

Conclusion – mit updates – 15.3.20 – 16.11.22 (mixed GER/ENG) Pdf-File durchsuchbar für Citationen

Minimale Basis-Durchseuchung (mit Antikörper) gegen gering-pathogene Corona-Viren auch in Europe
pathogene Coronaviren in China (Fledermäuse, Wildkatzen) - **SARS-CoV-2**, in Arabien (Dromedare) - MERS-CoV

Quelle durch Fernreisen, Verlagerung der Produktionsstellen, Fernhandel – alles muss in China billig produziert werden – die Folgen

Basis-Schutz durch *Grippe-Impfung im Allgemeinen* zur rascheren Antikörper-Entwicklung
Ein *höherer Vitamin-D-Spiegel* sollte die Widerstandsfähigkeit gegen die virale Infektion erhöhen Dzt. keine spezifische Prävention – *Vaccination* in Entwicklung (cave Spontan-Mutationen) *Serum-Therapie* (Serum von Patienten mit überstandener Krankheit – China)

Erkenntnisse zur **Virus-Pathologie**: *Andock-Mechanismus* des Virus an der Wirtszelle, Mechanismus der *Vermehrung in der Wirtszelle*, Folgen der *Entzündungsreaktion* (Gewebeschaden, aktivierte Gerinnung u.a., Superinfektion durch Bakterien...)
Virus entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor (HIV-Therapeutika)

Therapiekonzepte

Chloroquine; antiviral treatment of human pathogen coronavirus: Proteasen-Hemmer *Lopinavir/Ritonavir* als Kombinations-Präparate Kaletra Filmtbl 200/50 mg; *Ritonavir* Norvir Filmtbl 100 mg *als Monosubstanz (HIV-Medikation)*, Nucleoside analogues, Neuraminidase inhibitors (*Tamiflu*), *Remdesivir (gegen Ebola)*, Peptide (EK1), Arbidol (Umifenovir, Rus.), RNA synthesis inhibitors (such as TDF, 3TC), anti-inflammatory drugs (such as hormones and other molecules), Chinese traditional medicine

Minderung der heftigen Infekt-Reaktion:

- a) unspezifische Entzündungs-Hemmung via *Vit C* (Ce-Limo 1.0 g), *Vit E*; *Paracetamol (Mexalen)*, Claversal (Mesalazin) 2-4 x 500 mg, aggressiv gegen IL1-, IL6-Produktion
- b) Schutz gegen Thrombose u. Embolie – aktivierte Gerinnung (Thrombo-ASS, Lovenox...) – Endothel-Schaden (Thrombocyten, Fibrinogen, D-Dimer, Lysefähigkeit ect.).
- c) Monitoring des Gasaustausches (SaO₂), pO₂ erhöhen (NIV), Anti-Ödem-Maßnahmen

Gefährdete Personen isolieren: Immunglobulin-Mangel (IgG, IgA, γ -Globulin), Schwäche der B/T-Zell-Lymphocyten, Chemo-Therapie; Patienten mit vorbestehenden Organ-Schäden von Lunge, Nieren und Herz – selektiver Virus-Befall als zusätzliche schädigende Noxe führt zum Organ-Versagen

Übertragungs-Risiko Einschränken

UV-Licht-Sperren, Kontaminations-Schutz (Hände-Desinfektion, *Gesicht* waschen, Mundspülung; Ausatmung, sonstige Ausscheidungen), Isolation

aber: eine kontrollierte Durchseuchung der Bevölkerung mit SARS-CoV-2 wäre günstig gegen die Pandemie, optimal jedoch Vaccination, Immunisierung.

Update: 22.3.20

Zur Infekt-Kontrolle und zur Minimierung des Organ-Schadens (Lunge - SARS severe acute respiratory syndrome) gilt es die Infekt/Entzündungs-Reaktion (**overexuberant inflammatory response**) abzdämpfen, den resultierenden Organ-Schaden – ist unabhängig von der Virus-Last (SARS-CoV-2).

- a) Effekt auf clathrin-gesteuerte *Endocytosis* durch Inhibitoren der numb-associated kinase (NAK family, including AAK1 und GAK): **Baricitinib**, Olumiant 4 mg Filmtbl.
- b) Medikation mit *antiviraler und anti-inflammatorischer Wirkung*: selektive JAK-Inhibitoren, wie **Baricitinib** (Olumiant), Fedratinib u. Ruxolitinib (Jakavi) – bereits eingesetzt bei rheumatischer Arthritis und Myelofibrose. Die heftige Entzündungsreaktion beruht auf einen *Cytokinin-Sturm* (IL-6 mit Interferon γ). Die Wahl wäre neben unspezifischen Entzündungshemmern (cave NSAR, wie Diclofenac, Ibuprofen bei Hypertonie, Herzschaden u. Magen-Problemen) zusätzlich mit Baricitinib 10 mg/die, Tocilizumab iv. zu treffen (neben allgemeinen Maßnahmen gegen Inflammation, s. oben).

Als Therapie-Option gegen COVID-19 bietet sich somit die Kombination von Baricitinib (Olumiant) mit antiviralen Drugs an, wie Lopinavir, Ritonavir (Kaletra; Norvir) u. Remdesivir an.

Somit kann/wird die virale Infekt-Power, die virale Replikation und die fehlgeleitete Entzündungsreaktion via Interleukinen (IL-6) unter Kontrolle gebracht werden. Die Notwendigkeit zu maximaler Intensiv-Therapie (Respirator, ECMO) kann damit reduziert werden.

Ergänzung: 23.3.20

Therapie-Versuche starten im Ausland (EU)
in Austria antivirale Drugs (Kaletra, Norvir) NICHT verfügbar!
Olumiant ist lieferbar

Ergänzung: 27.3.20

*Inhibition der Adhäsion – Camostat NI-03 (Japan, Einsatz bei chron. Pankreatitis), siehe Andock-Mechanismus obenstehend – neue Option gegen COVID-19
*Krankheits-Immun-Modulation durch *Azithromycin* (Zithromax)
*früher Einsatz von Chloroquine (nicht verfügbar in AUT) gegen Virus-Aktivierung in die Zelle
*bei manifester Erkrankung (Verschlechterung) *Hemmung des IL-6 Sturmes*: Baricitinib - *Olumiant (tbl)*, Tocilizumab - *Roactemra* (i.v.) verfügbar

Ergänzung: 2.4.20

Avigan Favipiravir als Proteasen-Hemmer als möglicher Virus-Replikations-Hemmer (Jap) – entwickelt gegen Ebola. Siehe Wikipedia als News-Quelle.
Sonstige Proteasenhemmer gegen HIV-Infekt.

Viele Ankündigungen, Wunschvorstellungen zur Therapie.

Meinungen: 7.4.20

Vorrangiges Ziel: rasche *Identifikation und Isolation der Infizierten*, Verhinderung der Ansteckung, Kontamination (*Replikationsfaktor R* soll gegen 0 gehen, anfangs $R >> 1$, dann < 1 , u.a. 0.5 – d.h. kein weiterer Infizierter – social distancing, isolation).

Problem: Erkennen der *Infizierten mit ‚stummen‘, subklinischem Verlauf*, Identifikation der Kontakt-Personen zur Organisation einer effektiven Quarantäne und Verhinderung der Ausbreitung – ‚superspreader‘.

Cave Latenz zwischen Infektion und Beginn manifester Anzeichen der Erkrankung Bewertung verordneter Maßnahmen - AUT, EU-Staaten...

Bei ungenügender Eindämmung der Epidemie droht der Zusammenbruch der medizinischen Versorgung für spitals- und intensiv-pflichtigen Patienten.

Die ‚sorglose Duldung‘ einer *Durchseuchung* zum Erreichen einer ‚Herdenimmunität‘ muss als Fehlentscheidung mit katastrophalen Folgen angesehen werden.

Die Möglichkeit zur *Vaccination*, zur aktiven Immunisierung, wird in absehbarer Zeit nicht ausreichend zur Verfügung stehen (anfangs 2021?).

Für eine *pharmakologische Intervention* gibt es noch keine *statistisch gesicherte Medikation* zur Auswahl. Eine Prüfung von Substanzen gegen Placebo und doppel-blind wäre m.E. ethisch nicht zu rechtfertigen bei der Dringlichkeit zur Therapie-Findung.

Vernünftig ist der WHO-Ansatz ausgewählte Substanzen in der Beurteilung der Wirksamkeit gegenüberzustellen (remdesivir, chloroquine/ hydroxychloroquine, combination of two HIV drugs – lopinavir u. ritonavir and this combination with interferon-beta, favipiravir may be added to the trial). „The design is not double-blind, we have to *balance scientific rigor against speed*“.

