

E-pub ahead of print

SARS-CoV-2: Angewandte Virologie in der Arztpraxis

Burkhardt T, Müller N

Übersichtsartikel • doi:10.4414/smf.2020.08668

Peer-reviewed article | accepted 01.11.2020

Veröffentlichung: 10.11.2020

Den Viruszyklus besser verstehen

SARS-CoV-2: Angewandte Virologie in der Arztpraxis

Dr. med. Tobias Burkhardt^a, Prof. Dr. med. Nicolas Müller^b

^a Praxis Dr. Burkhardt, Männedorf; ^b Klinik für Infektionskrankheiten und Spitalhygiene, Universitätsspital, Zürich Affiliation

SARS-CoV-2 hat das ärztliche Handeln und Gesundheitswesen in der Schweiz nachhaltig beeinflusst. Das allgegenwärtige Thema verlangt vom praktizierenden Arzt einiges an Grundlagenwissen. Das Verständnis des Zyklus von SARS-CoV-2 ermöglicht es ihm jedoch zu verstehen, welche therapeutischen Optionen offenstehen und wo die klinische Forschung steht.

Ein Virus stellt die Welt auf den Kopf

Im Dezember 2019 traten in Wuhan, China, erstmals gehäufte Fälle einer viralen Pneumonie auf. Als auslösendes Agens stellte sich ein neuartiges Coronavirus heraus, das bald den Namen «severe acute respiratory syndrome coronavirus 2» (SARS-CoV-2) erhielt. Dieses Virus löst die Krankheit «coronavirus disease-19» (COVID-19; erstmals im Jahr 2020 aufgetreten) aus und hat weltweit bereits über 23 Mio. Menschen infiziert und über 800 000 Todesfälle verursacht [1]. Die ökonomischen, sozialen und medizinischen Folgen sind noch nicht abschätzbar. Sowohl die Grundlagenforschung als auch die klinische Forschung machen in atemberaubender Geschwindigkeit Fortschritte. Sämtliche hochdotierten Fachzeitschriften und auch das medizinische Nachschlagewerk *UpToDate* stellen ihre Artikel über COVID-19 frei zur Verfügung und der Peer-Review-Prozess ist an vielen Orten ausgesetzt. Zurzeit sind weder eine

hochspezifische Monotherapie noch eine Impfung vorhanden. Jeder praktizierende Arzt ist in seinem Alltag in unterschiedlichem Masse mit der neuen Krankheit konfrontiert. Um die verschiedenen therapeutischen Ansätze besser verstehen zu können, ist es hilfreich, den Zyklus von SARS-CoV-2 besser zu kennen.

SARS-CoV-2 als siebtes Mitglied der humanpathogenen Coronaviren

Coronaviren (CoV) bilden eine Familie innerhalb der Ordnung *Nidovirales* und werden in die vier Gattungen α , β , γ und δ eingeteilt. Bis heute sind 50 verschiedene CoV bekannt. Sieben davon sind humanpathogene CoV (HCoV). In den 1960er Jahren wurden HCoV-229E [2] und HCoV-OC43 [3] sowie in den 2010er Jahren HCoV-NL63 [4] und HCoV-HKU1 [5] erstmals beschrieben. Diese vier HCoV sind für 10–15% der Erkältungen verantwortlich. Der Rest der über 200 «Erkältungsviren» sind Rhinoviren (ca. 100, entsprechend 50% der Fälle), Influenzaviren (ca. 10%), Respiratorisches-Synzytial-Virus (RSV, 5%), Parainfluenza (5%), Adenoviren (<5%) und Enteroviren (<5%). 20–30% der Erkältungen sind unklarer Ätiologie [6].

Die vier genannten HCoV verursachen die klassischen Erkältungssymptome des oberen Respirationstrakts. 2002/2003 trat erstmals ein HCoV auf, das Symptome des unteren Respirationstraktes zeigte. Dieses neue, fünfte HCoV wurde in der Folge «severe acute respiratory syndrome virus» (SARS-CoV) benannt, das die Krankheit «severe acute respiratory syndrome» (SARS) verursacht. Nach dem Ende des weltweiten Ausbruches im Juli 2003 wurden insgesamt 8096 Fälle registriert, wovon 774 verstorben sind. Dies entspricht einer Letalität von 9,6% [7]. Im September 2012 wurde ein sechstes HCoV entdeckt, das die Krankheit «Middle-East respiratory syndrome» (MERS) hervorruft. Dieses Virus wurde in der Folge MERS-CoV benannt und besitzt eine Letalität von 36–52% [8]. Beiden letztgenannten β -CoV ist gemeinsam, dass sie keine banalen Erkältungssymptome hervorrufen, sondern Pneumonien mit fatalen Verläufen. Die Eindämmung von SARS-CoV und MERS-CoV war insofern erleichtert, als die befallenen Patienten erst ansteckend wurden, wenn sie auch symptomatisch waren.

Die RNA weist auf einen Ursprung von Fledermäusen hin

Das Genom des siebten HCoV, SARS-CoV-2, wurde rasch entschlüsselt und zeigt die höchste Übereinstimmung (96,2%) mit dem BatCoV RaTG13, das in Fledermäusen sein Reservoir hat. Die Übereinstimmung mit SARS-CoV hingegen beträgt nur 79,6% [9]. Die ausgeprägte Ähnlichkeit der RNA von SARS-CoV-2 mit dem BatCoV liess die Vermutung aufkommen, dass das Virus von Fledermäusen auf Menschen übertragen wurde. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass das Virus über einen Zwischenwirt zum Menschen übergesprungen ist [10].

