

Rätsel um schwere Verläufe gelöst

Dank einer neuen Genstudie kann in einem Teil der Bevölkerung bald vorausgesagt werden, wer im Falle einer Corona-Infektion einen schwereren Verlauf erleidet. Die Erkenntnisse könnten auch zu neuen Medikamenten führen.

Simon Maurer

Vor dem Virus sind nicht alle gleich: Manche Menschen landen bei einer Infektion mit Covid-19 direkt auf der Intensivstation und müssen beatmet werden, andere bemerken kaum Symptome. Wieso das so ist, war bisher unklar. Eine der grössten je durchgeführten Genetik-Studien mit Daten aus 19 Ländern und über 50 000 Covid-19-Patienten fand nun heraus, dass dreizehn mutierte Genvarianten für die schweren Verläufe verantwortlich sind. Die Erkenntnisse wurden im Fachmagazin «Nature» publiziert.

Einige Gene erhöhen die Wahrscheinlichkeit für einen Spitalaufenthalt nur leicht, andere sind mit einem massiv höheren Risiko verbunden. Besonders schlimm und folgenreich sind Mutationen auf den Chromosomen 3 und 19. Träger einer einzigen solchen Genvariante haben ein ähnlich hohes Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf wie Patienten mit starkem Übergewicht. In Kombination erhöht sich die Wahrscheinlichkeit zusätzlich.

Vielversprechende Medikamente sind in Reichweite

Die dahintersteckenden biologischen Mechanismen sind noch nicht alle bis ins Detail verstanden. Jene, die bereits erforscht wurden, können aber für das Entwickeln von besseren Medikamenten genutzt werden. Denn nun wissen die Wissenschaftler ganz genau, wo optimale Therapien ansetzen müssen.

Die Studie hat beispielsweise gezeigt, dass bei vielen Patienten mit schwerem Verlauf auf Chromosom 19 das Gen TYK2 anders ist. Seine Aufgabe ist es eigentlich, die Produktion von virentötenden Substanzen zu fördern. Wegen einer Mutation ist das dazugehörige Protein aber hyperaktiv und sorgt für eine Überaktivierung des Immunsystems. Träger des veränderten TYK2 werden bei einer Covid-Infektion deshalb besonders schwer krank.

Dank den neuen Erkenntnissen können Wissenschaftler nun Medikamente verabreichen, die das hyperaktive TYK2-Protein blockieren, zum Beispiel das bereits für die Rheumabehandlung zugelassene Baricitinib. So eine zielgerichtete Therapie wirkt besser als der Einsatz von herkömmlichen, unspezifischen Medikamenten. Das



Wegen spezieller Genvarianten in ihrer DNA werden einige Menschen schwerer krank als andere.

Bild: Getty

wurde bereits in einer experimentellen, englischen Studie bewiesen, die TYK2-Blocker schon vor Monaten eher zufällig als wirksames Covid-Medikament identifiziert hat.

In Schweizer Spitälern wird Baricitinib neben drei anderen, aufs Immunsystem wirkenden Substanzen ebenfalls gegen Covid eingesetzt. Als Goldstandard hat sich Baricitinib bisher dennoch nicht durchgesetzt, unter anderem weil der Wirkungsmechanismus unbekannt war.

«Mit Hilfe der Genetik-Studie sind viel gezieltere medikamentöse Behandlungen möglich», fasst Sven Cichon, Leiter der Medizinischen Genetik am Universitätsspital Basel, zusammen. Der Professor erklärt: «Eine der Schwierigkeiten bei der Behandlung von Covid ist, dass Patienten individuell verschiedene genetische Risikofaktoren tragen, die zu ihrem schweren Krankheitsverlauf beitragen.» Medikamente wirken daher nicht bei allen Pa-

tienten gleich gut. Laut Cichon wäre es deshalb zukünftig denkbar, eine Palette von Medikamenten bereitzustellen und die Auswahl anhand der Genetik zu treffen.