Berichte: 12.4.20

Vorbeugung - Therapie – Risiko

Vaccination against viral and bacterial infectious diseases, vitamin D supplementation

Problem der stummen Infektion und folglich die Zahl der **anonymen Infekt-Träger und Virus-Ausscheider (spreader)**, cave persistierende Virus-Ausscheidung nach überstandener Infektion (Quarantäne nach überstandenem Infekt), **Monitoring der Kontakt-Personen (App)**.

Virus-Kontakt und unausweichlicher Infekt? Ursache für stummen, milden und deletären Verlauf?

Pathophysiologie des Covir-Infektes:

Cytokine dysregulation (L1, L6 u.a.), T-cell repertoire reduction (CD3/CD8), Endothel-Schäden, male population, relatively reduced antiviral immunity, hyperinflammation, immune dysregulation (IgA-deficit u.a.).

Blocking interleukin-1: anakinra (IL-1 receptor antagonist), rilonacept, canakinumab (neutralizing monoclonal anti-IL-1 β)

Interleukin-6 inhibition: tocilizumab (improved endothelial function; promoter of TH17 cells, inhibitor of T-regulatory cells – humanized receptor antibody), infliximab (remicade®)

Intervention – manifester Infekt: gegen Inflammation (overshoot), allgemeine Medikation (s. oben – Vit C, Perfalgan-Mexalen, Claversal u.a.), spezifische Intervention gegen Cytokinin-Sturm (anti-IL1, -IL6 u.a.), Schutz gegen Superinfektion (viral, bakteriell), Gerinnungs-Thrombose- Schutz, Gewebe-Ödem (Aldosteron-Antagonist), subtile Beatmungstechnik - O2-high-flow- ventilation, NIV, ECMO; Schutz gegen pulmonary fibrosis (pirfenidone, nintedanib), Schutz der Myokardfunktion (Vastarel, Sartane als AT1-Rezeptor-Antagonisten)

Fatal risk: bacterial infection, mal nutrition, organ damage to lung heart, kidney and liver.

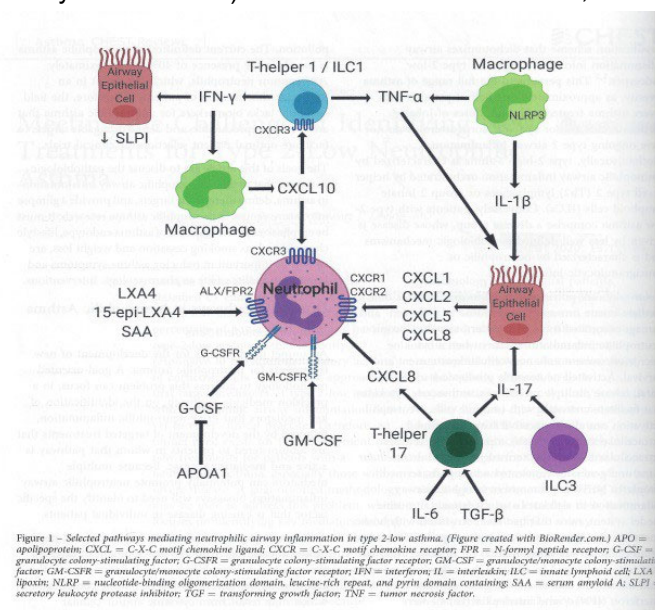
Disease progression marked by: fever, leucocytosis, acute phase proteins such as elevation of SAA (serum amyloid A), PCT (calcitonin) CRP (Entzündungsmarker) and Ferritin, Troponin (heart muscles damage), D-Dimer (embolic-thrombotic activity), LDH, Lactatacidose, Lymphopenie.

Kommentar: 21.4.20

Die Lunge ist das hauptsächlich durch den Covir-19 Infekt betroffene Organ mit einer teils überschießenden Entzündungs-Reaktion und nachfolgendem Organ-Schaden. Es folgt die Notwendigkeit den Gasaustausch durch Beatmung mit höherem O2-Atmungsgemisch und Beatmungsdruck zu sichern. Anhaltende Gewebeveränderungen können noch Wochen nach der Akutphase durch bildgebende Verfahren (wie bei jeder Pneumonie) beobachtet werden mit Zeichen der Inflammation und einer aktivierten Blutgerinnung. Funktionelle Störungen betreffen eine Strömungsbehinderung in den kleineren Atemwegen, Steifigkeit des Lungengewebes, ein mismatch zwischen Belüftung und Durchblutung mit Behinderung des Gasaustausches (CO₂, O₂) und Beeinträchtigung des Lungenkreislaufes mit erhöhten Druckwerten. Als Folge einer chronischen Entzündung können sich Gewebeveränderungen im Sinne einer Lungenfibrose entwickeln.

Durch eine subtile Funktionsdiagnostik nach dem Infekt sollten anhaltende Störungen erkannt und beeinflussbar werden, um die kardio-pulmonale Belastbarkeit wiederherzustellen (s. Herz-Lungen- Labor Prof. Reiterer).

Der komplexe Reaktionsmechanismus der Epithel-Zelle im Bronchialbaum kann aus der Graphik abgelesen werden (Or Kalchiem-Dekel, Xianglan Yao and Stewart J. Levine. CHEST 2020; 157(1):26-33), wobei sich diese Arbeit auf die Pathobiologie bei type 2-low neutrophilic asthma bezieht (selected pathways mediating airway inflammation) – National Institute of Health, Bethesda, MD.



Update mit Obduktionsbefunden, Cytokine Storm Syndrome, wie III/20 von mir diskutiert (s. oben).

Im Verlauf entwickeln sich Treatment guidelines (u.a. NIH) mit Bezug auf erste Studien-Daten – aber keine klare Stellungnahme und Empfehlung zum Einsatz diverser Substanzen

Update: 21.5.20

Ausbreitung der Endemie gehemmt durch Isolation der Betroffenen und potentieller Kontakt-Personen (zivilis shut down) – Vorbeugung durch Abstand halten und Mundschutz. Weiterhin mutmaßlich aktive

Spreader, durch milde Symptomatik nicht erkennbar, Infekt-Cluster somit konsequent isolieren (Quarantäne) – Problematischer Widerstand gegen eine lückenlose Kontakt-Erfassung der Virus-Träger/Infizierten (**Trace-App**). Entlassung aus Behandlung/Quarantäne nur mit negativem Virus-Nachweis, zusätzlich sind Daten zur Antikörperbildung in der Bevölkerung von Interesse.

Erfassung potentieller Infekt-Träger bei Grenzüberschreitung, Infekt-Risiko durch Personen in der symptomlosen Phase bei bereits einsetzender Virus-Ausscheidung. Eine umsichtige Kontrolle und Selbstbewertung im beruflichen/privaten Umfeld auf Infekt-Zeichen sollte nicht nachlassen. Endogenes Virus-Reservoir bei Mensch und Tieren in Europa?

Guidelines u.a. vom NIH <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov> lassen keine Empfehlungen zur medikamentösen Therapie erkennen, weder im Sinne einer Prävention, zum Schutz nach Kontakt mit Erkrankten noch zum Einsatz bei schwerwiegenden Krankheitsverlauf.

Ich halte an **meinem Basis-Konzept**, cit anfangs März. d.J., als medizinisch-wissenschaftlich fundierte **Empfehlung** fest, auch wenn Placebo-kontrollierte Studien-Daten bislang fehlen: Basis-Schutz durch höheren Vitamin-D-Spiegel; allgemeiner Schutz gegen Inflammation, Thrombose-Embolie-Schutz, Infekt-Modulation (Azithromycin), Proteasen-Hemmer (u.a. *Lopinavir/Ritonavir; auch Tamiflu bei viralem Mehrfach-Infekt*), *bei heftiger Fieber-Reaktion: Schutz gegen Interleukin-Sturm (anti-IL 1/6) u.a. Baricitinib - Olumiant (tbl), Tocilizumab - Roactemra (i.v.); JAK-Inhibitoren, wie Baricitinib (Olumiant).* Vorbeugung gegen Organ-Schäden (Lunge, Gefäße, Herz, Nieren). Verzögerter Therapie-Einsatz bei schwerwiegendem Verlauf kommt dann zu spät.

Remdesivir (nucleotide prodrug of an adenosine analog) hat in einer placebo-kontrollierten Studie eine raschere Erholung vom Infekt ergeben (11 gegen 15 Tage), Mortalität etwas geringer (8.0 gegen 11.6%) – N = 1063 participants.

Chloroquine oder Hydroxchloroquine: unter hoher Dosis (600 mg 2x/die, 10 Tage) Nebenwirkung mit Arrhythmien (teils in Kombination mit Azithromycin) – prolonged QT interval. Sichere Dosierung wäre 450 mg/die durch 4 Tage. Wirkung auf Virus-Bindung an Zell-Rezeptoren und auf intrazellulären Transport (Freisetzung vom Virus-Genom), immunmodulierende Effekte (früher Einsatz bei SLE, RA). Studien-Ergebnisse: kein Unterschied zu SOC (standard of care)

Lopinavir/Ritonavir und andere HIV-Proteasen-Inhibitoren:

Lopinavir ist ein potenter Hemmer von CYP3A – cave Toxizität eingesetzter Medikamente.