Die «parasitären» Eigenschaften des SARS-CoV-2

Das SARS-CoV-2 ist ein behülltes («enveloped») Einzelstrang-Plus-Strang-RNA-Virus. Dies bedeutet, dass das Virus nach Eintritt in die Zelle ohne Umwege¹ direkt von der viralen RNA Proteine synthetisieren (translatieren) kann. Dafür ist es jedoch – wie jedes Virus als obligat intrazellulärer Parasit – auf den ribosomalen Translationsapparat, den Energiestoffwechsel und die Lipidsynthese der Wirtszelle angewiesen. Die RNA enthält 29 903 Nukleotide und codiert für 29 Proteine [11]. Vier davon sind strukturelle Proteine, die zusammen mit der Lipiddoppelmembran das eigentliche Gerüst des Virions bilden: das Spike-(S-), Membrane-(M-), Envelope-(E-) und Nukleokapsid-(N-)Protein (Abb. 1). Die

¹ Das bedeutet, dass keine Replikation von Minus-Strang- zu Plus-Strang-RNA, keine Fusion von viraler DNA mit Wirts-DNA, keine Transkription von DNA zu messenger-RNA wie bei DNA-Viren, keine «Rückübersetzung» von RNA zu DNA bei Retroviren nötig ist.

restlichen Proteine sind nichtstrukturelle Proteine (NSP), wovon ein Grossteil für die Vermehrung notwendig ist. Wie alle anderen CoV-Virionen sind auch die SARS-CoV-2 sphärisch oder ellipsoid und haben einen Durchmesser von ca. 80 nm [12]. Sie besitzen die charakteristischen S-Proteine an ihrer Oberfläche. Diese bilden einen Kranz um die Hülle, der an die solare Corona erinnert und zum Namen der Coronaviren geführt hat. Innerhalb der Hülle befindet sich das helikal symmetrische N-Protein. Wie alle behüllten Viren sind auch SARS-CoV-2 einfach mit Alkohol zu inaktivieren, da dieser die Virushülle irreversibel zerstört.

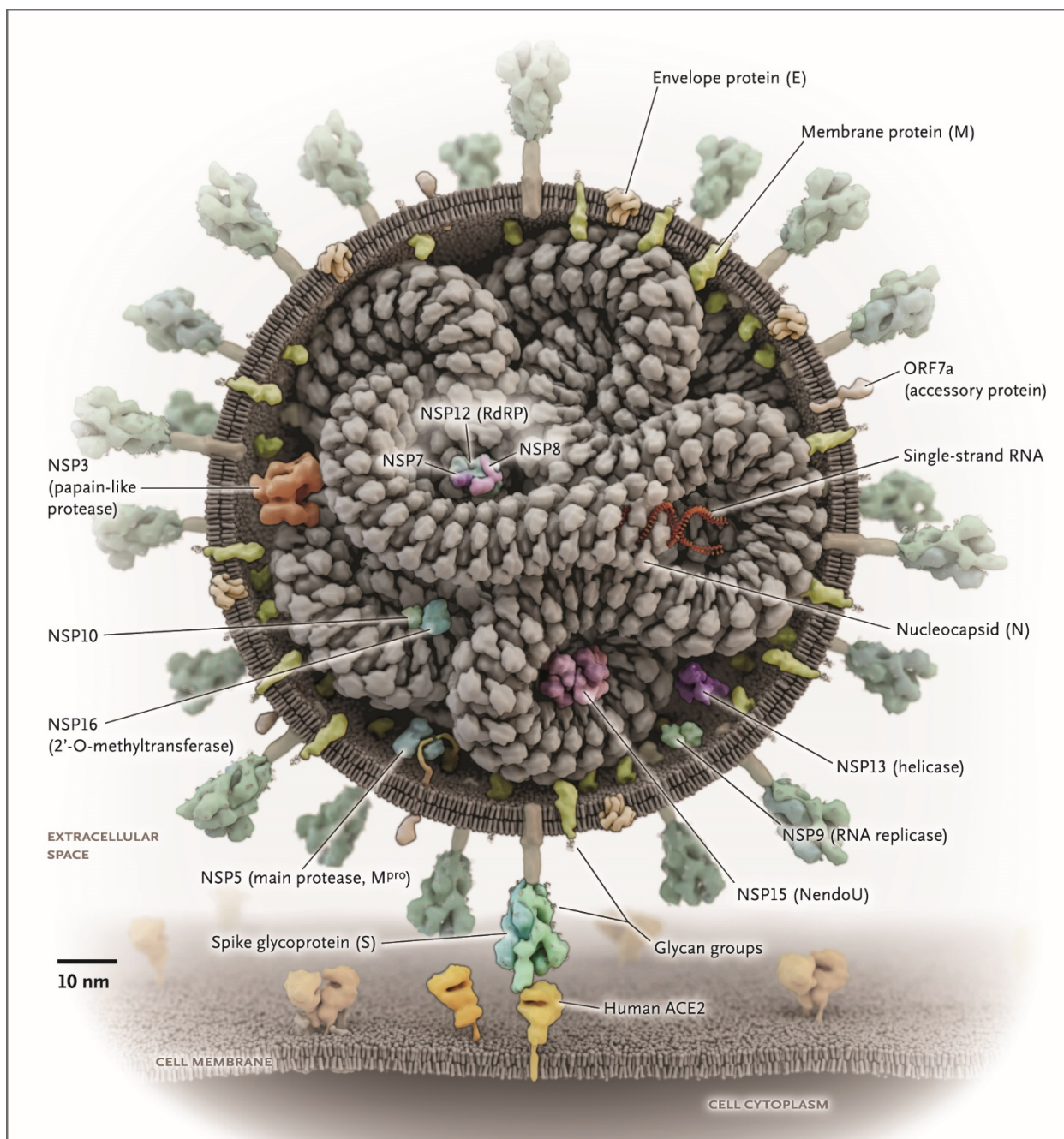


Abbildung 1: SARS-CoV-2 ist ein behülltes Einzelstrang-RNA-Virus mit einem helikal symmetrischen Nukleokapsid und einer Lipiddoppelmembran mit den integrierten strukturellen Proteinen S, E und M. Die nicht strukturellen Proteine (NSP) sind hauptsächlich für die Replikation zuständig und bereits in gewissem Ausmass vor dem Eintritt in die Zelle vorhanden (Nachdruck mit freundlicher Genehmigung aus: Parks JM, Smith JC. How to Discover Antiviral Drugs Quickly. N Engl J Med. 2020;382(23):2261–4. doi:10.1056/NEJMcibr2007042. Copyright © 2020 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.).

