

MODUL 1: FROM BENCH TO BESIDE

LERNZIELE

- Einschätzen, inwiefern das zunehmende Verständnis der Pathophysiologie von COVID-19 genutzt werden kann zur Weiterentwicklung von Diagnostik, Behandlung und Prävention

ALLGEMEINE VIROLOGIE, IMMUNOLOGIE UND PATHOGENESE

- SARS-CoV2 ist ein neuartiges Virus, das zur Familie der Coronaviren gehört. Aus derselben Familie stammen sowohl die weniger pathogenen Stämme, die gewöhnliche Erkältungen verursachen, als auch solche, die für die Erkrankungen SARS und MERS verantwortlich sind. SARS-CoV-2 ist genetisch eng verwandt mit dem Virus, auf das die SARS-Epidemie im Jahr 2003 zurückgeht; das bisher identifizierte nächstverwandte Virus wurde aus Fledermäusen isoliert.
- SARS-CoV2 wird hauptsächlich durch Tröpfcheninfektion übertragen, allerdings kann es auch Bestandteil von Aerosolen sein und bis zu 72h auf Plastik- oder Metalloberflächen überleben. Desinfektionsmittel mit handelsüblichen Konzentrationen EtOH oder H2O2 sind wirksam gegen das Virus.
- Auf mikroskopischer Ebene handelt es sich um ein umhülltes (+)ssRNA-Virus mit helikalem Nukleokapsid. Die Spike-Glycoproteine (S) auf der Oberfläche erleichtern die Rezeptorbindung und Membranfusion zum Eintritt in die Wirtszelle. S-Proteine binden an ACE2-Rezeptoren auf Typ-II-Pneumozyten.
- Bei Menschen mit schwerem COVID-19 tritt ein Zytokinansturm auf und Neutrophile strömen verstärkt in die Lunge ein. Es ist unklar, ob ein Schutz gegen Reinfektion besteht; CD4+ Th1-Zellen und CD8+ Zellen sind an der antiviralen Immunantwort beteiligt.
- Bei COVID-19-Fällen wird Lymphopenie beobachtet, vermutlich aufgrund von Myelosuppression im Zuge der antiviralen Immunantwort.

DIAGNOSE VON COVID-19

- Häufige Symptome: Husten, Fieber und Müdigkeit/Erschöpfung; allerdings wurde auch von Sputumproduktion, Kurzatmigkeit, Muskelschmerzen, Halsschmerzen, Kopfschmerzen, verstopfter Nase und Übelkeit/Erbrechen/Durchfall berichtet.
- Ältere Menschen sowie Menschen mit Komorbiditäten (insbesondere Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Atemwegserkrankungen und Krebs) haben ein erhöhtes Risiko für schwere und auch tödliche Krankheitsverläufe.
- RT-PCR aus Atemwegsproben stellt den aktuellen Goldstandard in der Diagnostik dar. Serologische Antikörpertests werden derzeit durch die FDA geprüft. CRISPR-basierte Tests befinden sich ebenfalls in Entwicklung.
- Häufige Laborbefunde: ↓Lymphozyten, ↓Blutplättchen, ↑CRP, ↑D-Dimer. Bei schwereren Verlauffällen werden höhere inflammatorische Marker festgestellt.
- Häufige Thorax-CT-Befunde: beidseitige Milchglastrübungen, Verdichtungen und „Mosaikpflaster“-Muster/Zeichnungsvermehrung.

MANAGEMENT VON COVID-19

- Zu den klinischen Verläufen gehören milde Erkrankungen, Lungenentzündungen, Sepsis, Lungenversagen, akutes Lungenversagen (engl. acute respiratory distress syndrome, ARDS), Herzversagen, Koagulopathie, septischer Schock, akuter myokardialer Schaden, akutes Nierenversagen, Sekundärinfektionen, Hypoproteinämie und Azidose.
- Der Fall-Verstorbenen-Anteil (engl. case fatality rate, CFR) wird auf ~2% geschätzt, jedoch kann sich dieser noch beträchtlich ändern, da zunehmend mehr Menschen getestet und behandelt werden.
- Triage: Milde Symptome: ~14 Tage häusliche Quarantäne ab dem Tag der vermuteten Exposition. Hospitalisierung nur bei starkem Risiko einer Kompensationsstörung. Moderate bis schwere Symptome: Hospitalisierung; zur erweiterten Beatmung oder Unterstützung zweier oder mehr Organsysteme ist eine Behandlung auf der Intensivstation (IST) nötig.
- Supportive Maßnahmen: Acetaminophen, ARDS Behandlungsprotokoll, Beatmung; Mögliche supportive Maßnahmen bei Komorbidität: empirische Antibiotikatherapie für Pneumonie/Sepsis, Oseltamivir bei Verdacht auf Influenza, Bronchodilatatoren über Dosierinhalator.

