

Internist

<https://doi.org/10.1007/s00108-019-00671-5>

© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2019

Redaktion

C.F. Vogelmeier, Marburg

T. Welte, Hannover

V. M. Corman¹ · J. Lienau² · M. Witzenthat^{2,3}¹ Institut für Virologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, and Berlin Institute of Health, Berlin, Deutschland² Arbeitsbereich Pulmonale Inflammation, Charité – Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, and Berlin Institute of Health, Berlin, Deutschland³ Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Infektiologie und Pneumologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, and Berlin Institute of Health, Berlin, Deutschland

Coronaviren als Ursache respiratorischer Infektionen

Es gibt sechs humanpathogene Coronaviren (CoV), die vornehmlich respiratorische Infektionen im Menschen auslösen. Vier davon kommen weltweit vor und sind sehr häufig. Im Regelfall rufen diese Virustypen nur leichtere respiratorische Infektionen hervor. Schwere Verläufe sind selten und treten am ehesten bei Immunsupprimierten auf. Zwei weitere Typen sind selten, aber für schwere virale Pneumonien verantwortlich: das MERS- und SARS-CoV (MERS „Middle East respiratory syndrome“; SARS „severe acute respiratory syndrome“ [schweres akutes Atemwegssyndrom]). Während SARS-CoV seit 2004 nicht mehr im Menschen gefunden wurde, werden Infektionen mit MERS-CoV seit 2012 kontinuierlich detektiert.

CoV sind behüllte Ribonukleinsäure(RNA)-Viren mit einem Plusstrang-RNA-Genom. Sie werden in die Unterfamilie *Orthocoronavirinae* (Ordnung *Nidovirales*, Familie *Coronaviridae*) klassifiziert. Die Unterfamilie *Orthocoronavirinae* umfasst eine große Anzahl an verschiedenen Genera, Subgenera und Virusspezies [12]. Darunter sind viele Varianten, die in der Veterinärmedizin sowohl für Haustiere (etwa bezüglich der felinen infektiösen Peritonitis bei Katzen) als auch für Nutztiere (schwere Diarrhöen bei Rindern und Schweinen) von Bedeutung sind.

Bisher wurden sechs verschiedene CoV in Menschen gefunden, folglich ist

nur ein kleiner Teil der bekannten CoV humanpathogen (■ Tab. 1). Bei symptomatischen Infektionen lösen CoV im Regelfall respiratorische Erkrankungen aus. Vier der bisher bekannten sechs humanpathogenen CoV werden weltweit im Menschen gefunden und sind je nach Patientenkollektiv für 10–15 % der akuten respiratorischen Erkrankungen (ARE) verantwortlich [10, 15, 24]. Zusätzlich zu diesen ständig im Menschen zirkulierenden Varianten wurden in den vergangenen Jahren zwei CoV im Menschen gefunden, nämlich SARS-CoV und MERS-CoV, die aus dem Tierreservoir auf den Menschen übergegangen sind und bei einem deutlich größeren Anteil der Infizierten schwere virale Pneumonien mit tödlichem Verlauf auslösen [25, 28].

» Bei symptomatischen Infektionen lösen CoV im Regelfall respiratorische Erkrankungen aus

Das SARS-CoV suchte in Form einer Epidemie in den Jahren 2002 und 2003 vor allem asiatische Länder heim. Die Letalität des damaligen Ausbruchs betrug nach Schätzungen 10 %. Glücklicherweise wurden seit 2004 keine weiteren humanen SARS-CoV-Infektionen mehr beobachtet.

In Bezug auf MERS-CoV wurden bis Ende 2018 etwa 2500 Infektionen gemeldet, von denen etwa 30 % tödlich verliefen

[28]. Die meisten Infektionen traten bisher in Ländern der Arabischen Halbinsel auf. MERS-CoV zirkuliert seit mindestens 2012 kontinuierlich in dieser geografischen Region, sodass eine Infektion mit MERS-CoV bei passender Anamnese auch in Europa differenzialdiagnostisch relevant ist.

In diesem Beitrag geben wir einen kurzen Überblick über alle sechs im Menschen vorkommenden CoV mit Fokus auf das hochpathogene und aktuell noch zirkulierende MERS-CoV.

Die vier in Menschen weltweit endemischen Coronaviren

Mit HCoV-OC43 und -229E wurden zwei der vier endemischen humanpathogenen CoV (HCoV) bereits in den 1960er-Jahren beschrieben. Die zwei weiteren endemischen CoV (HCoV-NL63 und -HKU1) wurden erst deutlich später, in den 2000er-Jahren entdeckt [5]. Alle vier CoV sind etablierte humanpathogene Erreger, die weltweit vorkommen und klassischerweise ARE auslösen können. Je nach Patientenkollektiv werden Hinweise auf eine aktive CoV-Infektion bei bis zu 20 % der Patienten mit akuten ambulant erworbenen respiratorischen Erkrankungen gefunden, sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen [10, 15, 24]. Asymptomatische Infektionen wurden ebenfalls beschrieben [23].

Obwohl die Mehrzahl der Infektionen mit den vier endemischen CoV nur leichte Atemwegserkrankungen verursacht, können alle HCoV auch schwere

Tab. 1 Übersicht über die im Menschen vorkommenden Coronaviren

Virus	Bekannt seit	Typische Klinik	Infektionsquelle für Menschen	Schwerpunkt der geografischen Verbreitung
HCoV-OC43	1960	ARE, ILI	Mensch	Weltweit
HCoV-229E	1960	ARE, ILI	Mensch	Weltweit
HCoV-NL63	2003	ARE, ILI	Mensch	Weltweit
HCoV-HKU1	2004	ARE, ILI	Mensch	Weltweit
SARS-CoV	2004	Virale Pneumonie	Fledermaus, Schleichkatzen, Mensch	Seit 2004 keine menschlichen Fälle mehr (vorher Ostasien)
MERS-CoV	2012	Virale Pneumonie	Dromedare, Mensch	Arabische Halbinsel

ARE Akute respiratorische Erkrankung, CoV Coronavirus, ILI „influenza-like illness“, MERS „Middle East respiratory syndrome“, SARS „severe acute respiratory syndrome“ (schweres akutes Atemwegssyndrom)

Krankheitsverläufe induzieren. Dies betrifft insbesondere Risikogruppen, wie immunsupprimierte Patienten, Patienten mit pulmonaler Vorerkrankung und Säuglinge, selten aber auch Patienten ohne spezifisches Risikoprofil [8].