SARS-CoV-2 missbraucht einen Blutdruckrezeptor für den Eintritt in die Zelle

Das Virus wird hauptsächlich über Tröpfchen (definitionsgemäss Partikel >5–10 µm) übertragen, die beim Niesen, Husten und Sprechen entstehen. Eine Übertragung über kontaminierte Oberflächen ist ebenfalls sehr wahrscheinlich, scheint jedoch eine untergeordnete Rolle zu spielen [13]. Die Übertragung über Aerosole (definitionsgemäss <5 µm) wird als immer wahrscheinlicher angenommen [14]. Die Virionen gelangen schlussendlich primär durch nasale Becherzellen und respiratorische Flimmerepithelzellen in den Körper [15]. Wie alle CoV dringen auch SARS-CoV-2 in die Wirtszelle ein, indem das S-Protein an einen membrangebundenen Rezeptor der Wirtszelle andockt. Als Eintrittspforte dient hierfür der Angiotensin-Converting-Enzyme-2-Rezeptor (ACE2) [16]. Nachdem das Virion an den Rezeptor andockt, wird es mit Hilfe der Transmembran-Protease²/Serin-Subfamilie-Typ 2 (TMPRSS2) via Endosom in die Zelle internalisiert (Abb. 2).

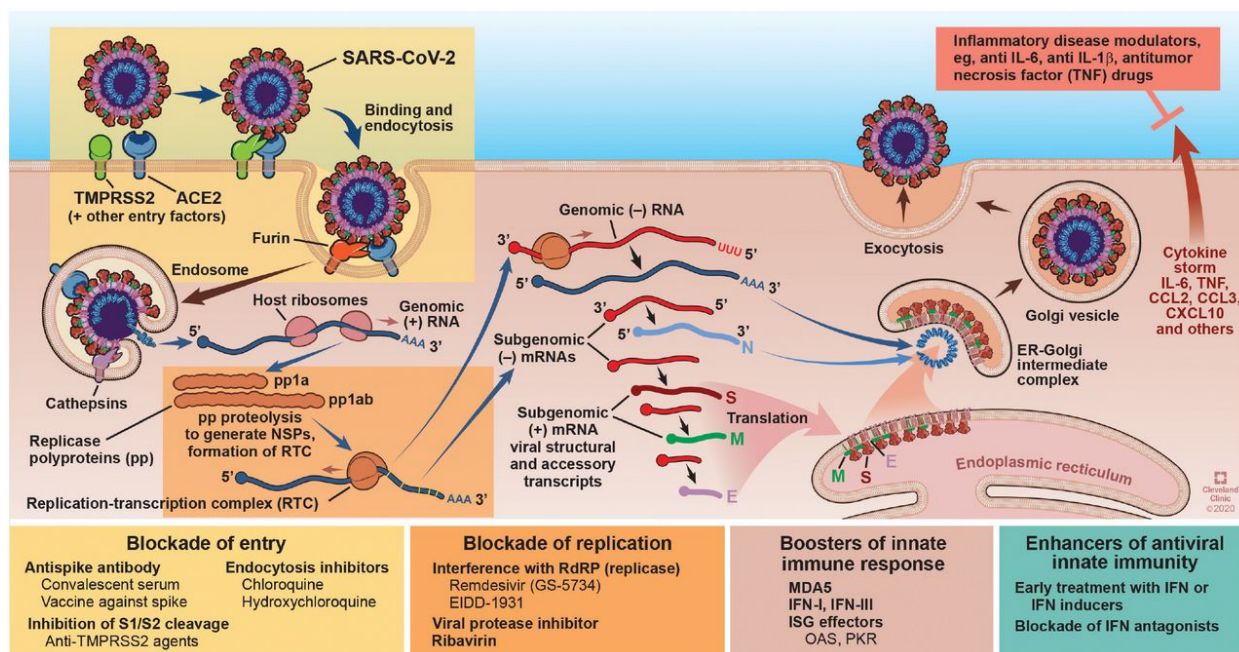


Abbildung 2: Der Lebenszyklus von SARS-CoV-2 mit möglichen therapeutischen Ansätzen. **Zyklus:** Das Virion wird via Endozytose aufgenommen und schleust so seine RNA in die Wirtszelle ein. Die Ribosomen des Wirtes translatieren die beiden grössten Polyproteine (pp) 1a und 1ab, die ihrerseits nach Proteolyse den Replikations-Transkriptions-Komplex (RTC) bilden. Dieser wiederum ist fähig, einerseits via Replikation genomische RNA und andererseits via Transkription subgenomische mRNA für die Translation in strukturelle (N, S, M und E) und nicht-strukturelle Proteine (NSP) zu bilden. Das Endresultat sind neue Virionen, deren Hülle aus der «gestohlenen» Doppelmembran des Wirtes besteht. Die Virionen verlassen anschliessend als Golgi-Vesikel die Zelle via Exozytose, um andere Zellen und andere Individuen zu infizieren. **Eintrittsblocker:** Antikörper gegen S-Protein, Endozytoseinhibitoren oder TMPRSS2-Inhibitoren. **Replikationsblocker:** Replikaseinhibitoren, Proteaseinhibitoren oder Nukleosidanaloga. **Unterstützer der angeborenen Immunantwort:** Interferon-1. **Entzündungshemmer oder Immunsuppressiva:** anti-IL-6, Kortikosteroide. Beispiele im Text. (Nachdruck mit freundlicher Genehmigung aus: Bergmann CC, Silverman RH. COVID-19: Coronavirus replication, pathogenesis, and therapeutic strategies. Cleve Clin J Med. 2020;87(6):321–7. doi:10.3949/ccjm.87a.20047. Copyright © 2020 The Cleveland Clinic Foundation. All rights reserved.)

² Proteasen sind Enzyme, die bei anderen Proteinen oder Peptiden durch Hydrolyse die Peptidverbindungen durchtrennen (Proteolyse) und damit einzelne Aminosäuren oder Peptide abspalten. Sie heissen auch Peptidasen.

