

Die Corona-Krise aus Sicht der Virologie

Die aktuelle Corona-Krise hält unsere Gesellschaft nach wie vor in Atem. In der Diskussion, wie wir mit dieser schwierigen Situation weiter umgehen sollen, lohnt es sich, ein paar grundsätzliche Aspekte des Virus, das die Pandemie ausgelöst hat, im Auge zu behalten.

Vorgeschichte

Im November 2002 traten in der südchinesischen Provinz Guangdong infektiöse atypische Lungenentzündungen auf, die sich von Mensch zu Mensch verbreiteten und bis im Januar 2003 über 300 Personen erfassten, darunter 100 aus dem Gesundheitspersonal. Erst im Februar 2003 wurde die WHO informiert. Im März 2003 wurde der Erreger als Coronavirus identifiziert und Sars-CoV benannt, *severe acute respiratory syndrome coronavirus*. Dessen RNA-Sequenz wurde entschlüsselt als Voraussetzung für Nachweis und Bekämpfung. Bis im Juli 2003 breitete sich die Krankheit auf rund 30 Länder und alle Kontinente aus; 800 von 8400 Patienten verstarben. Zum Glück gelang es unter Mithilfe der WHO, die Pandemie zu stoppen. Die nachträgliche Aufklärung zeigte, dass das Virus aus Fledermäusen stammte und in Lebendtiermärkten via Schleichkatzen als Zwischenwirt auf Menschen übertragen wurde.

Die Geschichte wiederholt sich

Am 30. Dezember 2019 informierte der Augenarzt Li Wenliang seine Arztkollegen in einer WeChat-Gruppe über eine Serie von Lungenentzündungen, die im Zentralkrankenhaus Wuhan behandelt wurden. Als Whistleblower wurde er von den lokalen Behörden wegen der Verbreitung von Falschinformationen schwer gerügt. Inzwischen hatte er sich selbst bei einer Patientin angesteckt und zeigte am 10. Januar erste Symptome. Am 7. Februar erlag er der COVID-19-Krankheit. Zu dieser Zeit verzeichnete China bereits 28 000 bestätigte Fälle und 563 Tote.

Der Ursprung der neuen Pandemie ist noch nicht abschliessend wissenschaftlich geklärt. Die wahrscheinlichste und banalste Erklärung ist jedoch,

dass auch das neue Coronavirus aus einem Lebendtiermarkt stammt und von Fledermäusen über einen Zwischenwirt, diesmal möglicherweise ein Schuppentier, auf Menschen übertragen wurde. Offenbar hat niemand aus der früheren Krise gelernt.

Das Virus

Das neue Sars-CoV-2 gehört zur Familie der Coronaviridae. Mit Sars-CoV (nun auch Sars-CoV-1 genannt) teilt es nur 82 Prozent Sequenzhomologie; dennoch wird es zur selben Spezies gerechnet. Mit 80–140 nm Durchmesser gehört es zu den grössten RNA-Viren. Die Hüllmembran trägt aussen ein S-Protein (Spike-Protein), das mit seinen charakteristischen Protrusionen wie bei einer Krone den Coronaviren den Namen gegeben hat (Abb. 1). Die E und M-Proteine sind ebenfalls mit der Hüllmembran verbunden, während im Innern das N-Protein mit der RNA ein helikales Nukleokapsid bildet. Das RNA-Genom ist ein nicht segmentierter Einzelstrang positiver Polarität mit rund 29 900 Basen.

Die Krankheit

Sars-CoV-2 verursacht die Krankheit COVID-19 (Coronavirus Disease 2019). Angesichts der aktuellen Informationsflut verzichten wir hier auf eine weitere Beschreibung. Erwähnenswert ist jedoch, dass COVID-19-Patienten schon mehrere Tage vor Auftreten der Symptome infektiös sein können. Dies war offenbar bei SARS weniger der Fall. Dieser Aspekt war ein wichtiger Grund, warum es gelang, die Pandemie von 2003 zu stoppen, und warum es heute so viel schwieriger ist, die Situation unter Kontrolle zu bringen.

