

Empfehlung der ZKBS zur Risikobewertung des
Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus
als Spender- oder Empfängerorganismus
gemäß § 5 Absatz 1 GenTSV

Die Familie der *Coronaviridae* umfasst Viren, deren Genom aus einer einzelsträngigen RNA positiver Polarität mit einer Länge von 26,4 – 33,5 kb besteht. Coronaviren sind bei Tieren und beim Menschen weit verbreitet. Infektionen können zu verschiedenen akuten oder subakuten Erkrankungen führen oder asymptomatisch verlaufen. Die meisten der bekannten humanpathogenen Coronaviren verursachen leichte Erkrankungen des Respirationstraktes. Gemäß der Europäischen Arbeitnehmerschutzrichtlinie 2000/54/EG (geändert durch Richtlinie (EU) 2019/1833) werden *Coronaviridae* außer Vertretern der Spezies *Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus* und *Middle East respiratory syndrome-related coronavirus* der **Risikogruppe 2** zugeordnet.

Im Jahr 2002 trat jedoch ein neues Coronavirus auf, das das sog. *severe acute respiratory syndrome* (SARS) auslöst und das den Namen SARS-Coronavirus (SARS-CoV) erhielt. SARS verbreitete sich in 33 Staaten der Erde und verursachte mehr als 8000 Infektionen, von denen mehr als 700 tödlich ausgingen [1]. Die SARS-Pandemie wurde von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) im Mai 2003 für beendet erklärt. Seitdem sind keine neuen SARS-Fälle mehr aufgetreten, abgesehen von vier postpandemischen Fällen, die im Winter 2003/2004 auftraten und wahrscheinlich von infizierten Schleichkatzen ausgingen [2], sowie vereinzelt Laborinfektionen [3–5]. Das SARS-CoV wurde innerhalb der Gattung *Beta-coronavirus* einer neuen Virusspezies zugeordnet.

Ende 2019 wurde aus der Stadt Wuhan (Region Hubei) in China von einer Welle von Atemwegsinfektionen mit z. T. tödlichem Ausgang berichtet, die von einem weiteren neuartigen *Betacoronavirus* ausgelöst wurden. Die ausgelöste Krankheit wurde von der WHO als *coronavirus disease 2019* (COVID-19) bezeichnet. Innerhalb von wenigen Monaten breitete sie sich weltweit aus und führte zu mehr als 167.515 bzw. 6606 bestätigten Infektions- und Todesfällen (Stand 16. März 2020). Aufgrund seiner großen Nukleinsäuresequenzähnlichkeit zu SARS-CoV wurde das zunächst als neuartiges (n)CoV-2019 bezeichnete Virus im Februar 2020 ebenfalls der Spezies *Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus* zugeordnet und in SARS-CoV-2 umbenannt [6].

SARS-CoV:

SARS-CoV verfügt über ein breites Wirtsspektrum. Als natürliche Wirte des SARS-CoV wurden der Mensch, Larvenroller, Marderhunde, Chinesische Sonnendachse, Katzen und Schweine identifiziert, wobei alle natürlich identifizierten Wirte außer dem Menschen asymptomatisch erschienen [7–10]. Daneben lassen sich auch nicht-humane Primaten, Frettchen, Goldhamster, Meerschweinchen, Mäuse und Ratten experimentell infizieren [9, 11]. Beim

Menschen kann die Infektion mit SARS-CoV atypische Lungenentzündungen mit hohem Fieber, Husten und Atemnot, Kopf- und Muskelschmerzen sowie gastrointestinale Beschwerden hervorrufen. Die Inkubationszeit beträgt zwei bis 16 Tage. Viren werden von den Erkrankten über den Nasen-Rachen-Raum, Stuhl und Urin abgegeben. Die Letalität beträgt insgesamt ca. 10 %, wobei sie zwischen <1 % für unter 25-Jährige und >50 % für über 65-Jährige variiert. Risikofaktoren für eine schlechte klinische Prognose sind neben dem fortgeschrittenen Alter Grunderkrankungen wie Diabetes [12]. Auch Schwangere haben ein höheres Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf [13]. Ein Impfstoff ist bislang nicht zugelassen, da sich die bisher entwickelten Impfstoffkandidaten als nicht ausreichend immunogen erwiesen haben [14].

