Fallbericht – eine Hornhautspenderin mit einem positiven SARS-CoV-2-Nachweis

**Hintergrund**

Die Augenhornhautspende unterliegt gesetzlichen Regelungen, die die Sicherheit und Qualität des Gewebes sicherstellen und dem Empfängerschutz dienen. Bei neu auftretenden Krankheitserregern muss die Spenderprüfung angepasst werden.

Am 31.12.2019 wurde die World Health Organisation (WHO) über Fälle von Pneumonien unbekannter Atiologie (China) informiert. Das verursachende Virus wurde als „severe acute respiratory syndrome coronavirus 2“ (SARS-CoV-2) bezeichnet. Am 11.03.2020 erfolgte die Einstufung als eine Pandemie durch die WHO.

Die deutsche Bundesoberbehörde für Gewebeeinrichtungen, das Paul-Ehrlich-Institut, fordert präventive Maßnahmen bei der Prüfung der Eignung möglicher Spender. Diese beziehen sich auf bestätigte Kontakte mit SARS-CoV-2-infizierten Personen und zurückliegende bestätigte SARS-CoV-2-Infektionen [1]. Eine erweiterte Spenderprüfung liegt im Ermessen der Gewebeeinrichtungen. Alle Spenden der Deutschen Gesellschaft für Gewebetransplantation gGmbH (DGFG) werden entsprechend einer strikten Risikobewertung unterzogen.

Derzeit ist die Gefahr einer SARS-CoV-2-Übertragung durch Gewebetransplantationen nicht bekannt.

**Ermittlungen und Testmethoden**

Eine 70-jährige Frau wurde durch ein kooperierendes Krankenhaus als potenzielle Gewebespenderin gemeldet. Die Todesursache war eine Intoxikation. Die medizinische und soziale Anamneseerhebung verlief unauffällig, ohne Hinweise auf Lungenentzündung oder andere Infektionen. Standardmäßig wurde bei Aufnahme ins Krankenhaus ein Nasopharynxabstrich zur Testung auf SARS-CoV-2 genommen, dessen Ergebnis aber zum Zeitpunkt der Spende nicht vorlag.

Die Entnahme der ophthalmologischen Gewebe sowie des postmortalen Abstriches erfolgte 36 h nach dem Versterben. Nach Abschluss der Spende informierte das Krankenhaus die Gewebeeinrichtung über den positiven SARS-CoV-2-Befund des bei Aufnahme der Spenderin entnommenen Abstriches (Tab. 1).

Der im Rahmen der Spende abgenommene postmortale Abstrich war nach qRT-PCR-Untersuchung negativ. Aufgrund des positiven Resultates des prämortalen Abstriches wurde die qRT-PCR-Analyse der Spenderhornhaut und des verwendeten Kulturmediums veranlasst. Beide Tests waren negativ. Infolgedessen wurde das prämortale Serum der Spenderin auf die SARS-CoV-2-Antikörper-IgA und -IgG mittels „Anti-SARS-CoV-2-Elisa“ (Euroimmun AG, Lübeck) getestet. Dabei wurde SARS-Cov-2-

**Tab. 1 Übersicht Abstriche**

| Krankenhaus                   | Korneabank                   |
|-------------------------------|------------------------------|
| Probe Nasopharynxabstrich     | Nasopharynx-/Konjunktivabstrich, gepoolt |
| Prämortal                      | Postmortal                   |
| Ergebnis E-Gen: CT – 37,8     | N-Gen: negativ\(^a\)         |
| (Doppelt getestet)\(^b\)       | S-Gen: negativ\(^b\)         |
| RdRp-Gen: CT – 38,9\(^b\)      | E-Gen: negativ\(^b\)         |
| Zeitraum: 22 h                  | RdRp-Gen: negativ\(^b\)      |
| Probennahme bis Test 19 h      | Zeitalbstand: Test Krankenhaus/ Test Korneabank 45 h |

\(^{a}\) Test basierend auf dem Protokoll der Charité Berlin
\(^{b}\) Anchor SARS-CoV-2 PCR Kit (Anchor Diagnostics GmbH, Hamburg)
\(^{c}\) LightMix® Modular SARS-CoV (COVID19) (Roche Diagnostics Deutschland GmbH/TIB MOLBIOL GmbH, Berlin)
CoV-2-IgA-Antikörper nachgewiesen (Ratio: 2,35; lt. Herstellerangaben ab Ratio 1,1 positiv). IgG-Antikörper wurden nicht detektiert. Mit weiteren Analysen des Spenderserum mittels verschiedener Lateral-Flow-Assays wurden weder SARS-CoV-2-IgM noch SARS-CoV-2-IgG nachgewiesen (Tab. 2).