Virus und Tier

COVID-19 ist eine neu aufgetretene Zoonose, eine vom Tier auf den Menschen übersprungene Krankheit (siehe Schwyzer, VJS 154, 1–9). Die der Bevölkerung fehlende adaptive Immunität führte zur Pandemie. Zum Glück ist ein solcher Übersprung einer Krankheit ein seltenes Ereignis. Die Familie Coronaviridae umfasst derzeit 43 verschiedene Virusspezies, die meisten sind beschränkt auf eine bestimmte Tierart oder den Menschen als Wirt. Die Tabelle gibt eine Übersicht der wichtigsten Vertreter.

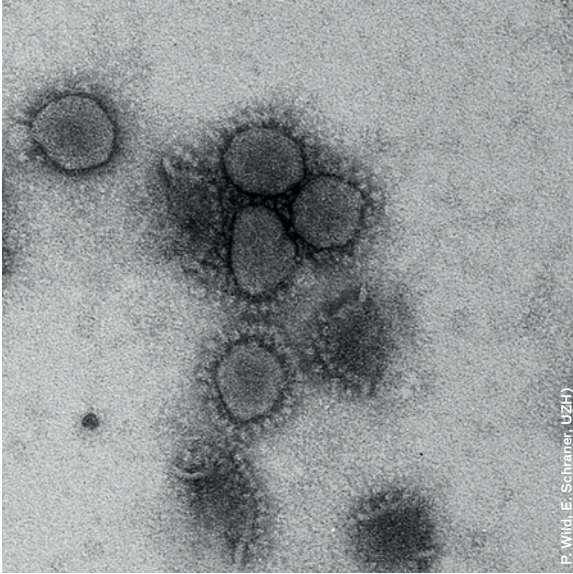


Abb. 1: Mikroskopische Aufnahme von Coronaviren. Die charakteristischen Protrusionen wie bei einer Krone haben den Coronaviren den Namen gegeben.

Herdenimmunität

Dieser Begriff stammt aus der Veterinärmedizin; er lässt sich aber ebensogut auf eine menschliche Population anwenden. Auf Englisch heisst es «*herd immunity*» und bezeichnet den Anteil der Tiere einer Herde, die immun sind gegen einen bestimmten Erreger. Erreicht dieser Anteil einen Schwellenwert HIT «*herd immunity threshold*», so sind genügend Herdentiere immun, um die Infektionskette langfristig abbrechen zu lassen.

Gemäss Schätzung von Gassmann (s. Artikel S.12) beträgt die Basisreplikationszahl R_0 für Sars-CoV-2 (ohne Massnahmen) knapp 6, d. h. jeder infizierte Mensch steckt im Durchschnitt sechs weitere

Menschen an. Wenn fünf von diesen sechs die Infektion bereits durchgemacht haben und immun sind, so ist der Schwellenwert erreicht, ab dem die Zahl der Neuinfektionen langfristig gegen Null tendiert. Gemäss der Formel $HIT = 1 - 1/R_0 = 1 - 1/6$ beträgt HIT bei diesem Virus 0,833... oder ca. 83 Prozent.

Leider wissen wir aber noch nicht, ob und für wie lange eine durchgemachte Infektion tatsächlich Immunität verleiht. Entgegen der weit verbreiteten Annahme genügt ein positiver Antikörpertest nicht als Nachweis der Immunität. Der immer deutlicher zu hörende Ruf nach «Durchseuchung der Bevölkerung» ist daher schlicht unverantwortlich.

