

Antivirale Therapie gegen SARS-CoV-2

M. Hönemann^{1,2}, Ch. Lübbert^{2,3,4}

Einleitung

Die Pandemie mit dem neuartigen Coronavirus SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2) und der dadurch ausgelösten Erkrankung COVID-19 (coronavirus disease 2019) stellt seit Beginn des Jahres 2020 eine große gesellschaftliche Herausforderung dar [1]. Besonders dem Gesundheitssystem kommt hier eine Schlüsselrolle zu, da Maßnahmen zur Unterbrechung von Infektionsketten im Wesentlichen eine Entlastung für die Krankenversorgung schaffen sollen. Gleichzeitig unterliegt besonders die Behandlung von Patienten mit schweren klinischen Verläufen einem sehr schnellen Wandel und ist seit der Entdeckung von SARS-CoV-2 weltweit Gegenstand intensiver Forschungsanstrengungen. Die wichtigste Säule der Behandlung stellen weiterhin Maßnahmen dar, die unter dem Sammelbegriff supportiv zusammengefasst werden können und neben einer Kortikosteroid-Gabe alle Facetten der intensivmedizinischen Behandlung beinhalten, auf die im Folgenden allerdings nicht näher eingegangen werden soll.

Die Entwicklung spezifischer antiviraler Therapien gegen humanpathogene Coro-



naviren begann mit den ebenfalls in diesem Jahrtausend entdeckten neuartigen Coronaviren SARS-CoV und MERS-CoV [2] (middle east respiratory syndrome coronavirus) und hat mit der Pandemie durch SARS-CoV-2 und der um ein Vielfaches höheren Zahl an Infektionen an Dynamik gewonnen. Im Wesentlichen kann man dabei drei verschiedene Arten von Wirkstoffen unterscheiden:

- 1) Wirkstoffe, die spezifisch gegen SARS-CoV-2 beziehungsweise gegen andere Coronaviren entwickelt wurden und werden,
- 2) Wirkstoffe, die primär als antivirale Wirkstoffe gegen andere Viren, wie zum Beispiel HIV (human immunodeficiency virus) eingesetzt werden, die aber nun aufgrund bestimmter Viruseigenschaften „umgewidmet“ wurden, und
- 3) Wirkstoffe, die nicht primär antivirale Therapeutika sind, die aber strukturelle Eigenschaften besitzen, die es ermöglichen könnten, eine antivirale Wirkung gegen SARS-CoV-2 zu entfalten.

Aufbau von SARS-CoV-2

Für das Verständnis dieser Medikamentengruppen soll zunächst der Aufbau von SARS-CoV-2 kurz beleuchtet werden. In der Unterfamilie der *Coronaviridae* können vier Gattungen unterschieden werden: *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Gammacoronavirus* und *Deltacoronavirus*. Zusammen mit SARS-CoV, MERS-CoV und den beiden endemischen Coronaviren HCoV (human coronavirus) OC43 und HKU1 gehört SARS-CoV-2 zu den *Betacoronaviren*. Die beiden anderen endemischen Coronaviren HCoV 229E und NL63 gehören zu den *Alphacoronaviren*. Coronaviren sind behüllte Viren und besitzen ein einzelsträngiges RNA-Genom in positiver Orientierung (+ssRNA), das größte aller bislang bekannten RNA-Viren [3, 4].

SARS-CoV-2 hat eine Genomgröße von circa 29.9 kb (Kilo-Basenpaaren). Die komplexe Genomorganisation kann im Wesentlichen in Abschnitte unterteilt werden, die für Strukturproteine und Nicht-Strukturproteine kodieren (nsp). Vier Strukturproteine sind für den Auf-

¹ Institut für Medizinische Mikrobiologie und Virologie, Universitätsklinikum Leipzig

² Interdisziplinäres Zentrum für Infektionsmedizin (ZINF), Universitätsklinikum Leipzig

³ Bereich Infektiologie und Tropenmedizin, Medizinische Klinik II, Universitätsklinikum Leipzig

