

Den Viruszyklus besser verstehen

# SARS-CoV-2: Angewandte Virologie in der Arztpraxis

Dr. med. Tobias Burkhardt<sup>a</sup>, Prof. Dr. med. Nicolas Müller<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Praxis Dr. Burkhardt, Männedorf; <sup>b</sup> Klinik für Infektionskrankheiten und Spitalhygiene, Universitätsspital, Zürich

Dieser Artikel ist am  
10.11.2020 online first  
erschienen.

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 2019 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  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  und  $\delta$  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  $\beta$ -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



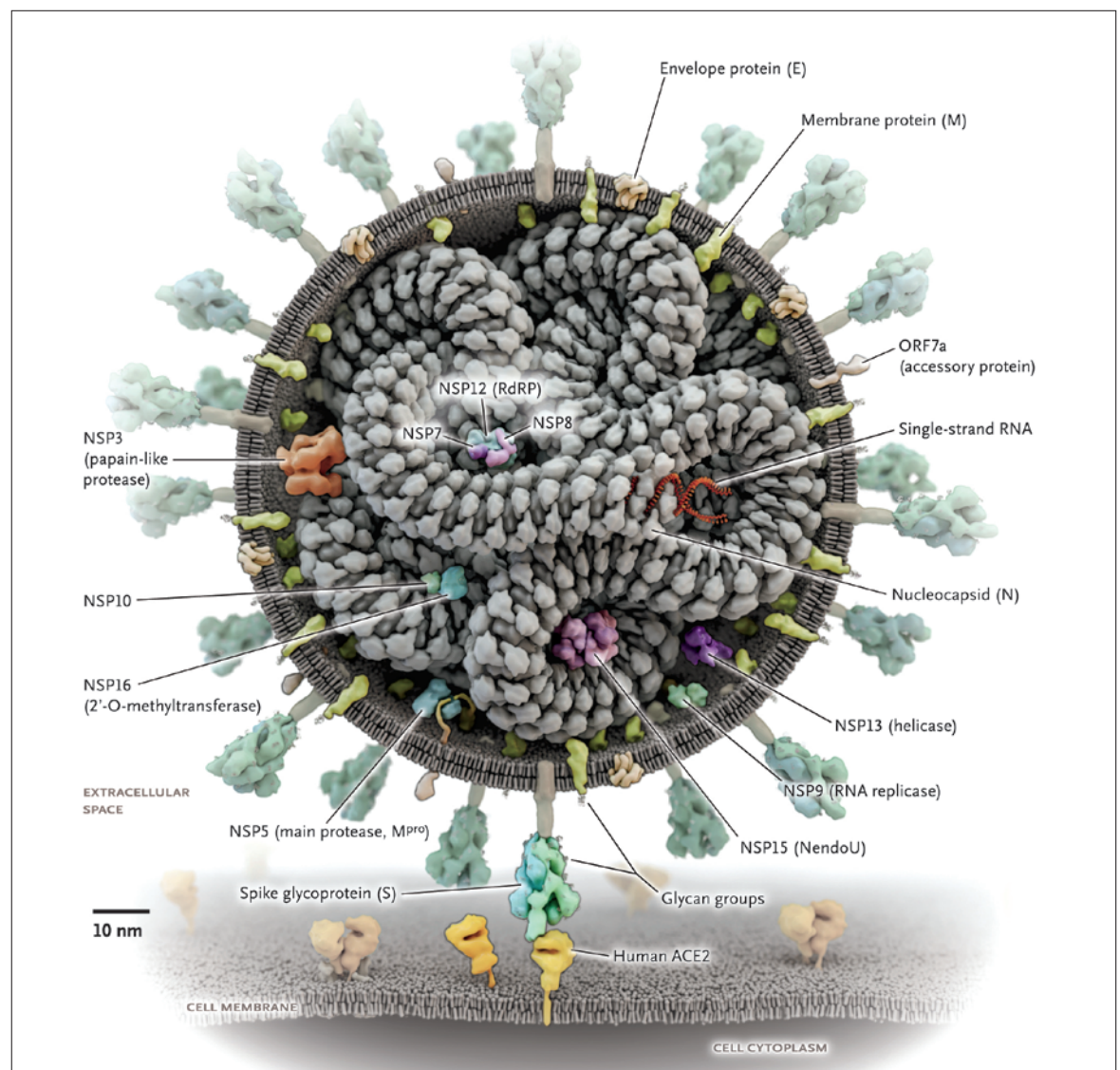
Tobias Burkhardt

(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 übersprungen 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 Umwege<sup>1</sup> 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 restlichen Proteine sind nichtstrukturelle Proteine (NSP), wovon ein Grossteil für die Vermehrung notwendig ist. Wie alle anderen CoV-Virionen sind auch



**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.).

<sup>1</sup> 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.

