

Internist 2020 · 61:789–792

<https://doi.org/10.1007/s00108-020-00853-6>

Online publiziert: 23. Juli 2020

© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2020

Redaktion

B. Salzberger, Regensburg

T. Welte, Hannover



S. Hoehl · S. Ciesek

Institut für Medizinische Virologie, Universitätsklinikum Frankfurt, Frankfurt, Deutschland

Die Virologie von SARS-CoV-2

Coronaviren – eine Familie großer, behüllter RNA-Viren

Nicht nur im Tierreich sind Coronaviren, eine Familie großer, behüllter RNA-Viren, weit verbreitet. Auch beim Menschen werden etwa 15 % aller Erkältungskrankheiten einer Infektion mit einem der Coronaviren HKU1, 229E, NL63 und OC43 zugerechnet [1]. Diese sehr häufigen Erreger werden unter anderem auch als Ursache von Bronchitis, Exazerbationen bei chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung und Asthma sowie von Bronchiolitis beim Säugling beschrieben.

Neben diesen vier saisonal auftretenden Coronaviren kam es in den letzten zwei Dekaden jeweils zu einer Epidemie bzw. Pandemie mit aus dem Tierreich auf den Menschen übergetretenen Coronaviren. So kam es 2002/2003 in Folge der Severe-acute-respiratory-syndrome(SARS)-Epidemie zu über 700 Todesfällen. Seit 2012 kommt es zu Infektionen mit dem Middle-East-respiratory-syndrome(MERS)-Virus, hauptsächlich auf der Arabischen Halbinsel. Beim SARS- wie auch beim MERS-Coronavirus handelt es sich um β -Coronaviren, die zu Infektionen der tiefen Atemwege mit hoher Letalität führen können.

Im Dezember 2019 wurden erste Fälle einer schweren, zunächst unklaren Pneumonie in Wuhan, China, beobachtet. Bereits im Januar 2020 konnte der Erreger durch Sequenzierung als neues β -Coronavirus identifiziert werden [2], das aufgrund der großen Ähnlichkeit zum SARS-Coronavirus als „severe acute respiratory syndrome coronavirus 2“ (SARS-CoV-2) bezeichnet wird.

Wirtsfaktoren bei SARS-CoV-2

Ebenso wie bei SARS findet auch bei SARS-CoV-2 die Bindung an die Wirtszelle hauptsächlich über das „angiotensin-converting enzyme 2“ (ACE2) als Rezeptor statt. Dies geschieht in der Regel in den oberen Atemwegen. Hierbei sind auch Kofaktoren beteiligt [3]. Die Menge an ACE2 variiert beim Menschen zwischen den verschiedenen Bereichen der Atemwege, aber auch zwischen Altersgruppen [4]. Ob hierdurch jedoch auch unterschiedliche Suszeptibilitäten, etwa zwischen Kindern und Erwachsenen, zu erklären sind, ist bisher spekulativ.

Diagnostik bei SARS-CoV-2

Erregerdirektnachweis

Als Goldstandard für den Nachweis einer aktiven Infektion mit SARS-CoV-2 gilt der Erregerdirektnachweis mittels Nukleinsäureamplifikationstechniken (NAT) in Material der oberen Luftwege (etwa in nasopharyngealem oder oropharyngealem Abstrich) und/oder in Material der tiefen Atemwege [5]. Dieser Nachweis geschieht in der Regel durch eine Real-time-Polymerase-Kettenreaktion (RT-PCR). Der Abstrich der oberen Luftwege ist insbesondere zu Beginn des Auftretens von Symptomen gut geeignet, da zu dieser Zeit dort eine hohe Viruslast beobachtet wird (Abb. 1; [6, 7]). Dies fällt auch mit dem Zeitraum der höchsten Infektiosität zusammen, was vermutlich maßgeblich zur Ausbreitung des Virus beiträgt. Bei raschem Abfall der Viruslast der oberen Luftwege in der zweiten Erkrankungswoche kann der Di-

rektnachweis im späteren Verlauf etwa über eine Probe aus den unteren Atemwegen (Sekret aus bronchoalveolärer Lavage, Sputum) oder auch über Stuhl- oder Analabstrichproben erfolgreich sein. Hier ist der Nachweis in der Regel über einen längeren Zeitraum möglich als in den oberen Luftwegen, auch wenn die tatsächliche Nachweiszeit in diesen Materialien interindividuell variiert [7]. Eine Virämie wird insbesondere bei milden Verläufen kaum beobachtet.