⁴ Klinik für Infektiologie/Tropenmedizin, Nephrologie und Rheumatologie, Klinikum St. Georg, Leipzig

bau und die Funktionalität des Viruspartikels von Bedeutung. Im Einzelnen sind diese das Nucleocapsid-Protein (N), das Envelope-Protein (E), das Membran-Protein (M) und das Spike-Protein (S). Die drei erstgenannten Proteine umschließen und verpacken die genomische RNA. Das Spike-Protein ist in die Virusmembran eingelagert und vermittelt die Bindung des Viruspartikels an die Zelle (siehe schematische Darstellung). Außerdem sorgt es für das für die ganze Virusfamilie namensgebende kronenartige Aussehen der Coronaviren im elektronenmikroskopischen Bild (corona, lat. Kranz, Krone). 16 weitere Nicht-Strukturproteine übernehmen vor allem regulatorische Aufgaben während des viralen Replikationszyklus. Einige Studien zeigen aber auch nsp-vermittelte Interaktionen mit Zielstrukturen der infizierten Zelle, um die vornehmlich antivirale Wirtsabwehr herunterzuregulieren [5].

Aufgrund von stark konservierten Strukturen innerhalb der Coronaviren und strukturellen Ähnlichkeiten zu anderen Virusgruppen wurden drei Hauptziele für eine antivirale Therapie identifiziert: Die virale Protease (3-chymotrypsin-like protease, 3CLpro, auch als main protease, Mpro, bezeichnet), die RNA-abhängige virale RNA-Polymerase (RdRp) und das Spike-Protein selbst [6].

Virale Protease

Während des viralen Replikationszyklus werden die viralen Proteine zunächst als zusammenhängende Polypeptide translatiert. 3CLpro ist an der Spaltung dieser Vorläufer beteiligt und damit essenziell für das Virus [7]. Protease-Inhibitoren gelten aus diesem Grund als vielversprechende Kandidaten für eine erfolgreiche, gezielte antivirale Therapie, da keine analogen Enzyme in menschlichen Zellen vorkommen. Zu den potenziellen Wirkstoffen zählen hier Lopinavir, Ritonavir

und Darunavir, welche in der HIV-Therapie zum Einsatz kommen, sowie Danoprevir aus der HCV (Hepatitis-C-Virus)-Therapie.

Die Kombination von Lopinavir und Ritonavir (Lopinavir/r) wurde initial von der WHO (World Health Organization) priorisiert und in einer Vielzahl an klinischen Studien eingesetzt. Lopinavir stellt den eigentlich antiviralen Wirkstoff dar. Ritonavir wird als Inhibitor des Cytochrom-P150-Isoenzym 3A4 aus pharmakokinetischen Gesichtspunkten zur Steigerung der Konzentration von Lopinavir verwendet („Boosterung“). In verschiedenen in vitro- sowie Tiermodellen konnte ein Einfluss auf die Replikation von Coronaviren gezeigt werden [8, 9]. In einem Zellkulturmodell mit SARS-CoV-2 infizierten Vero-E6-Zellen konnte eine verringerte Replikation nachgewiesen werden [10], ebenso wie beispielsweise in mit MERS-CoV infizierten Seidenaffen, die nach oraler Gabe reduzierte pulmonale Infiltrate sowie verringerte interstitielle Pneumonie und Gewichtsverlust zeigten [11]. Bereits bei SARS-CoV gab es, meist in Kombination mit anderen antiviralen Medikamenten, Einzelfallberichte und Untersuchungen an kleinen Patientenkohorten, in welcher eine verringerte Viruslast im Oropharynx und ein milderer klinischer Verlauf postuliert wurden. In Studien mit größeren Patientenzahlen während der aktuellen SARS-CoV-2-Pandemie konnte allerdings kein Unterschied zur best supportive care, beispielsweise hinsichtlich klinischer Endpunkte wie Fieber oder bildmorphologischen Zeichen der Lungeninfektion beziehungsweise -inflammation, festgestellt werden [12, 13].

Aufgrund dieser negativen Studienergebnisse bei ungünstigen pharmakodynamischen Eigenschaften mit dem Risiko für hepatotoxische Medikamentennebenwirkungen wird ein Einsatz

von Lopinavir/r, aber auch anderer Protease-Inhibitoren, außerhalb von klinischen Studien von der WHO nicht empfohlen [14, 15].