Virus	Wirt	Krankheit
TGEV	Schwein	Transmissible Gastroenteritis
BCV	Rind, kleine Wiederkäuer	Rinderrippe, Kälberdurchfall
ECoV	Pferd	Durchfall
CCoV	Hund	Zwingerhusten, Durchfall
FCoV	Katze	Feline infektiöse Peritonitis
IBV	Geflügel	Infektiöse Bronchitis
MHV	Maus	Maus-Hepatitis
HCoV (u.a. 229E, OC43)	Mensch	Erkältungserkrankungen
Mers-CoV	Fledermaus -> Dromedar -> Mensch	middle east respiratory syndrome
Sars-CoV	Fledermaus -> (?) -> Mensch	SARS, COVID-19

Tab. 1: Übersicht über die wichtigsten Coronaviren

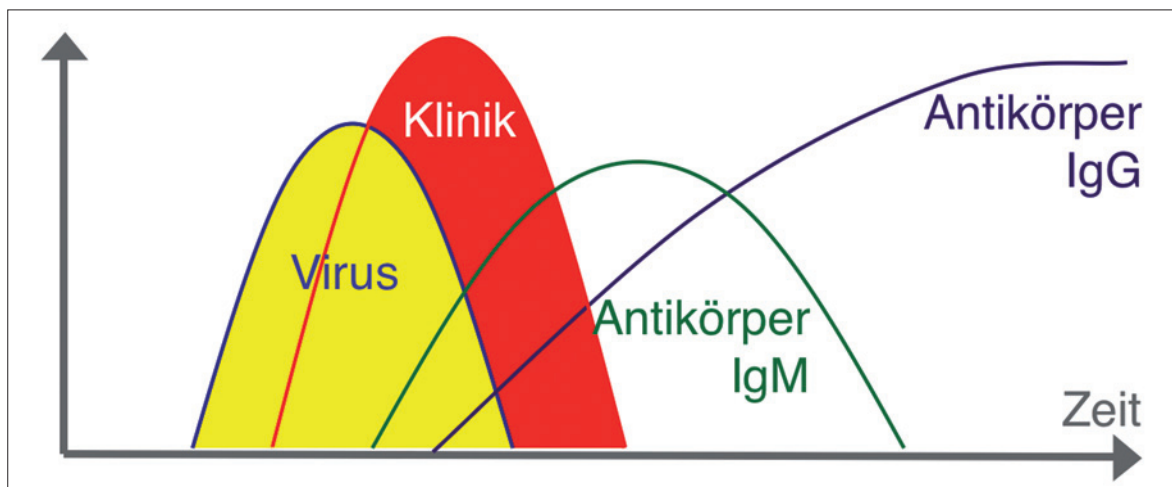


Abb. 2: Typischer Verlauf einer akuten Virusinfektion. Die Virusproduktion, die klinischen Symptome und die Produktion von IgM- und IgG-Antikörpern treten gestaffelt auf. Der Zeitpunkt der Probenentnahme ist daher wichtig.

Kürzlich wurde in dieser Zeitschrift die Arbeit von Phung Lang über Masern vorgestellt (VJS 164/2 S.10-12). Das Masernvirus ist hochansteckend (R_0 etwa 12 bis 18), woraus sich ein HIT von 91 bis 94 Prozent errechnet. Dementsprechend empfiehlt die WHO eine Durchimpfungsrate von 95 Prozent, was in der Schweiz bis jetzt nur der Kanton Genf erreicht hat.

Testen, testen, testen...

Dieses Mantra hört man ständig, und es leuchtet auf den ersten Blick als wichtige Massnahme zur Eindämmung der Pandemie auch ein. Aber was, wann und wie soll eigentlich getestet werden? Akute Virusinfektionen zeigen einen typischen Verlauf (Abb. 2). In den ersten Tagen bleibt die Infektion stumm, dann werden Viren nachweisbar, z.B. in Abstrichen aus Nasen- oder Rachenraum. Erst viel später lassen sich im Blut spezifische Antikörper nachweisen, zuerst vorübergehend vom Typ IgM und dann mehr dauerhaft vom Typ IgG. Die klinischen Symptome beginnen oft erst, wenn bereits viele Viren ausgeschieden werden und erreichen ihren Höhepunkt, wenn möglicherweise bereits keine Viren mehr nachweisbar sind, sondern nur noch Antikörper. Der Zeitpunkt der Probenentnahme ist deshalb für die Labordiagnose entscheidend. Idealerweise wird mehrmals mit zeitlichem Abstand und mit verschiedenen Methoden getestet.

