

Kurz und bündig

Prof. Dr. med. Reto Krapf

Epidemiologie

Ein Tiermodell für COVID-19

Das SARS-CoV-2 bindet mit seinem sogenannten Spike-Protein an das «angiotensin-converting enzyme 2» (ACE-2) und kann auf diesem Wege humane Zellen infizieren. Transgene Mäuse, welche die humane Form des ACE-2 exprimieren, können – im Gegensatz zu sogenannten Wildtyp-Mäusen – durch SARS-CoV-2 infiziert werden. Die pulmonale Pathologie dieser infizierten transgenen Mäuse ist durch eine lymphozytäre und makrophagenreiche interstitielle Pneumonie charakterisiert. Ebenfalls war eine makrophagenreiche Alveolitis nachweisbar.

Dieses Tiermodell könnte wichtig für das Verständnis der pulmonalen Pathogenese und für experimentelle therapeutische Interventionen sein. Weiter bestätigt die Beobachtung die zentrale Rolle des ACE-2 im Infektionsweg.

Nature 2020, doi.org/10.1038/s41586-020-2312-y.
Verfasst am 10.05.2020.

Kinder weniger ansteckend?

Als kurz und bündiger Grossvater hat mich die Aussage des Epidemiologie-Beauftragten des Bundesrates interessiert, dass es nun ohne jede «Gefahr» quasi behördlich (sic!) wieder erlaubt sei, seine Enkelkinder zu umarmen. Die Evidenz dafür ist jedoch unklar: Es gibt in der Tat einige Studien, die eine relativ geringe Ansteckung durch infizierte Kinder, die häufiger oligo- oder asymptomatisch als Erwachsene sind, suggerieren. Immer wieder wird dazu die Beobachtung eines infizierten Kindes in den französischen Alpen ange-

führt, das trotz ausgedehnter Kontakte keine weiteren Mitmenschen ansteckte [1]. Andere Studien kommen bezüglich der Infektiosität von Kindern zu unterschiedlichen Schlüssen und die mit RT-PCR¹ abgeschätzte Viruslast (genauer: RNA-Ausscheidung) von COVID-19-Patient(inn)en zeigte *keine* altersabhängigen Unterschiede [2].

Die Wiedereröffnung der Schulen und entsprechende qualitativ befriedigende Populationsstudien werden hier wohl wichtige Klarheit bringen (müssen).

¹ *Clin Infect Dis. 2020, doi.org/10.1093/cid/ciaa424.*

² *Nature 2020, doi.org/10.1038/d41586-020-01354-0.*
Verfasst am 09.05.2020.

SARS-CoV-2: sexuell übertragbar?

Im Gegensatz zu einer früheren* Beobachtung (kein Virusnachweis in der Spermienflüssigkeit [1]) findet eine andere, ebenfalls chinesische Studie, dass bei etwa einem Sechstel aller untersuchten COVID-19-Patienten der RNA-Nachweis mittels RT-PCR¹ in der Samenflüssigkeit positiv war, wobei der Prozentsatz positiver Männer mit dem Heilungsverlauf abnahm [2].

Immer wieder zu erinnern: Nachweis von RNA ist nicht gleichbedeutend mit replikationsfähigen, infektiösen Viren (siehe auch «Kinder weniger ansteckend?»). Diese offene Frage erfordert Klärung, unter anderem auch für die sichere Durchführung von oder Testung vor In-vitro-Fertilisationen.

* «Früher» in Covid-19-Zeiten heisst: Wochen.

¹ *Biol Reprod. 2020, doi.org/10.1093/biolre/iaaa050.*

² *JAMA Netw Open. 2020, doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.8292.*

Verfasst am 09.05.2020.