Um die abweichenden Testbefunde des Krankenhauses und der Gewebeklinik abzulegen, wurden die Probenannahmedaten verglichen. Die Abstriche wurden jeweils mit trockenen Tupfern als Nasopharynxabstrich durchgeführt. Die Lagerzeiten waren vergleichbar. Die Zwischenlagerung erfolgte bei 2–8°C. Beide Testlabore verwendeten unterschiedliche Testkits. Das vom Krankenhaus beauftragte Labor verwendete einen auf dem Protokoll der Charité Berlin basierenden Test, der die Genomregionen des E-Gens (Envelope-Gen) und RdRp-Gens (RNA-dependent RNA-polymerase-Gen) nachwies. Der qRT-PCR-Test des positiven Nachweises vom Krankenhaus war schwach positiv (CT-Wert zwischen 38 und 40) und damit im Grenzbereich. Der Bestätigungs- test aus dem kombinierten Nachweis des E-Gens (CT-Wert 37,8) und des RdRp-Gens (CT-Wert 38,9) bewegte sich ebenfalls in diesem Bereich. Das Labor der Mitteldeutschen Corneabank Halle (MCH) verwendete das „Anchor SARS-CoV-2 PCR Kit“ (Anchor Diagnostics, Hamburg). Dieser Test weist das N-Gen („nucleoprotein“) und das S-Gen („spike-protein“) nach. Der postmortale Abstrich wurde mit diesem Testsystem negativ auf SARS-CoV-2 getestet. Um Sensitivitätsunterschiede zwischen den Tests auszuschließen, wurde die Probennachstellung des postmortalen Abstriches mit dem „LightMix® Modular SARS-CoV (COVID19)“ (Roche Diagnostics/TIB MOLBIOL, Berlin) getestet, wobei auch hier die Genomregionen des E-Gens und des RdRp-Gens nachgewiesen werden. Mit diesem Test wurde die postmortale Probe ebenfalls negativ auf SARS-CoV-2 getestet (Tab. 1).

**Diskussion**

Im Rahmen der Corona-Pandemie stellt sich die Frage, ob und mit welchen diagnostischen Möglichkeiten die Sicherheit der Hornhauttransplantate erhöht werden kann. Daher wird durch die MCH bei allen Gewebespendern routinemäßig postmortal ein gepoolter Nasopharynx-/Konjunktivaabstrich mittels qRT-PCR auf SARS-CoV-2 getestet.

Im vorliegenden Fall ließ das schwach positive PCR-Signal aus dem prä-mortalen Abstrich vermuten, dass die Infektion der Spenderin mit SARS-CoV-2 bereits weitestgehend abgeklärt war. Wahrscheinlich hatte die Spenderin keine oder nur leichte Symptome, da sowohl die Anamneseerhebung im Krankenhaus als auch durch die Gewebeklinik unauffällig war. Bedingt durch den im Grenzbereich liegenden CT-Wert des positiven prämortalen Tests ist das negative Ergebnis des postmortalen Tests nicht unerwartet. Die jeweiligen CT-Werte der einzelnen Tests (Tab. 1) entsprechen den in der Literatur beschriebenen Daten [2]. Ein falsch positives Ergebnis erscheint daher sehr unwahrscheinlich, allerdings kann eine Probenkontaminierung nicht vollständig ausgeschlossen werden. Die erneute Prüfung der prämortalen Abstrichproben war aufgrund fehlender Rückstellungen nicht möglich.

Zum aktuellen Zeitpunkt wurden über 50 Spender mittels postmortalen Nasopharynx-/Konjunktivaabstrich getestet, bisher waren alle Ergebnisse negativ. Dies könnte aus der Tatsache resultieren, dass alle potenziellen Spender einer strengen Risikobewertung unterzogen werden und zudem die allgemeine Infektionsrate in der Spenderegion sehr gering ist. Im Netzwerk DGFF ist dies der einzige Fall, bei dem eine SARS-CoV-2-Infektion detektiert wurde.