Dem Virusnachweis von Sars-CoV-2 liegt fast immer eine sogenannte RT-PCR zugrunde. Dabei wird das RNA-Virusgenom aus der Probe extrahiert und danach mittels Retrotranskriptase (RT) in eine

DNA-Kopie umgeschrieben, wovon bestimmte Genabschnitte mittels Polymerase-Kettenreaktion (PCR) amplifiziert werden. Der Nachweis der Amplifikation erfolgt in Echtzeit durch den Einbau von Farbstoffmarkern und deren Quantifizierung mit einem Laserstrahl. Die verwendeten Geräte kosten soviel wie ein Mittelklassewagen; sie können aber in durchsichtigen Platten mit 96 (8x12) oder 384 (16x24) Vertiefungen entsprechend viele Proben auf einmal bearbeiten. Auch die verwendeten Reagentien sind teuer, und es braucht gut ausgebildetes Laborpersonal. Die Technik ist jedoch gut etabliert. Für die Umstellung von anderen Virustests auf Sars-CoV-2 müssen nur wenige sequenzspezifische Reagentien ausgetauscht werden.

Inzwischen wurden auch Sars-CoV-2 spezifische monoklonale Antikörper gegen das S- (Spike) und N- (Nucleokapsid) Protein hergestellt. Diese sollten einen direkten Virusnachweis mit zwei verschiedenen Antikörpern in einem Sandwich-ELISA (*enzyme linked immunosorbent assay*) ermöglichen. Das Prinzip wird in Abb. 3 erklärt. Solche Tests wären schnell und billig, sind aber für Sars-CoV-2 noch nicht so gut ausgereift wie die RT-PCR.

In Abb. 3 ist das nachzuweisende Virus der unbekannte Partner. Mit einem analogen Prinzip kann man aber ein Virusprotein als bekannten Partner verwenden, um unbekannte Antikörper im Blut nachzuweisen. Gut etabliert hat sich die Technik des «*Lateral flow IgM IgG Test*». Dabei wird ein Blutropfen in eine Delle eines Teststreifens gegeben. Dort befinden sich Gold-Nanopartikel mit daran gebun-

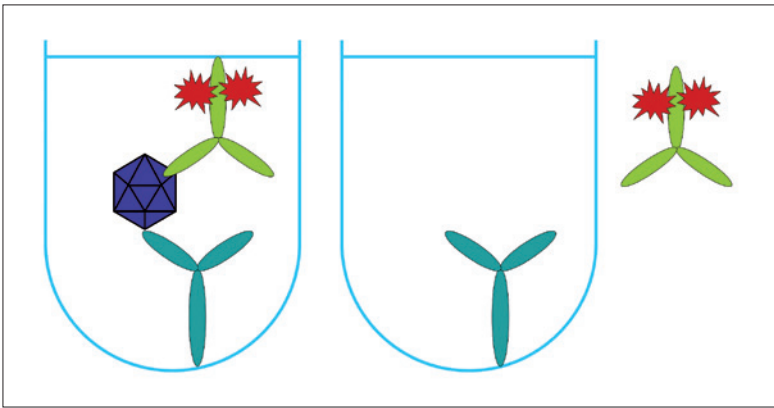


Abb. 3: Prinzip des Sandwich-ELISA. Nur wenn das gesuchte Virus (violett) vorhanden ist (links), bindet der markierte Antikörper (hellgrün), andernfalls wird er ausgewaschen (rechts). Das Prinzip funktioniert auch, wenn man anstelle des ganzen Virus nur ein einzelnes Virusprotein nimmt.