Asymptomatisch, aber gleichwohl infektiös

Ein Bericht über den sekundären Ausbruch einer Epidemie in einem Altenheim unterstreicht verschiedene Charakteristika der Ansteckung. Ein symptomatischer SARS-CoV-2-positiver Mitarbeiter war der Ausgangspunkt einer Heimepidemie, die $\frac{2}{3}$ der Bewohner/innen betraf (48 von 76 wurden RT-PCR¹-positiv getestet). Von diesen waren wieder $\frac{2}{3}$ asymptomatisch oder sogenannte präsymptomatisch, das heisst, sie entwickelten Symptome median erst vier Tage nach der Testung. Die sogenannte Viruslast, der Nachweis von RNA und lebensfähiger Viren, war bei allen Gruppen – und unter



© Natalia Khimich | Dreamstime.com

¹ RT-PCR: «reverse transcription polymerase chain reaction»

diesen vergleichbar – hoch (symptomatisch, asymptomatisch und präsymptomatisch). Die Mortalität von COVID-19 in diesem Heim betrug 26% [1].

Dieser Bericht bestätigt verschiedene andere Beobachtungen (z.B. in [2]), dass asymptomatische SARS-CoV-2-positive Menschen ansteckend sind und dass dies schon in der Inkubationsperiode, in der die individuelle Viruslast gegen Ende auf ihr Maximum ansteigt, zutrifft.

Während die Testung von allen symptomatischen Personen, wie jetzt auch in der Schweiz vorgeschrieben, zu begrüssen ist, wird eine – wie aktuell implementiert – Beschränkung darauf das Verständnis von Sekundär-epidemien (etwa im Rahmen der Rückkehr zu einem gesellschaftlich-beruflichen Normalzustand) nicht erlauben und eine schnelle Kontrolle zumindest *nicht* fördern.

1 *N Engl J Med.* 2020, doi.org/10.1056/NEJMoa2008457.

2 *N Engl J Med.* 2020, doi.org/10.1056/NEJMc2001468.

Verfasst am 30.04.2020.

Diagnostik

Anti-SARS-CoV-2-Antikörper: Beschreibung des Titerverlaufes

Es bestehen nach wie vor grosse Unsicherheiten über viele Aspekte der Anti-SARS-CoV-2-Antikörper. Unter anderem stellen sich weiterhin folgende Fragen: Wie häufig treten sie überhaupt auf (sie sind invers abhängig von Alter und Symptomintensität), wann treten sie auf, wie lange bleiben sie nachweisbar, sind sie neutralisierend, also klinisch mutmasslich protektiv? Wie unterscheiden sich die angebotenen Tests voneinander?

Durch Verwendung eines sogenannten «double sandwich immunoassay» und zweier rekombinanter Antigene des Virus (ein Nukleoprotein und ein Peptid des sogenannten Spike-Proteins) wurden die IgM- und IgG-Antworten bei einem SARS-CoV-2-Infekt beschrieben. Seren von 285 Patient(inn)en mit COVID-19 wurden in dieser chinesischen Studie getestet. Interessant ist, dass IgM (bei vielen Infekten Zeichen der akuten Infektion) und IgG etwa gleichzeitig nachweisbar wurden (bei $\frac{1}{4}$ der Patient[in]nen am Tag 3 nach Symptombeginn) und beide nach gut zwei Wochen ein Plateau erreichten. Laut den Autoren war ein IgG-Anstieg mit diesem Test bei 100% (!) der Patient(inn)en nach drei Wochen nachweisbar.

Aufgrund der Dynamik scheint primär die IgG-Antwort für die klinische Diagnostik geeignet, dies zusammen mit der RT-PCR¹ im präsymptomatischen oder frühen symptomatischen Stadium. Ebenfalls könnte dieser IgG-Nachweis bei fraglich positiven RT-

PCR oder gar negativen (schlechte Entnahmetechnik bei Abstrich, präanalytische und analytische Fehler) einen wichtigen Stellenwert bekommen.

Nat Med, 2020, doi.org/10.1038/s41591-020-0897-1.

Verfasst am 30.04.2020.