Nur in hohen Dosen kann L/R als Inhibitor von SARS-CoV 3Clpro (chymotrypsin-line protease zur Spaltung der Virus-Polypeptide für die Bildung einer Helicase/RNA-Polymerase) wirken.

Geringere Mortalitätsrate (19.2 gegen 25.0%, N=199 pat.), *shorter ICU-stay* (6 vs 11 days) zu später Einsatz in Studien!

L/R und Arbidol: Zeit für virus-positiven pharyngeal swab nicht verbessert (N=86 pat).

L/R gegen Chloroquine: keine ausreichenden Daten.

Immune-based therapy under evaluation for treatment of covid-19 in the context of a clinical trial:

Covid-19 convalescent plasma, Sars-CoV-2 immune globulins

Severe systemic inflammatory responses occur in patients with SARS-CoV-2 infection; cytokine release syndrome (CRS). Cytokine profiles of serum from some patients with moderate to severe COVID-19 overlap with those seen in macrophage activation syndrome (MAS) und secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis (sHLH), CAR-T cell mediated cytokine release syndrome.

IL-1 Inhibitors, e.g. anakinra (Kineret)– no data

IL-6 Inhibitors, e.g. sarilumab, siltuximab, tocilizumab (Roactemra) – insufficient data

Interferons: lack of efficacy (SARS, MERS)

Janus kinase Inhibitors, e.g. baricitinib (broad immunosuppressive effect – Olumiant 4 mg) – less data

Link zur kompletten Berichts-Analyse, **Link** zur Conclusion - siehe Homepage <https://www.nih.gov/health-information/coronavirus> - COVID-19, NIH National Institutes of Health

Update: 6.6.20

Computersimulation zum Erkennen von Wirkstoffen gegen SARS-Cov-2. Cit.: C't magazin für computer technik 13/2020, 136, ct.de/y3xp, WHO-Bulletin, 21.3.20

Team Prof. Dr. Thomas Efferth, Univ. Mainz: *molekulare Docking-Versuche in Computersimulationen*. 42000 Substanzen wurden getestet – die *räumliche Struktur von Wirkstoffen* wird eingesetzt zur Analyse der möglichen *molekularen Docking-Möglichkeit mit elektrostatischer Wechselwirkung* gegen Proteine im Corona-Virus, wie das *Spike-Protein an der Virus-Oberfläche*, ein *Nucleocapsid-Protein* (Schutz-Kapsel für das Virus-Erbgut) und ein *Replications-Protein* (2'-o-Ribose-Methyltransferase) – Ergebnisse nach ca 30 Milliarden Einzelberechnungen. Programme, wie AutoDock VINA u. AutoDock 4.2 suchen auf der Basis der *Molekularstruktur* nach *Andockstellen für Wirkstoffmoleküle am Virus* mit Bewertung der *Bindungskraft*. Mittels künstlicher Intelligenz zum Aufbau von neuronalen Netzen bewerteten zusätzliche Untersuchungen Eigenschaften von möglichen Medikamenten, wie Wasserlöslichkeit, Molekülgröße und die Existenz bestimmter funktionaler Bausteine.

Um das Andocken des Virus an menschliche Zellen zu unterbinden sind *Wirkstoffe gegen das Spike-Protein* durch die Computer-Simulation gefunden worden: bereits zugelassene *Hepatitis-C-Medikamente*, wie *Simeprevir*, *Paritaprevir* (in **Viekirax** mit Ombitasvir u. Ritonavir – s. oben), *Grazoprevir* (in Zepatier mit Elbasvir) und *Velpatasvir* (in **Epclusa** mit Sofosbuvir) - *Behandlungs-Kosten für ca 6 Tage in der Inkubations-Phase bei € 2500* - und ein Naturstoff aus *Lonicera japonica*.

Bei bereits verfügbaren Medikamenten aus der Wirkstoffgruppe gegen Hepatitis-C werden entsprechende klinische Studien rascher eine Freigabe für den Einsatz bei Erkrankten erwarten lassen.

Review article – clinical microbiology and infection CMI, 26 (2020), 988-998.

Review of trials currently testing treatment and prevention of COVID-19. P.C. Fragkou et al. Background: As COVID-19 cases continue to rise globally, evidence from large randomized controlled trials is still lacking. Currently, numerous trials testing potential treatment and preventative options are being undertaken all over the world.

Objectives: We summarized all registered clinical trials examining treatment and prevention options for COVID-19.

Additionally, we evaluated the quality of the retrieved studies.

Data sources: Clinicaltrials.gov, the Chinese Clinical Trial Registry and the European Union Clinical Trials Register were systematically searched.

Study eligibility criteria: Registered clinical trials examining treatment and/or prevention options for COVID-19 were included. No language, country or study design restrictions were applied. We excluded withdrawn or cancelled studies and trials not reporting therapeutic or preventative strategies for COVID-19. Participants and interventions: No restrictions in terms of participants' age and medical background or type of intervention were enforced.

Methods: The registries were searched using the term 'coronavirus' or 'COVID-19' from their inception until 26 March 2020.

Additional manual search of the registries was also performed. Eligible studies were summarized and tabulated.

Interventional trials were methodologically analysed, excluding expanded access studies and trials testing traditional Chinese medicine.

Results: In total, 309 trials evaluating therapeutic management options, 23 studies assessing preventive strategies and three studies examining both were retrieved. Finally, 214 studies were methodologically reviewed. Interventional treatment studies were mostly randomized (n ¼ 150/198, 76%) and open label (n ¼ 73/198, 37%) with a median number of planned inclusions of 90 (interquartile range 40e200). Major categories of interventions that are currently being investigated are discussed.

Conclusions: Numerous clinical trials have been registered since the onset of the COVID-19 pandemic. Summarized data on these trials will assist physicians and researchers to promote patient care and guide future research efforts for COVID-19 pandemic containment. P.C. Fragkou, Clin Microbiol Infect 2020;26:988

Review article - nature nanotechnology, vol 15, August 2020, 630-645.

Immune-mediated approaches against Covid-19, H.F. Florindo et al.

The coronavirus disease-19 (COVID-19) is caused by the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV- 2). The long incubation period of this new virus, which is mostly asymptomatic yet contagious, is a key reason for its rapid spread across the world. Currently, there is no worldwide-approved treatment for COVID-19. Therefore, the clinical and scientific communities have joint efforts to reduce the severe impact of the outbreak. Research on previous emerging infectious diseases have created valuable knowledge that is being exploited for drug repurposing and accelerated vaccine development. Nevertheless, it is important to generate knowledge on SARS-CoV-2 mechanisms of infection and its impact on host immunity, to guide the design of COVID-19 specific therapeutics and vaccines suitable for mass immunization.

Nanoscale delivery systems are expected to play a paramount role in the success of these prophylactic and therapeutic approaches. This Review provides an overview of SARS-CoV-2 pathogenesis and examines immune-mediated approaches currently explored for COVID-19 treatments, with an emphasis on nanotechnological tools.

Update seit Nov/20

Cortison-Therapie ist keine Option gegen die Hyperinflammation, gegen den Interleukin-Sturm (IL1/IL6) mit Hyperpyrexie und Organschädigung: Auswahl von Kinase Inhibitors – Type Bruton's tyrosine kinase BTK, *JAK inhibitors* bei ersten Anzeichen der Hyperpyrexie mit Desaturation. Patienten sollten dadurch vor der desaströsen Organschädigung mit Notwendigkeit zur Intensiv-Therapie mit unsicherem Ausgang bewahrt werden.

Wo bleibt die Aufklärung der Bevölkerung für eine Basis-Medikation bei Infekt-Nachweis mit einsetzenden Beschwerden?

Antibodies, Immunity, future infection risk and COVID-19: s. oben/update

SARS-CoV-2 immunity: review and applications to phase 3 vaccine candidates.

Gregory A Poland, I. G. Ovsyannikova, R.B. Kennedy. The Lancet, Vol 396,P1595-1606, Nov 2020.

Understanding immune responses to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 is crucial to understanding disease pathogenesis and the usefulness of bridge therapies, such as hyperimmune globulin and convalescent human plasma, and to developing vaccines, antivirals, and monoclonal antibodies'. A mere 11 months ago, the canvas we call COVID-19 was blank. Scientists around the world have worked collaboratively to fill in the blank canvas. In this Review, we discuss what is currently known about human humoral and cellular immune responses to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 and relate this knowledge to the covid-19 vaccines currently in phase 3 clinical trials.