» Der Erregerdirektnachweis ist bei frischer Infektion ohne Alternative

Die RT-PCR wird heute meist als kommerzieller Test mit Großgeräten durchgeführt, bei denen eine sehr hohe Spezifität durch Kombination verschiedener Targets, also Zielregionen im Virusgenom, erreicht wird. Es stehen nun auch auf RT-PCR oder isothermer Amplifikation basierende Schnelltestverfahren als Point-of-care-Tests (POCT) zur Verfügung. Diese Tests ermöglichen teils eine „turn-around time“, also eine Zeit zwischen Probenentnahme und Ergebnis, von unter einer Stunde. Antigentests sind zum Nachweis nicht geeignet, da sie insbesondere bei geringer Viruslast eine zu niedrige Sensitivität aufweisen.

Antikörpertests

Auch Antikörpertests haben keine ausreichende Sensitivität und Spezifität, um bei der Diagnose einer frischen Infektion in den ersten Tagen nach Einsetzen von Symptomen einen Erre-

gerdirektnachweis ersetzen zu können [8]. Dies gilt unabhängig davon, ob die Tests Gesamt-, Immunglobulin-M(IgM)- oder Immunglobulin-A(IgA)-Antikörper erfassen.

» Antikörpertests sind zum Nachweis durchgemachter Infektionen am besten geeignet

Insbesondere für epidemiologische Fragestellungen ist aber der Nachweis von Immunglobulin-G(IgG)-Antikörpern, die in der Regel gegen das Spike-Antigen oder Nukleokapsidantigen gerichtet sind, von Interesse. Hier ist die teils mehrere Wochen dauernde Serokonversionszeit zu beachten. Der „plaque reduction neutralization test“ (PRNT) weist als einziger der hier genannten Tests ausschließlich zur Virusneutralisation fähige Antikörper nach. Durch den hohen Aufwand unter Laborbedingungen der Sicherheitsstufe 3 ist diese Testung jedoch nicht für jede Indikation geeignet. Es fehlen gegenwärtig epidemiologische Daten, um sicher ermitteln zu können, ob und wie lange der Nachweis neutralisierender Antikörper mit einer Immunität gegen eine Zweitinfektion einhergeht. Ebenso wenig kann derzeit bewertet werden, wie sich ein Abfall der Antikörperkonzentration in der Rekonvaleszenz auf die Immunität auswirkt; dieser scheint nach asymptomatischem Verlauf rascher zu erfolgen als nach symptomatischem [9].

Sequenzierung

Eine Neuerung gegenüber den Pandemien der Vergangenheit ist, dass durch den technischen Fortschritt Sequenzierungen verschiedener Virusisolate rasch und in hoher Zahl durchgeführt werden können. Die ersten Sequenzen waren bereits Anfang Januar 2020 veröffentlicht [2].

Viele der Sequenzen werden Online-Datenbanken wie etwa Nextstrain zur Verfügung gestellt und können von der wissenschaftlichen Gemeinschaft ausgewertet werden. Im Juni 2020 waren dort bereits über 3400 Sequenzen einsehbar, die bereits eine Genomvariabilität zei-

Internist 2020 · 61:789–792 <https://doi.org/10.1007/s00108-020-00853-6>
© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2020