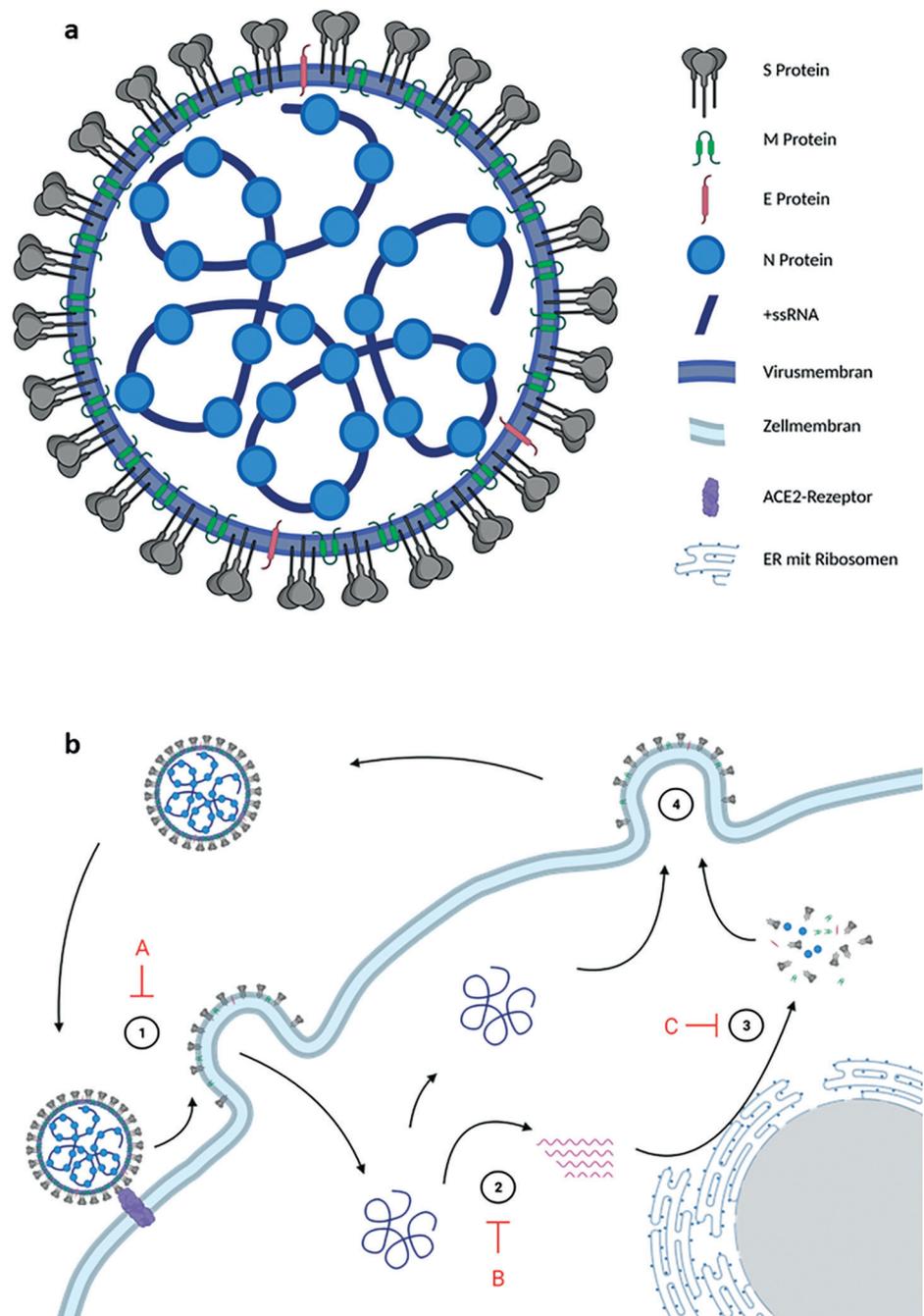
RNA-abhängige-RNA-Polymerase (RdRp)