Einzigkeit der RNA-Viren als Achillesferse

Nach Internalisierung des Virions via Endozytose fusioniert es schlussendlich intrazellulär mit der Endosomenmembran und setzt damit das Nukleokapsid frei. Dieses bricht auf und damit ist die Erbsubstanz (RNA) des Virus bereit für die Translation der Proteine. Da SARS-CoV-2 über RNA positiver Polarität verfügt, kann die RNA direkt als «Bauplan» (subgenomische mRNA) für virusspezifische Proteine genutzt werden. Dieser Prozess wird vom Synthesepapparat (Ribosomen) der Wirtszelle, der virale von eigener mRNA nicht unterscheiden kann, übernommen und führt zu sogenannten Polyproteinen. Diese Proteinkomplexe müssen allerdings zuerst mittels viraler Proteasen in die einzelnen Proteine zerlegt werden.

Die Vervielfältigung der viralen RNA hingegen kann nur durch die virale RNA-abhängige RNA-Polymerase (RdRp, Replikase) bewerkstelligt werden. Diese Replikase kommt nur bei RNA-Viren vor und wird bereits bei anderen RNA-Viren erfolgreich medikamentös inhibiert [17]. Sobald die RNA synthetisiert ist, wird sie in die neuen Strukturproteine verpackt und die fertigen Viruspartikel gelangen mittels Exozytose aus der Wirtszelle.

Das Verständnis des Zyklus von SARS-CoV-2 ermöglicht zu verstehen, auf welcher Grundlage Medikamente bereits im Rahmen von klinischen Studien eingesetzt werden und wo die Entwicklung weitergehen könnte. Der Vorteil von bereits bei anderen Indikationen eingesetzten Medikamenten ist, dass damit detaillierte Informationen über deren Pharmakologie und Toxikologie vorhanden sind, was die Genehmigung von klinischen Studien massiv erleichtert.

Medialer und medizinischer Missbrauch von Hydroxychloroquin und Chloroquin

Das seit 1934 bekannte 9-Aminoquinolin Chloroquin (CQ) und das chemisch sehr ähnliche Hydroxychloroquin (HCQ) sind dafür bekannt, dass sie via Erhöhung des endosomalen pH die Fusion der Membran des Virions mit der Wirtszelle stören und über Glykosylierung des ACE2 die Infektion mit SARS-CoV in vitro hemmen [18]. Weiter konnte gezeigt werden, dass CQ über den gleichen Mechanismus auch SARS-CoV-2 in vitro hemmen konnte [19] und dass SARS-CoV-2 in vitro stärker durch HCQ als durch CQ gehemmt wird [20]. Vor diesem Hintergrund wurden in der Frühphase der COVID-19-Pandemie in China Therapieversuche mit CQ durchgeführt [21], ohne dass bis dato das Studiendesign publiziert wurde. Obwohl nie hochwertige Studien vorlagen, wurden CQ und HCQ medial und politisch hochgepriesen. Dies führte zur absurden Situation, dass die Nachfrage nach diesen Substanzen im Internet um das über Zehnfache angestiegen ist [22] und es in den USA zu einer Knappheit für die zugelassene Indikation Systemischer Lupus erythematoses geführt hat [23]. Umfangreiche Studien konnten in der Zwischenzeit die fehlende Wirksamkeit sowohl in der Therapie (zusammengefasst in einer schweizerischen Metaanalyse [24]) als auch in der Postexpositionsprophylaxe [25] nachweisen, sodass diese Substanzen nicht mehr zum Einsatz kommen.

Blockbuster der HIV-Therapie ohne erhofften Erfolg

Bei der Vermehrung der Viren steht ein NSP im Vordergrund, dessen medikamentöse Hemmung bei verschiedenen anderen Viren bereits klinisch eingesetzt wird. Dieses Schlüsselenzym ist die Protease, die Polyproteine in singuläre Proteine zerlegt (Abb. 2). Diese Hauptprotease Mpro (NSP 5, Abb. 1) zerlegt zusammen mit der papainähnlichen Protease (PLP; NSP3, Abb. 1) die beiden grössten Polyproteine in 16 NSP, die den Replikations-Transkriptions-Komplex aufbauen und somit zentral für die RNA-Vermehrung sind. Eine Störung der Mpro greift also in den elementaren Vermehrungsprozess ein und ist deshalb besonders interessant für therapeutische Ansätze. Eine Hemmung der Mpro wird erfolgreich in

der HIV-Therapie mit der Kombination Lopinavir/Ritonavir eingesetzt. Die Hoffnungen, dass dieses Medikament auch erfolgreich bei COVID-19 eingesetzt werden könnte, wurden durch eine randomisierte, kontrollierte Open-Label-Studie mit 199 Patienten aufgrund fehlender Wirkung und starker Nebenwirkungen leider herb enttäuscht [26]. Die Studie gibt jedoch Hinweise darauf, dass eine Behandlung mit Lopinavir/Ritonavir zu einem früheren Zeitpunkt im Krankheitsverlauf zu einem klinischen Benefit führen könnte. Im Wissen um eine Wirksamkeit von Lopinavir/Ritonavir in Kombination mit dem Nukleosidanalogon Ribavirin gegen SARS-CoV aus dem Jahr 2004 [27] wurde die Kombination Lopinavir/Ritonavir plus Ribavirin plus Interferon beta-1b (als Immunmodulator) gegen Lopinavir/Ritonavir allein untersucht. In dieser randomisierten Open-Label-Studie mit 127 Patienten zeigte die Tripple-Therapie einen signifikanten klinischen Benefit [28] und stellt die Basis für weitere klinische Studien dar. Bis dato fehlen jedoch Studien, die diesen Benefit in einem grossen Patientenkollektiv gezeigt haben und bei beträchtlichen Nebenwirkungen dieser Therapie stellt dies aktuell keine therapeutische Option dar.

