

COVID-19, eine Betrachtung aus immunologischer Perspektive Mögliche Vorbeugungs- und Behandlungsziele

Frau Dr. Lourdes Reig



Obgleich derzeit keine hochspezifische Therapie für COVID-19 zur Verfügung steht, werden in zahlreichen aktuellen Forschungen unterschiedliche Behandlungen erprobt, die zur besseren Bewältigung dieser Viruserkrankung beitragen könnten. Die Hauptstrategien bestehen nach wie vor in der Linderung der Symptome. Viele davon stützen sich auf die Wiederverwendung von Arzneimitteln, die aufgrund ihres Wirkmechanismus oder der verwendeten Stoffe auf irgendeiner Ebene der Erkrankung wirken können. Hinzu kommen andere Ansätze, die zur Stärkung des Immunsystems beitragen. In Anbetracht der aktuellen Lage erscheint es tatsächlich notwendig, auf die bereits verfügbaren Mittel soweit wie möglich zurückzugreifen, was fundierte Kenntnisse und ständige Überprüfung der Forschungsliteratur erfordert.

So ist das Ziel dieser Übersicht, einige der aktuellen Veröffentlichungen über die Pathophysiologie der SARS-CoV-2-Infektion (u.a. Eintrittspforte, Zielorgane, Replikation) sowie einige Studien, die bestimmte pharmakologische Vorgehensweisen auf unterschiedlichen Ebenen untersuchen, zu präsentieren. Dabei konzentriert sich der Artikel auf folgende 3 Punkte:

1. Kontakt mit dem SARS-CoV-2
2. Nasen-Rachen-Transport des SARS-CoV-2 bei Patienten mit COVID-19
3. Zytokinsturm

1. Kontakt mit dem SARS-CoV-2

Laut mehrerer Studien können die endemisch vorkommenden humanen Coronaviren (HCoV) bis zu 9 Tage auf unbelebten Oberflächen wie Metall, Glas oder Kunststoff überleben, doch können sie durch Desinfektion der Oberfläche innerhalb von 1 Minute wirksam abgetötet werden. Zu den Desinfektionsmitteln zählen:

- 62-71 %-iges Ethanol (z. B. 70 %-iges Ethanol für HCoV-229E* - oder CCV** - Fälle)
- 0,5 %-iges Wasserstoffperoxid
- 0,1 %-iges Natriumhypochlorit (0,1-0,5 %-iges Natriumhypochlorit - HCoV-229E, SARS-CoV***)

Ebenfalls hat sich 10 %-iges Jodpovidon (1% Jod) für HCoV-229E und 50 %-iges Isopropanol oder 0,23 %-iges Natriumchlorit für CCV als nützlich erwiesen.

* HCoV-229E - Human coronavirus 229E

** CCV - Canine coronavirus

*** SARS-CoV - Severe acute respiratory syndrome coronavirus

- Kampf G., Todt D., Pfaender S., Steinmann E. [Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents](#). J Hosp Infect. 2020 Mar;104(3):246-251.
- Ministry of Public Health. Guidance for environmental cleaning in non healthcare facilities in relation to COVID-19. Strategic Planning and Performance Department – COVID-19. Verfügbar unter: [<https://www.moph.gov.qa/english/Documents/english/20.pdf>]

2. Nasen-Rachen-Transport des SARS-CoV-2 bei Patienten mit COVID-19

Es ist bekannt, dass das SARS-CoV-2 den ACE2-Rezeptor als Haupteintrittspforte in die Wirtszelle benutzt (Hoffman, et al. 2020). Parallel dazu wurde beobachtet, dass ein erhöhter pH-Wert im Endosom der Zelle verhindert, dass die Viruspartikel (wie SARS-CoV und SARS-CoV-2) diesen Pfad für ihren Eintritt in die Zelle verwenden (Vincent, M.J., et al. 2005). Im Zusammenhang mit diesem Mechanismus schlagen einige Studien die Verwendung von Hydroxychloroquin vor, da dessen Ansammlung in menschlichen Organellen deren pH-Wert erhöht und somit die Fähigkeit des ACE2-Rezeptors zur Wechselwirkung mit den Proteinen des SARS-CoV verringert (Fox, R.I. 1993 & Wang, M., et al. 2020). Einige Studien geben sogar an, dass das Hydroxychloroquin den Nasen-Rachen-Transport des SARS-CoV-2 bei den meisten Patienten mit COVID-19 bereits nach drei bis sechs Tagen wirksam abbrechen kann (Gautret, P., et al. 2020).