Risikotests könnten zweifelnde Impfskeptiker bewegen

Um massgeschneiderte Therapien anbieten zu können, müssten Ärzte genetische Informationen von ihren Patien-

Um bis zu **59%** ist das Risiko für einen schweren Verlauf erhöht bei Menschen mit mutiertem TYK2-Gen.

tenten sammeln. Dafür müssten sie Speichel- oder Blutproben im Labor untersuchen lassen können, doch das kostet viel und erfordert Testkapazitäten, die heute in der Schweiz noch nicht vorhanden sind.

Mit den Erkenntnissen aus der «Nature»-Studie können Risikopatienten jedoch schon vor der Erkrankung identifiziert werden. Zusätzlich zu anderen Gesundheitsdaten wie Alter, Geschlecht und Ernährungszustand lassen sich mit Einbezug von genetischen Daten sogenannte Risk-Score-Tests ermitteln, welche die Wahrscheinlichkeit für schwere Verläufe voraussagen.

Der erste solche Test wurde in Indien entwickelt, mittlerweile haben mehrere westliche Firmen ähnliche Angebote hervorgebracht. Seit Anfang Juni bietet etwa Genetic Technologies aus Australien einen Covid-Risiko-Screeningstest an. Laut Hersteller sind in den USA Kapazitäten für rund 100 000 Tests pro Tag vorhanden, eine Prognose kostet um die 200 Dollar.

Sven Cichon von der Universität Basel hält das Testen grundsätzlich für eine valable Möglichkeit, besonders für zweifelnde Impfskeptiker: «Wenn jemand gleichzeitig vor der Impfung und

dem Virus Angst hat, wäre ein Risikotest zukünftig eine Option. Wenn auch keine hundertprozentig sichere Vorhersage gemacht werden kann, könnte zumindest ein Teil der gefährdeten Personen auf ihr Risiko aufmerksam gemacht werden.» Manche würden sich dann wohl doch für die Impfung entscheiden.

Ein Hindernis dabei ist das Geld. Die Kosten für Tests müssen Interessierte selbst bezahlen. Das Bundesamt für Gesundheit plant laut Mediensprecher Jonas Montani momentan nicht, die Risikotests in die Impfkampagne einzubeziehen. Montani sagt aber: «Das BAG und die Eidgenössische Kommission für Impffragen verfolgen die neusten Erkenntnisse eng und prüfen laufend allfällige Anpassungen.»

Genetikforschung hat Probleme mit Nicht-Europäern

Fachleute sind sich nicht einig, wie viel die Risiko-Vorhersagetests tatsächlich bringen. Anita Rauch, Professorin für Medizinische Genetik an der Universität Zürich, kritisiert sie etwa, da sie noch nicht bei allen Personen gleich gut funktionieren. Rauch erklärt: «Die meisten Daten stammen von Engländern, weshalb die Tests andernorts möglicherweise keine Aussagekraft haben.» Die Professorin warnt davor, sich zu sehr auf die Tests zu verlassen, denn ganz seltene, unbekannt Mutationen könnten von ihnen übersehen werden.

Ähnlich sieht das auch Sven Cichon von der Universität Basel: «Die neue «Nature»-Studie hat zwar auch Daten aus Asien und Afrika verwendet, ihr Anteil ist aber recht gering. Um auch in diesen Bevölkerungsgruppen zuverlässigere Risiko-Vorhersagetests machen zu können, sind weitere genetische Studien dort nötig.» Insbesondere das Fehlen zuverlässiger Daten aus Afrika ist problematisch, weil in der dortigen Bevölkerung die genetischen Unterschiede zwischen den einzelnen Ethnien besonders gross sind und damit auch die Wahrscheinlichkeit für Risikogene.

Eine Wunderwaffe im Kampf gegen die Pandemie sind die Risiko-Vorhersagetests demnach nicht. Sie könnten aber zumindest im kleinen Rahmen bei Impfwweiflern den entscheidenden Unterschied zur Herdenimmunität aus-

machen und ein weiterer Schritt sein in Richtung personalisierte Medizin.

Man hätte gerne eine Wunderpille – doch auch die hat ihre Tücken

Covid-Medikamente Der Impfdrang erlahmt, die Durchimpfungsrate müsste höher sein, um die Pandemie zu bremsen. Dazu kommen Befürchtungen, neue Virusmutationen könnten den Impfschutz unterlaufen. Oder – wie es gegenwärtig den Anschein macht – dass die B.1.617.2-Variante (Delta) auch Geimpfte infizieren kann. Geimpfte Personen entwickeln eine vergleichbare Virenlast wie ungeimpfte, können also das Virus weiter verbreiten, wenn auch die Virenlast schneller wieder absinkt als bei ungeimpften.

