

Gastroenterologie 2020 · 15:452–456
<https://doi.org/10.1007/s11377-020-00482-3>
Online publiziert: 30. Oktober 2020
© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von
Springer Nature 2020

Redaktion

S. Ciesek, Frankfurt am Main

J. F. Riemann, Ludwigshafen



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 (Ribonukleinsäure)-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 auch als Ursache etwa von Bronchitis, Exazerbationen bei chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) und Asthma, aber auch als Ursache von Bronchiolitis beim Säugling beschrieben.

Neben diesen 4 saisonal auftretenden Coronaviren kam es in den letzten beiden Dekaden jeweils zu einer Epidemie bzw. Pandemie mit aus dem Tierreich auf den Menschen übergetretenen Coronaviren. 2002/2003 kam es infolge der Epidemie mit SARS („severe acute respiratory syndrome“) zu über 700 Todesfällen. Seit 2012 kommt es zu Infektionen mit dem MERS („Middle East respiratory syndrome“)-Virus, hauptsächlich auf der arabischen Halbinsel. Bei dem SARS-Coronavirus sowie auch bei dem MERS-Coronavirus handelt es sich um Betacoronaviren, die zu Infektionen der tiefen Atemwege mit hoher Letalität führen können.

Im Dezember 2019 wurden erste Fälle von schwerer, zunächst unklarer Pneumonie in Wuhan, China, beobach-

tet. Bereits im Januar 2020 konnte der Erreger durch Sequenzierung als neues Betacoronavirus identifiziert werden [2], das durch die große Ähnlichkeit zum SARS-Coronavirus als SARS-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 Enzym ACE („angiotensin-converting enzyme“)-2 als Rezeptor statt. Dies geschieht in der Regel in den oberen Atemwegen. Hierbei sind auch Kofaktoren beteiligten [3]. Die Menge an ACE-2 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

Als Goldstandard zum Nachweis einer aktiven Infektion mit SARS-CoV-2 wird der Erregerdirektnachweis mittels Nukleinsäureamplifikationstechniken (NAT) in Material der oberen Luftwege (etwa nasopharyngealer oder oropharyngealer Abstrich) und/oder Material der tiefen Atemwege angesehen [5]. Dieser Nachweis geschieht in der Regel durch eine Real-Time-PCR („polymerase chain reaction“; 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 zum Erfolg des Virus in der Ausbreitung beiträgt. Durch den raschen Abfall der Viruslast der oberen Luftwege in der zweiten Woche der Erkrankung kann der Direktnachweis im späteren Verlauf etwa über eine Probe aus den unteren Atemwegen (BAL [bronchoalveoläre Lavage]-Sekret, Sputum) oder auch über eine Stuhl- oder Analabstrichprobe erfolgreich sein. Hier ist 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 auf 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 „turnaround time“ (Zeit zwischen Probenentnahme und Ergebnis) von weniger als einer Stunde. Neuere Antigen-tests sind zwischenzeitlich von verschiedenen Diagnostikfirmen zugelassen worden. Insgesamt haben diese Antigen-tests

Dieser Beitrag ist eine aktualisierte Fassung des Beitrags: Hoehl S, Ciesek S (2020); Der Internist 61:789–792; <https://doi.org/10.1007/s00108-020-00853-6>.

Hier steht eine Anzeige.



jedoch eine geringere Sensitivität im Vergleich zur PCR. Bei symptomatischen Patienten sind sie deshalb zur Abklärung einer Infektion mit SARS-CoV-2 als Ursache der Symptome nur bedingt geeignet. Der Einsatz von Antigentests der neueren Generation ist jedoch in verschiedenen anderen Settings, wie z. B. in Alten- und Pflegeheimen, in Schulen oder beim Öffentlichen Gesundheitsdienst (ÖGD), bei asymptomatischen Personen sinnvoll. Grundsätzliche Idee hierbei ist es, infektiöse Personen, die (noch) nicht symptomatisch sind, zu identifizieren, um Übertragungen zu vermeiden.