Die RdRp ist ebenfalls ein für den viralen Replikationszyklus entscheidendes Protein, das sowohl für die Replikation des viralen Genoms als auch für die Transkription viraler mRNA (messenger-RNA) verantwortlich ist. Nukleosidbeziehungsweise Nukleosidanaloga, in Form von Adenin- beziehungsweise Guanin-Analoga, können die RNA-Synthese über eine Blockade dieses Enzyms beziehungsweise über einen Abbruch des synthetisierten RNA-Strangs in einer Reihe von RNA-Viren inhibieren. Aus diesem Grund wurden beispielsweise Wirkstoffe wie Remdesivir, Ribavirin und Favipiravir als Kandidaten für eine antivirale Therapie gegen SARS-CoV-2 angesehen. Eine Besonderheit dieser Medikamentenklasse ist beim Einsatz bei Coronaviren allerdings zu beachten: RNA-Viren werden auf Genomebene im Allgemeinen als stärker variabel verglichen mit DNA-Viren angesehen. Dies liegt an einem fehlenden Kontrollschritt der RdRp während der Replikation (proofreading). Coronaviren stellen allerdings eine Ausnahme von dieser Regel dar, da nsp 14 eine Exoribonuklease-Aktivität (ExoN) aufweist [16]. Die in die synthetisierte RNA eingebauten Analoga können dadurch als falsch erkannt und entfernt werden. Die Folge ist, dass Coronaviren eine primäre Resistenz gegen eine große Anzahl von Nucleosid- beziehungsweise Nucleosidanaloga zeigen.

Das Adenosin-Analogon Remdesivir wurde, ähnlich wie Lopinavir, Anfang 2020 von der WHO für klinische Studien zur Therapie von SARS-CoV-2-Infektionen priorisiert. Es stellt ein Prodrug dar und entfaltet erst nach Aktivierung zur

Triphosphatform seine Wirkung in der Zelle, indem es nach Einbau in den entstehenden RNA-Strang zum Kettenabbruch führt. Remdesivir wurde ursprünglich zur Behandlung von Infektionen mit Ebola- und Marburg-Viren entwickelt [17]. Es zeigt in vitro eine breite Aktivität gegen verschiedene RNA-Viren, darunter auch diverse Fledermaus-Coronaviren, MERS-CoV, SARS-CoV (untersucht mit HAE-Zellkulturen, primary human airway epithelial cells) und SARS-CoV-2 (untersucht mit Vero-E6-Zellen). Durch nachfolgende Untersuchungen in verschiedenen Tiermodellen, in denen beispielsweise Mäuse erfolgreich prophylaktisch und therapeutisch mit Remdesivir behandelt wurden, ließen sich diese ersten Zellkulturergebnisse in vivo bestätigen [10, 18 – 20]. Aufgrund erster Berichte von unter Remdesivir genesenen Patienten wurde Anfang 2020 große Hoffnung in weiterführende klinische Studien gesetzt [21]. Auch wenn in einigen Subgruppenanalysen Vorteile einer frühen Gabe von Remdesivir für definierte Patientenklientel abgeleitet werden konnten, zeigte sich in verschiedenen großangelegten multizentrischen, verblindeten und randomisierten Studien kein Vorteil gegenüber Kontrollgruppen ohne Remdesivir [22 – 24]. Aufgrund dieser Ergebnisse empfiehlt die WHO (WHO SOLIDARITY Trial Konsortium) aktuell bei Patienten – unabhängig vom klinischen Schweregrad – den Einsatz von Remdesivir nicht mehr. Eine fortlaufende Neubewertung wird allerdings im Rahmen klinischer Studien, die beispielweise neue Wirkstoffkombinationen untersuchen, eingeräumt [14, 15].