THERAPIEN UND IMPFSTOFFE IN ENTWICKLUNG

- Es gibt zurzeit keine durch die FDA zugelassene Therapie gegen COVID-19 (Stand 27.03.2020). Einige Therapien befinden sich jedoch derzeit in der Prüfung. Diese umfassen die Umnutzung antiviraler Medikamente (Remdesivir), Malaria-Medikamente (Chloroquin/Hydroxychloroquin) und Immunsuppressiva (Tocilizumab), oder Transfusion von Antikörpern gegen SARS-CoV-2 Analoga/SARS-CoV.
- Es wird erwartet, dass die Impfstoffentwicklung gegen COVID-19 mindestens ein Jahr dauern wird.

-POSTER-

Virologie

SARS-CoV2 ist ein neuartiges Virus, das zur Familie der Coronaviren gehört. Aus derselben Familie stammen sowohl die weniger pathogenen Stämme, die gewöhnliche Erkältungen verursachen, als auch solche, die für die Erkrankungen SARS und MERS verantwortlich sind. SARS-CoV-2 ist genetisch eng verwandt mit dem Virus, auf das die SARS-Epidemie im Jahr 2003 zurückgeht; das bisher identifizierte nächstverwandte Virus wurde aus Fledermäusen isoliert.

[Graphik: ssRNA+, ~30kB, nicht-segmentiert, Genom mit 11 Genen; 5'-Kappe, Poly-A-Schwanz; helikale Nukleokapsid-Proteine]

Spike (S) Glykoprotein

- Trimere Struktur, ähnlich einer Krone („Corona“)
- Verantwortlich für Rezeptorbindung, Membranfusion und Hämagglutinin-Aktivität
- Zielprotein für neutralisierende Antikörper des Wirts
- Einzigartiger SARS-CoV-2 Polymorphismus ermöglicht S-Aktivierung durch humanes Furin-Protein (in Lunge, Leber und Dünndarm zu finden), was einen Zusammenhang zwischen COVID-19 und Leberversagen erklären könnte

Hämagglutinin-Esterase (HE)

Transmembran-Matrix(M)-Glykoprotein

- Häufigstes Strukturprotein
- Bestimmt die Form der Virushülle

Hüllprotein („envelope“, E):

- Interagiert mit M-Protein zur Bildung der Virushülle
- Wichtig für Infektiosität des Virus

Übertragung:

- SARS-CoV2 wird hauptsächlich durch Tröpfcheninfektion übertragen, allerdings kann es auch Bestandteil von Aerosolen sein und bis zu 72h auf Plastik- oder Metalloberflächen überleben.
- Desinfektionsmittel mit handelsüblichen Konzentrationen EtOH oder H2O2 sind wirksam gegen das Virus.

Pathophysiologie

Typ-I-Pneumozyt:

- Einfache Plattenepithelzelle
- Macht 97% des Alveolarepithels aus
- Dünn, ideal für die Blut-Gas-Barriere des angrenzenden Lungenkapillarepithels

[Alveole]

Typ-II-Pneumozyt:

- Kubische Epithelzelle
- Macht 3% des Alveolarepithels aus
- sezerniert den pulmonaren Surfactant zur Senkung der Oberflächenspannung in der Lunge
- Dient als Stammzelle des Alveolarepithels und proliferiert unter Entzündungsbedingungen sowie nach Schädigung
- Exprimiert Angiotensin Converting Enzyme 2 (ACE2), das im Renin-Angiotensin-Aldosteron-System und bei der Pathogenese von Bluthochdruck eine Rolle spielt

1 Spike-Protein bindet an ACE2

2 Virion wird mit Hilfe von TMPRSS2 (Serin-Protease) endozytiert

[Mögliche Intervention: TMPRSS2-Hemmer (z.B. Comostat Mesylat)]

3 Virion setzt RNA frei

[Replikationskomplex]

- 4 Virale RNA wird durch die Translationsmaschinerie der Zelle in Polyproteine translatiert, die anschließend in einzelne Proteasen zerschnitten werden, eine RNA-abhängige RNA-Polymerase und Strukturproteine
- 5 Replikationskomplex bildet sich, um mehr RNA zu produzieren
- 6 Virale Proteine und RNA werden im Golgi zu neuem Virion zusammengesetzt
- 7 Neues Virion wird freigesetzt, kann den nächsten Typ-II-Pneumozyten infizieren

Immunantwort

Angeborenes Immunsystem:

- Verspätete oder unterdrückte Typ-I-Interferonantwort während der ersten Infektionsphase
- Virale Replikation verursacht hyperinflammatorische Bedingungen und Zytokinsturm
- Eindringen von aktivierte Neutrophilen und inflammatorischen Monozyten/Makrophagen
- Serum-Neutrophile und erhöhte proinflammatorische Zytokine sind mit der Schwere der Erkrankung assoziiert

Adaptives Immunsystem:

- T-Helferzellen Th1/Th17 werden induziert
- Spezifische Antikörper noch nicht festgestellt
- Serum-Lymphopenie könnte mit einer antiviralen Antwort verbunden sein, die das Knochenmark supprimiert

Klinik

Symptome:

Fieber 87,9% (nur 44% zum Zeitpunkt der Diagnose)