Klinische Beobachtungen

Kawasaki-Syndrom bei COVID-19

Vor mehr als 40 Jahren wurde von Kawasaki das damals auch als «Mukokutanisches Lymphknotensyndrom» bezeichnete, einer infantilen Periarteriitis nodosa nicht unähnliche Syndrom beschrieben [1]. Der klinisch und prognostisch wichtigste Teil des Syndroms ist eine arterielle Vaskulitis mittelgrosser Arterien, zum Beispiel der Koronararterien (sekundär mit möglicher Ausbildung von Aneurysmata).

Ein ähnliches Syndrom scheint auch bei Kindern mit COVID-19 aufzutreten [2]. Ob das Syndrom eine uniforme Reaktion auf viele verschiedene virale Infekte sein kann oder ob es individuelle Unterschiede je nach auslösender/assoziiertes Virusspezies gibt, scheint noch unbekannt.

1 *Pediatrics* 1974;54:271.

2 *Royal College of Paediatrics and Child Health* 2020, www.rcpch.ac.uk/resources/guidance-paediatric-multisystem-inflammatory-syndrome-temporally-associated-covid-19.

Verfasst am 10.05.2020.

Glück gehabt!

Wie gross ist die Ansteckungsgefahr für das Gesundheitspersonal, das in Kontakt kommt mit an COVID-19 erkrankten Patient(inn)en?

21 Mitarbeiter/innen (median 40-jährig, $\frac{2}{3}$ Frauen) eines Grundversorgungspitals hatten einen solchen Kontakt, die Hälfte davon erfüllte die Kriterien eines «close contact» (>15 Minuten, <2 Meter Abstand). Spezielle Schutzkleider wurden nicht getragen. Im Gegen-



© Sudok1 | Dreamstime.com

satz zu einem Familienmitglied des Patienten blieben alle Mitarbeiter/innen RT-PCR¹-negativ.

Das ist retrospektiv beruhigend. Allerdings sprechen Laborzahlen aus verschiedenen Kantonen (dabei auch Einsendungen aus sogenannten COVID-Spitälern) dafür, dass die per Testung erfassten Fallzahlen beim Gesundheitspersonal mindestens doppelt so hoch wie in der – allerdings wahrscheinlich weniger intensiv getesteten – Normalbevölkerung sind.

Swiss Med Wkly. 2020, doi.org/10.4414/smw.2020.20257.

Verfasst am 30.04.2020.

ACE-Hemmer / Angiotensin-Rezeptor-Blocker: gefährlich, sicher oder gar schützend?

SARS-CoV-2 bindet mit seinem sogenannten Spike-Protein an das weit verbreitet exprimierte «angiotensin-converting enzyme 2» (ACE-2). Dieses Molekül wird unter anderem auch in Endothelzellen, Zylinder-epithelzellen der Nase sowie Pneumozyten vom Typ 2 exprimiert.

Aufgrund von Herzinsuffizienz und Hypertonie – die gleichzeitig auch Risikofaktoren für einen schwereren COVID-19-Verlauf darstellen – stehen viele Patient(inn)en mit COVID-19 unter Vorbehandlung mit einem ACE-Hemmer oder Angiotensin-Rezeptor-Blocker. Drei Studien [1–3] kommen zusammengenommen zum Schluss, dass die etwas erhitzte Debatte über die potentielle Zusatzgefährdung durch diese Medikamente versachlicht und auf die laufenden prospektiven Evaluationsstudien gewartet werden kann. Laut den drei Studien (2 chinesische, 1 britische) waren die Verläufe unter Blockade der Renin-Angiotensin-Aldosteron-Achse nicht schlechter. In der allerdings kleinen britischen Studie wird über eine verminderte Mortalität berichtet.

Kurz und bündiger Rat: Diese Studie keinesfalls zum Anlass nehmen, bei Patient(inn)en mit COVID-19 neu mit diesen Substanzen anzufangen. Abzusetzen sind sie aber auch nicht. Allerdings sei daran erinnert, dass das ACE-2 in seiner Eigenschaft als SARS-CoV-2-Rezeptor ein offensichtliches Ziel für eine medikamentöse Intervention darstellt und im Zentrum einiger Entwicklungsstudien steht.