Die beiden zoonotischen Coronaviren

Zusätzlich zu den vier endemischen HCoV haben in den letzten zwei Jahrzehnten die beiden epidemischen CoV SARS-CoV und MERS-CoV beim Menschen schwere Atemwegserkrankungen ausgelöst.

SARS-Coronaviren

SARS-CoV war der verursachende Erreger eines Ausbruchs viraler Pneumonien in den Jahren 2002/2003. Mindestens 8000 Menschen wurden im Rahmen des Ausbruchs durch SARS-CoV infiziert und etwa 10 % starben infolge der Infektion. SARS-CoV ist ein zoonotisches Virus, das sein Tierreservoir in bestimmten Fledermausarten hat. Es wird angenommen, dass für den Übergang zum Menschen auch Wildkatzen, die für den menschlichen Verzehr gehalten wurden, eine Rolle gespielt haben. Der weitere Verlauf des SARS-CoV-Ausbruchs war dann durch Mensch-zu-Mensch-Infektionsketten geprägt [5]. Der Ausbruch hatte seinen geografischen Ursprung in China und der Großteil der menschlichen Infektionen war ebenfalls in Ostasien zu beobachten. Durch Reisetätigkeit infizierter Personen waren aber mehr als 25 Länder weltweit betroffen (Abb. 1a; [25]).

Da seit Anfang 2004 keine Fälle von humanen SARS-CoV-Infektionen mehr detektiert wurden, kann davon ausgegangen werden, dass SARS-CoV aktuell nicht mehr im Menschen vorkommt. Da SARS-CoV im Tierreservoir weiterhin zirkuliert, sind jedoch Mensch-zu-Mensch-Übertragungsketten nach einem erneuten Übergang von SARS-CoV aus Tieren auf den Menschen möglich. Solch ein erneuter Übergang ist jedoch als eher unwahrscheinlich einzuschätzen, da eine deutlich erhöhte Aufmerksamkeit hinsichtlich Infektionserregern in Fledermäusen und Wildkatzen besteht, insbesondere im Zusammenhang mit dem Handel für den menschlichen Konsum.

MERS-Coronaviren

MERS-CoV ist das zweite hochpathogene CoV, das im Menschen gefunden wird. Es wurde bei Menschen erstmalig 2012 im Verlauf einer fatalen viralen Pneumonie in Saudi-Arabien entdeckt [11, 14, 28, 30]. Seitdem wurden etwa 2500 humane MERS-CoV-Infektionen gemeldet, wovon etwa 30 % tödlich verliefen.

Über 90 % der Infektionen traten in Ländern der Arabischen Halbinsel auf, besonders in Saudi-Arabien. Importierte Fälle wurden aber auch in europäischen Ländern einschließlich Deutschland dokumentiert, insgesamt sind bisher mehr als 25 Länder betroffen (Abb. 1b; [28]). In manchen Ländern kam es ausgehend von einem importierten Fall auch zu weiteren autochthonen Infektionen. Besonders zu erwähnen ist hierbei der MERS-CoV-Ausbruch in Südkorea im Jahr 2015, bei dem ausgehend von einem einzelnen

infizierten Reiserückkehrer mehr als 160 weitere nosokomiale Infektionen resultierten, unter anderem auch von medizinischem Personal [11].

Neben Mensch-zu-Mensch-Übertragungen im häuslichen Umfeld und im Krankenhaus stellen Dromedare auf der Arabischen Halbinsel die wichtigste Infektionsquelle dar [11, 14]. MERS-CoV zirkuliert seit mindestens 2012 kontinuierlich in dieser geografischen Region, sodass eine Infektion mit MERS-CoV bei passender Anamnese weltweit differenzialdiagnostisch relevant ist [26].

Interessanterweise stellen Dromedare auch außerhalb der Arabischen Halbinsel ein Reservoir für MERS-CoV dar. So wurde das Virus auch in Dromedaren in West- und Ostafrika sowie in Asien nachgewiesen (Abb. 1b und 2; [2, 13, 31]). Primäre zoonotische Infektionen wurden aus diesen Regionen allerdings noch nicht bekannt.

Einordnung als „priority diseases“

Seit 2015 stehen die beiden pandemischen CoV (SARS- und MERS-CoV) auf der von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) aufgesetzten Liste der „priority diseases“. Diese Liste verzeichnet die acht Infektionskrankheiten, bei denen zukünftig eine weltweite Epidemie für möglich gehalten wird und für die ein dringender Forschungs- und Entwicklungsbedarf zur Verhinderung einer Ausbreitung gesehen wird [17].

Internist <https://doi.org/10.1007/s00108-019-00671-5>
 © Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2019

V. M. Corman · J. Lienau · M. Witznath

Coronaviren als Ursache respiratorischer Infektionen

Zusammenfassung

Hintergrund. Es gibt sechs humanpathogene Coronaviren (CoV), die vornehmlich respiratorische Infektionen auslösen. Im klinischen Alltag ist es hilfreich, Relevanz und Besonderheiten dieser Erreger zu kennen.

Fragestellung. Praxisnahe Darstellung der Epidemiologie, Klinik und Unterschiede humanpathogener CoV. Hinweise zu Diagnostik und Umgang mit Patienten bei Verdacht auf eine CoV-Infektion.

Material und Methoden. Selektive Literaturrecherche, Darstellung und Diskussion von Grundlagenarbeiten und Expertenempfehlungen einschließlich der Veröffentlichungen der Weltgesundheitsorganisation (WHO), des Europäischen Zentrums für die Prävention und die Kontrolle von Krankheiten (ECDC) und des Robert Koch-Instituts.

Ergebnisse. Die weltweit endemischen CoV (HCoV-NL63, -229E, -OC43 und -HKU1) sind häufige Ursache von leichteren respiratorischen Infektionen. Zwei epidemische, zoonotische Coronaviren (SARS- und MERS-CoV, „Middle East respiratory syndrome“, SARS „severe acute respiratory syndrome“ [schweres akutes Atemwegssyndrom]) können schwere Pneumonien hervorrufen. SARS-CoV ist seit 15 Jahren nicht mehr im Menschen nachgewiesen worden. MERS-CoV zirkuliert seit 2012 hauptsächlich auf der Arabischen Halbinsel. Eine spezifische Therapie oder zugelassene Impfung existiert noch für keines der sechs humanpathogenen Coronaviren.