Die grosse Stunde der Ebolamedikamente

Das zweite für die Vermehrung der Viren elementare Protein ist die RdRp (NSP12, Abb. 1), die es dem Virus ermöglicht, ihre RNA zu replizieren und somit ihr genetisches Erbe für die Weiterverbreitung bereitzustellen. Remdesivir ist ein Adenosin-Analogon, das eine klinische Wirksamkeit gegen Ebolaviren bei Rhesusaffen zeigt [29]. Es wird bei der Replikation in die neue virale RNA eingebaut und ruft damit die vorzeitige Beendigung der RNA-Synthese hervor. Remdesivir ist auch wirksam in vitro gegen SARS-CoV, MERS-CoV [30] und SARS-CoV-2 [19]. Die Resultate von Remdesivir in vivo bei Ebolapatienten sind zwar enttäuschend [31], dennoch wurde Remdesivir bei COVID-19-Patienten eingesetzt. Eine Interimsanalyse einer Studie mit über 1000 Patienten weist darauf hin, dass die Genesung mit Remdesivir zwar schneller voranschreitet, die Letalität aber nicht signifikant gesenkt werden konnte [32]. In dieser Studie fand sich aber in der Subgruppe der Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung, die lediglich nasalen Sauerstoff benötigten, eine deutliche Reduktion der Letalität. Die Resultate der ersten doppelblinden, plazebokontrollierten Multizenterstudie mit 237 Patienten zeigte hingegen keinen Unterschied bezüglich klinischer Besserung oder Letalität [33]. Diese Studie wurde jedoch vorzeitig abgebrochen, da die COVID-19-Epidemie in China unter Kontrolle gebracht wurde und damit keine Patienten mehr rekrutiert werden können. Es wird sich in hochwertigen Studien zeigen müssen, ob Remdesivir wirklich einen klinischen Benefit mit sich bringt [34–37]. Trotz des nur begrenzten therapeutischen Erfolges hat Swissmedic am 2.7.2020 für Remdesivir eine befristete Zulassung erteilt [38]. Damit können ab sofort mehr COVID-19-Patienten behandelt werden, während die Zulassungsunterlagen begutachtet werden. Die Fachgesellschaften der Allgemeinen Inneren Medizin, der Infektiologie und der Intensivmedizin haben sich auf eine gemeinsame Verschreibungspraxis mit definierten Kriterien geeinigt [39].

Ein zugelassener Proteaseinhibitor erweitert sein Palmarès

Camostatmesilat ist ein Serin-Protease-Inhibitor mit breiter Aktivität gegen verschiedene Proteasen, der für die Behandlung verschiedener Pathologien entwickelt wurde [40]. Camostatmesilat wirkt auch gegen TMPRSS2 und verhindert so nicht nur den Eintritt von SARS-CoV [41], sondern auch von SARS-CoV-2 in die Zelle [16]. Dieses Medikament wird bereits seit Jahren in Japan bei Patienten mit chronischer Pankreatitis eingesetzt [42] und stellt damit einen interessanten Therapieansatz dar. Ob es je empfohlen werden kann, bleibt strikte abzuwarten.

Sind Entzündungshemmer und Immunsuppressiva im richtigen Moment kein Risikofaktor, sondern Rettung?

Nur ein kleiner Teil der Patienten erleidet einen schweren COVID-19-Verlauf. Bei diesen kommt es zu einem akuten respiratorischen Distress-Syndrom (ARDS), das mit einem sogenannten «cytokine release syndrome» (CRS, Zytokinsturm) verbunden ist [43]. Solche Verläufe wurden auch bei SARS und MERS beobachtet [44]. Ein Schlüsselzytokin ist Interleukin-6 (IL-6), das an seinen IL-6-Rezeptor (IL-6R) andockt und über den Janus-Kinase-(JAK-)Weg die Entzündungsreaktion entscheidend steuert. IL-6 führt unter anderem zu Vasodilatation und erhöhter Gefässpermeabilität [45], den gefürchteten Zuständen bei unkontrollierter Entzündung namens Sepsis. Die Höhe von IL-6 korreliert mit der Wahrscheinlichkeit von respiratorischem Versagen, ARDS und fatalem Ausgang bei COVID-19 [46, 47].

In der Frühphase der Pandemie wurde Kortison bei schweren Verläufen eingesetzt, doch im Verlauf geriet diese Substanz dermassen in Verruf, dass sie sogar als kontraindiziert erachtet wurde [48]. In der vorläufigen Analyse von über 6000 Patienten hingegen führte die Gabe von 6 mg Dexamethason (oral oder intravenös) während bis zu zehn Tagen im Vergleich zur Standardtherapie zu einer signifikanten Reduktion der Letalität (25,7 vs. 22,9%) [49]. Die deutlich besten Resultate wurden in der Subgruppe von Patienten erzielt, die zum Zeitpunkt der Randomisierung bereits eine invasive Beatmung oder eine extrakorporale Membranoxygenation benötigten (Letalität 41,1 vs. 29,3%; n= 1007). Bei Patienten, die nur Sauerstoff benötigten (mit oder ohne nicht invasive Beatmung), war die Senkung der Letalität bereits deutlich weniger ausgeprägt (26,2 vs. 23,3%; n= 3883). Demgegenüber führte die Gabe von Dexamethason bei der Patientengruppe ohne jegliche respiratorische Unterstützung zu einer Erhöhung der Sterblichkeit (22,9 vs. 25,7%; n= 1535), was vermuten lässt, dass Dexamethason nur in der Spätphase der Krankheit einen Benefit zeigt und folglich nur bei schweren Verläufen eingesetzt werden darf.

Dexamethason ist das einzige Medikament, das im Falle eines schweren COVID-19-Verlaufes mit Intubationsbedürftigkeit eine Grad-1B-Empfehlung³ erhalten hat [50]. Falls es bei leichteren Fällen eingesetzt wird, scheint es sogar die Letalität zu erhöhen.

Tocilizumab und Sarilumab sind rekombinante humanisierte monoklonale Antikörper gegen den humanen IL-6R. Sie sind zugelassene Medikamente gegen Rheumatoide Arthritis. Siltuximab ist ein monoklonaler Antikörper gegen IL-6, der bei Castelman-Krankheit eingesetzt wird. Alle drei Medikamente führen zu einer Reduktion der IL-6-abhängigen Entzündungsreaktion. Tocilizumab wird zudem eingesetzt bei schwerem oder lebensbedrohlichem CRS, das häufig bei der Krebsimmuntherapie CAR-T (T-Zellen mit chimärem Antigenrezeptor [CAR]) induziert wird. In einer Open-Label-Studie wurden 21 COVID-19-Patienten mit Tocilizumab behandelt, was zu einem Verschwinden des Fiebers innerhalb 24 Stunden führte [51]. Multiple kontrollierte Studien, die die Wirksamkeit von Tocilizumab untersuchen, sind derzeit am Laufen, unter anderem auch eine quadrupelblinde, randomisierte Studie in der Schweiz [52]. Erste noch nicht publizierte Resultate von randomisierten Studien scheinen jedoch darauf hinzuweisen, dass Tocilizumab keinen Benefit aufweist. Bis zur offiziellen Publikation wurden die Studien mit Tocilizumab unterbrochen.