1 *JAMA Cardiol. 2020, doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1624.*

2 *Circ Res. 2020, doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.317134.*

3 *medRxiv 2020, doi.org/10.1101/2020.04.07.20056788*
(vor Abschluss einer peer-review).

Verfasst am 30.04.2020 auf Hinweis von Prof. K. Neftel (Gléresse).

Schlaganfälle durch Verschlüsse grösserer Gefässe bei COVID-19

Im Rahmen der New Yorker COVID-19-Epidemie wird über fünf solcher Komplikationen bei fünf jüngeren,

das heisst unter 50-jährigen Patient(inn)en (4 Männer, 1 Frau) in zeitlichem Zusammenhang mit einer akuten Erkrankung an COVID-19 berichtet. Drei der Männer wiesen kardiovaskuläre Risikofaktoren auf. Die Thrombosen lokalisierten sich in der Arteria (A.) carotis interna, A. cerebri media (3×) und A. cerebri posterior. Andere seltenere Ursachen wie ein Morbus Fabry (4 Männer!) wurden formell nicht ausgeschlossen [1]. In Wuhan scheint die Schlaganfallsrate (bei Patient[in]en >55 Jahre) 5% betragen zu haben.

Die Pathophysiologie ist unklar, hier nur ein paar Ideen: SARS-CoV-2-induzierte Endothelschädigung als Auslöser einer Thrombose bei vorbestehenden Risikofaktoren («instabile Plaques»), Endothelschaden und COVID-assoziierte oder gar -induzierte Hyperkoagulabilität und schliesslich Effekte via das «angiotensin-converting enzyme 2» (Erhöhung von vaskulär exprimiertem Angiotensin)? Siehe auch die nächste Besprechung.

1 *N Engl J Med. 2020, doi.org/10.1056/NEJMc2009787.*

Verfasst am 30.04.2020.

Endothelschaden/Endothelitis bei COVID-19

Eine interessante pathologisch-anatomische Studie aus der Universität Zürich an drei Patienten zeigt, dass Endothelzellen durch SARS-CoV-2 infiziert werden und nachfolgend ein Endothelschaden respektive eine Endothelitis entsteht. Die Viren könnten dazu ihren auch auf Endothelzellen exprimierten Rezeptor, das «angiotensin-converting enzyme 2» (ACE-2) bei der Zellinfiltration benutzen.

Diese Beobachtung könnte Teilerklärung für die offenbar gehäuften thromboembolischen Komplikationen sowie Thrombosen venöser und arterieller Lokalisationen sein. Inwiefern dieser Prozess auch zu den kardialen Komplikationen und dem akuten Auftreten der Lungensyndromen (Vaskulitiden?) beiträgt, bleibt zu klären.

Lancet 2020, doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5.

Verfasst am 22.04.2020 auf Hinweis von Prof. K. Neftel (Gléresse).

Zurückgezogene COVID-19-Manuskripte

Hier können Sie die aktuell bestehende Liste von 8 Manuskripten – zwei davon noch unter sogenannt strenger Beobachtung stehend – einsehen: <https://retraction-watch.com/retracted-coronavirus-covid-19-papers/>.

Kurz und bündig reicht der Platz nicht aus zu philosophieren, warum das auftritt und warum auch bei angebotenen Schutzmaterialien, diagnostischen Tests und Angaben zur Wirksamkeit von Medikamenten massiv und teilweise erfolgreich gemogelt wird. Noch interessanter wäre zu untersuchen, warum wir generell und in der jetzigen «Krise» genannten Zeit noch

eher diesen Versprechungen auf den Leim gehen können...

Verfasst am 30.04.2020.