Das Risiko der Virusinfektion über eine Gewebetransplantation ist bisher nicht einzuschätzen. Die Eignung vorhandener Tests für die postmortale Analyse ist unklar. Allerdings zeigten erste Untersuchungen an COVID-19-verstorbenen Patienten, dass SARS-CoV-2 in Hornhaut und Konjunktvatafix durch eine solche Transplantation vermittelt werden kann. Daher wird durch die MCH in einem Netzwerk DGFF für die postmortale Analyse eine strenge Risikobewertung unterzogen, die dann für den Europa- und auch die Gewebeeinrichtung abzuholen ist. Die erneute Prüfung der prämortalen Tests verteilt sich im Zeitvergleich auf 24 Stunden und >8 Tage nach Symptombeginn nicht erfolgreich war [5]. Durch Analysen zur Korrelation von Viruslast und Anzahl der Viren in Zellkultur als Maß der Infektiosität lassen sich Grenzwerte ableiten, ab denen nur sehr geringe bis keine Infektiosität besteht. Das Robert Koch-Institut (RKI) hat empfohlen, dass ab einem CT-Wert >30 eine Kontrolluntersuchung zur Beurteilung weiterer Maßnahmen veranlasst wird [6]. Aktuell muss man davon ausgehen, dass eine Übertragung des Virus über transplantiertes Gewebe ein Risiko ist, dass weiterhin nicht ausgeschlossen werden kann. Es ist zu beachten, dass eine solche Transplantation nur dann durchgeführt wird, wenn die Infektiosität detektiert wird [7].

---

**Tab. 2** Zeitraum Probenanalyse

| Krankenhaus | Zeitpunkt | Ergebnis | Korneabank | Zeitpunkt | Ergebnis |
|-------------|-----------|----------|------------|-----------|----------|
| Nasopharynx- | Aufnahme  | Positiv (schwach) | Nasopharynx-/ | 45 h nach der Aufnahme | Negativ |
| Serum       | Aufnahme  | IgA: positiv° | Konjunktivaabstrich | 9 Tage nach der Aufnahme | Negativ |

*Lateral-Flow-Assays: „mö-screen 2019-NCOV“ (möLab GmbH, Langenfeld), „Rapid 2019-NCOV IgG/IgM Combo Test Card“ (Xiamen Boson Biotech Co. Ltd; Xiamen/China), „COVID-19 IgG/IgM Rapid Test Kit“ (Wuhan UNscience Biotechnology Co. Ltd; Wuhan/China)"
Kasuistiken

... der Grenzwert positiven Vorhersagewert [7]. In-Fällen mit schwachen Symptomen kann die Nachweisfrist erheblich verlängert werden, was zu einer Verzögerung der Diagnose genommen werden [8]. In Fällen mit schwachen Symptomen kann der Nachweis für IgG-Antikörper ausbleiben oder verzögert sein.

Der in dieser Arbeit vorgestellte Fall verdeutlicht folgende Fakten:

Im Fall der symptomarmen bzw. -freien Patientin zeigt sich deutlich die Wichtigkeit der routinemäßigen Prüfung von Screeningtests wie PCR-Abstrichen bei Aspirationen der Patienten, da der richtige Test zum richtigen Zeitpunkt durchgeführt werden muss [9]. Mit dem vorgestellten Fall kann eine Aussage darüber getroffen werden, ob der postmortal Abstrichtest für eine Prüfung auf SARS-CoV-2 geeignet ist. Hierfür fehlt der valide Nachweis, dass mit dieser Methode postmortale Infektionen mit SARS-CoV-2 sicher festgestellt werden kann. Ob ein vorgeschlagener Test der entnommenen Augenhornhaut bzw. des Kulturmediums mittels qRT-PCR [10] für einen SARS-CoV-2 Nachweis geeignet wäre, bedarf weiterer Analysen.

Schlussfolgerungen

Nach der Serokonversion [9] könnte eine Analyse der Antikörper helfen, eine symptomarme Infektion zu erkennen und die diagnostische Lücke zu verringern. Die Sensitivität der ebenfalls getesteten Lateral-Flow-Assays ist den anderen Methoden, z. B. ELISA, deutlich unterlegen.