Der erste Nobelpreis feiert sein Revival

Als «convalescent plasma» wird Plasma von Patienten bezeichnet, die von einer bestimmten Krankheit geheilt sind. Hierbei werden im Sinne einer passiven Immunität neutralisierende Antikörper gegen eine bestimmte Krankheit vom Spender zum Empfänger transferiert, bis der Patient eigene Antikörper bildet.

³ Grad 1B: starke Empfehlung, moderate Evidenz.

Verwandte Produkte sind «convalescent serum» (Antikörper ohne Gerinnungsfaktoren) und Hyperimmunglobulin (Konzentrat mit hohen Antikörpertitern). Die Methode der passiven Immunisierung ist seit über hundert Jahren bekannt [53] und gereichte Emil von Behring 1901 zum allerersten Nobelpreis für Physiologie oder Medizin. Heute werden Hyperimmunglobuline nur noch bei weniger als einem Dutzend Infektionskrankheiten eingesetzt [54]. Das Auftreten von Infektionskrankheiten, für die es keine spezifische Therapie gibt, führte zum erneuten (experimentellen) Gebrauch dieser alten Methode. So kam sie bei SARS [55], Ebola [56], MERS [57] und der pandemischen Influenza A H1N1 2009 [58] zum Einsatz. In einer Open-Label-Studie in China mit 103 Patienten mit schweren COVID-19-Verläufen führte die Gabe von «convalescent plasma» zwar zu einer Reduktion der viralen RNA, die klinische Besserung oder das Überleben stiegen jedoch nicht signifikant an [59]. Somit stellt auch diese Therapie bis auf Weiteres lediglich einen experimentellen Ansatz dar und darf nicht ausserhalb von Studien angewandt werden.

Konklusion

SARS-CoV-2 hat innerhalb weniger Monate die Welt erobert und sie in ihren wirtschaftlichen und sozialen Grundfesten erschüttert. Das Virus kann alle Menschen infizieren, wobei nur ca. 5% der Infizierten mit fatalen Konsequenzen rechnen müssen. Die überwiegende Mehrheit leidet an keinen, milden oder moderaten Symptomen. Altbekannte Medikamente werden im Rahmen von klinischen Studien für die neue Indikation COVID-19 eingesetzt. Neu entwickelte Medikamente erfordern neben dem Wirknachweis auch den Nachweis der Verträglichkeit und Sicherheit. Bis jetzt konnte nur für Dexamethason und in einer Subgruppe für Remdesivir gezeigt werden, dass deren Einsatz die Letalität senkt. Die Qualität dieser Studien ist gut, aber viele Faktoren können eine Rolle spielen, sodass diese Resultate auch in anderen Gesundheitssystemen und Patientengruppen erhärtet werden sollen. Aktuell empfehlen die Richtlinien der Schweizerischen Gesellschaft für Infektiologie [60] den Einsatz dieser beiden Substanzen in Abhängigkeit der individuellen Progression der Krankheit. Die Medikamente wirken in unterschiedlichen Stufen des Viruszyklus beziehungsweise der Krankheit. Somit werden diese Substanzen bei unterschiedlichen Patientenkollektiven und zu unterschiedlichen Zeitpunkten eingesetzt werden und eine Postexpositionsprophylaxe wie bei HIV ist noch nicht in Sicht. Nur eine Impfung kann die Infektion und damit die Krankheit verhindern, womit der sozioökonomische Schaden am effizientesten vermindert wird.

Das Wichtigste für die Praxis

- Der Zyklus des RNA-Virus SARS-CoV-2 ist bis ins Detail bekannt.
- Medikamente wirken an unterschiedlichen Stellen des Zyklus.
- Bekannte Medikamente werden für die neue Indikation COVID-19 getestet.
- Dexamethason verringert bei schweren COVID-19-Verläufen die Letalität.
- Remdesivir wurde durch Swissmedic befristet zugelassen.
- Die Grundlagenforschung liefert die Basis für die Entwicklung neuartiger Substanzen.
- Nur eine Impfung kann letztendlich die Krankheit verhindern.

Verdankung

Die Autoren danken Frau Dr. med. Dr. sc. nat. Irene Abela, Oberärztin Infektiologie am Universitätsspital Zürich und wissenschaftliche Mitarbeiterin am Institut für Medizinische Virologie der Universität Zürich, für die kritische Durchsicht des Manuskriptes.

Disclosure statement

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Korrespondenz:

Dr. med. Tobias Burkhardt
Praxis Dr. Burkhardt
Glärnischstrasse 154
CH-8708 Männedorf
tbu[at]hin.ch