Gemäß den obigen Ausführungen wäre auch zu erwarten, dass sich das Virus durch Verringerung der ACE2-Expression hemmen ließe. Verschiedene Überprüfungen der wissenschaftlichen Literatur zeigen, dass Arzneistoffe wie Azathioprin die ACE2-Expression verringern. Weitere Stoffe, Biologika sowie Mittel der traditionellen chinesischen Medizin, darunter Andrographis, Urtica, Sambucus, Astragalus, Valproensäure, Butyrat und Epoxomicin, stellen offenbar ebenfalls bedeutende und mögliche Strategien gegen 2019-nCoV dar (Qinghua, C., et al. 2020).

- Bacharier LB, Guilbert TW, Mauger DT, et al. [Early Administration of Azithromycin and Prevention of Severe Lower Respiratory Tract Illnesses in Preschool Children With a History of Such Illnesses: A Randomized Clinical Trial](#). JAMA. 314(19):2034-2044.
- Colson, P., Rolain, J.M., Raoult, D. [Chloroquine for the 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2](#). Int J Antimicrob Agents. 2020, Article 105923.
- Colson, P., Rolain, J.M., Lagier, J.C., Brouqui, P., Raoult, D. [Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19](#). International Journal of Antimicrobial Agents. 2020, 105932.
- 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;14(1):72-73

- Gautret, P., Lagier, J.C., Parola, P., Hoang, V.T., Meddeb, M. et al. [Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial](#). International Journal of Antimicrobial Agents. 2020, 105949
- 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. 181: 1–10.
- Liu, Jia; Cao, Ruiyuan; Xu, Mingyue; Wang, Xi; Zhang, Huanyu; Hu, Hengrui; Li, Yufeng; Hu, Zhihong et al. [Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro](#). Cell Discovery 2020. 6 (1): 1-4.
- Qinghua, C., Chuanbo H., Xiangwen, J., et al. [Possible Inhibitors of ACE2, the Receptor of 2019-nCoV](#). Preprints 2020, 2020020047.
- Vincent, M.J., Bergeron, E., Benjannet, S., Erickson, B.R., Rollin, P.E., Ksiazek, T.G., Seidah, N.G., Nichol, S.T. [Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread](#). Virol J. 2005. 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. 30(3):269-271.
- Xueting, Y. et al. [In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 \(SARS-CoV-2\)](#). Clinical Infectious Diseases. 2020. ciaa237

3. Zytokinsturm

Die Sterblichkeitsprädiktoren einer kürzlich durchgeführten retrospektiven und multizentrischen Studie an 150 bestätigten COVID-19-Fällen in Wuhan (China) legen nahe, dass die Sterblichkeit auf eine übermäßige viralbedingte Entzündung zurückzuführen sein könnte (Ruan, Q. et al. 2020). Die Unterschiede in der Immunantwort des Wirts sind sicherlich komplex und werden von seiner genetischen Veranlagung, dem Krankheitserreger selbst sowie vom Immungedächtnis jedes einzelnen Menschen gesteuert (Tisoncik, J.R., et al. 2012).

In verschiedenen Studien wird das Zytokinprofil charakterisiert, das mit dem Schweregrad der COVID-19-Erkrankung korreliert. Im Allgemeinen werden u.a. eine Erhöhung von Zytokinen wie IL-6, IL-10 und TNF- α , das Vorliegen von Lymphopenie (der CD4+ und CD8+-T-Zellen) und eine Verringerung der Expression von IFN- γ in den CD4+-T-Zellen mit einem schweren Verlauf der COVID-19 in Zusammenhang gebracht (Pedersen, S.F., et al. 2020 & Huang, C., et al. 2020). Wenn das für COVID-19 verantwortliche Virus die oberen und unteren Atemwege befällt, bindet es an Toll-like Rezeptoren und löst damit die Aktivierung des Inflammasoms und die Sekretion proinflammatorischer Zytokine, wie IL-1 β und IL-6, aus. IL-1 β vermittelt die Lungenentzündung und verursacht Fieber sowie Fibrose. Es wurde gezeigt, dass die Unterdrückung von proinflammatorischen Zytokinen der IL-1- und IL-6-Familie bei vielen entzündlichen Erkrankungen, einschließlich Virusinfektionen, eine therapeutische Wirkung hat. In diesem Sinne sind Zytokine wie IL-37 in der Lage, die angeborene Immunantwort zu unterdrücken, die Expression von MHC-Klasse-II-Molekülen herunterzuregulieren und Entzündungen durch Unterdrückung von IL-1 β , IL-6, TNF und CCL2 zu hemmen. Dieser Ansatz könnte eine relevante Strategie bei dieser Viruserkrankung darstellen (Conti, P., et al. 2020).

Andererseits besitzt das zuvor erwähnte Hydroxychloroquin ein entzündungshemmendes Potential, da es, durch die Erhöhung des pH-Wertes der Endosomen, die Fähigkeit der Zelle zur Antigenverarbeitung und -präsentation hemmt und somit die entzündliche Reaktion sowie die Freisetzung von Zytokinen wie IL-1 und TNF- α reduziert (Fox, R.I. 1993).