Trockener Husten 67,7%

Müdigkeit/Erschöpfung 38,1%

Sputumproduktion 33,4%

Dyspnoe 18,6%

Myalgie/Arthralgie 14,8%

Halsschmerzen 13,9%

Kopfschmerzen 13,6%

Schüttelfrost 11,4%

Übelkeit/Erbrechen 5%

Verstopfte Nase 4,9%

Durchfall 3,7%

Risikostratifizierende Faktoren:

- Herz-Kreislauf-Erkrankungen
- Bluthochdruck
- Diabetes
- Chronische Atemwegserkrankungen
- Jegliche Form der Krebserkrankung
- Alter (> 60 Jahre)
- Immunschwäche

Diagnostische Tests:

- RT-PCR gegen SARS-CoV-2 Transkripte ist der aktuelle Goldstandard der Diagnostik
 - o Hohe Spezifität
 - o Sensitivität variiert je nach Kit
- Serologische Antikörpertests befinden sich in der Entwicklung und können sowohl akute als auch überwundene Infektionen nachweisen

Laborbefunde:

- Häufige Befunde: Lymphozytopenie (häufigster Laborbefund), Thrombozytopenie, Leukopenie, CRP erhöht
- Weniger häufige Befunde: AST, ALT, CK, D-Dimer erhöht
- In schweren Fällen: Troponin, Myoglobin, IL-6, Procalcitonin, LDH erhöht, Albumin reduziert

Bildgebung:

- Bildgebung wird nicht für das Screening empfohlen, aber häufige Thorax-CT-Befunde zeigen Milchglastrübungen, Verdichtungen und „Mosaikpflaster“-Muster, in bilateralen peripherer Verteilung

Klinischer Verlauf

- Klinische Verläufe: leichte Erkrankung, schwere Lungenentzündung, akute Lungenversagen (ARDS), septischer Schock
- Der Fall-Verstorbenen-Anteil (engl. case fatality rate, CFR) wird auf 2% geschätzt, aber da viele leichte Fälle unerkannt bleiben, ist der Fall-Verstorbenen-Anteil vermutlich geringer

Behandlung in der Entwicklung

- Derzeit sind keine Behandlungen durch die FDA zugelassen, die direkt gegen COVID-19 wirken (Stand 25.03.20). Allerdings werden mehrere Therapieansätze untersucht. Diese beinhalten die Umtzung von:
 - o Antiviralen Medikamenten: Remdesivir, Lopinavir/Ritonavir
 - o Malaria-Medikamenten: Chloroquine/Hydroxychloroquine
 - o Immunsuppressiva: Tocilizumab
 - o Transfusion von Antikörpern gegen SARS-CoV-2 Analoga/SARS-CoV

Präventionsmaßnahmen in der Entwicklung

- Es wird angenommen, dass die Entwicklung von Impfstoffen gegen COVID-19 mindestens ein Jahr dauern wird.

Behandlung:

	SYMPTOME	MANAGEMENT
Leicht	<ul style="list-style-type: none">- Subjektives oder leichtes Fieber- Trockener Husten- Myalgien und Arthralgien- Verstopfte Nase- Kopfschmerzen- Halsschmerzen	<ul style="list-style-type: none">- 14-tägige häusliche Quarantäne ab Tag der Exposition- Schutzmaßnahmen für Versorger: Tröpfchen, Augen- und Hautkontakt- Vorsichtsmaßnahmen bei der Entlassung- Supportive Maßnahmen: Ermutigung zum Essen und Trinken, Acetaminophen für Wohlbefinden/Fieber- Viele Krankenhäuser vermeiden oder sind vorsichtig mit Ibuprofen wegen theoretischer Risiken, jedoch gibt es bisher keinen wissenschaftlichen Beweis für eine Verbindung zwischen COVID-19 und NSAIDS (Stand: 25.03.20)
Moderat	<ul style="list-style-type: none">- Hochgradiges Fieber- Kurzatmigkeit/Atembeschwerden- Radiologische Anzeichen einer Pneumonie- Schüttelfrost- Tiefe Erschöpfung	<ul style="list-style-type: none">- Luftschutzmaßnahmen für Prozesse, bei denen Aerosolbildung möglich ist- Supportive Maßnahmen: Acetaminophen für Wohlbefinden/Fieber- Beatmung- ARDS-Behandlung, wenn nötig- Komorbiditäten behandeln: Verdacht auf Sepsis: empirische Antibiotika Grippe: Oseltamivir Asthma/COPD: Bronchodilatoren
Schwer	<ul style="list-style-type: none">- Schwere Dyspnoe- Hypoxie- Dehydratation	Wie oben, außerdem: <ul style="list-style-type: none">- (invasive) Beatmung

	<ul style="list-style-type: none"> - Oxygenierungsindex >300 - Bildgebung: Neue bilaterale Infiltrate 	
Kritisch	<ul style="list-style-type: none"> - Lungenversagen - Schock - Multiorganversagen 	<p>Wie oben, außerdem:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Zirkulationsunterstützung mit Flüssigkeiten und Vasopressoren falls klinisch sinnvoll

German-Speaking Collaborator: Katharina Baugmart