Schlussfolgerung. Eine Erregerdiagnostik mittels Polymerase-Kettenreaktion aus

respiratorischem Material ist für alle CoV möglich, für die vier endemischen allerdings selten notwendig. SARS-CoV hat aktuell keine Relevanz in der Klinik, da es seit 15 Jahren nicht mehr im Menschen nachgewiesen wurde. Der Verdacht auf eine MERS-Infektion sollte hingegen bei entsprechender Symptomatik und Reiseanamnese differenzialdiagnostisch in Betracht gezogen werden. Hier sind eine schnelle Diagnosesicherung und allgemeine Hygienemaßnahmen zur Verhinderung der Verbreitung entscheidend.

Schlüsselwörter

Pneumonie · Akute respiratorische Erkrankungen · Middle-East-respiratory-syndrome-Coronavirus · Schweres akutes Atemwegssyndrom · Erkältung

Coronaviruses as the cause of respiratory infections

Abstract

Background. There are six human pathogenic coronaviruses (CoV), which mainly cause infections of the respiratory system. In everyday clinical practice, it is helpful to know the relevance and characteristics of these pathogens.

Objective. To present the epidemiology, clinical picture and differences of human pathogenic CoV and to provide information on the diagnostics and treatment of patients suspected of having CoV infections.

Material and methods. Selective literature search, presentation of results and discussion of fundamental works and expert recommendations, including publications by the World Health Organization (WHO), the European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) and the Robert Koch Institute.

Results. The four endemic human CoVs (HCoV-NL63, HCoV-229E, HCoV-OC43 and HCoV-HKU1) mainly cause mild respiratory tract infections. In addition to these four endemic HCoV, the two epidemic CoV, severe acute respiratory syndrome (SARS)-CoV and Middle East respiratory syndrome (MERS)-CoV can cause severe pneumonia. The SARS-CoV has not been detected in humans in the last 15 years and MERS-CoV has been circulating mainly on the Arabian Peninsula since 2012; however, neither a specific treatment nor approved vaccines exist for any of the six human pathogenic CoVs.

Conclusion. All six human CoVs can be diagnosed using RT-PCR on respiratory specimens but this is rarely necessary for the four endemic strains. In current clinical

practice SARS-CoV has no importance as it has not been detected in humans for 15 years; however, a possible MERS-CoV infection should be taken into account in patients with typical symptoms and travel history to endemic regions. In this case, rapid diagnostic and general hygiene practices are important to prevent further transmission.

Keywords

Pneumonia · Respiratory tract infections · Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) · Severe acute respiratory syndrome (SARS) · Common cold

Klinische Symptome

Endemische Coronaviren

Die vier endemischen und weltweit häufigen CoV verursachen in der Regel nach 2–10 Tagen Inkubationszeit leichte bis mittelschwere Infektionen der oberen Atemwege mit den typischen Symptomen einer Erkältung bzw. eines grippalen Infekts, das heißt mit Schnupfen, Husten,

Halsschmerzen, Kopfschmerzen, subfebriler oder febriler Temperatur und allgemein reduziertem Wohlbefinden.

Nahezu alle Menschen werden im Laufe ihres Lebens mit diesen CoV-Varianten infiziert. Aufgrund einer nur temporären Immunität sind auch Reinfektionen mit demselben Typ häufig. Neben dem typischen klinischen Bild einer ARE können die endemischen CoV in seltenen Fällen auch schwere

Erkrankungen der unteren Atemwege wie Pneumonie oder Bronchitis verursachen. Dies ist häufiger der Fall bei Menschen mit kardiopulmonalen oder malignen Vorerkrankungen, unter Immunsuppression sowie bei Säuglingen und älteren Erwachsenen.

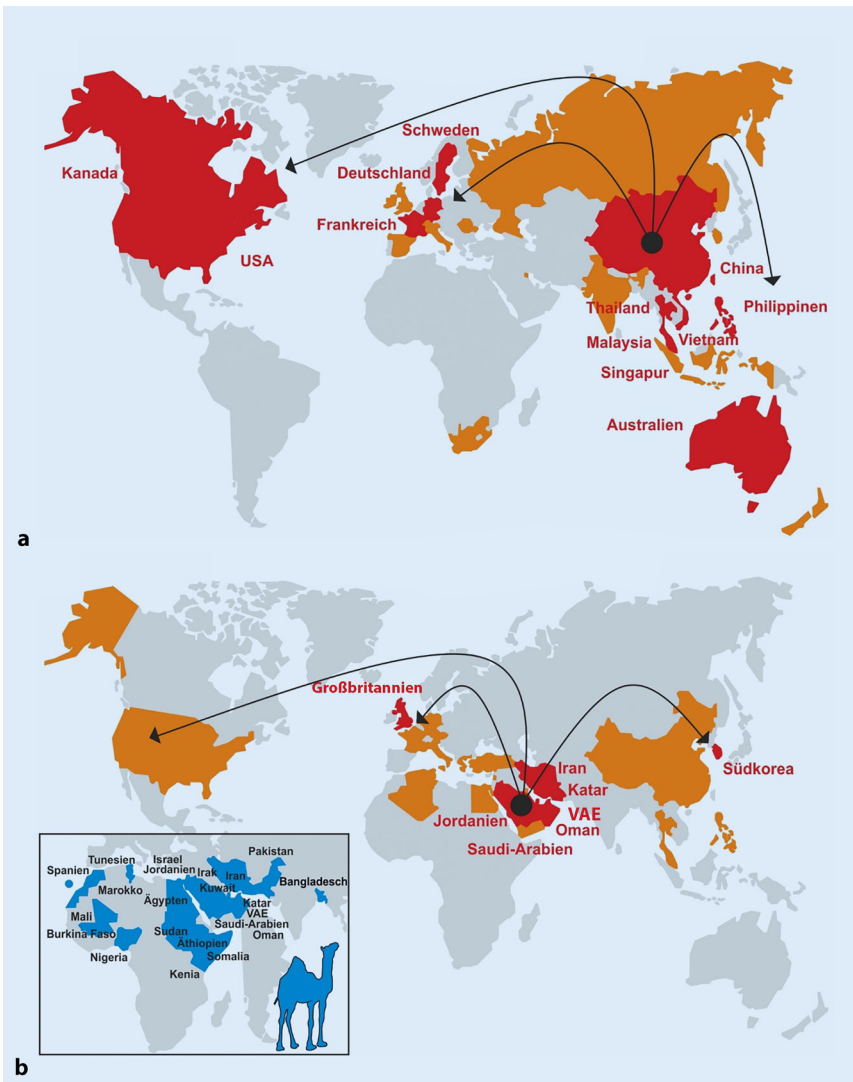


Abb. 1 ▲ a SARS-CoV (2002/2003); b MERS-CoV (2012 bis heute). Rot dargestellt und bezeichnet sind alle Länder mit mindestens 5 SARS- bzw. MERS-CoV-Fällen; orange die Länder mit weniger als 5 Fällen; blau alle Länder mit Nachweis von MERS-CoV in Dromedaren. CoV Coronavirus, MERS „Middle East respiratory syndrome“, SARS „severe acute respiratory syndrome“ (schweres akutes Atemwegssyndrom), VAE Vereinigte Arabische Emirate