Literatur

- 1 <https://coronavirus.jhu.edu/map.html> (aufgerufen: 23.8.2020)
- 2 Hamre D, Procknow JJ. A new virus isolated from the human respiratory tract. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1966;121(1):190–193. doi:10.3181/00379727-121-30734
- 3 McIntosh K, Becker WB, Chanock RM. Growth in suckling-mouse brain of "IBV-like" viruses from patients with upper respiratory tract disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1967;58(6):2268–73. doi:10.1073/pnas.58.6.2268
- 4 van der Hoek L, Pyrc K, Jebbink MF, Vermeulen-Oost W, Berkhout RJ, Wolthers KC, et al. Identification of a new human coronavirus. *Nat Med*. 2004;10(4):368–73. doi: 10.1038/nm1024.
- 5 Woo PC, Lau SK, Chu CM, Chan KH, Tsoi HW, Huang Y, et al. Characterization and complete genome sequence of a novel coronavirus, coronavirus HKU1, from patients with pneumonia. *J Virol*. 2005;79(2):884–95. doi:10.1128/JVI.79.2.884-895.2005.
- 6 Heikkinen T, Järvinen A. The common cold. *Lancet*. 2003;361(9351):51–9. doi: 10.1016/S0140-6736(03)12162-9.
- 7 World Health Organization. Summary of probable SARS cases with onset of illness from 1 November 2002 to 31 July 2003 (based on data as of the 31 December 2003). (aufgerufen am 1.6.2020 von: http://www.who.int/csr/sars/country/table2004_04_21/en/index.html)
- 8 Majumder MS, Rivers C, Lofgren E, Fisman D. Estimation of MERS-Coronavirus Reproductive Number and Case Fatality Rate for the Spring 2014 Saudi Arabia Outbreak: Insights from Publicly Available Data. *PLoS Curr*. 2014;6:ecurrents.outbreaks.98d2f8f3382d84f390736cd5f5fe133c. Published 2014 Dec 18. doi:10.1371/currents.outbreaks.98d2f8f3382d84f390736cd5f5fe133c
- 9 Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579(7798):270–73. doi: 10.1038/s41586-020-2012-7.
- 10 Li C, Yang Y, Ren L. Genetic evolution analysis of 2019 novel coronavirus and coronavirus from other species [published online ahead of print, 2020 Mar 10]. *Infect Genet Evol*. 2020;82:104285. doi:10.1016/j.meegid.2020.104285
- 11 Wu F, Zhao S, Yu B, Chen YM, Wang W, Song ZG, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*. 2020;579(7798):265–9. doi: 10.1038/s41586-020-2008-3. Epub 2020 Feb 3. Erratum in: *Nature*. 2020;580(7803):E7.
- 12 Yao H, Song Y, Chen Y, Wu N, Xu J, Sun C, et al. Molecular Architecture of the SARS-CoV-2 Virus. *Cell*. 2020 Oct 29;183(3):730–8.e13. doi:10.1016/j.cell.2020.09.018. Epub 2020 Sep 6.
- 13 Ferretti L, Wymant C, Kendall M, Zhao L, Nurtay A, Abeler-Dörner L, et al. Quantifying SARS-CoV-2 transmission suggests epidemic control with digital contact tracing. *Science*. 2020 May 8;368(6491):eabb6936. doi: 10.1126/science.abb6936. Epub 2020 Mar 31
- 14 Prather KA, Wang CC, Schooley RT. Reducing transmission of SARS-CoV-2. *Science*. 2020 May 27:eabc6197. doi:10.1126/science.abc6197. Epub ahead of print.
- 15 Sungnak W, Huang N, Bécavin C, Berg M, Queen R, Litvinukova M, et al. SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. *Nat Med*. 2020;26(5):681–7. doi:10.1038/s41591-020-0868-6. Epub 2020 Apr 23.

- 16 Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen 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(2):271–80.e8. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052. Epub 2020 Mar 5.
- 17 Delang L, Abdelnabi R, Neyts J. Favipiravir as a potential countermeasure against neglected and emerging RNA viruses. *Antiviral Res*. 2018;153:85–94. doi: 10.1016/j.antiviral.2018.03.003. Epub 2018 Mar 7.
- 18 Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, Erickson BR, Rollin PE, Ksiazek TG, et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virology*. 2005;2:69. doi: 10.1186/1743-422X-2-69.
- 19 Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res*. 2020;30(3):269–71. doi:10.1038/s41422-020-0282-0. Epub 2020 Feb 4.
- 20 Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, 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:ciaa237. doi: 10.1093/cid/ciaa237. Epub ahead of print.
- 21 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):72–3. doi:10.5582/bst.2020.01047. Epub 2020 Feb 19.
- 22 Liu M, Caputi TL, Dredze M, Kesselheim AS, Ayers JW. Internet Searches for Unproven COVID-19 Therapies in the United States. *JAMA Intern Med*. 2020 Apr 29:e201764. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.1764. Epub ahead of print.
- 23 <https://www.ashp.org/Drug-Shortages/Current-Shortages/Drug-Shortage-Detail.aspx?id=646&loginreturnUrl=SSOCheckOnly> (aufgerufen am 1.6.2020)
- 24 Fiolet T, Guihur A, Rebeaud ME, Mulot M, Peiffer-Smadja N, Mahamat-Saleh Y. Effect of hydroxychloroquine with or without azithromycin on the mortality of coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2020 Aug 26:S1198-743X(20)30505-X. doi:10.1016/j.cmi.2020.08.022. Epub ahead of print.
- 25 Boulware DR, Pullen MF, Bangdiwala AS, Pastick KA, Lofgren SM, Okafor EC, et al. A Randomized Trial of Hydroxychloroquine as Postexposure Prophylaxis for Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383(6):517–25. doi:10.1056/NEJMoa2016638. Epub 2020 Jun 3.
- 26 Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382(19):1787–99. doi:10.1056/NEJMoa2001282. Epub 2020 Mar 18.
- 27 Chu CM, Cheng VC, Hung IF, Wong MM, Chan KH, Chan KS, et al. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax*. 2004;59(3):252–6. doi:10.1136/thorax.2003.012658.
- 28 Hung IF, Lung KC, Tso EY, Liu R, Chung TW, Chu MY, et al. Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir-ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet*. 2020:S0140-6736(20)31042-4. doi:10.1016/S0140-6736(20)31042-4. Epub ahead of print.
- 29 Warren TK, Jordan R, Lo MK, Ray AS, Mackman RL, Soloveva V, et al. Therapeutic efficacy of the small molecule GS-5734 against Ebola virus in rhesus monkeys. *Nature*. 2016;531(7594):381–5. doi: 10.1038/nature17180. Epub 2016 Mar 2. Erratum in: *ACS Chem Biol*. 2016;11(5):1463.
- 30 Sheahan TP, Sims AC, Graham RL, Menachery VD, Gralinski LE, Case JB, et al. Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses. *Sci Transl Med*. 2017;9(396):eaal3653. doi:10.1126/scitranslmed.aal3653.
- 31 Mulangu S, Dodd LE, Davey RT Jr, Tshiani Mbaya O, Prosser M, Mukadi D, et al. A Randomized, Controlled Trial of Ebola Virus Disease Therapeutics. *N Engl J Med*. 2019;381(24):2293–303. doi:10.1056/NEJMoa1910993. Epub 2019 Nov 27.
- 32 Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Preliminary Report. *N Engl J Med*. 2020 May 22. doi: 10.1056/NEJMoa2007764. Epub ahead of print.
- 33 Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*. 2020;395(10236):1569–78. doi:10.1016/S0140-6736(20)31022-9. Epub 2020 Apr 29.
- 34 A Trial of Remdesivir in Adults With Mild and Moderate COVID-19. NCT04252664. (aufgerufen am 1.6.2020 von www.clinicaltrials.gov)