Antikörpertests weisen durchgemachte Infektionen nach

Auch Antikörpertests, sowohl solche, die Gesamt-, IgM (Immunglobulin M)- als auch solche, die IgA-Antikörper erfassen, haben keine ausreichende Sensitivität und Spezifität, um bei der Diagnose einer frischen Infektion in den ersten Tagen nach Einsetzen von Symptomen einen Erregerdirektnachweis ersetzen zu können [8]. Insbesondere für epidemiologische Fragestellungen ist aber der Nachweis von IgG-Antikörpern, die in der Regel gegen das Spike-Antigen oder Nucleokapsid-Antigen gerichtet sind, von Interesse. Hier ist die teils mehrere Wochen dauernde Serokonversionszeit zu beachten. Der PRNT („plaque reduction neutralization test“) 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 nicht für jede Indikation geeignet.

» Antikörpertests sind zum Nachweis durchgemachter Infektionen am besten geeignet

Es fehlen zu dieser Zeit epidemiologische Daten, um sicher ermitteln zu können, ob und wie lange der Nachweis von neutralisierenden Antikörpern mit einer Immunität vor einer Zweitinfektion einhergeht. Ebenso wenig kann zu dieser Zeit die Auswirkung eines Abfalls der Antikör-

Gastroenterologie 2020 · 15:452–456 <https://doi.org/10.1007/s11377-020-00482-3>
© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2020

S. Hoehl · S. Ciesek

Die Virologie von SARS-CoV-2

Zusammenfassung

Das neue Coronavirus SARS („severe acute respiratory syndrome“)-CoV („coronavirus“)-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 ACE2 („angiotensin-converting enzyme 2“) 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. Antikörper(AK)-Tests können den Erregerdi-

rektnachweis 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 und nur in Sicherheitslaboren (L3) möglich. 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 novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) has far-reaching effects on society, the economy and medical treatment. Therefore, it is all the more important to understand the characteristics of the virus and to utilize them in the diagnostics, treatment and epidemiology. This article firstly elucidates the medical significance of coronaviruses in general. Then angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as the binding site of SARS-CoV-2 and the possible influence on 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 load. At a later stage direct detection can be achieved in samples from the lower airway or in stool and anal swabs. Antibody tests cannot replace the direct detection of the pathogen; however, the detection of immunoglobulin G

antibodies is 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 and can only be carried out in secure laboratories (L3). 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 infectiousness. Mutations can impair the diagnostics and treatment, which makes monitoring necessary.

Keywords

Betacoronavirus · Angiotensin-converting enzyme 2 · Nucleic acid amplification techniques · Neutralization tests · Mutation monitoring