Abb. 2 ◀ Einhöckrige Kamele (*Camelus dromedarius*) stellen das tierische Reservoir für Middle-East-respiratory-syn-drome-Coronaviren (MERS-CoV) dar. (Mit freundl. Genehmigung © V.M. Corman, alle Rechte vorbehalten)

MERS-Coronaviren

Ähnlich wie bei den häufigen endemischen CoV beträgt die Inkubationszeit der MERS-CoV-Infektion 2–14 Tage. Das klinische Spektrum einer MERS-CoV-Infektion reicht ebenfalls von milden Symptomen oder leichten Atemwegsbeschwerden bis hin zu schweren akuten Atemwegserkrankungen und Tod. Durchschnittlich verläuft die MERS-CoV-Infektion jedoch gravierender als die endemischen CoV-Infektionen und imponiert typischerweise als Pneumonie mit Fieber, Husten und Atemnot bis hin zum akuten Lungenversagen. Auch bei Fällen ohne Fieber und Husten, bei denen basierend auf klinischen oder radiologischen Befunden der Verdacht auf eine Beteiligung der unteren Atemwege besteht, sollte bei entsprechender Anamnese an eine Infektion mit MERS-CoV gedacht werden. Die Auswertung der bisherigen Fälle deutet darauf hin, dass MERS-CoV vor allem bei älteren Menschen, immun-supprimierten Patienten und Patienten mit chronischen Erkrankungen der Niere oder der Lunge sowie bei Patienten mit Diabetes oder einem Tumorleiden schwere Erkrankungen verursacht. Allerdings ist durch den hohen Anteil nosokomialer Fälle eine genauere Analyse bezüglich Vorerkrankungen als Risikofaktor schwierig.

» Die MERS-CoV-Infektion imponiert typischerweise als Pneumonie mit Fieber, Husten und Atemnot

Ein Aufenthalt als Patient oder als medizinischer Mitarbeiter in einer Klinik in der von MERS-CoV betroffenen Region kann grundsätzlich ebenfalls als Risikofaktor betrachtet werden. Für ambulant erworbene MERS-CoV Infektionen scheint neben dem Kontakt zu MERS-CoV-Infizierten vor allem ein enger regelmäßiger Kontakt zu Kamelen der wichtigste Risikofaktor zu sein. Etwa 35 % der bisher gemeldeten Patienten mit bestätigter MERS-CoV-Infektion sind im Laufe der Infektion

gestorben [11, 28]. Da leicht verlaufende Erkrankungen häufig nicht gemeldet werden, ist die Sterblichkeitsrate aber wahrscheinlich deutlich geringer.

SARS-Coronaviren

Die Symptome einer SARS-CoV-Infektion sind vergleichbar mit den Symptomen einer MERS-CoV-Infektion. Da in den letzten 15 Jahren keine menschlichen SARS-CoV-Infektionen mehr bekannt wurden, verzichtet diese kurze Übersichtsarbeit auf eine detaillierte Betrachtung der SARS-CoV-Infektionen.

Koinfektionen

Virale Koinfektionen der Lunge, unter anderem mit Influenza A und B, Parainfluenza, Rhinovirus und Adenovirus, sind sowohl bei der Infektion mit endemischen als auch bei Infektionen mit MERS- und SARS-CoV beschrieben worden. Koinfektionen mit Bakterien kommen auch gelegentlich vor. Bei einigen Patienten mit SARS/MERS-CoV-Infektion wurde zusätzlich von sekundär nosokomial erworbenen nicht-viralen Infektionen (Pneumokokken, Staphylokokken, Klebsiellen, *Acinetobacter*, *Candida*) berichtet. Inwiefern diese sekundären Infektionen auf die intensivmedizinische Behandlung und Beatmung zurückzuführen sind oder ein spezifisches grundsätzliches Risiko einer CoV-Infektion darstellen, ist noch nicht verstanden.

Neben dem regelhaften Nachweis von CoV im Respirationstrakt sind alle endemischen CoV auch in Stuhlproben nachgewiesen worden; sie sind jedoch typischerweise keine kausale Ursache einer Gastroenteritis [9, 20]. Zudem gibt es Hinweise, dass Infektionen mit HCoV-OC43 eine Rolle bei neurologischen Erkrankungen spielen könnten [18, 29].

Diagnostik

Die Unterscheidung zwischen CoV und anderen Erregern, die eine ARE auslösen, ist anhand der klinischen Symptome grundsätzlich nicht möglich. Jedoch ist eine spezifische Labordiagnostik bei Verdacht auf eine Infektion mit endemi-

schen CoV bei harmlosem Verlauf und Patienten ohne besonderes Risiko für die Entstehung von Komplikationen auch nicht indiziert. Bei komplizierten Verläufen und schweren Infektionen des Respirationstrakts ist eine Testung auf CoV mittels Echtzeit-Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion (RT-PCR) möglich und sinnvoll. Geeignetes Probenmaterial sind Abstriche oder Sekrete aus dem oberen, je nach Klinik auch aus dem unteren Respirationstrakt. Eine Diagnostik über den Nachweis von Antikörpern ist aufgrund der häufigen (Re-)Infektionen nur in Ausnahmefällen sinnvoll und begründet.

MERS-Coronaviren

Eine spezifische Untersuchung auf eine Erkrankung durch MERS-CoV muss beim Vorliegen bestimmter Kriterien durchgeführt werden. Mittel der Wahl ist auch für MERS-CoV der Direktnachweis der viralen RNA mittels RT-PCR [3, 14, 26, 27]. Geeignete Materialien sind vor allem Sekrete aus den unteren Atemwegen (bronchoalveoläre Lavage, Absaugsekrete, Sputum), da dort die höchsten Viruskonzentrationen vorliegen [4]. Ist die Gewinnung und Testung dieser Materialien nicht möglich, können auch Abstriche aus dem oberen Respirationstrakt (Nasen/Rachen) untersucht werden.