Ribavirin ist ein Guanosin-Analogon, das im Rahmen der Behandlung von Patienten mit Hepatitis-C-, Hepatitis-E- und RSV-Infektionen (respiratory syncytial virus) eingesetzt wird. Es wirkt ebenfalls im Wesentlichen über eine Interaktion mit der RdRp und zeigt eine



a) Schematische Darstellung eines SARS-CoV-2 Virions.

b) Vereinfachte Darstellung des SARS-CoV-2 Lebenszyklus mit den entsprechenden Angriffspunkten für eine antivirale Therapie. Durch Bindung des Spike Proteins an den zellulären ACE2-Rezeptor kommt es zur Adhäsion des Viruspartikels (1). Durch zelluläre Kofaktoren kommt es dann zur Konformationsänderung und Verschmelzung beider Membranen. Die unter ‚Spike Protein und ACE-2-Rezeptor‘ beschriebenen Medikamente entfalten hier ihre Wirkung (A). Nach der Freisetzung der viralen RNA in das Zellinnere kommt es zunächst zur Bildung verschiedener mRNA-Transkripte und schließlich auch zur Replikation des viralen Genoms durch die RdRp (2), auf die Polymeraseinhibitoren wirken können (B). An den zellulären Ribosomen wird die mRNA in Proteinvorläufer umgeschrieben. Diese werden im Anschluss durch virale Proteasen, hauptsächlich 3CLpro, weiter prozessiert (3). Proteaseinhibitoren wirken an diesem Teilschritt (C). Im Anschluss werden das replizierte Genom und die prozessierten (Struktur-)Proteine zusammengeführt (Assembly) und neue Virionen an die Umgebung abgegeben (4). (ER, endoplasmatisches Retikulum) Die Abbildung wurde mit BioRender.com erstellt.

breite in-vitro-Wirkung gegenüber verschiedenen RNA-Viren. Die bereits beschriebene proofreading-Aktivität

lässt Ribavirin allerdings bereits in der Zellkultur weniger effektiv erscheinen [25]. Zudem sind ausreichende Wirk-

stoffspiegel mit den üblichen Dosisregimen nicht zu erreichen [20, 26, 27]. Bei Studien an durch MERS-CoV und SARS-CoV infizierten Patienten erfolgte die Gabe von Ribavirin in Kombination mit anderen antiviralen Medikamenten beziehungsweise Immunmodulatoren wie zum Beispiel Interferon-beta-1b [20, 28]. Eine Wirksamkeit bei Infektionen mit SARS-CoV-2 ist bisher nicht beschrieben, wobei insbesondere die inhalative Anwendung noch in laufenden Studien untersucht wird.

Favipiravir ist ebenfalls ein Guanosin-Analogon, welches in-vitro-Aktivität gegenüber vielen RNA-Viren zeigt. Es ist in Japan und Südkorea zur Behandlung pandemischer Influenza-Stämme

charakteristischen Spikes („Stachel“). Es besteht aus zwei Untereinheiten, S1 und S2, die zwei verschiedene Aufgaben während der Infektion erfüllen. Auf der S1-Untereinheit ist die Rezeptorbindungsdomäne (RBD) enthalten. Zielrezeptor von SARS-CoV-2 ist, genau wie beim SARS-CoV, der ACE-2 (angiotensin converting enzyme 2)-Rezeptor, der unter anderem auf vielen Zellen des Respirationstraktes exprimiert wird. Die S2-Untereinheit verankert die Spike-Proteine in der Virusmembran und induziert nach der Rezeptorbindung durch Konformationsänderungen die Verschmelzung mit der Zellmembran der Zielzelle und damit die eigentliche Infektion. Somit sind potenziell zwei Schritte während

Aufgrund ihrer Eigenschaft, die terminale Glykosylierung von ACE-2 zu inhibieren, entstand die Hypothese, hierdurch einen therapeutischen Einfluss auf die Infektion mit SARS-CoV-2 nehmen zu können. Nach positiven in-vitro-Daten [27] wurde vor allem das besser verträgliche Hydroxychloroquin in einer ganzen Reihe von Studien sowohl als Monotherapie und in Kombination mit Azithromycin [14, 31, 32], aber auch als Postexpositionsprophylaxe [33] untersucht. Ein positiver Nutzen konnte in allen methodisch hochwertigen Studien jedoch nicht gezeigt werden. Das Risiko schwerwiegender Nebenwirkungen (vor allem QT-Zeitverlängerung) bei nicht bewiesenem klinischem Nutzen in der Therapie wie Prophylaxe war erhöht. In größeren Studien zeigte sich sogar ein Trend zu einer erhöhten Sterblichkeit im Vergleich zu standard-of-care [33].



e Shutterstock/2020 Ovidiu Dugulan

zugelassen. Die benötigte Wirkstoffkonzentration lässt die erfolgreiche Therapie bei SARS-CoV-2 als schwierig erscheinen [27, 29]. Eine abschließende Bewertung der Wirksamkeit von Favipiravir, auch in Kombination mit anderen Wirkstoffen, steht zurzeit aber noch aus.