Entwicklung von Impf-Stoffen – Auswahl von viralen Struktur-Proteinen zur Generierung einer Antikörper-Bildung, von neutralisierenden Antikörpern: s.oben/update

spike glycoprotein, membrane protein, envelope protein, nucleocapsid protein

Ivermectin – an antiparasitic drug

Behindert die Replikation von RNA und DAN Viren, einschließlich HIV-1, dengue virus, equine encephalitis virus und Zika virus: s.oben/update

Interdisziplinäre COVID-Board bei SARS-CoV-2 getriggert hyperferritinämischer Inflammation

P. La Rosée, H.C. Bremer et al.

Medizinische Klinik – Intensivmedizin und Notfallmedizin, 2021, 116:138-145

Bemerkung: zögerliche Entscheidungsfindung zur gezielten Dämpfung der Hyperinflammation – allerdings erst im fortgeschrittenem Stadium der Erkrankung, da 'fehlende Standardtherapie' bei lebensbedrohlicher COVID-19 Erkrankung....

Studien-Zeitraum II-VI/20, N=196 Patienten.

Med.: Vit C 12.0 g, ASS 500 mg, D-Dimer stratifizierte Antikoagulation, Hydroxchloroquin (600 mg bid Tag 1, 200 mg bid Tag 2-5), Prednisolon (2 mg/kg Tag 1-3).

Immunmodulation durch selektiv Zytokin-gerichtete Substanzen (Tocilizumab, Anakinra) oder Kinaseinhibitoren des Zytokin-Signalweges JAK/STAT (Ruxolitinib, Baricitinib) zur Dämpfung der Inflammation.

COVID-Inflammations-Score CIS – Punkte: bei >10 Punkten Immunmodulation mit Ruxolitinib. Radiologisch bds. *Lungeninfiltrate* 3, *CRP* >20*ULN (upper limit of normal) 2, *Ferritin* >2*ULN 2, *TG*

>1.5*ULN 1, *IL-6* >3*ULN 1, *Fibrinogen* >ULN 1, *Leucocyten* >ULN 1, *Lymphopenie* 2, *Fieber* >38° 2, *Gerinnungsaktivierung* 1.

Sonstige Routine-Parameter: IL6, sIL2R, Procalcitonin, LDH, Fibrinogen, D-Dimer, CRP, Leuco-Diff.

Der kritisch kranke Patient nach CART-T-Zell-Therapie**Relevante Nebenwirkungen, deren Management und Herausforderungen an die Intensivmedizin**

J. Gacia Borrega, K. Heindel et al., Med Klin Intensivmed Notfmed 2021, 116:121-128

Bemerkung: die Nebenwirkungen durch die Behandlung mit chimeric-antigen-receptor (CAR)-T-Zellen gleichen sehr dem *schädigendem Spektrum des Covid-19 Infektes*:

CRS cytokine release syndrome

Fieber als Leitsyndrom, schwieriger Unterschied zu Sepsis und septischen Schock, therapierefraktäre Hypotonie, disseminierte intravasale Koagulopathie, Organversagen

Überaktivierung des Immunsystems, Zytokininsturm – Interleukin IL-6, Interferon- γ (INF- γ).

Sepsis-Therapie, Breitbandantibiotikum, Fokussuche. IL-6-Rezeptor-Antagonist Tocilizumab, hochdosierte Steroide empfohlen (mein Bedenken!), Immunsuppression mit Anakinra (IL-1-Rezeptor-Antagonist), Siltuximab (IL-6-Antagonist). *Frühzeitiger* und kurzer Einsatz vom IL-6-Rezeptor Antagonist als Option erkannt. Katecholamintherapie, Vasopressor.

ICANS *immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*

Kopfschmerzen, Vigilanzminderung, kognitive Defizite, epileptische Anfälle, Hirnödeme.

Testung nach Themen, wie Orientierung, Objekte benennen, Aufforderungen befolgen, Schriftbild, Konzentration (Zahlenmanipulation) – encephalopathy score.

Systemische Inflammation IL-1 eher im Vordergrund, Permeabilitätsstörung der Blut-Hirn-Schranke, Migration von CAR-T-Zellen und Zytokinen in das zentrale Nervensystem.

Ausschluß von Hirnblutung, Hirninfarkt und raumforderndem Hirnödem (MRT), Epilepsie (EEG),

Hirndruckzeichen, Liquorpunktion (Enzephalitis, Meningitis).

Steroide, IL-1-Rezeptor-Antagonist Anakinra, Tocilizumab.

Die hämophagozytische Lymphohistiozytose bei kritisch kranken Patienten HLH

D.A. Eichenauer, G.Lachmann, P. La Rosée.

Med Klin Intensivmed Notfmed 2021, 116:129-134

Bemerkung: HLH-ähnliche Symptomatik bei kritisch an COVID-19 Erkrankten. Primäre Form, genetisch bedingt, sekundäre Form bei Infektionen, Malignomen und

Autoimmunerkrankungen als Trigger – HLH bei Infektionen und Malignomen und MAS-HLH (Makrophagen-Aktivierungssyndrom) bei rheumatologischer Erkrankung: Hyperinflammation, Zytokinsturm,

Hyperferritinämie. Phagozytose hämato-poetischer Zellen durch Makrophagen, Proliferation des zytotoxischen T-Zell-Kompartiments, Multiorganversagen.

Erscheinungsbilder: hohes Fieber, Spleno-Hepatomegalie, Bi-Panzytopenie. CRP- u. Fibrinogen-Anstieg

anfangs, Leberschaden, Gerinnungsstörung. Ferritinämie, Hypofibrinogenämie, IL-2-Rezeptor Anstieg, erhöhte Natural-Killer (NK)-Zell-Aktivität, Nachweis der Hämophagozytose im Knochenmark, Lnn u. Liquor. Auslöser:

Infektion (59%), Malignome (28%), Autoimmunerkrankung (12%).

Versorgung mit Beatmung, Vasopressoren, Nierenersatz-Therapie, immunsuppressive Therapie gegen die Hyperinflammation. Therapie spezifischer Auslöser (Virus-, Pilzinfektion), bei Malignomem (Kortikoide und Etoposid, bei MAS-HLH (rheumatisch-autoimmunologische Grundkrankheit) Auswahl von Kortikoiden und Zytokinin-Blockern (IL-1 Rezeptor-Antagonist Anakinra, IL-6-Antikörper Tocilizumab), Januskinase (JAK)-2-Inhibitor Ruxolitinib. Beachtung der hepatobiliären Funktionsstörung und einer disseminierten intravasalen Gerinnung.

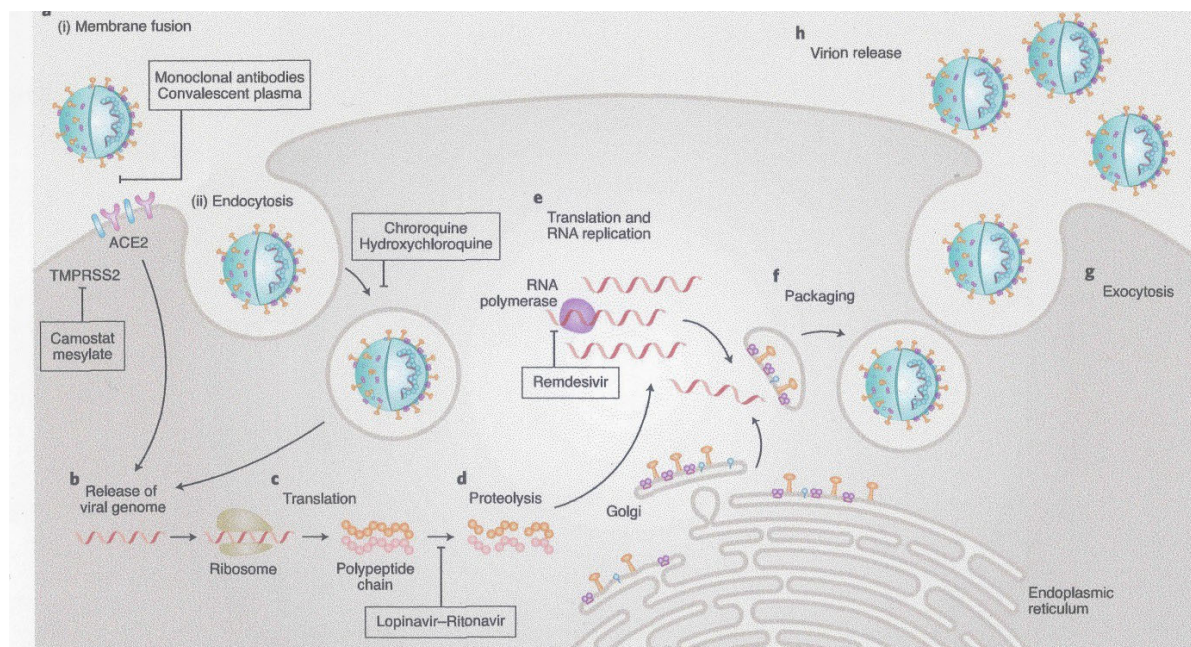


Fig. 3 | SARS-CoV-2 entry and mechanism of infection. a–d, SARS-CoV-2 is internalized by the cell via (i) membrane fusion or (ii) endocytosis. The SARS-CoV-2 spike binds to the angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) via its receptor-binding domain (RBD) and further releases its RNA (b), which will be translated into viral proteins (c,d). e–h, These proteins will form a replication complex to create additional RNA (e) that will further assemble with the viral proteins into a new virus (f), which will be released (g,h). The transmembrane protease serine 2 (TMPRSS2) is a protease shown to affect virus entry, even though its knockout does not inhibit cell infection by SARS-CoV-2. TMPRSS2, transmembrane protease serine 2; ACE2, angiotensin-converting enzyme 2.