» Die Quantifizierung spezifischer Antikörpertiter ist für die Abklärung einer MERS-CoV-Infektion ungeeignet

Die Antikörperdiagnostik basierend auf der Testung von zwei konsekutiven Serumproben, beispielsweise im Abstand von 4 Wochen, ist für den Ausschluss einer akuten Infektion ungeeignet und nur in bestimmten Situationen (Umgebungsuntersuchung, Postexpositionsuntersuchung) indiziert [26]. Aufgrund der interindividuellen Heterogenität der Antikörperantwort bei MERS-CoV-Infektionen ist die Quantifizierung spezifischer Antikörpertiter zum Nachweis oder Ausschluss einer MERS-CoV-In-

fektion ungeeignet. In **Abb. 3** ist dargestellt, wann und wie in einem MERS-CoV-Verdachtsfall vorgegangen werden sollte.

Bei der typischerweise unspezifischen Klinik von MERS-CoV-Infektionen sollte auch die Möglichkeit einer Infektion mit anderen Pathogenen in Betracht gezogen werden [26]. Bei Patienten, für die laut MERS-CoV-Falldefinition eine Diagnostik indiziert war und von denen Proben zum Ausschluss einer MERS-CoV-Infektion an das Konsiliarlabor für CoV gesendet wurden, werden regelmäßig andere Erreger als MERS-CoV als ursächlich für die respiratorische Erkrankung identifiziert. Häufig handelt es sich dabei um (eigene unpublizierte Daten)

- Influenzavirus,
- endemisches CoV,
- Rhinovirus,
- Enterovirus,
- Parainfluenzavirus,
- respiratorisches Synzytialvirus,
- humanes Metapneumovirus und
- Adenovirus.

Auch an typische und atypische Erreger einer bakteriellen Pneumonie wie Mykoplasmen, Chlamydien oder Legionellen sollte differenzialdiagnostisch gedacht werden.

Aktuelle Informationen für das Vorgehen bei Verdacht auf eine Infektion mit MERS-CoV werden auf der Website des Robert Koch-Instituts (RKI) zur Verfügung gestellt (<https://www.rki.de>).

Übertragung

Die Mensch-zu-Mensch-Übertragung der endemischen CoV erfolgt durch Tröpfchen, die unter anderem beim Niesen entstehen und über geringe Distanz (<10m) auf die Haut und von dort auf die Schleimhäute anderer Personen gelangen können, wo es dann zu Infektionen von Schleimhautzellen kommt. Auch eine aerogene Übertragung durch sehr kleine Tröpfchen, die länger in der Luft schweben oder über weitere Strecken transportiert werden können, wird diskutiert. Zusätzlich spielt die direkte Übertragung durch mit virus-haltigen Sekreten kontaminierte Hände und Oberflächen eine Rolle.

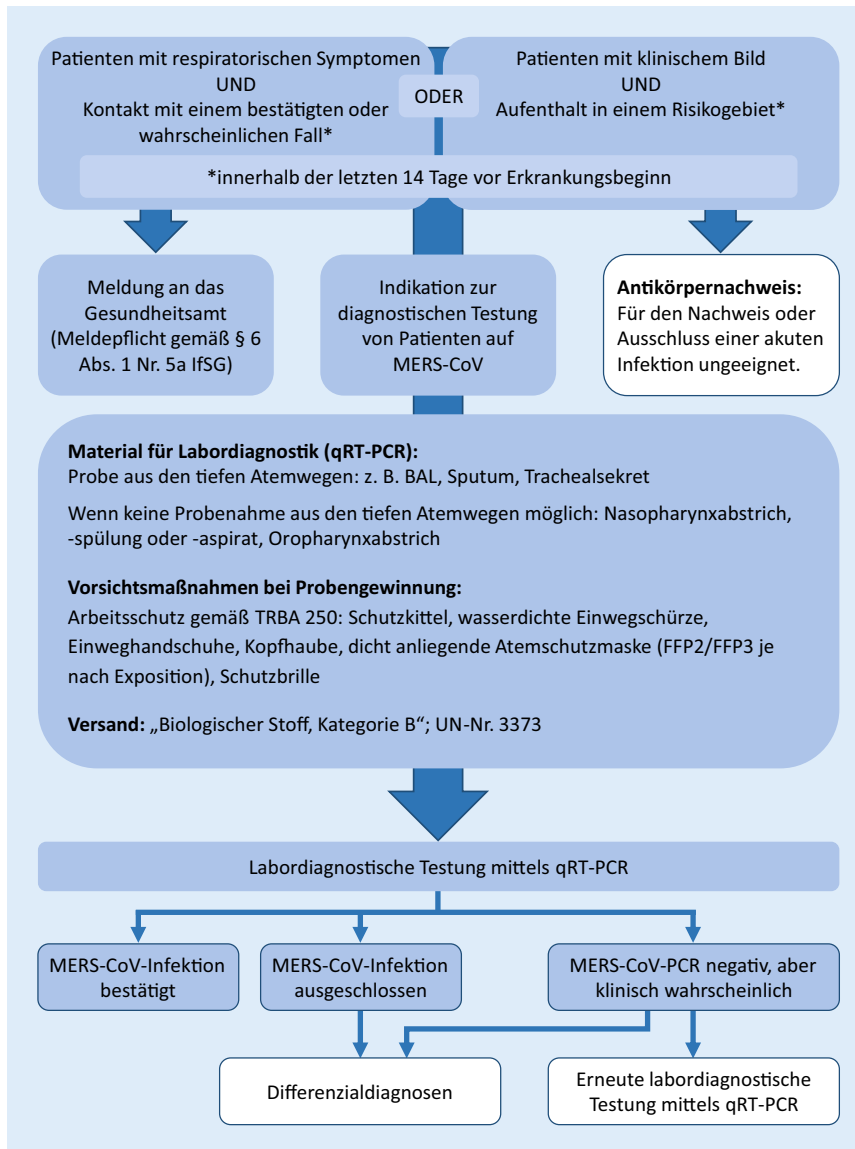


Abb. 3 ▲ Schema zur Einschätzung und Abklärung von MERS-Verdachtsfällen. BAL Bronchoalveoläre Lavage, FFP2/FFP3 Atemschutzklasse 2 oder 3 („filtering face piece“), IfSG Infektionsschutzgesetz, MERS-CoV Middle-East-respiratory-syndrome-Coronaviren, PCR Polymerase-Kettenreaktion, qRT-PCR quantitative Echtzeit-Polymerase-Kettenreaktion, TRBA Technische Regeln für Biologische Arbeitsstoffe. (Adaptiert nach [22])

Die Umweltstabilität von CoV ist vergleichbar mit anderen behüllten RNA-Viren, die respiratorische Erkrankungen auslösen können, wie dem Influenzavirus. In Flüssigkeiten oder Sekreten aus dem Respirationstrakt bleiben CoV einige Tage infektiös, sind aber gegenüber Hitze, Detergenzien und Lösungsmitteln wie Ethanol relativ empfindlich.