Spike Protein und ACE-2-Rezeptor

Das Spike (Glyko-)Protein ist für die Infektion von Zielzellen essenziell. Auf reifen Viruspartikeln bildet es in einer Kombination aus drei identischen Proteinen (Homotrimer) die für Coronavi-

des viralen Replikationszyklus Angriffsziele für antivirale Therapien. Die Verhinderung der Interaktion von RBD mit dem Zielrezeptor ist dabei jedoch der besser untersuchte Weg, wobei sowohl die zelluläre als auch die virale Komponente theoretisch beeinflusst werden können.

Chloroquin und Hydroxychloroquin sind ältere Präparate, die ursprünglich als verlässliche Therapeutika bei der Malaria zum Einsatz kamen, bis ihr Einsatz durch das Auftreten von Resistenzen zunehmend eingeschränkt wurde [30].

Monoklonale Antikörper sind direkt antiviral wirksam und sollten daher frühzeitig nach Infektion mit SARS-CoV-2 angewandt werden mit dem Ziel einer „Virus-Neutralisierung“. Zurzeit befinden sich verschiedene monoklonale Antikörper in weitergehender Untersuchung durch klinische Studien. Sowohl für die Therapie mit Bamlanivimab [34], die Kombination von Bamlanivimab plus Etesevimab (BLAZE-1-Studie) [35], als auch für die Kombination aus Casirivimab plus Imdevimab konnte in randomisierten Placebo-kontrollierten Phase-2-Studien bei Patienten mit hohem Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf bei Gabe innerhalb von sieben Tagen nach Infektion mit SARS-CoV-2 im sekundären Endpunkt eine Reduktion von Krankenhausaufnahmen und Vorstellungen in Notaufnahmen gezeigt werden [36]. Ambulante Patienten, die SARS-CoV-2-seronegativ sind und/oder eine hohe Viruslast aufweisen, profitierten am meisten von der Behandlung in Bezug

auf eine Reduktion der Viruslast [36]. Bei Patienten, die aufgrund von COVID-19 ins Krankenhaus eingeliefert wurden, konnte kein Nutzen einer Behandlung mit Casirivimab und Imdevimab beobachtet werden. Die Gabe monoklonaler Antikörper kann mit einem schlechteren klinischen Verlauf assoziiert sein, wenn diese hospitalisierten Patienten verabreicht werden, welche High-Flow-Sauerstoff oder eine mechanische Beatmung mit COVID-19 benötigen. Durch die US-amerikanische Zulassungsbehörde FDA (Food and Drug Administration) wurden erste Notfallzulassungen erteilt.

Ein weiterer möglicher Behandlungsansatz besteht in der Verwendung von Rekonvaleszentenplasma. Der bisherige Einsatz bei anderen viralen Erkrankungen (zum Beispiel durch SARS-CoV, MERS-CoV, Ebola-Virus) führte zu unterschiedlichen therapeutischen Ergebnissen. Die Wirksamkeit wird daher in der Literatur kritisch und nicht einheitlich diskutiert. Mehrere Therapiestudien wurden auch bei SARS-CoV-2-Infizierten initiiert. In einer Studie konnte bei frühem Einsatz (72 h nach Symptombeginn) von hochtitrigem Rekonvaleszentenplasma bei mild an COVID-19 erkrankten älteren Patienten eine verringerte Progression der Erkrankung gezeigt werden [37]. Auch eine retrospektive Analyse aus dem größten US-Register zeigte eine positive Korrelation zwischen klinischem Benefit und dem Titer der neutralisierenden Antikörper [38]. Die Evidenz ist nach Ansicht der meisten Fachgesellschaften bislang allerdings nicht ausreichend für eine klare Empfehlung. Ein Einsatz als individueller Heilversuch kann bei kritisch kranken Patienten oder Patienten mit Hochrisikofaktoren erwogen werden, insbesondere bei B-Zell-depletierender Therapie und fehlender eigener SARS-CoV-2-Antikörper-Produktion.