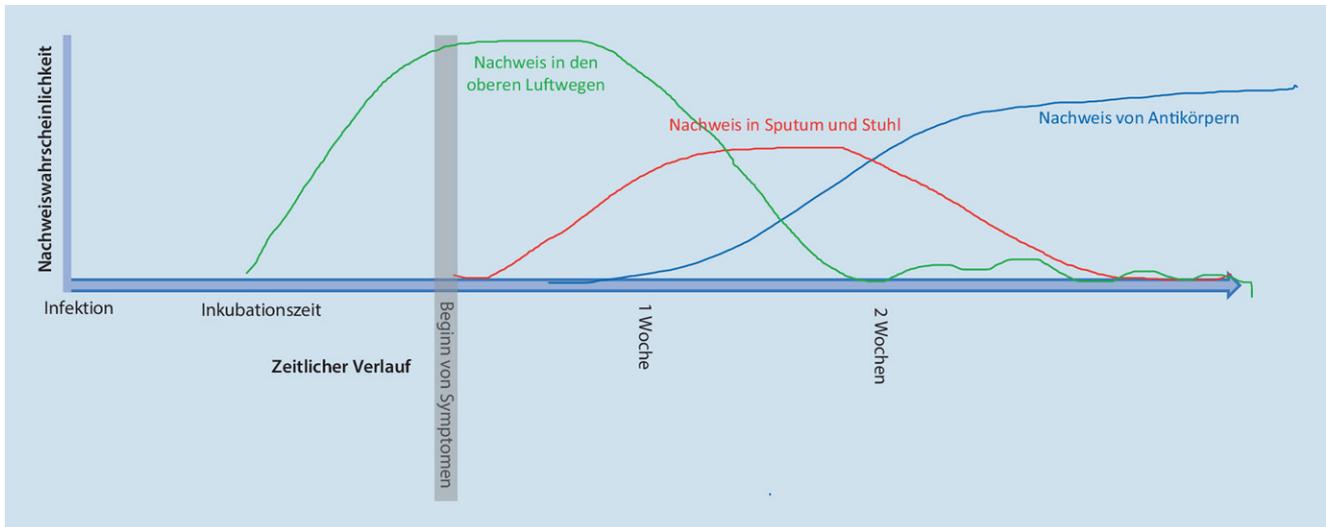


Abb. 1 ▲ Schematische Darstellung der Nachweiswahrscheinlichkeit einer Infektion mit SARS („severe acute respiratory syndrome“)-CoV („coronavirus“)-2 in verschiedenen Materialien im zeitlichen Verlauf: Der tatsächliche Verlauf kann sich zwischen verschiedenen Individuen jedoch sehr stark unterscheiden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

perkonzentration in der Rekonvaleszenz auf die Immunität bewertet werden, der nach asymptomatischem Verlauf rascher zu erfolgen scheint als nach symptomatischem [9].

Sequenzierung liefert wichtige epidemiologische Daten

Eine Neuerung gegenüber den Pandemien der Vergangenheit ist, dass durch den technischen Fortschritt sehr viele Sequenzierungen verschiedener Virusisolate 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, und es kann bereits eine Genomvariabilität beobachtet werden, 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. Zur vorherrschenden Linie entwickelten sich dabei solche SARS-CoV-2-Viren, die auf den prominenten 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].

Überwachung der Mutationen ist 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 von DAA („directly acting antivirals“) 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 („severe acute respiratory syndrome“)-CoV („coronavirus“)-2 gilt der Erregerdirektnachweis mit Nukleinsäureamplifikationstechniken (NAT) in Proben aus den oberen Luftwegen und/oder den tiefen

Atemwegen, in der Regel durch eine Real-Time-Polymerasekettenreaktion (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 NAT-basierte Point-of-Care-Tests nach Probenentnahme innerhalb von weniger als einer Stunde Ergebnisse. Antigentests haben eine geringere Sensitivität und sind nicht für jede Indikation geeignet.
- Antikörpertests können einen Erregerdirektnachweis 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 direkter antiviraler Substanzen ist ein Mutationsmonitoring wichtig.

Korrespondenzadresse



Prof. Dr. 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

- Greenberg SB (2016) Update on human rhinovirus and coronavirus infections. *Semin Respir Crit Care Med* 37(4):555–571
- 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
- 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
- Bunyavanich S, Do A, Vicencio A (2020) Nasal gene expression of angiotensin-converting enzyme 2 in children and adults. *JAMA* 323(23):2427–2429
- Robert-Koch-Institut (2020) Hinweise zur Testung von Patienten auf Infektion mit dem neuartigen Coronavirus SARS-CoV-2
- He X, Lau EHY, Wu P et al (2020) Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat Med* 26:672–675
- Wolfel R, Corman VM, Guggemos W et al (2020) Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature* 581:465–469
- 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
- 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>
- 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>
- Grubaugh ND, Hanage WP, Rasmussen AL (2020) Making sense of mutation: what D614G means for the COVID-19 pandemic remains unclear. *Cell* 182(4):794–795. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.06.040>

DGVS: Gastroenterologen fordern Hepatitis-C-Screening für bessere Früherkennung und Therapie

Die diesjährigen Medizin-Nobelpreisträger Harvey J. Alter (USA), Michael Houghton (Großbritannien) und Charles M. Rice (USA) haben mit ihren Erkenntnissen den Grundstein für die Bekämpfung des Hepatitis-C-Virus (HCV) gelegt. In den letzten Jahren hat die Behandlung der Infektion revolutionäre Fortschritte gemacht. Hierzu haben ganz entscheidend auch deutsche WissenschaftlerInnen beigetragen. Aber: Ein großer Teil der mit Hepatitis C Infizierten profitiert aktuell noch nicht von diesen Fortschritten. Denn viele der Betroffenen wissen gar nichts von ihrer Leberinfektion.