Evolutionär betrachtet haben wahrscheinlich alle CoV ihr Reservoir in Nagetieren oder Fledermäusen, allerdings stellen diese Tiergruppen heutzutage für die vier im Menschen endemischen CoV

keine Ansteckungsquelle dar [5]. Vielmehr vermutet man, dass die vier im Menschen endemischen CoV-Varianten in der Vergangenheit aus diesem Tierreservoir über Brückenwirte, etwa Huftiere, auf den Menschen übertragen wurden und seitdem exklusiv im Menschen zirkulieren. Für HCoV-OC43 werden Huftiere verdächtigt und für HCoV-229E besteht Evidenz, dass diese Virusvariante ursprünglich von Fledermäusen über Kamele auf den Menschen übertragen wurde [5].

Unabhängig von der Betrachtung der evolutionären Ursprünge gibt es keinen Hinweis darauf, dass auch aktuell die Virusvarianten aus Tieren auf den Menschen übergehen können. Somit ist die Infektionsquelle für alle vier endemischen CoV ausschließlich der Mensch. Im Gegensatz dazu besteht für die beiden zoonotischen CoV, SARS-CoV und MERS-CoV, klare Evidenz für rezente Übergänge von Tieren auf den Menschen.

MERS-Coronaviren

Zoonotische Übergänge von MERS-CoV zwischen Dromedaren und Menschen finden mindestens seit dem Jahr 2012 häufig statt. Dromedare stellen somit die Quelle für die primäre MERS-CoV-Infektion des Menschen dar. Eine Übertragung auf den Menschen ist bei engem Kontakt mit den Tieren möglich. Ob das MERS-CoV nur durch direkten Kontakt zu Dromedaren oder auch über Tierprodukte übertragen werden kann, ist nicht eindeutig belegt. Da das Virus besonders im oberen Respirationstrakt von Dromedaren in sehr hohen Konzentrationen gefunden wird, ist die Übertragung durch Tröpfchen oder direkten Kontakt mit Sekreten am wahrscheinlichsten [14].

» MERS-CoV ist beim Menschen hauptsächlich in den tiefen Atemwegen zu finden

MERS-CoV kann auch von einem Menschen auf einen anderen übertragen werden. Allerdings wurde eine kontinuierliche Übertragung in der Bevölkerung bislang nicht beobachtet; auch im normalen häuslichen Umgang finden nur wenige Übertragungen statt [6]. Diese Beobachtung steht im Gegensatz zu den beobachteten gravierenden krankenhausessoziierten Ausbrüchen auf der Arabischen Halbinsel und in Südkorea. Der scheinbare Widerspruch lässt sich dadurch erklären, dass MERS-CoV beim Menschen im Gegensatz zum Auftreten bei Kamelen hauptsächlich in den tiefen Atemwegen zu finden ist [4]. Im Rahmen der Behandlung eines infizierten Patienten, beispiels-

weise mit Bronchoskopie, Beatmung und Absaugung, kann es zum Kontakt mit Sekreten aus den tiefen Atemwegen kommen, insbesondere wenn Infektionspräventionsmaßnahmen unzureichend umgesetzt werden.

Hygiene und Prävention

Aufgrund der wichtigen Rolle von nosokomialen Übertragungsketten sind Infektionspräventions- und Kontrollmaßnahmen sowie frühzeitige Diagnosestellungen entscheidend, um die Verbreitung von MERS-CoV einzudämmen. Bei engem Kontakt zu Patienten mit nachgewiesener MERS-CoV-Infektion oder Verdacht, insbesondere bei ausgeprägter Exposition gegenüber Sekreten aus der Lunge, etwa bei Intubation oder Bronchoskopie, sollten der Arbeitsschutz gemäß den Technischen Regeln für Biologische Arbeitsstoffe (TRBA) strikt eingehalten und geeignete Schutzmaßnahmen ergriffen werden (**Abb. 3**).

Bei den bisher beschriebenen Fällen von MERS-CoV zeigte sich, dass die Diagnostik oft spät durchgeführt wurde, sodass es eine erhebliche Anzahl von exponierten Kontaktpersonen gab, in Deutschland beispielsweise bis zu 200. Für das Management solcher Kontaktpersonen von laborbestätigten symptomatischen MERS-Fällen gibt es Handlungsempfehlungen des RKI und des Europäischen Zentrums für die Prävention und die Kontrolle von Krankheiten (ECDC; [7, 21]). Dabei erfolgt grundsätzlich eine Unterteilung in Kontaktpersonen mit höherem Infektionsrisiko (Kategorie I) und geringerem Infektionsrisiko (Kategorie II): Beispielhafte Konstellationen für Kategorie I wären

- Personen mit mindestens 15-minütigem Gesichtskontakt,
- Personen mit direktem Kontakt zu infektiösen Körperflüssigkeiten und Sekreten,
- Personen mit Kontakt im Rahmen von Pflege oder medizinischer Untersuchung und auch
- Flugzeugpassagiere, die in derselben Reihe oder in den zwei Reihen vor

oder hinter einem Patienten mit MERS gegessen haben.

Für alle Kontaktpersonen der Kategorie I wird eine namentliche Registrierung beim zuständigen Gesundheitsamt gefordert. Eine häusliche Absonderung und Isolation ist, solange keine Atemwegssymptomatik auftritt, nicht empfohlen, wohl aber eine Gesundheitsüberwachung bis zum 14. Tag nach dem letzten Kontakt. Zeigt eine Kontaktperson innerhalb dieser 14 Tage Symptome, die vereinbar mit einer MERS-CoV-Infektion sind, so gilt die Person als krankheitsverdächtig und sollte diagnostisch mittels RT-PCR abgeklärt werden. In diesem Fall ist die häusliche Isolation oder die Betreuung in einem Krankenhaus empfohlen. Bei Kontaktpersonen der Kategorie II werden keine routinemäßige Erfassung und Kontrolle bezüglich Krankheits-symptomen empfohlen.