Fazit

Eine kausale, hochwirksame und spezifische Therapie steht zur Behandlung von Infektionen durch SARS-CoV-2 beziehungsweise der resultierenden Erkrankung COVID-19 bislang nicht zur Verfügung. Im Zentrum therapeutischer Bemühungen stehen daher optimale unterstützende Maßnahmen entsprechend der Schwere des Krankheitsbildes (zum Beispiel Sauerstoffgabe, Ausgleich des Flüssigkeitshaushaltes, gegebenenfalls Antibiotikagabe zur Behandlung von bakteriellen Ko-beziehungsweise Superinfektionen, gegebenenfalls Intensivtherapie mit Organersatzverfahren) sowie die Behandlung von relevanten Grunderkrankungen. Wichtig ist zudem eine stratifizierte antikoagulatorische Behandlung bei Patienten mit erhöhtem Thromboembolierisiko. Verschiedene spezifische Therapieansätze (mit direkter antiviraler oder immunmodulatorischer Wirksamkeit) wurden und werden im Verlauf der Pandemie in klinischen Studien untersucht. Bei clinicaltrials.gov sind zurzeit über 5.500 Studien mit mehr als 400 Wirkstoffen gelistet. Als direkt antiviral wirksames Arzneimittel erhielt Remdesivir (Veklury®) im Juli 2020 eine bedingte Zulassung durch die EMA (European Medicines Agency) zur Anwendung bei Patienten mit einer Virus Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert (Low- oder High-Flow-Sauerstofftherapie oder nicht-invasive Beatmung) in einer frühen Phase von COVID-19. Weiterführende Informationen zu Remdesivir, dessen Einsatz von der WHO nicht empfohlen wird, finden sich zum Beispiel auf der Internetseite der Fachgruppe COVRIIN am Robert Koch-Institut (RKI) [39].

Ebenfalls direkt antiviral wirksam sind sogenannte monoklonale Antikörper. Zurzeit befinden sich verschiedene (Kombinations-)Präparate in Untersuchung durch klinische Studien. Für

mehrere dieser Arzneimittel wurde durch die EMA eine positive Bewertung ausgesprochen, die Zulassungsverfahren laufen aktuell. In ausgewählten Apotheken in Deutschland sind die monoklonalen Antikörper Bamlanivimab und die Kombination aus Casirivimab und Imdevimab verfügbar. Weitere Informationen finden sich auf den Seiten des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI) [40] und auf der Internetseite des RKI [41].

Als immunmodulatorisch wirksames Arzneimittel erhielt Dexamethason eine positive Bewertung durch die EMA für die Anwendung bei Patienten mit einer SARS-CoV-2-Infektion, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr oder künstliche Beatmung erfordert. ■

Interessenkonflikte: Prof. Dr. med. habil. Christoph Lübbert: Teilnahme an einer multizentrischen Phase-III-Studie mit Einsatz von Remdesivir (Fa. Gilead Sciences)

Literatur unter www.slaek.de →
Presse/ÖA → Ärzteblatt

Korrespondierender Autor:
Dr. med. Mario Hönemann
Universitätsklinikum Leipzig
Institut für Medizinische Mikrobiologie
und Virologie
Johannisallee 30, 04103 Leipzig
E-Mail: Mario.Hoenemann@medizin.uni-leipzig.de

Aufruf zur Publikation von Beiträgen

Das Redaktionskollegium „Ärzteblatt Sachsen“ bittet die sächsischen Ärzte, praxisbezogene, klinisch relevante, medizinischwissenschaftliche Beiträge und Übersichten mit diagnostischen und therapeutischen Empfehlungen, berufspolitische, gesundheitspolitische und medizingeschichtliche Artikel zur Veröffentlichung im „Ärzteblatt Sachsen“ einzureichen (E-Mail: redaktion@slaek.de). Im Internet unter www.slaek.de sind die Autorenhinweise nachzulesen.