S. Hoehl · S. Ciesek

Die Virologie von SARS-CoV-2

Zusammenfassung

Das neue „severe acute respiratory syndrome coronavirus 2“ (SARS-CoV-2) hat tiefgreifende Auswirkungen auf Gesellschaft, Wirtschaft und medizinische Versorgung. Umso wichtiger ist es, die Eigenschaften des Virus zu verstehen und diagnostisch, therapeutisch wie auch epidemiologisch zu nutzen. Im vorliegenden Beitrag wird zunächst die medizinische Bedeutung der Coronaviren im Allgemeinen erläutert. Danach wird auf das „angiotensin-converting enzyme 2“ (ACE2) als Bindungsstelle von SARS-CoV-2 sowie dessen möglichen Einfluss auf die Erkrankungssuszeptibilität eingegangen. Als diagnostischer Goldstandard für den Nachweis einer aktiven SARS-CoV-2-Infektion gilt der Erregerdirektnachweis mit Nukleinsäureamplifikationstechniken. Zu Beginn der Symptome ist ein Abstrich der oberen Luftwege aufgrund der dann hohen Viruslast besonders geeignet. Im späteren Verlauf kann der Direktnachweis über Proben aus den unteren Atemwegen oder über einen Stuhl- bzw. Analabstrich gelingen. Antigen- oder

Antikörper(AK)-Tests können den Erregerdirektnachweis nicht ersetzen. Insbesondere für epidemiologische Fragestellungen ist aber der Nachweis von Immunglobulin-G-AK von Interesse (Serokonversionszeit von teils mehreren Wochen). Der „plaque reduction neutralization test“ weist ausschließlich AK nach, die Viren neutralisieren. Das Verfahren ist aber aufwendig. Zudem ist die Bedeutung dieser AK bezüglich der Immunität gegen eine Zweitinfektion unsicher. Dank moderner Technik sind bereits Tausende SARS-CoV-2-Sequenzen verfügbar, die eine Genomvariabilität zeigen. Die Mutation D614G in den „S spikes“ scheint eine höhere Infektiosität zu bedingen. Mutationen können die Diagnostik und Therapie beeinträchtigen, was ein Monitoring erforderlich macht.

Schlüsselwörter

β-Coronavirus · „Angiotensin-converting enzyme 2“ · Nukleinsäureamplifikationstechniken · Neutralisationstests · Mutationsmonitoring

The virology of SARS-CoV-2

Abstract

The new severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) has far reaching effects on society, the economy and medical treatment. It is all the more important to understand the characteristics of the virus and to utilize them diagnostically, therapeutically and epidemiologically. This article firstly elucidates the medical importance of coronaviruses in general. Then angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as the binding site of SARS-CoV-2 and the possible influence on the disease susceptibility are explained. The gold standard for detection of an active SARS-CoV-2 infection is the direct detection of the pathogen with nucleic acid amplification techniques. At the onset of symptoms, a swab of the upper airway is especially suitable due to the high viral burden. At a later stage direct detection can be achieved in samples from the lower airway or a stool or anal swab. Antigen or antibody tests cannot replace the direct detection of the pathogen; however, the detection

of immunoglobulin G antibodies are of special interest for epidemiological questions (seroconversion time of sometimes several weeks). The plaque reduction neutralization test exclusively detects antibodies which neutralize viruses but the procedure is complicated. In addition, the importance of these antibodies with respect to immunity against a second infection is uncertain. Thanks to modern techniques thousands of SARS-CoV-2 sequences are already available, which show a genomic variability. The D614G mutation in the S spikes seems to cause a higher infectivity. Mutations can impair the diagnostics and treatment, which makes monitoring necessary.