Weitere aktualisierte und detaillierte Empfehlungen zum Management von MERS-CoV-Kontaktpersonen stehen über die Websites von RKI und ECDC zur Verfügung (<https://www.rki.de> und <https://ecdc.europa.eu>).

Um das Risiko von zoonotischen Übertragungen zu reduzieren, sollten Personen, die Kamelfarmen oder -märkte bzw. andere Orte besuchen, an denen Dromedare gehalten werden, allgemeine Hygienemaßnahmen einhalten und Kontakt mit Sekreten aus dem Respirationstrakt vermeiden. Kamelprodukte, die durch Kochen oder Pasteurisieren verarbeitet werden, sind für den Verzehr unbedenklich und stellen keine Infektionsquelle dar. Unbehandelte Kamelprodukte wie nichtpasteurisierte Milch sollten, obwohl es keinen gesicherten Hinweis auf Übertragung durch diese gibt, auch aus grundsätzlichen hygienischen Überlegungen gemieden werden.

Therapie

Für die Behandlung von CoV-Infektionen einschließlich SARS- und MERS-CoV stehen keine spezifischen Medikamente oder Behandlungsregime zur Verfügung [27]. Die Gabe von Interferon- α und Ribavirin reduzierte

die (MERS-)CoV-Replikation in Zellkultur und in Tierversuchen. In einer Pilotstudie mit MERS-CoV-infizierten Patienten zeigte sich ein gering positiver Effekt. Aufgrund der in der Regel späten Diagnosestellung einer CoV-Infektion und der oft komplexen Situation, die im Rahmen einer intensivmedizinischen Behandlung auftreten kann, ist die Gabe im Einzelfall kritisch zu evaluieren [16, 19]. Weitere therapeutische Optionen wurden vereinzelt eingesetzt, beispielsweise die Gabe von Rekonvaleszenzplasma, intravenösem Immunglobulin, monoklonalen Antikörpern oder Lopinavir/Ritonavir [1, 27].

Die Anwendung von Glukokortikoiden bei schwerer MERS-Erkrankung könnte mit einer erhöhten Mortalität einhergehen und sollte daher kritisch geprüft werden [27]. Trotz einer Vielzahl unterschiedlicher therapeutischer Ansätze gibt es weiterhin keine spezifischen therapeutischen Möglichkeiten, die bei der Behandlung von Patienten mit MERS-CoV überzeugen konnten. Entsprechend muss die Behandlung supportiv und abhängig vom klinischen Zustand des Patienten erfolgen.

Zur Prävention stehen allgemeine hygienische Maßnahmen und die frühe Diagnose mit strikter Isolation infizierter Patienten im Vordergrund. Die Isolation sollte bis zur wiederholten negativen Testung auf MERS-CoV in respiratorischem Sekret, in Anlehnung an das Vorgehen bei offener Lungentuberkulose und in Absprache mit der zuständigen Hygieneabteilung und dem öffentlichen Gesundheitsdienst erfolgen. Ebenso sollten Patienten mit Verdacht auf MERS-CoV-Infektion isoliert werden, was in Deutschland insbesondere die Bedeutung einer detaillierten Reiseanamnese in den Vordergrund rückt.

Impfung

Ein Impfstoff steht nicht zur Verfügung, allerdings gibt es mehrere vielversprechende Kandidaten, die sich bereits in Tiermodellen (inklusive Kamel) als wirksam erwiesen haben. Erste klinische Studien wurden bereits initiiert. Ob eine Impfung angesichts der Seltenheit der Krankheit in relevantem Ausmaß Infek-

Mehr Informationen zum Thema

- Weltgesundheitsorganisation (WHO): <https://www.who.int/emergencies/mers-cov/en/>
- Robert Koch-Institut (RKI): https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/M/MERS_Coronavirus/MERS-CoV.html
- Europäisches Zentrum für die Prävention und die Kontrolle von Krankheiten (ECDC): <https://ecdc.europa.eu/en/middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus>
- Konsiliarlabor für Coronaviren: https://virologie-ccm.charite.de/diagnostik/konsiliarlaboratorium_fuer_coronaviren/

tionen verhindern kann, ist Gegenstand aktueller Diskussionen. Allerdings könnte die Entwicklung eines Impfstoffs aufgrund der Omnipräsenz infizierter Kammele und der bereits identifizierten Risikogruppen – Krankenhausmitarbeiter in Risikogebieten und Personen mit engem Kontakt zu Kamelen – eine sinnvolle Strategie zur besseren Kontrolle von MERS-CoV sein.

Fazit für die Praxis

- Vier der sechs bekannten humanpathogenen Coronaviren (CoV) sind endemisch und häufig. Sie rufen meist leichtere respiratorische Infektionen hervor. Schwere Verläufe sind selten und treten am ehesten bei Immunsupprimierten auf. Eine Erregerdiagnostik mittels Echtzeit-Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion (RT-PCR) an respiratorischem Material ist möglich, aber selten notwendig.
- Von den beiden epidemisch auftretenden CoV wurde das SARS-CoV (SARS „severe acute respiratory syndrome“) seit 15 Jahren weltweit nicht mehr nachgewiesen. MERS-CoV (MERS „Middle East respiratory syndrome“) ruft dagegen mit relevanter Häufigkeit schwere Pneumonien hervor.
- Der Verdacht auf eine MERS-Infektion sollte bei entsprechender Symptomatik und Reiseanamnese gestellt werden (Arabische Halbinsel, gegebenenfalls aktuelle Epidemiegebiete, enger Kontakt zu Kamelen oder Patienten).

- Die Isolierung des Patienten mit (vermuteter) MERS-CoV-Infektion und allgemeine Hygienemaßnahmen sind vordringlich.
- Der Nachweis von MERS-CoV erfolgt aus tiefem Atemwegsaspirat mittels RT-PCR. Die Probe muss unter besonderen Schutzmaßnahmen gewonnen und versandt werden. Eine Impfung oder spezifische Therapie ist bisher nicht etabliert.