Auch wurde beobachtet, dass N-Acetylcystein (NAC) sowohl die Replikation von H5N1 als auch die durch H5N1 induzierte Sekretion proinflammatorischer Moleküle (z.B. IL-6, CCL5, CXCL8 und CXCL10) in Lungenepithelzellen hemmt, obwohl keine Beweise dafür vorliegen, dass dies auch für das Coronavirus gilt (Geiler, J., et al. 2010 & De Flora, S. et al. 1997).

Andere Versuchsansätze mit Antioxidantien oder Entzündungshemmern zeigten einen gewissen

Erfolg in Kombination mit anderen Mitteln zur Beeinflussung der körpereigenen Immunantwort (Liu, Q., et al. 2016).

Sowohl akute als auch chronische Infektionen verursachen Zytokinstürme. Eine Behandlung bestehend aus antiviralen (und im Bedarfsfall antimikrobiellen) Mitteln und Immuntherapieansätzen könnte die erfolgsversprechendste Strategie sein (D'Elia, R.V. et al. 2013).

- Conti, P., Ronconi, G., Caraffa, A., et al. [Induction of pro-inflammatory cytokines \(IL-1 and IL-6\) and lung inflammation by COVID-19: anti-inflammatory strategies](#). *Journal of biological regulators and homeostatic agents*. 2020. 34(2).
- D'Elia, R.V.; Harrison, K. et al. [Targeting the "cytokine storm" for therapeutic benefit](#). *Clin. Vaccine Immunol.* 2013. 20(3), 319–327.
- De Flora, S., Grassi, C., Carati, L. [Attenuation of influenza-like symptomatology and improvement of cell-mediated immunity with long-term N-acetylcysteine treatment](#). *Eur Respir J.* 1997 Jul;10(7):1535-41.
- Fox, R.I. [Mechanism of action of hydroxychloroquine as an antirheumatic drug](#). *Semin Arthritis Rheum.* 1993. 23(2 Suppl 1):82-91.
- Geiler, J., Michaelis, M., Naczki, P., Leutz, A., Langer, K., Doerr, H.W. [N-acetyl-L-cysteine \(NAC\) inhibits virus replication and expression of pro-inflammatory molecules in A549 cells infected with highly pathogenic H5N1 influenza A virus](#). *Biochem Pharmacol.* 2010. 79:413–420.
- Huang, C., Wang, Y., et al. [Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China](#). *Lancet.* 2020;395(10223):497-506.
- Liu, Q., Zhou, Y.H., Yang, Z.Q. [The cytokine storm of severe influenza and development of immunomodulatory therapy](#). *Cell Mol. Immunol.* 2016. 13(1), 3–10.
- Pedersen, S.F., Ho, Y.C. [SARS-CoV-2: A Storm is Raging](#). *J Clin Invest.* 2020 Mar 27. pii: 137647.
- Ruan, Q., Yang, K., Wang, W., Jiang, L., Song, J. [Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China](#). *Intensive Care Med.* 2020. 1–3.
- Tisoncik, J.R., Korth, M.J., Simmons, C.P., Farrar, J., Martin, T.R., Katze, M.G. [Into the eye of the cytokine storm](#). *Microbiol Mol Biol Rev.* 2012. 76(1).

Hinweis: Die auf diesen Seiten zusammengetragenen Informationen stammen aus Veröffentlichungen, die in den letzten Wochen in den Medien und wissenschaftlichen Zeitschriften erschienen sind. Es handelt sich um wissenschaftliche Studien und Erkenntnisse, die fortlaufend erweitert werden und uns helfen, diese neuartige Infektion und ihre Eigenschaften besser zu verstehen. Aufgrund der Schnelligkeit und Dringlichkeit, mit denen sie veröffentlicht wurden, können sie allerdings noch nicht als weitgehend validierte klinische Empfehlungen anerkannt werden.

Weitere Literaturangaben zur Coronavirus-Erkrankung

- 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. S0140-6736(20) 30154-9.
- Fan Y, Zhao K, Shi ZL, Zhou P. [Bat Coronaviruses in China](#). *Viruses.* 2019 Mar 2;11(3):210.
- Guo et al. [The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 \(COVID-19\) outbreak – an update on the status](#). *Military Medical Research* (2020) 7:11.
- WHO. Novel Coronavirus (2019-nCoV): situation report, 6, World Health Organization 2020. Verfügbar unter: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>
- Velavan T, Meyer C. [The COVID-19 epidemic](#). *Tropical Medicine & International Health* 2020. 25 (3): 278-280.