Keywords

Betacoronavirus · Angiotensin-converting enzyme 2 · Nucleic acid amplification techniques · Neutralization tests · Monitoring/mutations

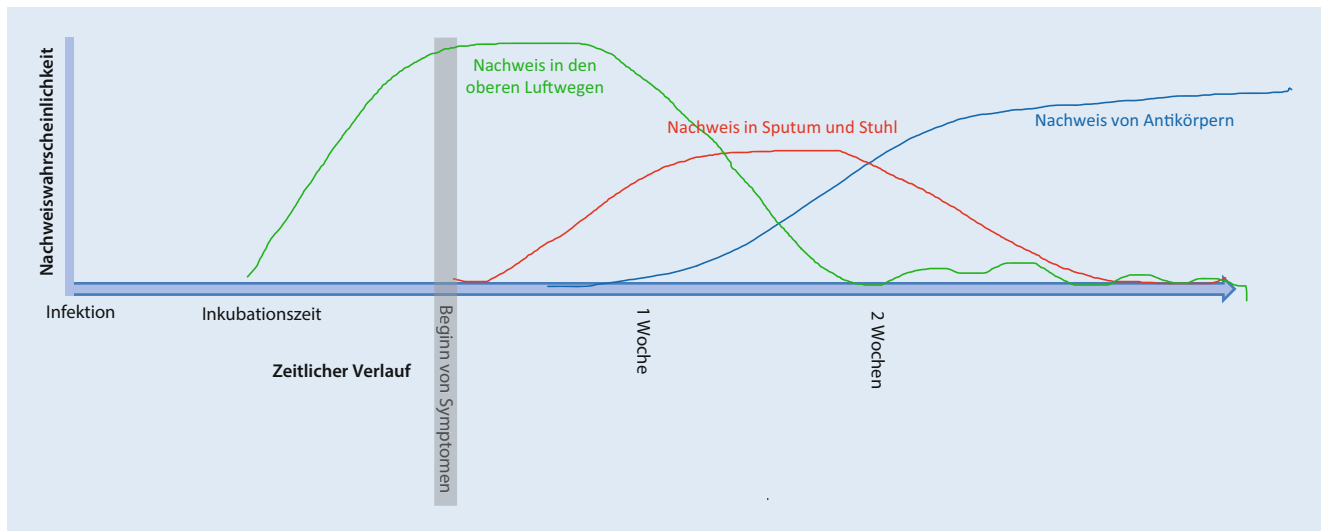


Abb. 1 ▲ Schematische Darstellung der Nachweiswahrscheinlichkeit einer Infektion mit dem „severe acute respiratory syndrome coronavirus 2“ (SARS-CoV-2) in verschiedenen Materialien im zeitlichen Verlauf. Der tatsächliche Verlauf kann sich zwischen verschiedenen Individuen jedoch sehr stark unterscheiden und hängt unter anderem auch von der Schwere der Erkrankung ab

gen, es kommt also zu Mutationen. Ein Großteil dieser Mutationen verursacht auf Proteinebene einen nichtsynonymen Austausch von Aminosäuren, ein Anzeichen, dass es bei SARS-CoV-2 zur Adaptation an den menschlichen Wirt kommt. Zu vorherrschenden Linien entwickelten sich dabei solche SARS-CoV-2-Viren, die auf den prominent aus dem Virus herausragenden „S spikes“ die Mutation D614G tragen. Diese Mutation scheint tatsächlich eine höhere Infektiosität zu verursachen, konnte bisher aber nicht mit einem schwereren Krankheitsverlauf in Verbindung gebracht werden [10].

Mutationsmonitoring – bedeutsam für Diagnostik, Therapie und Impfstoffentwicklung

Das Auftreten von Mutationen muss auch in der Diagnostik überwacht werden, um sicherzustellen, dass weiterhin die Zielregionen der PCR zuverlässig erfasst werden. Aber auch für die Impfstoffentwicklung sowie für die Wirksamkeit direkt wirkender antiviraler Substanzen („directly acting antivirals“ [DAA]) ist es wichtig, das Auftreten von Mutationen zu überwachen und zu bewerten. Für D614G wird aktuell keine Auswirkung auf Diagnostik, Impfstoff- oder DAA-Wirksamkeit befürchtet [11].