Sie macht sich oft erst im Spätstadium bemerkbar, wenn sie bereits zu Spätfolgen wie Leberzirrhose und Leberzellkrebs geführt hat. Dabei könnte die Erkrankung bei frühzeitiger Diagnose geheilt werden. Die Einführung eines Screenings auf Hepatitis C sei deshalb ein wichtiger Schritt, um mehr Menschen eine rechtzeitige Diagnose und Therapie zu ermöglichen. Damit ließen sich nicht nur die Folgen, sondern auch die Ausbreitung der Infektion reduzieren, so die Experten der DGVS.

Eine aktuelle Arbeit des Robert Koch-Instituts und von Mitarbeitern der Medizinischen Hochschule Hannover zeigt, dass in Deutschland zwischen 0,2 und 1,9 % der Allgemeinbevölkerung oder Patienten und Patientinnen in Krankenhausnotaufnahmen mit dem HCV infiziert sind. Sehr häufig wird Hepatitis C in bestimmten Risikogruppen gefunden, z.B. bei Drogenkonsumierenden.

„Dies ist umso bedauerlicher, als die Infektion inzwischen sehr gut behandelbar ist – sofern sie frühzeitig diagnostiziert wird“, sagt DGVS-Mediensprecher Prof. Dr. H. Wedemeyer. Zu den großen Behandlungsfortschritten der letzten Jahre haben deutsche Forschende maßgeblich beigetragen: Etwa der Virologe Prof. Dr. R. Bartenschlager, der durch seine Entwicklung von Virus-Vermehrungssystemen in Zellkulturen erst die Entwicklung von antiviralen Medikamenten möglich machte, die heute bei mehr als 97 % der Betroffenen zu einem kompletten Ausheilen der Infektion führen. Auch bei der anschließenden Testung von Medikamenten gegen Hepatitis C waren deutsche Gastroenterologen federführend beteiligt. Dass die Therapien nicht nur hocheffektiv, sondern auch sicher sind – selbst bei Patienten mit anderen Erkrankungen – konnte im deutschen

Hepatitis-C-Register der Deutschen Leberstiftung gezeigt werden. „Das Register ist in dieser Form mit Zusammenarbeit von niedergelassenen Gastroenterologen und universitären Zentren international einmalig und beinhaltet mittlerweile Daten von mehr als 17.500 Patienten“, betont Dr. D. Hüppe, wissenschaftlicher Leiter des Registers.

Trotz der hervorragenden therapeutischen Möglichkeiten wird ein relevanter Teil der Hepatitis-C-Infizierten nicht frühzeitig diagnostiziert. Denn es fehlen strukturierte Screening-Programme. „Es ist tragisch, wenn uns zwar effektive Medikamente zur Verfügung stehen, wir aber kein funktionierendes Instrument haben, Betroffene früh zu erkennen“, so Wedemeyer. Denn eine unerkannte Infektion ziehe oft schwerwiegende und kostenräftige Langzeitkomplikationen wie Leberzirrhose und Leberzellkrebs nach sich.

Derzeit prüft der Gemeinsame Bundesausschuss die Aufnahme eines Hepatitis-B- und C-Screenings in das Vorsorgeprogramm der gesetzlichen Krankenkassen. Ein aktueller Entwurf sieht vor, dass allen gesetzlich Versicherten ab dem 35. Lebensjahr einmalig eine Testung auf Hepatitis B und C angeboten wird. „Darüber hinaus bedarf es aber weiterer Konzepte, um speziell Betroffene mit hohem Risiko auch außerhalb dieses Check-ups frühzeitig zu identifizieren“, betont Wedemeyer. Zu den Gruppen mit erhöhtem Risiko zählen Menschen, die vor 1990 (Hepatitis C) oder vor 1970 (Hepatitis B) eine Bluttransfusion erhalten haben, Personen, die aktuell oder in der Vergangenheit intravenös Drogen konsumiert haben, homosexuelle Männer, aber auch Migranten aus Ländern, in denen die Infektionen weit verbreitet sind.

Quelle: Juliane Pfeiffer, DGVS