Korrespondenzadresse

Univ.-Prof. Dr. M. Witzernath

Arbeitsbereich Pulmonale Inflammation, Charité – Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, and Berlin Institute of Health
Charitéplatz 1, 10117 Berlin, Deutschland
martin.witzernath@charite.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. V.M. Corman, J. Lienau und M. Witzernath 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

1. Arabi YM, Allothman A, Balkhy HH et al (2018) Treatment of middle east respiratory syndrome with a combination of lopinavir-ritonavir and interferon-beta1b (MIRACLE trial): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 19:81
2. Chu DKW, Hui KPY, Perera R et al (2018) MERS coronaviruses from camels in Africa exhibit region-dependent genetic diversity. *Proc Natl Acad Sci USA* 115:3144–3149
3. Corman VM, Muller MA, Costabel U et al (2012) Assays for laboratory confirmation of novel human coronavirus (hCoV-EMC) infections. *Euro Surveill*. <https://doi.org/10.2807/ese.17.49.20334-en>
4. Corman VM, Albarrak AM, Omrani AS et al (2016) Viral shedding and antibody response in 37 patients with middle east respiratory syndrome Coronavirus infection. *Clin Infect Dis* 62:477–483
5. Corman VM, Muth D, Niemeyer D et al (2018) Hosts and sources of endemic human Coronaviruses. *Adv Virus Res* 100:163–188
6. Drosten C, Meyer B, Muller MA et al (2014) Transmission of MERS-coronavirus in household contacts. *N Engl J Med* 371:828–835
7. Ecdc (2014) European Centre for Disease Prevention and Control. Severe respiratory disease associated with Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) – tenth update, 31 May

2014. European Centre for Disease Prevention and Control, Stockholm
8. Eichenberger EM, Soave R, Zappetti D et al (2018) Incidence, significance, and persistence of human coronavirus infection in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant*. <https://doi.org/10.1038/s41409-018-0386-z>
9. Esper F, Ou Z, Huang YT (2010) Human coronaviruses are uncommon in patients with gastrointestinal illness. *J Clin Virol* 48:131–133
10. Friedman N, Alter H, Hindiyyeh M et al (2018) Human Coronavirus infections in Israel: epidemiology, clinical symptoms and summer seasonality of HCoV-HKU1. *Viruses*. <https://doi.org/10.3390/v10100515>
11. Hui DS, Azhar EI, Kim YJ et al (2018) Middle East respiratory syndrome coronavirus: risk factors and determinants of primary, household, and nosocomial transmission. *Lancet Infect Dis* 18:e217–e227
12. International Committee on Taxonomy of Viruses (2019) ICTV Virus Taxonomy: 2018b Release
13. Kiambi S, Corman VM, Sitawa R et al (2018) Detection of distinct MERS-Coronavirus strains in dromedary camels from Kenya, 2017. *Emerg Microbes Infect* 7:195
14. Mackay IM, Arden KE (2015) MERS coronavirus: diagnostics, epidemiology and transmission. *Virology* 12:222
15. Mackay IM, Arden KE, Speicher DJ et al (2012) Circulation of four human coronaviruses (HCoVs) in Queensland children with acute respiratory tract illnesses in 2004. *Viruses* 4:637–653
16. Mayer K, Nellessen C, Hahn-Ast C et al (2016) Fatal outcome of human coronavirus NL63 infection despite successful viral elimination by IFN-alpha in a patient with newly diagnosed ALL. *Eur J Haematol* 97:208–210
17. Mehand MS, Al-Shorbaji F, Millett P et al (2018) The WHO R&D Blueprint: 2018 review of emerging infectious diseases requiring urgent research and development efforts. *Antiviral Res* 159:63–67
18. Morfopoulou S, Brown JR, Davies EG et al (2016) Human Coronavirus OC43 associated with fatal encephalitis. *N Engl J Med* 375:497–498
19. Omrani AS, Saad MM, Baig K et al (2014) Ribavirin and interferon alfa-2a for severe Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis* 14:1090–1095
20. Paloniemi M, Lappalainen S, Vesikari T (2015) Commonly circulating human coronaviruses do not have a significant role in the etiology of gastrointestinal infections in hospitalized children. *J Clin Virol* 62:114–117
21. RKI (2014) Empfehlungen des RKI für das Management von Kontaktpersonen laborbestätigter symptomatischer MERS-Fälle; Stand 3. Juli 2014. In, Berlin https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/M/MERS_Coronavirus/MERS-CoV_Management_Kontaktpersonen.html
22. RKI (2015) Schwere respiratorische Erkrankungen in Verbindung mit Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV). FALLDEFINITION zur Fallfindung, Meldung und Übermittlung. https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/M/MERS_Coronavirus/Corona_Falldefinition.pdf?__blob=publicationFile. Zugriffen: 1. Aug. 2019
23. Shaman J, Morita H, Birger R et al (2018) Asymptomatic summertime shedding of respiratory viruses. *J Infect Dis* 217:1074–1077
24. Van Elden LJ, Van Loon AM, Van Alphen F et al (2004) Frequent detection of human coronaviruses in clinical specimens from patients with respiratory

-
- tract infection by use of a novel real-time reverse-transcriptase polymerase chain reaction. *J Infect Dis* 189:652–657
25. WHO (2004) Severe acute respiratory syndrome (SARS) – Disease outbreak news, May 2004. In: <https://www.who.int/csr/sars/archive/en/>
 26. WHO (2018) Laboratory testing for middle east respiratory syndrome Coronavirus, interim guidance (WHO/MERS/LAB/15.1/rev1/2018). World Health Organization, Geneva, Switzerland
 27. WHO (2019) Clinical management of severe acute respiratory infection when Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) infection is suspected. Interim guidance, Updated January 2019 (WHO/MERS/Clinical/15.1 Revision 1). World Health Organization, Geneva, Switzerland
 28. WHO (2019) Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) – MERS situation update, April 2019. In: <https://www.who.int/emergencies/mers-cov/en/>
 29. Yeh EA, Collins A, Cohen ME et al (2004) Detection of coronavirus in the central nervous system of a child with acute disseminated encephalomyelitis. *Pediatr Electron Pages* 113:e73–76
 30. Zaki AM, Van Boheemen S, Bestebroer TM et al (2012) Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N Engl J Med* 367:1814–1820
 31. Zohaib A, Saqib M, Athar MA et al (2018) Countrywide survey for MERS-Coronavirus antibodies in dromedaries and humans in Pakistan. *Virology* 33:410–417