CONCLUSION

II/21

allgemeine Maßnahmen gegen Infekte – Basiswissen in der Bevölkerung, gelebter Infekt-Schutz weiterhin (*Selbst-Isolation* bei Infekt-Verdacht); Basis-**Hygiene** – Atmung (Maske), Nasenatmung, Haut-Schleimhaut-Kontakt (**Desinfektion** – Hand, Rachen) Vitamin C, *Vitamin D*, Vitamin B-Komplex, Zink Supplementation, NO-Donatoren Personen-Kontakt, **Abstand**-Kontrolle, **Luft**-Filterung (Hepa-Kohle-Staub-Filter mit **UV-Lichtquelle**)

Post-Exposure Prophylaxis: Chloroquine (?), HIV-Medikation, wie *Lopinavir/Ritonavir* (**Kaletra** 200/50), *Ritonavir* (**Norvir**, Ritonavir 100 mg), Nitazoxanide (clinical trial, thiazolide – broad-spectrum antiparasitic, antiviral) und *Ivermectin/Scabioral* 4 mg. *Hepatitis-C-Medikamente*, wie *Paritaprevir* (in **Viekirax** mit Ombitasvir u. Ritonavir) und *Velpatasvir* (in **Epclusa** mit Sofosbuvir)

Risiko-Patient (Organ-Schäden) ist besonders schützenswert, beachte **Reaktionstyp**:

a) thrombotisch-embolisch (ASS, Heparin), b) hyperreaktive Inflammation mit *Interleukin-Sturm*, Hyperpyrexie (Fieber)*, terminale Gewebe-Schädigung (Lunge, Darm, Herz, Nieren, Gehirn u.a.)

Rasche Modulation der **Inflammation** durch Pharmaka (Paracetamol, Mesalazin als Basis; Immunomodulators – Interferon- β , Kinase Inhibitors – Type Bruton's tyrosine kinase BTK, **JAK inhibitors* – Baricitinib/ **Olumiant** 4 mg). Erkennen der Superinfektion, Schutz gegen Organschäden, gegen Organ-Versagen

spezifische anti-virale Therapie vor dem Endstadium, rascher Therapie-Beginn!

Andockmechanismus (Virus-Oberfläche und Wirts-Zell-Oberflächen-Rezeptoren mit Eintritts-Mechanismen):

Bamlanivimab Ak i.v. gegen receptor binding domain of spike protein.

In der Wirtszelle Isolation des Virus-Genom, Blockade der Virusreplikation: *Medikation gegen HIV u. Hepatitis C*; auch **Azithromycin/Zithromax**, **Ivermectin/Scabioral**; Umifenovir (Arbidol, Ru) combined with protease inhibitors; Cobicistat (in Genvoya), Darunavir (HIV); **Remdesivir** (RNA-Polymerase blockiert; Ebola; Covid-19 – EU-Zulassung), **Favipiravir** (T-705, Avigan; Japan); Oseltamivir (Tamiflu; Neuraminidase- Hemmer), Baloxavirmarboxil (Enonuklease-Hemmung – Untereinheit der RNA-Polymerase), Azvudine (Ro- 0622, reverse transcriptase inhibitor – Hepatitis C). Serum-Therapie.

Nachsorge nach Infektion (kardio-pulmonale Funktion, Nervenschäden), noch spreader?, Antikörper-Titer nach Infektion. Primäre **Prävention** durch **Vaccination** – Auswahl der **Impfstoffe**.

Praktische Umsetzung - von der Theorie zur praktikablen Therapie gegen Covid19

Geringe Prävalenz der Infizierten in der Bevölkerung – Erscheinungsbilder: Symptomlos nahezu sind 60-70% der Infizierten (Spreader!)

Symptomatisch mit leichtgradigen Erscheinungen nur 20-30% der Infizierten, Fieber als Hauptmarker (Temp. $\leq 38^\circ$), trockener Husten, Müdigkeit

Erhebliche Symptomatik, stationäre Aufnahme notwendig bei 1-2% der Infizierten wegen Hyperpyrexie (Temp. $\geq 38^\circ$), Atemnot mit SaO₂-Abfall, Risiko zur deletären Entwicklung mit Notwendigkeit zur Intensivpflege, davon letaler Ausgang bei 30% der Intensiv-Patienten – *keine entsprechenden Therapie-Ansätze*, dubiose ‚Leitlinien‘ hemmen den off-Label Einsatz von wirksamen Pharmaka (da keine ‚doppel-verblindete‘ Studienergebnisse) – die Notlage verlangt intellektuell untermauerte Entscheidungen, die medizinische Versorgung bricht ein

Allgemeine Maßnahmen gegen Covid-19-Infekt

Prophylaxe: Vit C, Vit D, Zk; Grippe-Impfung; Nasenatmung, NO-Spiegel anheben

Basis-Hygiene mit Abstand-Kontrolle, Maske gegen Keim-Ausbreitung via Atmung/Husten, Haut-Schleimhaut-Desinfektion, Selbst-Isolation bei Infekt-Verdacht, rascher Infekt-Nachweis **Luftfilterung** mit **UV-Lichtquelle** (Ordination, Büro, Klassenzimmer) – UV vor 50 Jahren ein Standard

Infekt: rasche/sofortige Diagnose – Gen-Test mit Wiederholung, falls negativ; PCR-Test (Ergebnis nach Tagen bislang! – unzumutbar zum Erkennen einer Infekt-Quelle) – **Isolation**

Verhinderung der Organ-Schäden – Basis-Therapie sofort für jeden Infizierten, Basis-Wissen in der Bevölkerung fehlt, auch für die medizinische Versorgung, kuriose Darstellungen in Leitlinien der deutsch. Ges. für Intensivmedizin, Aussage der österr. Ges. f. Pneumologie

Schutz sofort gegen die Organschädigung durch den Virus Covid-19 als Therapie-Basis:

Ziel ist die Verhinderung der stationären Aufnahme, der intensiv-medizinischen Betreuung

1. **Hemmung der viralen einzigartigen Entzündungsreaktion (Inflammation):** frühzeitiger Start mit einfachen Entzündungshemmern, wie Mexalen, Paracetamol, Novalgin (höher dosiert), Claversal Mesalazin; ev. NSAR wie Ibuprofen (cave Hypertonie, Magenulcus, Herzschaden), NO-Spiegel
2. **Verhinderung der thrombotisch-embolische Organ-Schädigung:** Aspirin (250 – 500 mg), Anti-Thrombose-Injektion (Heparin), NOAKs (teuer), Antikoagulation (Marcoumar)

beim Übergang in eine erhebliche Symptomatik – rasch Therapie ausdehnen:

3. **gegen den Interleukin-Sturm (IL1, IL6) mit massiver Organ-Schädigung (primär ist die Lunge betroffen) mit Hyperpyrexie (Fieber >38%), Hypoxie – SaO₂-Abfall:** bei ersten Anzeichen JAK Inhibitor verordnen, wie Baricitinib Olumiant (528.5 €)
Die präventive Cortison-Medikation (Leitlinie) ist m.E. unzureichend begründet!