- 35 Adaptive COVID-19 Treatment Trial 2 (ACTT-II). NCT04401579. (aufgerufen am 1.6.2020 von www.clinicaltrials.gov)
- 36 Study of Merimepodib in Combination With Remdesivir in Adult Patients With Advanced COVID-19. NCT04410354. (aufgerufen am 1.6.2020 von www.clinicaltrials.gov)
- 37 A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Remdesivir Plus Tocilizumab Compared With Remdesivir Plus Placebo in Hospitalized Participants With Severe COVID-19 Pneumonia (REMDACTA). NCT04409262. (aufgerufen am 1.6.2020 von www.clinicaltrials.gov)
- 38 https://www.swissmedic.ch/swissmedic/de/home/news/coronavirus-covid-19/erweitert_einsatz_remdesivir.html (aufgerufen am 28.8.2020)
- 39 https://www.bag.admin.ch/bag/de/home/medizin-und-forschung/heilmittel/covid19_vo_2.html (aufgerufen am 28.8.2020)
- 40 McKee DL, Sternberg A, Stange U, Laufer S, Naujokat C. Candidate drugs against SARS-CoV-2 and COVID-19. *Pharmacol Res.* 2020;157:104859. doi:10.1016/j.phrs.2020.104859. Epub ahead of print.
- 41 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;86(12):6537–45. doi:10.1128/JVI.00094-12. Epub 2012 Apr 11.
- 42 Talukdar R, Tandon RK. Pancreatic stellate cells: new target in the treatment of chronic pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2008;23(1):34–41. doi: 10.1111/j.1440-1746.2007.05206.x. Epub 2007 Nov 6.
- 43 Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest.* 2020;130(5):2620–9. doi:10.1172/JCI137244.
- 44 Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol.* 2017;39(5):529–39. doi:10.1007/s00281-017-0629-x. Epub 2017 May 2.
- 45 Krüttgen A, Rose-John S. Interleukin-6 in sepsis and capillary leakage syndrome. *J Interferon Cytokine Res.* 2012;32(2):60–5. doi:10.1089/jir.2011.0062. Epub 2011 Dec 2.
- 46 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;46(5):846–8. doi: 10.1007/s00134-020-05991-x. Epub 2020 Mar 3. Erratum in: *Intensive Care Med.* 2020 Apr 6.
- 47 Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054–62. doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3. Epub 2020 Mar 11. Erratum in: *Lancet.* 2020 Mar 28;395(10229):1038. Erratum in: *Lancet.* 2020 Mar 28;395(10229):1038.
- 48 Dagens A, Sigfrid L, Cai E, Lipworth S, Cheng V, Harris E, et al. Scope, quality, and inclusivity of clinical guidelines produced early in the covid-19 pandemic: rapid review. *BMJ.* 2020;369:m1936. doi:10.1136/bmj.m1936. Erratum in: *BMJ.* 2020 Jun 12;369:m2371.
- 49 RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 – Preliminary Report. *N Engl J Med.* 2020 Jul 17;NEJMoa2021436. doi: 10.1056/NEJMoa2021436. Epub ahead of print.
- 50 https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-management-in-hospitalized-adults?search=covid%2019&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3#H223242197 (aufgerufen am 30.8.2020)
- 51 Xu XL, Han MF, Li TT, Sun W, Wang DS, Fu BQ, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *ChinaXiv.* 2020;202003.00026 (aufgerufen am 1.6.2020 von <http://www.chinaxiv.org/abs/202003.00026>)
- 52 Tocilizumab in the Treatment of Coronavirus Induced Disease (COVID-19). NCT04335071 (aufgerufen am 1.6.2020 von www.clinicaltrials.gov)
- 53 von Behring E, Kitasato S. Ueber das Zustandekommen der Diphtherie-Immunität und der Tetanus-Immunität bei Thieren [The mechanism of diphtheria immunity and tetanus immunity in animals. 1890]. *Mol Immunol.* 1991;28(12):1317, 1319–20. German.
- 54 Hey A. History and Practice: Antibodies in Infectious Diseases. *Microbiol Spectr.* 2015;3(2):AID-0026-2014. doi: 10.1128/microbiolspec.AID-0026-2014.

- 55 Soo YO, Cheng Y, Wong R, Hui DS, Lee CK, Tsang KK, et al. Retrospective comparison of convalescent plasma with continuing high-dose methylprednisolone treatment in SARS patients. *Clin Microbiol Infect.* 2004;10(7):676–8. doi:10.1111/j.1469-0691.2004.00956.x.
- 56 WHO. Use of convalescent whole blood or plasma collected from patients recovered from Ebola virus disease for transfusion, as an empirical treatment during outbreaks. (aufgerufen am 1.6.2020 von <http://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/604045/retrieve>)
- 57 Arabi Y, Balkhy H, Hajeer AH, Bouchama A, Hayden FG, Al-Omari A, et al. Feasibility, safety, clinical, and laboratory effects of convalescent plasma therapy for patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: a study protocol. *Springerplus.* 2015 Nov 19;4:709. doi:10.1186/s40064-015-1490-9.
- 58 Hung IF, To KK, Lee CK, Lee KL, Chan K, Yan WW, et al. Convalescent plasma treatment reduced mortality in patients with severe pandemic influenza A (H1N1) 2009 virus infection. *Clin Infect Dis.* 2011;52(4):447–56. doi:10.1093/cid/ciq106. Epub 2011 Jan 19.
- 59 Li L, Zhang W, Hu Y, Tong X, Zheng S, Yang J, et al. Effect of Convalescent Plasma Therapy on Time to Clinical Improvement in Patients With Severe and Life-threatening COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2020;324(5):1–11. doi: 10.1001/jama.2020.10044. Epub ahead of print. Erratum in: *JAMA.* 2020 Aug 4;324(5):519.
- 60 <https://ssi.guidelines.ch/results?query=covid> (aufgerufen am 28.8.2020)