Fazit für die Praxis

- Als Goldstandard für den Nachweis einer aktiven Infektion mit SARS-CoV-2 gilt der Erregerdirektnachweis mit Nukleinsäureamplifikationstechniken in Proben aus den oberen Luftwegen und/oder tiefen Atemwegen, in der Regel durch eine Real-time-Polymerase-Kettenreaktion (RT-PCR).
- Zu Beginn der Symptome ist die Viruslast in den oberen Luftwegen hoch. Dies fällt mit dem Zeitraum der höchsten Infektiosität zusammen.
- Durch Kombination verschiedener Targets wird bei RT-PCR-Tests eine sehr hohe Spezifität erreicht.
- Mittlerweile liefern Point-of-care-Tests nach Probenentnahme innerhalb von weniger als einer Stunde Ergebnisse.
- Antigen- und Antikörpertests können einen Erregerdirektnachweis durch Nukleinsäureamplifikationstechniken (NATs) nicht ersetzen.
- Mutationen können in der PCR-Diagnostik die Erfassung der Zielregionen beeinträchtigen und sollten daher überwacht werden. Auch mit Blick auf die Impfstoffentwicklung und die Wirksamkeit direkt wirkender antiviraler Substanzen ist ein Mutationsmonitoring wichtig.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. S. Ciesek, MHBA
 Institut für Medizinische Virologie,
 Universitätsklinikum Frankfurt
 Paul-Ehrlich-Str. 40, 60590 Frankfurt,
 Deutschland
 sandra.ciesek@kgu.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. S. Hoehl und S. Ciesek geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Literatur

1. Greenberg SB (2016) Update on human rhinovirus and coronavirus infections. *Semin Respir Crit Care Med* 37(4):555–571
2. Zhu N, Zhang D, Wang W et al (2020) A novel Coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 382(8):727–733
3. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S et al (2020) SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* 181(2):271–280.e8
4. Bunyavanich S, Do A, Vicencio A (2020) Nasal gene expression of angiotensin-converting enzyme 2 in children and adults. *JAMA* 323(23):2427–2429
5. RRK (2020) Hinweise zur Testung von Patienten auf Infektion mit dem neuartigen Coronavirus SARS-CoV-2

6. He X, Lau EHY, Wu P et al (2020) Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat Med* 26:672–675
7. Wolfel R, Corman VM, Guggemos W et al (2020) Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature* 581:465–469
8. Ma H, Zeng W, He H et al (2020) Serum IgA, IgM, and IgG responses in COVID-19. *Cell Mol Immunol* 17(7):773–775
9. Long QX, Tang XJ, Shi QL et al (2020) Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. *Nat Med*. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0965-6>
10. Korber B, Fischer WM, Gnanakaran S et al (2020) Tracking changes in SARS-CoV-2 Spike: evidence that D614G increases infectivity of the COVID-19 virus. *Cell*. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.06.043>
11. Grubaugh ND, Hanage WP, Rasmussen AL (2020) Making sense of mutation: what D614G means for the COVID-19 pandemic remains unclear. *Cell*. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.06.040>



Machen Sie Ihre Tätigkeit als Gutachter sichtbar



© Romix Image / stock.adobe.com

Listen Sie Ihre Gutachten auf publons.com!

Publons ist eine Onlineplattform, die es Wissenschaftlern ermöglicht, ihre Gutachtertätigkeit bei akademischen Fachzeitschriften sichtbar zu machen. Ziel von Publons ist es, das Peer Review als messbare wissenschaftliche Leistung anzuerkennen. Auf der Seite wird übersichtlich und nachvollziehbar dokumentiert, wie häufig die eigene Expertise in einem speziellen Fachgebiet nachgefragt wurde, was z. B. für Bewerbungsverfahren genutzt werden kann.

Um Ihr Review auf Publons anzugeben, registrieren Sie sich einmalig kostenfrei. Im Anschluss können Sie Ihr Gutachten direkt innerhalb Ihres Profils eingeben. Alternativ leiten Sie die englischsprachige E-Mail, mit der Ihnen der Erhalt des Gutachtens bestätigt wurde, an reviews@publons.com weiter.