Direkte Intervention gegen den Virus Covid-19 beim Infizierten (auch bei Kontakt mit Infizierten, post-exposure): **zugleich mit Schutz-Maßnahmen gegen die Organschäden (Inflammation, Gerinnungsaktivierung)**

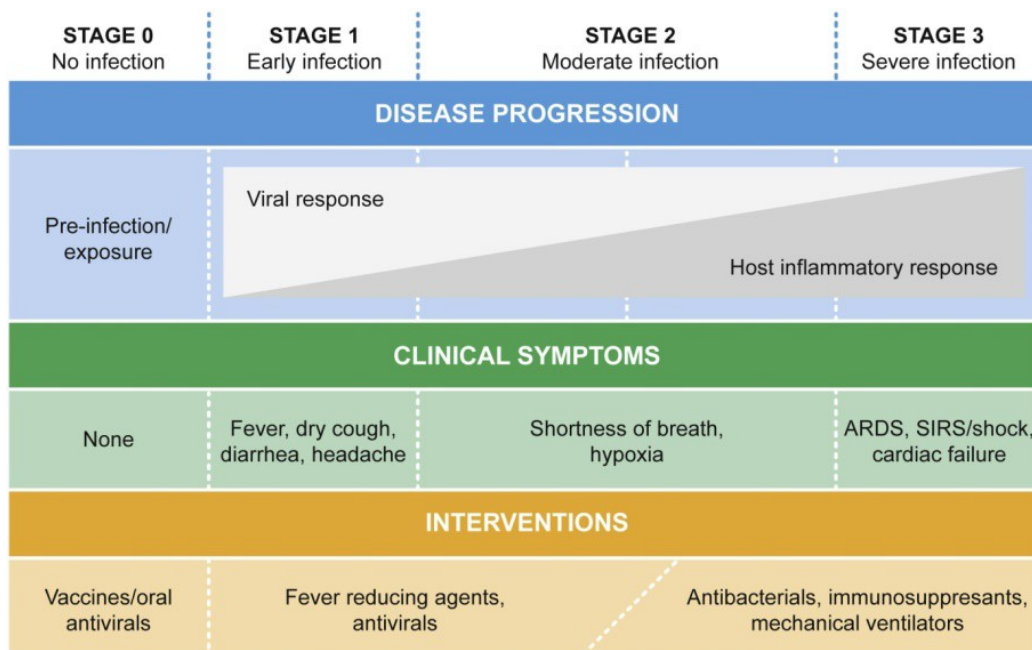
Blockade des Andockmechanismus: Ak gegen Spike-Protein, **Bamlanivimab** i.v. (USA), **Casirivimab/Imdevimab (REGN-CoV2)** monoklonaler Ak-Cocktail i.v. (FDA-Zulassung)

Unterbrechung der Virus-Replication: als Hauptangriffspunkt neben Mund-Rachen-Desinfektion; anfangs: p.o. **Ivermectin** Scabioral tbl (66 €), **Azithromycin** Zithromax tbl (11.3 €), auch **Oseltamivir** Tamiflu (Virustatica – 33.9 €), **Favipiravir- Avigan** tbl (USA), NO-Donatoren; i.v. **Remdesivir** (Veklury)

HIV-Medikation: Norvir (45.6 €), Darunavir (241.9 €), Kaletra (678.7 €) **Hepatitis C Medikation:** *Viekirax* (12582.1 €), *Eplclusa* (11573.9 €) Preisangaben AVP pro Packungsgröße

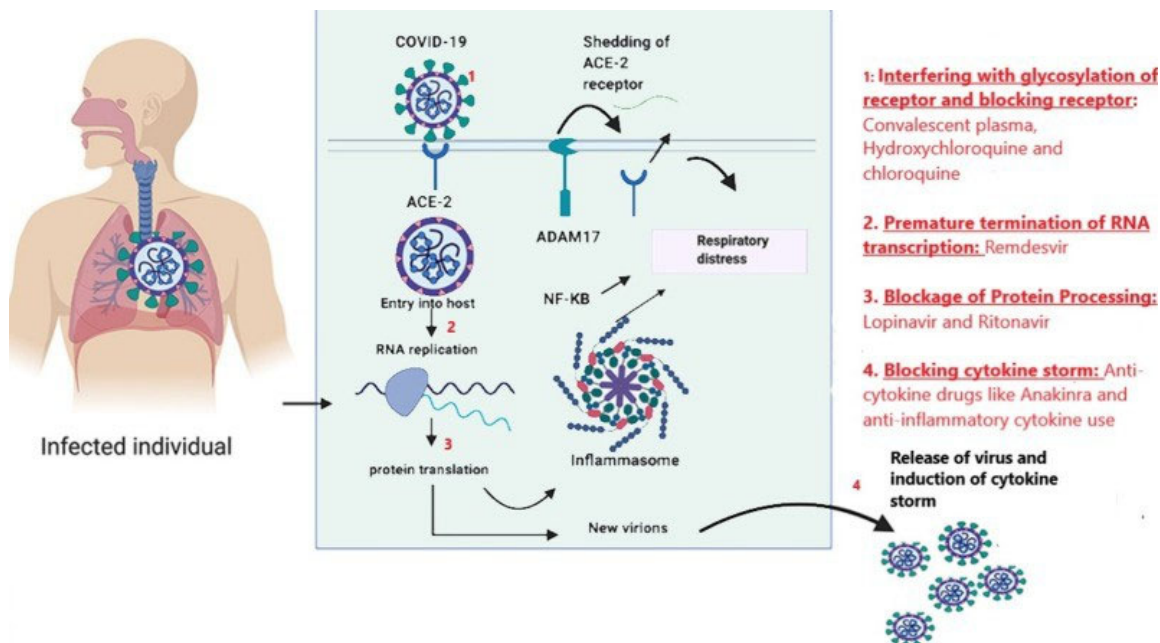
Entlassung des Infizierten aus der Quarantäne nur nach einem negativen Gen-Test-Befund, cave Virus-Ausscheidung durch Exkremente

Verlaufskontrolle mit Antikörper-Test, Nachsorge wegen Organ-Schäden (Lunge, Herz, Nerven, Psyche u.a.) – Bewertung des Gastransfers (Diffusion; SaO₂), der systolisch-diastolische Herzmechanik....



Emerging pharmacotherapies for COVID-19

Rachana Salvi, Panini Patankar, Biomed. Pharmacother. 2020, 128:1 10267

**3. Clinical Features:**

Common symptoms:		
Fever (88%)	Dry cough (68%)	Fatigue (38%)
Uncommon symptoms:		
Headache (14%)		
Loss of smell (15 to 30%)		
Nasal congestion (5%)		
Sore throat (14%)		
Coughing up sputum (33%)		
Shortness of breath (19%)		
Pain in muscles or joints (15%)		
Chills (11%)		
Nausea and/or vomiting (5%)		
Diarrhea (4 to 30%)		
In severe disease:		
		Difficulty waking
		Confusion
		Bluish face or lips
		Coughing up blood
		Persistent chest pain
		Decreased white blood cells
		Kidney failure
		High fever

Overview: systemic inflammatory response derived from lung injury caused by SARS-CoV-1 infection explains severe outcomes in Covid-19.