denen Virusproteinen. Nach Zugabe einer Pufferlösung wandert das Gemisch durch Kapillarkraft horizontal über die ganze Länge des Teststreifens. Auf dem Weg befinden sich drei Zonen mit fixierten Antikörpern: 1. Anti-human-IgM 2. Anti-human-IgG 3. Antikörper gegen beigemischtes Kontroll-Antigen. Enthielt das Blut Antikörper gegen Sars-CoV-2, so sammeln sich die Gold-Nanopartikel in gut sichtbaren Zonen, sonst wandern sie fort. Dieser Schnelltest weist die Antikörper vom Typ IgM oder IgG nach, sagt aber nichts aus über deren Menge oder virusneutralisierende Wirkung. Die erhältlichen Tests zeigen eine gute Spezifität (bis zu 100 Prozent, d.h. keine falsch positiven Resultate), aber die Sensitivität wäre zu verbessern (derzeit um 90 Prozent, d.h. jede zehnte eigentlich positive Probe wird verpasst).

Wann können wir impfen?

Ein Impfstoff gegen Sars-CoV-2 wird von beinahe der ganzen Weltbevölkerung sehnlichst erwartet. In rund zwanzig Ländern weltweit haben Institute und Firmen begonnen, ihre Expertise diesem neuen Ziel zu widmen. Am 15. Mai hat die WHO eine Liste von 118 solcher Impfstoffprojekte publiziert (www.who.int/who-documents-detail/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines). Davon sind acht Kandidaten bereits in der Phase 1 oder sogar Phase 2 klinischer Versuche. Sie sind etwas weiter fortgeschritten, weil sie auf Techniken beruhen, welche schon mit anderen Viren wie Ebola oder Influenza erprobt wurden. Unter den übrigen 110 Impfstoffprojekten könnten sich aber durchaus Kandidaten finden, die mindestens ebenso viel Erfolg versprechen.

Erfahrungsgemäss scheiden auf dem Entwicklungsweg zahlreiche Impfstoffe aus. Deshalb ist es sinnvoll, möglichst verschiedene Wege gleichzeitig

zu beschreiten. Mehrere haben einen Bezug zur Schweiz. So findet sich auf der Liste das Projekt von Martin Bachmann (Inselsspital Bern), wo die Rezeptor-Bindungsstelle (RBD) von Sars-CoV-2 auf einem Virus-ähnlichen Partikel (VLP) präsentiert wird. Ferner beruht einer der acht Kandidaten-Impfstoffe auf einer mRNA, die mittels Lipid-Nanopartikeln (LNP) verabreicht wird; dieser von der US-Firma Moderna entwickelte Impfstoff soll teilweise durch Lonza in Visp hergestellt werden.

Ob das Ziel realistisch ist, bereits im Oktober 2020 mit einer breit angelegten Impfung zu beginnen, wird sich weisen. Ein Impfstoff wird wie jedes andere Arzneimittel nur dann zugelassen, wenn sowohl dessen Sicherheit wie auch dessen Wirksamkeit zweifelsfrei nachgewiesen sind. Aus Eile hierbei Kompromisse zu machen, wäre fatal. Die Hoffnung, es sei nur eine Frage der Zeit, bis ein Impfstoff gegen Sars-CoV-2 zur Verfügung stehe, hängt leider nicht nur von der Forschung, sondern auch vom Virus ab. Es gibt Beispiele von Viruserkrankungen (HIV, Dengue), die schon seit Jahren bekannt sind und gegen die bis heute kein Impfstoff verfügbar ist. Eine mögliche Ursache ist, dass Immunzellen, welche der Abwehr dienen sollten, selbst infiziert werden. So zeigt sich bei Dengueviren das Phänomen der Antikörper-abhängigen Infektionsverstärkung (*antibody dependent enhancement, ADE*). Das könnte auch bei Coronaviren eine Rolle spielen. Selbst wenn die Hoffnung auf einen wirksamen Impfstoff erfüllt wird, stellen sich ethische Probleme bei dessen Prüfung und Zuteilung, wie kürzlich am Beispiel Ebola beschrieben wurde (Schwyzer, VJS 164|3, 4-7).

Martin Schwyzer

Der Autor ist emeritierter Professor für Virologie an der Universität Zürich.