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.

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

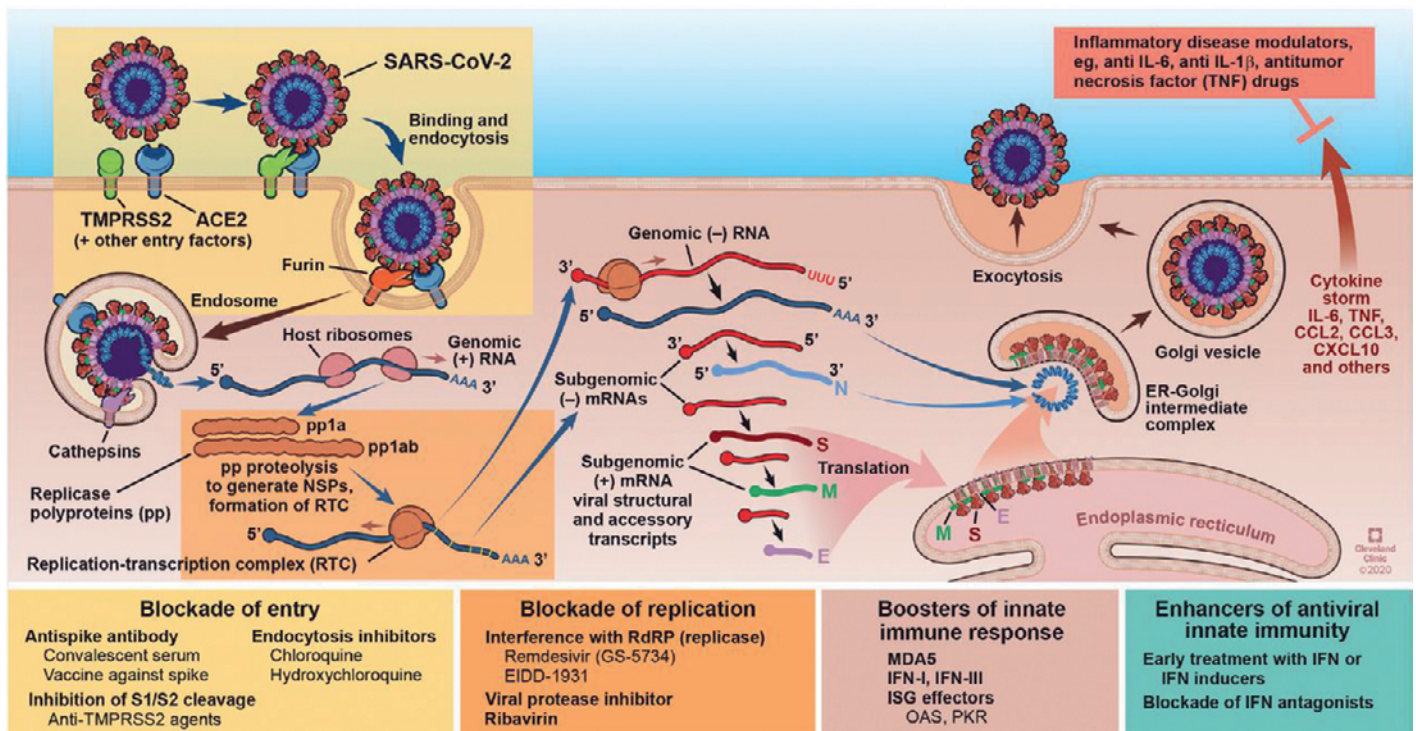
Das Virus wird hauptsächlich über Tröpfchen (definitionsgemäss Partikel >5–10 mm) übertragen, die beim Niesen, Husten und Sprechen entstehen. Eine Übertragung über kontaminierte Oberflächen ist ebenfalls sehr wahrscheinlich, scheint jedoch eine untergeordnete Rolle zu spielen [13]. Die Übertragung über Aerosole (definitionsgemäss <5 mm) 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-Protease<sup>2</sup>/Serin-Subfamilie-Typ 2 (TMPRSS2) via Endosom in die Zelle internalisiert (Abb. 2).

### Einzigartigkeit 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 Syntheseparat (Ribosomen) der

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



**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 nichtstrukturelle Proteine (NSP) zu bilden. Das Endresultat sind neue Virionen, deren Hülle aus der «gestohlenen» Doppellipidmembran 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.)

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 [21] 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-Empfehlung<sup>3</sup> 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

3 Grad 1B: starke Empfehlung, moderate Evidenz.

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

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. 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.

### 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.

### Literatur

Die vollständige Literaturliste finden Sie in der Online-Version des Artikels unter <https://doi.org/10.4414/smfm.2020.08668>.

### 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.