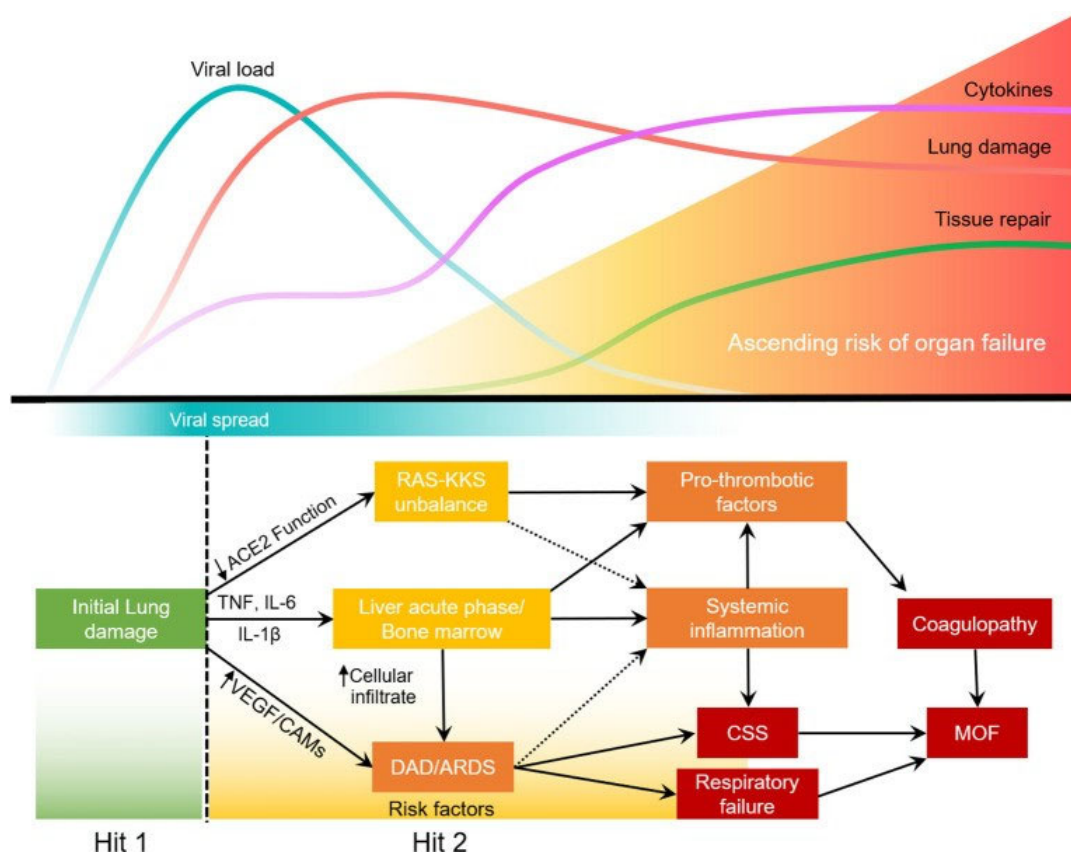
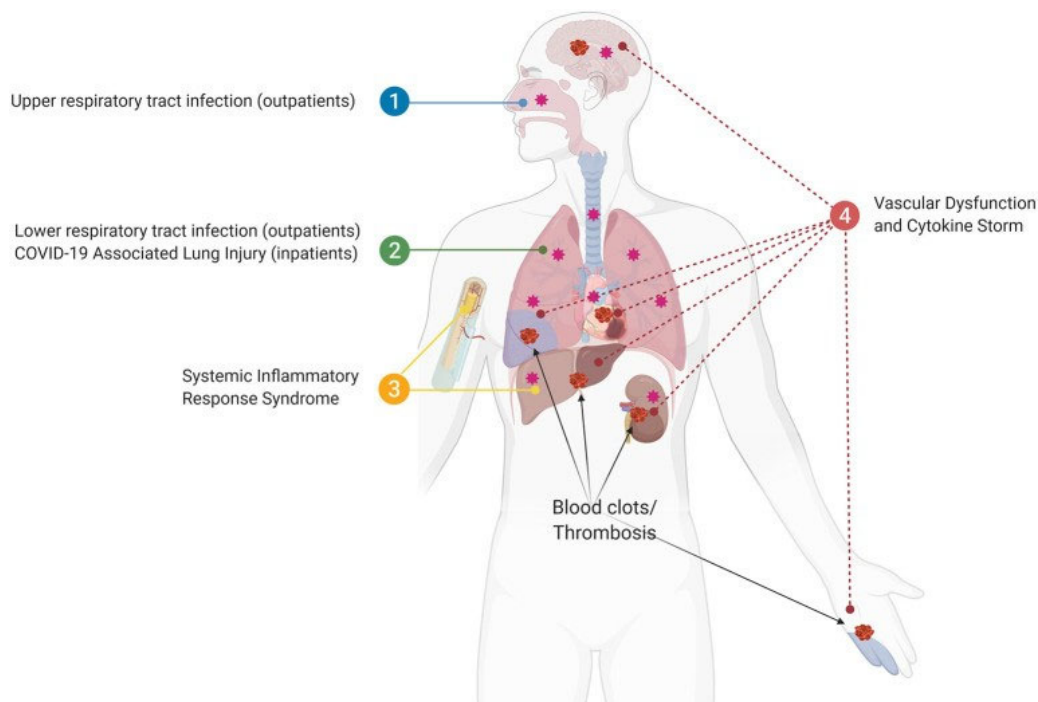
Rafael B. Polidoro, R.S. Hagan, R de S Santiago, N.W. Schmidt. Font Immunol. 2020,11:1626.

Abstract

Most SARS-CoV2 infections will not develop into severe COVID-19. However, in some patients, lung infection leads to the activation of alveolar macrophages and lung epithelial cells that will release proinflammatory cytokines. IL-6, TNF, and IL-1 β increase expression of cell adhesion molecules (CAMs) and VEGF, thereby increasing permeability of the lung endothelium and reducing barrier protection, allowing viral dissemination and infiltration of neutrophils and inflammatory monocytes. In the blood, these cytokines will stimulate the bone marrow to produce and release immature granulocytes, that return to the lung and further increase inflammation, leading to acute respiratory distress syndrome (ARDS). This lung-systemic loop leads to cytokine storm syndrome (CSS). Concurrently, the acute phase response increases the production of

platelets, fibrinogen and other pro-thrombotic factors. Systemic decrease in ACE2 function impacts the Renin-Angiotensin-Kallikrein-Kinin systems (RAS-KKS) increasing clotting. The combination of acute lung injury with RAS-KKS unbalance is herein called COVID-19 Associated Lung Injury (CALI). This conservative two-hit model of systemic inflammation due to the lung injury allows new intervention windows and is more consistent with the current knowledge.

Keywords: SARS-CoV2, COVID-19, severe COVID-19, bisphosphonates, inflammatory monocytes, ARDS, renin-angiotensin system, kallikrein-kinin system



Discrimination of COVID-19 from inflammation –induced cytokine storm syndromes by disease- related blood biomarkers

Christoph Kessel et al., accept. for publication doi: 10.1002/ART.41763

Found: dramatic activation of the IL-18 interferon (INF)- γ axis, increased serum levels of IL1 receptor antagonist (IL-1 Ra), intracellular adhesion molecule 1 (ICAM-1) and IL-8, strongly reduced levels of soluble Fas ligand (sFasL).

Marker für Störung der Mikrozirkulation bei Covid-19

Schädigung der endothelialen Glykokalyx, prädiktiv für out-come, thrombotisch-embolische Ereignisse. Abnahme der Kapillardichte (Intravital-Mikroskopie), Spiegel von ADAMTS13 (von-Willebrand-Faktor- spaltende Proteinase), VEGF-A, ACE2, D-Dimere, Syndecan-1, Angpt-2.

X/2021:

Welcher Impf-Titer (SARS-Covid-19 Ak Spike): **>300-500 BAU/ml** sollte sicher schützen nach meiner Meinung. Ab 0.8 BAU/ml positiv, ab 15 BAU/ml neutralisierende Ak.

Correlates of protection against symptomatic and asymptomatic SARS-CoV-2 infection. Feng, S. et al. Nat Med 2021 Sept. DOI: [10.1038/s41591-021-01540-1](https://doi.org/10.1038/s41591-021-01540-1).

XI/21:

EMA - CHMP: vorgesehene Freigabe für neue anti-Covid-Medikamente, monoklonale Antikörper

Ronapreve (Roche, Schweiz) u. **Regkirona** (Redanvimab – Celltrion, Südkorea). Einsetzbar im frühen Stadium der Infektion, antivirale monoklonale Ak. Bislang war nur Remdesivir (Veklury) in der EU zugelassen – aber für schwer Erkrankte (ungenügende Wirkung bei später Intervention – Bemerkung).

Ronapreve besteht aus zwei Ak (Casirivimab u. Imdevimab)

IV/22:

Covid-19 – Therapie auf der Intensivstation.

MedKlinIntensivmedNotfamed 2022, 117, 177-186.

Remdesivir: Fa Gilead Sciences

Time to clinical recovery von 15 auf 10 Tage verkürzt, kein Effekt auf die Sterblichkeit. Ab 7. Krankheitstag ist kein Effekt zu erwarten

Rekombinantes humanes lösliches angiotensinkonvertierendes Enzym 2:

In Phase III – Auswertung offen. HsACE2 wirkt direkt antiviral i.v. verabreicht, reduziert die Dysregulation der Angiotensin-Achsen-Antwort in verschiedenen Organen.

Rekonvaleszentenplasma

Kein positiver Effekt auf das Überleben

Monoklonale Antikörper gegen SARS-CoV2-Epitope:

Prophylaktisch und bei sehr frühzeitiger Anwendung können schwere Verläufe verhindert werden.

Bei zwei gemeinsam verabreichten monoklonalen Antikörpern gegen Epitope auf der receptor binding domain – 28-Tage Mortalität reduziert (Recovery-Studie).

Regdanvimab, Casirivimab-Imdevimab Cocktail, Sotrovimab

Jegliche antivirale Therapie kommt auf der ICU oft zu spät – Aufnahme in der 2. Woche nach

Symptombeginn. Beim Auftreten der Virus-Varianten α und δ zuletzt verkürzte Zeitspanne zwischen dem Auftreten der Symptome und der Aufnahme auf der ICU.

Therapie der Ko- u. Superinfektion:

Rechtzeitiger Beginn einer *antiinfektiven Therapie* ist für die Prognose essentiell.

Ventilator-assoziierte Pneumonien, Blutstrom-Infektion durch Verweilkatheter, Candidämien, pulmonale Aspergillosen.

Immunmodellierung:

Systemische Glucocorticoid-Gabe (Neben-Nieren-Schaden durch den Covid-19-Infekt – micro-vasculäre thrombotische Schädigung). Ohne O2-Bedarf war die Gabe von Dexamethason (6 mg/die) potenziell kontraproduktiv. Effekte bei invasiv beatmeten Patienten, bei Erkrankten mit O2-Sufflation war der Einfluß von Cortison weniger ausgeprägt. Früher Therapie-Beginn, später Therapiebeginn mit Cortison brachte kein Benefit – Hydrocortison, Cortison, Dexamethason.

Interleukin-6-Antagonisten:

Tocilizumab – signifikant verbessertes 90-Tage Überleben (Recovery-Plattform). Durch die Blockade kein Feed-back zur Infekt-Kontrolle via IL-6 u. CRP – Detektion von Superinfektionen erschwert.