Polyradikulitis bei COVID-19

Beobachtungen aus Norditalien (5 Patienten) [1] und aus Spanien (2 Patienten) [2] zeigen, dass COVID-19 als weitere Ursache einer Polyradikulitis (Guillain-Barré-Syndrom) und einer kranialen Radikulitis (in einem Fall mit typischem Miller-Fisher-Syndrom, d.h. Ophthalmoplegie, Ataxie und Areflexie) zur Kenntnis genommen werden muss. Andere wichtige infekassozierte Ursachen einer Polyradikulitis sind bekanntermassen *Campylobacter jejuni*, Epstein-Barr-Virus, Zytomegalie-Virus, Zika-Virus und HIV. Der Liquor zeigte in den jetzt publizierten Fällen die typische «dissociation cyto-albuminique», war aber in allen untersuchten Fällen RT-PCR¹-negativ, was die Hypothese einer immunologischen «Kreuzreaktion» stützt. Die polyradikulitischen Symptome traten 5–10 Tage nach Auftreten der ersten COVID-19-Symptome auf.

1 *N Engl J Med.* 2020, doi.org/10.1056/NEJMc2009191.

2 *Neurology* 2020, doi.org/10.1212/WNL.00000000000009619.

Verfasst am 22.04.2020.

Therapie

Interleukin-1-Antagonismus gegen SIRS* bei SARS**, sozusagen

Einige Patient(inn)en mit schwerer Covid-19-Erkrankung entwickeln ein Makrophagenaktivierungssyndrom oder gar ein sogenanntes Hämophagozytose-Syndrom. Bei beiden spielt der Interleukin-1-Weg eine wichtige Rolle. Diese Beobachtungen bilden die Basis für die therapeutische Evaluation eines Interleukin-1-Rezeptor-Antagonisten (Anakinra: angewendet ausserhalb genereller Zulassung u.a. zur Behandlung von Rheumatoider Arthritis).

In einer italienischen Pilotstudie überlebten nicht intubierte Patient(inn)en mit schwerer COVID-19-Erkrankung und ausgeprägter systemischer Entzündung (CRP >100 mg/dl, Ferritin >900 ng/ml) nach 21 Tagen in 90% der Fälle, ohne Anakinra in 56% der Fälle. Eine Reihe sekundärer Endpunkte sprach auch für die Anwendung von Anakinra. Zur Erreichung dieses Resultates war eine hohe Anakinra-Dosis (2 × 5 mg/kg Körpergewicht pro Tag) nötig. Die Patient(inn)en standen unter einer

von den Autoren als «Standard» bezeichneten Therapie mit Hydroxychloroquin, Lopinavir und Ritonavir.

* «systemic inflammatory response syndrome»

** «severe acute respiratory syndrome»

Lancet Rheumatol. 2020, doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30127-2.

Verfasst am 09.05.2020.

Eine Krise als Anlass zu ...

Eine Krise wird gewöhnlich und wo immer möglich auch für die Durchsetzung eigener oder politischer Interessen ge- oder missbraucht, je nach Standpunkt. So findet die Bundespräsidentin, dass das Pflegepersonal endlich bessergestellt werden müsse. Angesichts der mehr als 100 Milliarden innert weniger Wochen angehäufter neuer Schulden bei Bund und Kantonen zusammen ein durchaus anspruchsvolles Projekt.



© Octavian Lazar | Dreamstime.com

Im Editorial [1] der in «Interleukin-1-Antagonismus gegen SIRS bei SARS, sozusagen» erwähnten Studie [2] wird der Wert der Rheumatolog(inn)en für die COVID-19-Therapie vermarktet («Should Covid-19 take advice from rheumatologists?»). Auch die Ausbildung und Anstellung von mehr Infektiolog(inn)en ist quasi auf der «shopping list» [3].

1 *Lancet Rheumatol.* 2020, doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30129-6.

2 *Lancet Rheumatol.* 2020, doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30127-2.

3 *Lancet Infect Dis.* 2020, doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30377-7.

Verfasst am 09.05.2020.

Das «Kurz und bündig» gibt es noch aktueller «online first» unter medicalforum.ch sowie als Podcast unter emh.ch/podcast oder in Ihrer Podcast-App unter «EMH Journal Club»!