A Randomized, Controlled Trial of Ebola Virus Disease Therapeutics.** N Engl J Med. 2019 Dec 12;381(24):2293-2303. PubMed: https://pubmed.gov/31774950. Full-text: https://doi.org/10.1056/NEJMoa1910993

Niehues T, Ozgur TT. **The Efficacy and Evidence-Based Use of Biologics in Children and Adolescents.** Dtsch Arztebl Int. 2019 Oct 18;116(42):703-710. PubMed: https://pubmed.gov/31711560. Full-text: https://doi.org/arztebl.2019.0703

Ogimi C, Englund JA, Bradford MC, Qin X, Boeckh M, Waghmare A. **Characteristics and Outcomes of Coronavirus Infection in Children: The Role of Viral Factors and an Immunocompromised State.** J Pediatric Infect Dis Soc. 2019 Mar 28;8(1):21-28. PubMed: https://pubmed.gov/29447395. Full-text: https://doi.org/10.1093/jpids/pix093

Paediatric European Network for Treatment of AIDS (PENTA). **Once vs. twice-daily lopinavir/ritonavir in HIV-1-infected children.** AIDS. 2015 Nov 28;29(18):2447-57. PubMed: https://pubmed.gov/26558544. Full-text: https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000000862

Qiu H, Wu J, Hong L, Luo Y, Song Q, Chen D. **Clinical and epidemiological features of 36 children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Zhejiang, China: an observational cohort study.** Lancet Infect Dis. 2020 Mar 25. pii: S1473-3099(20)30198-5. PubMed: https://pubmed.gov/32220650. Full-text: https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30198-5

Russell CD, Millar JE, Baillie JK. **Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury.** Lancet. 2020 Feb 15;395(10223):473-475. PubMed: https://pubmed.gov/32043983. Full-text: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30317-2

Schrezenmeier E, Dorner T. **Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine: implications for rheumatology.** Nat Rev Rheumatol. 2020

Mar;16(3):155-166. PubMed: https://pubmed.gov/32034323. Full-text: https://doi.org/10.1038/s41584-020-0372-x

Schwartz DA. **An Analysis of 38 Pregnant Women with COVID-19, Their Newborn Infants, and Maternal-Fetal Transmission of SARS-CoV-2: Maternal Coronavirus Infections and Pregnancy Outcomes.** Arch Pathol Lab Med. 2020 Mar 17. PubMed: https://pubmed.gov/32180426. Full-text: https://doi.org/10.5858/arpa.2020-0901-SA

She J, Liu L, Liu W. **COVID-19 epidemic: Disease characteristics in children.** J Med Virol. 2020 Mar 31. PubMed: https://pubmed.gov/32232980. Full-text: https://doi.org/10.1002/jmv.25807

Shen K, Yang Y, Wang T, et al. **Diagnosis, treatment, and prevention of 2019 novel coronavirus infection in children: experts´ consensus statement.** World J Pediatr. 2020 Feb 7. pii: 10.1007/s12519-020-00343-7. PubMed: https://pubmed.gov/32034659. Full-text: https://doi.org/10.1007/s12519-020-00343-7

Tagarro A, Epalza C, Santos M, et al. **Screening and Severity of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Children in Madrid, Spain.** JAMA Pediatr. 2020 Apr 8. pii: 2764394. PubMed: https://pubmed.gov/32267485. Full-text: https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.1346

Wang J, Qi H, Bao L, Li F, Shi Y. **A contingency plan for the management of the 2019 novel coronavirus outbreak in neonatal intensive care units.** Lancet Child Adolesc Health. 2020 Apr;4(4):258-259. PubMed: https://pubmed.gov/32043976. Full-text: https://doi.org/10.1016/S2352-4642(20)30040-7

Wei M, Yuan J, Liu Y, Fu T, Yu X, Zhang ZJ. **Novel Coronavirus Infection in Hospitalized Infants Under 1 Year of Age in China.** JAMA. 2020 Feb 14. pii: 2761659. PubMed: https://pubmed.gov/32058570. Full-text: https://doi.org/10.1001/jama.2020.2131

Weiss SR. **Forty years with coronaviruses.** J Exp Med. 2020 May 4;217(5). pii: 151597. PubMed: https://pubmed.gov/32232339. Full-text: https://doi.org/10.1084/jem.20200537

Xia W, Shao J, Guo Y, Peng X, Li Z, Hu D. **Clinical and CT features in pediatric patients with COVID-19 infection: Different points from adults.** Pediatr Pulmonol. 2020 May;55(5):1169-1174. PubMed: https://pubmed.gov/32134205. Full-text: https://doi.org/10.1002/ppul.24718

Yao X, Ye F, Zhang M, et al. **In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2).** Clin Infect Dis. 2020 Mar 9. pii: 5801998. PubMed: https://pubmed.gov/32150618. Full-text: https://doi.org/10.1093/cid/ciaa237

Zeng H, Xu C, Fan J, et al. **Antibodies in Infants Born to Mothers With COVID-19 Pneumonia.** JAMA. 2020 Mar 26. pii: 2763854. PubMed:

https://pubmed.gov/32215589. Full-text: https://doi.org/10.1001/jama.2020.4861

Zeng L, Xia S, Yuan W, et al. **Neonatal Early-Onset Infection With SARS-CoV-2 in 33 Neonates Born to Mothers With COVID-19 in Wuhan, China.** JAMA Pediatr. 2020 Mar 26. pii: 2763787. PubMed: https://pubmed.gov/32215598. Full-text: https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.0878

Zhou D, Dai SM, Tong Q. **COVID-19: a recommendation to examine the effect of hydroxychloroquine in preventing infection and progression.** J Antimicrob Chemother. 2020 Mar 20. pii: 5810487. PubMed: https://pubmed.gov/32196083. Full-text: https://doi.org/10.1093/jac/dkaa114

Zimmermann P, Curtis N. **Coronavirus Infections in children including COVID-19.** Ped Inf Dis. Full-text: https://journals.lww.com/pidj/Fulltext/2020/05000/Coronavirus_Infections_in_Children_Including.1.aspx

Die Print-Ausgabe ist in Bearbeitung.

Notizen

Notizen

Die Print-Ausgabe ist in Bearbeitung.

Notizen

Notizen

Die Print-Ausgabe ist in Bearbeitung.

Notizen

Bernd Sebastian Kamps
Christian Hoffmann

COVID REFERENCE

DEU | 2020.3

covidreference.com

Die COVID-Epidemie begann im Dezember 2019 in Wuhan, China. Sie hat sich längst zu einer weltweiten Pandemie entwickelt und in vielen Ländern zu drastischen Maßnahmen geführt. Mittlerweile ist vielerorts der erste Quarantäneschock verflogen, die Infektionszahlen sinken. Sperren werden aufgehoben, Lockerungen diskutiert. Wuhan ist wieder offen. Aber täuscht das Bild? Kommt eine zweite Welle und wenn ja, wann?

Die Wissenschaft macht grosse Fortschritte. Mit zweieinhalb Millionen weltweit infizierten Menschen und fast 200.000 Toten muss das auch so sein. Arzneimittelstudien werden bald Ergebnisse liefern, die ersten Impfstoffe werden getestet. Mehr als 6000 COVID-19-Artikel können auf PubMed durchsucht werden. Kein Zweifel: Die Forschung dreht das große Rad - mit einer unglaublichen Geschwindigkeit.

Covidreference.com integriert das Wissen.

STEINHÄUSER VERLAG