Januskinasen-Inhibitoren:

Tofacitinib (2 x 10 mg durch 14 Tage), teils in Kombination mit Steroiden (Brasilien) vorteilhaft im Vergleich zur Placebo-Gruppe (!). Baricitinib führte in Kombination mit Remdesivir zu einer rascheren klinischen Erholung – Pat. unter O2-Hochfluß oder nicht-invasiver Atemhilfe.

Antikoagulation:

Schwerer COVID-19-Verlauf führt durch die ausgeprägte Inflammation zur Gerinnungsaktivierung und Heparin-Resistenz – ‚COVID-19-assoziierte Koagulopathie‘. Venöse Thromboembolien, Mikrothrombosen.

Hochdosis-Prophylaxe mit 0.5 mg/kg low-molecular-weight heparin 2x/die.

Beatmung:

Nicht-invasive Beatmung, Lagerungstherapie (Bauchlage, steile Seitenlagerung). Nasale High-flow-Therapie zur präziser titrierten Oxygenierung, intermittierende Maskenbeatmung (CPAP, BIPAP).

Invasive Beatmung, extrakorporale Membranoxygenierung, Nierenersatz-Therapie.

Long-Covid-Symptome – VI/22

Ref/ *Journal of Clinical & Translational Endocrinology*, 2022; DOI: [10.1016/j.jcte.2021.100284](https://doi.org/10.1016/j.jcte.2021.100284)) u. eigene Erfahrung. cw.aerzteblatt.de

Manche Patienten, die sich von einer COVID-19-Infektion erholen, haben langfristige Beeinträchtigungen wie Fatigue, Kurzatmigkeit, Geschmacks- und Geruchsveränderungen sowie Gelenkschmerzen, die eine individuell zugeschnittene Rehabilitation erfordern.

Fatigue zählt zu den häufigsten Beschwerden bei Long-COVID-Patienten und ist eine heterogene Erkrankung mit einer multifaktoriellen Ätiologie, die unter anderem immunologische, virologische, psychologische und endokrine Veränderungen umfasst.

Die Long-COVID-bedingte Fatigue wird einerseits durch Schädigung mehrerer Organsysteme (z.B. Herz-, Lungen- oder Nierenfunktion) begünstigt. Zum anderen können COVID-19-induzierte endokrine Dysfunktionen, die zu Hypokortisolismus, Hypothyreose oder einer Dysregulation der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HPA-Achse) führen, weitere mögliche Erklärungen für Fatigue sein, heben die Studienautoren hervor.

ACE2-Rezeptoren (Angiotensin, Converting Enzyme 2) stellen Eintrittspforten für SARS-CoV-2-Viren in menschliche Körperzellen dar, die von endokrinen Organen wie Hypothalamus, Hypophyse, Nebenniere, Schilddrüse, Hoden und Langerhans-Inseln exprimiert werden. Somit sind endokrine Organe bei akuter COVID-19-Infektion und bei Genesungsprozessen ebenfalls betroffen.

Gewebeuntersuchungen (postmortal) zeigten, dass SARS-CoV-RNA zum Beispiel in der Hypophyse, Nebenschilddrüse, Bauchspeicheldrüse und Nebenniere nachweisbar war. Weitere Gewebeanalysen entdeckten apoptotische parafollikuläre und follikuläre Zellen, was die niedrigen Serum Thyroxin- und Triiodthyroninspiegel und Osteonekrosen des Hüftkopfes bei Patienten mit SARS-CoV-2 erklären könnte, so die Wissenschaftler. Autopsien des Hypothalamus von verstorbenen Patienten lieferten zudem Hinweise auf virale-RNA, Ödeme und neuronale Degeneration.

Studien zur Beteiligung der HPA-Achse nach COVID-19-Infektion sind nach wie vor begrenzt. Eine Studie zur Bewertung des Nebennierenrindenfunktion bei akuten COVID-19-Infektionen bei 28 hospitalisierten Patienten ergab, dass 32 % der Patienten subnormale Kortikosteroidspiegel aufwiesen und Patienten mit schwereren Erkrankungen sowohl subnormale Kortikosteroid- als auch ACTH-Spiegel (Adrenocortikotropes Hormon) aufwiesen, was auf einen direkten Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der COVID-19-Infektion und einer beeinträchtigten Kortikosteroidsynthese hindeutet.

Die Studienautoren schlussfolgern, dass Rehabilitations-Maßnahmen auch ein endokrinologisches Assessment beinhalten sollten, zum Beispiel zur Bewertung der HPA-Achse bei Long-COVID-Symptomen wie Fatigue.

Eigene Programme: seit I/21

Herzecho in 3D – Analyse zur systolisch-diastolischen Mechanik (bi-ventrikulär), Pulsregulation, Arrhythmie-Neigung. Basis-Ergometrie (2-min-Stufen-Test) mit Lactat-Profil, allenfalls Ergospirometrie als Zweit-Test. Atemphysiologie mit Bewertung der Atemarbeit, Atemmuskulatur und Diffusion.

Blutchemie mit spezieller Analyse zur Gerinnung, Herzfunktion, Immunologie, rheumatoiden Autoaggression und zur Hypophysen-Neben-Nieren-Schilddrüsen-Achse.

Orale antivirale Therapie

Lagevrio (Molnupiravir) durch 5 Tage 2 x4 tbl.

Paxlovid (150 mg PF-07321332 Nirmatrelvir, 100 mg Ritonavir)

Ronapreve (Casirivimab, Imdevimab) Kombination neutralisierender Antikörper, Injektions-Infusionslösung, zur wiederholten Präexpositionsprophylaxe monatlich

Neue Konzepte – Überlegungen zu**Long Covid-19 Syndrom – post vaccination syndrome**

ME/CFS myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome

Infekt-Folgen, Vaccination mit überschießender Ak-Bildung

Langzeit-Schäden durch persistierend aktivierte Gerinnung – Coagulation im micro-vasculären Bereich (Muskulatur, Gehirn u.a.)

Auto-Anti-Körper-Bildung gegen Muskulatur (Gefäße, motorische Endplatten), Nerven - Gehirn (Ionenkanäle–

anti-neuronale Ak), Herzmuskel (Arrhythmien, Myokarditis), Lunge (Diffusions-Perfusions-Störung), Nebennieren (Unterfunktion – Cortison-Mangel)
persistierende virale Bruchstücke - Irritation des Immunsystems, Immunaktivierung, Autoaggression (LE-ähnliche Bilder)

Kreuzreaktion von SARS-CoV-2-neutralisierenden Antikörpern mit Säugetier-Proteinen zur Stimulierung von anti-neuralen Autoantikörpern – Unterformen von Gedächtnisstörungen, Fatigue, Depression

Bekämpfung der Inflammation gegen Immun-over-shoot einfach (Entzündungshemmer), aggressiv (IL-Blocker)
Steroide, Apherese, MTX, Cyclophosphamid, Depletion von B-Zellen (CD20/CD19), Reduktion von Plasmazellen (Bortezomib), chimäre Autoantikörper-Rezeptor (CAAR)-T-Zellen

long covid-19 syndrome - post vaccination syndrome – XI/22

ME/CFS myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome

side effects of the infection, vaccination and surplus of antibody formation

long-term alteration/damage due to **persistent activated coagulation**, coagulation in the micro-vascular bed (muscular structure, brain tissue) → check markers of thrombosis, embolism

autoantibody formation directed against muscular structure (vessel wall, neuro-muscular junction), nerves, brain (ion channel-linked receptors, anti-neural antibodies), heart muscle (arrhythmias, myocarditis), lungs (disturbance of diffusion and perfusion, mismatch), suprarenal organ (impaired functional capacity, deficit of cortisol)

persistent viral fragments (nuclear acid): irritating the immune system, over-activation, auto-aggression (LE-like disease)

cross-over reaction of SARS-CoV-2 neutralizing antibodies with mammalian proteins cause stimulation of anti-neural autoantibodies: symptoms of mental disorder, loss of memory, cognitive dysfunction, fatigue, depression

fight inflammation simple intervention (anti-oxidation, oxygen radicals) with ASS, Perfalgan, Mesalazin, aggressive with interleukin blockers (Baricitinib, Tocilizumab)
and immune over-shoot steroids, apheresis, MTX Methotrexate, Cyclophosphamide, depletion of B-cells (CD20/CD19), depletion of plasma cells (Bortezomib), chimeric autoantibody-receptor- (CAAR)-T-cells

see: www.prof-reiterer.at - covid-19 update

Antikörper-vermittelte Erkrankungen des Nervensystems – von Enzephalitis bis Demenz

Inflammasom Signaling und chronische Entzündungsreaktionen

Die G-Protein-gekoppelte Signaltransduktion im Immunsystem

Mutationen im JAK-STAT-Signalweg und ihre klinischen Konsequenzen