Deshalb wäre es gut, wenn man endlich auch Therapien und Medikamente hätte, welche schwere Krankheitsverläufe verhindern können, wenn man die Krankheit bereits hat.

Die Forschung ist nicht untätig. Mehr als 600 Wirkstoffe sind in Erprobung, die Zahl der klinischen Studien

(in den USA auf clinicaltrials.gov verfolgbar) steigen. Von diesen 600 seien über 200 Präparate antiviral wirkende Medikamente.

Generell kann man unterscheiden in (1) antivirale Medikamente (welche das Eindringen und das Vermehren des Virus im Körper verhindern oder hemmen sollen); (2) Präparate, welche das Immunsystem dämpfen (für die spätere Phase der Krankheit) und (3) Präparate für die Lunge oder für das Herzkreislauf-System (die den Körper im Kampf gegen die Infektion unterstützen oder unerwünschte Folgen verhindern sollen).

Ein Virus zu bekämpfen, welches keinen eigenen Stoffwechsel hat, ist etwas anderes als ein Bakterium oder einen Parasiten. Gegen Viren wirken Antibiotika nicht. Viren brauchen Wirtszellen, um sich zu vermehren. Sie

interagieren mit den Zellen auf einer sehr grundsätzlichen Ebene und machen molekularbiologisch mehr oder weniger dasselbe wie der Körper auch. Man muss deshalb sehr genau definieren, welche Wirkung man wo erzielen will, um dem Körper nicht noch zusätzlichen Schaden zuzufügen.

Was wirkt in der ersten Phase, ist falsch in der zweiten

Die erste Abwehrfront ist in den Schleimhäuten von Nase und Rachen. Hier prüft man, ob Sprays wirksam sein könnten. Viele Präparate, die zur Vorbeugung von Erkältungskrankheiten gebraucht werden, sind auch für Sars-CoV-2 interessant. Die Wirksamkeit zu belegen ist nicht ganz einfach, weil die Präparate angewendet werden müssen, bevor absehbar ist, ob die Infektion einen schweren Verlauf nimmt.

Antivirale Medikamente müssen bei einer Infektion mit Sars-CoV-2 in einem möglichst frühen Stadium eingenommen werden. Hier machen die Medikamente eigentlich dasselbe wie die Impfungen. Sie unterstützen das Immunsystem mit massgeschneiderten Antikörpern (monoklonale Antikörper), welche aus dem Serum von genesenen Patienten gewonnen und optimiert wurden. Die müssen in Zelllinien aufwendig vermehrt werden.

Häufig angewendet (unter anderem auch im KS Aarau) ist die Kombination von Imdevimab und Casirivimab. Sie scheint gut anzuschlagen, eine Therapie kostet allerdings 2000 Euro (2100 \$). Von Sotrovimab hat die EU 220 000 Dosen bestellt. Einen guten Eindruck macht auch Ronapreve. Davon hat die Schweiz bestellt (insgesamt über 10 000 Dosen, aber auch andere

Präparate). Das Problem ist hier, dass die Molekülstruktur kompliziert ist, dass man das Präparat intravenös verabreichen muss. Das heisst: Man muss – bevor richtig klar ist, ob es einen schweren Verlauf geben wird oder nicht – die Therapie in der Klinik anwenden und kann nicht einfach nur zu Hause eine Pille schlucken. An einer oralen Therapie wird gearbeitet, aber da ist es schwieriger, damit den Wirkstoff an den richtigen Ort im Körper zu bringen.

Präparate, welche das Immunsystem dämpfen, sind erst dann sinnvoll, wenn die Krankheit schon fortgeschritten ist. Sie werden eingesetzt, um überschüssige Entzündungsreaktionen zu bekämpfen, und tun so eigentlich genau das Gegenteil dessen, was das Immunsystem in Phase I getan hat.

Christoph Bopp