Ob eine Infektion mit SARS-CoV-2 auch bei niedriger Viruslast bedeutet, dass Hornhautgewebe betroffen ist und dass die Studie und die Datenerhebung in Übereinstimmung mit allen Bundes- oder Landesgesetzen durchgeführt wurden und dass die Studie den Grundzügen der Deklaration von Helsinki entspricht. Für Bildmaterial oder anderweitige Angaben innerhalb des Manuskripts, über die Patienten zu identifizieren sind, liegt von ihnen und/oder ihren gesetzlichen Vertretern eine schriftliche Einwilligung vor.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungsliegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de.

Literatur

1. Paul-Ehrlich-Institut (2020) SARS-CoV-2: Wie sicher sind Gewebezubereitungen? https://www.pei.de/DE/newsroom/dossier/coronavirus/coronavirus-nodew.html.Zugegriffen: 24. Juni 2020
2. Vogels CB et al (2020) Analytical sensitivity and efficiency comparisons of SARS-COV-2 qRT-PCR primer-probe sets. medRxiv. https://doi.org/10.1101/2020.03.30.20048108
3. Meisner M et al (2020) Difference in SARS-CoV-2 invasion as port of central nervous system entry in COVID-19 patients. bioRxiv. https://doi.org/10.1101/2020.06.04.135012
4. Bayyoud T et al (2020) Absence of severe acute respiratory syndrome-Coronavirus-2 RNA in human corneal tissues. Cornea. https://doi.org/10.1097/01.COR.0000940717.10917/01.COR.0000940717.2479
5. Bullard J et al (2020) Predicting infectious SARS-CoV-2 from diagnostic samples. Clin Infect Dis. https://doi.org/10.1093/cid/ciaa638
6. Robert Koch-Institut (2020) Hinweise zur Testung von Patienten auf Infektion mit dem neuartigen Coronavirus SARS-CoV-2. https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Vorl_Testung_nCoV.html.Zugegriffen: 24. Juni 2020
7. Cervia C et al (2020) Systemic and mucosal antibody secretion specific to SARS-CoV-2 during...
Nachhaltigkeit bei Springer Nature

Unser Sustainable Business Report 2020 zeigt, welche Fortschritte wir in den Bereichen Umwelt, Soziales und Unternehmensführung über die letzten Jahre erzielen konnten und berücksichtigt dabei auch externe Einflüsse wie die außergewöhnliche Situation im Jahr 2020 durch die COVID-19-Pandemie. Als Unternehmen, das nachhaltig und verantwortungsvoll handelt, wollen wir einen positiven Beitrag leisten. Verantwortung ist einer unserer Grundwerte und wir sind bestrebt, als nachhaltiges und ethisches Unternehmen zu handeln, das sich verpflichtet, die Auswirkungen seiner Tätigkeit auf die Umwelt zu berücksichtigen. Wir sind überzeugt, dass die von uns veröffentlichten Inhalte wichtige Gespräche und Diskussionen ermöglichen, die sich positiv auf Gesellschaft und Umwelt auswirken und wollen dieses Potential weiter ausbauen.

Im März 2020 haben wir uns dazu verpflichtet, klimaneutral zu werden. Bereits Ende 2020 haben wir dieses Ziel erreicht und sind – im Hinblick auf unsere Büroräumlichkeiten, Fahrzeugflotte und Geschäftsreisen – klimaneutral. Möglich wurde dies durch die erheblich gesteigerte Nutzung von Ökostrom und CO2-Ausgleichszahlungen. Als Verlag, der aktuellste Forschungsergebnisse zum Klimawandel veröffentlicht, wollen wir außerdem die Aufmerksamkeit für dieses Thema stärken – extern, aber auch intern bei rund 10.000 Beschäftigten, die weltweit bei Springer Nature arbeiten.

Durch den Einsatz neuer Technologien wurden 2020 mehr als drei Milliarden Artikel und Buchkapitel über unsere Plattformen heruntergeladen und damit 50% mehr als 2019. Für uns ist Technologie der Schlüssel, um Wissen schneller, nachhaltiger und kostengünstiger für noch mehr Menschen in aller Welt verfügbar zu machen.

Mit dem QR-Code zur Kurzzusammenfassung des Nachhaltigkeitsreports.

Unsere Veröffentlichung im Jahr 2020:
- 3.000+ Zeitschriften
- 372.000+ Forschungsartikel
- 13.000+ Neue Bücher
- 100 Neue Lehrbuchreihen, die von mehr als 30 Millionen Studierenden genutzt werden