Die Übertragung des SARS-CoV erfolgt hauptsächlich durch Tröpfchen und damit vor allem bei engem Kontakt zu einer infizierten Person. Eine vertikale Übertragung von Schwangeren auf Föten wurde nicht beobachtet [15]. Eine Übertragung über den Luftweg oder durch Kontakt- oder Schmierinfektion ist ebenfalls möglich. So entwickelte sich ein Ausbruch in einem Wohnkomplex in Hongkong, in dem ein Infizierter mit Durchfall wohnte, wahrscheinlich über das im Unterdruck betriebene Lüftungssystem der Sanitärräume, über das Virus-belastete Tröpfchen ausgehend von schadhaften Abwasserrohren verbreitet wurden [16, 17]. SARS-CoV kann, je nach den vorherrschenden Umweltbedingungen, seine Infektiosität außerhalb eines Wirtes bis zu mehrere Tagen aufrechterhalten [18, 19].

SARS-CoV-2:

Die Nukleinsäuresequenz des SARS-CoV-2-Genoms ist zu 82 % mit der des SARS-CoV identisch [20]. Zum Zelleintritt nutzt SARS-CoV-2 den gleichen Rezeptor wie SARS-CoV, das Angiotensin-konvertierende Enzym 2 (ACE2) [21, 22]. Die *receptor binding domain* des Hüllproteins von SARS-CoV-2 (*spike*-Protein) hat dabei eine hohe Affinität für ACE2 [23]. Zwischen den beiden Domänen des *spike*-Proteins wurde außerdem eine polybasische Furinspaltstelle identifiziert. Polybasische Furinspaltstellen wurden innerhalb der Gattung der Betacoronaviren bisher nur in der Linie b nachgewiesen. Sie ermöglichen die effektive Spaltung des *spike*-Proteins durch Furin und andere weitverbreitete Wirtszellproteasen, so dass der Zelleintritt im Vergleich zu SARS-CoV auch im Epithel der oberen Atemwege verbessert sein könnte [24, 25]. Dies könnte das im Vergleich zu SARS-CoV vermehrte *shedding* über die oberen Atemwege [26] erklären, aufgrund dessen die Detektion von SARS-CoV-2 in Rachenabstrichen zuverlässiger ist als bei SARS-CoV. SARS-CoV-2 wird bereits kurz nach der Infektion von den Infizierten ausgeschieden [26, 27], weswegen die Ansteckung weiterer Personen bereits vor dem Auftreten von Symptomen erfolgen kann. Die Inkubationszeit beträgt meist drei bis sieben Tage, gelegentlich jedoch bis zu 14 Tage [28].

In Fledermäusen und Malaiischen Schuppentieren wurden Coronaviren mit sehr großer Ähnlichkeit zu SARS-CoV-2 identifiziert (Nukleinsäuresequenzidentität der einzelnen *open reading frames* 92,9 bis 99,6 % bzw. 89,3 bis 98,3 % [28]), die jedoch nicht die polybasische Furinspaltstelle im *spike*-Protein aufweisen. Dies wird als Hinweis darauf gewertet, dass sich das Virus nach der Zirkulation in verschiedenen Tierreservoirs und dem Sprung auf den Menschen an diesen adaptierte, ggf. mit anderen Coronaviren rekombinierte und die polybasische Furinspaltstelle erwarb [24, 25].

Die Übertragung erfolgt meist über Tröpfchen, wobei eine fäkal-orale Ansteckung ebenfalls nicht ausgeschlossen werden kann [31]. Typische Symptome von COVID-19 sind Fieber, trockener Husten, Atemnot, atypische Lungenentzündungen und andere Atemwegsbeschwerden sowie Kopf- und Gliederschmerzen, seltener auch Durchfall und Erbrechen. In ca. 80 % der Fälle verlaufen SARS-CoV-2-Infektionen asymptomatisch bzw. subklinisch [31, 32].

Die Letalität von SARS-CoV-2 in China betrug ca. 2,5 %, wobei sie zwischen 0,7 % in den betroffenen chinesischen Regionen außer der Region Hubei und 3 % im Ursprungsort der Epidemie in Wuhan variierte (Auswertung von ca. 45.0000 chinesischen Fällen, Stand: 16. Februar 2020). Erklärung hierfür ist wahrscheinlich eine Überlastung des Gesundheitssystems in Hubei durch die sich sehr schnell erhöhenden Fallzahlen, so dass nicht alle Schwerkranken optimal versorgt werden konnten [33]. Es ist darüber hinaus davon auszugehen, dass es sich bei der zu einem frühen Zeitpunkt der Epidemie ermittelten Letalität um eine Überschätzung handelt, da unerkannte oder nicht gemeldete milde Erkrankungen nicht in die Statistik einfließen. Für bestimmte Risikogruppen ist die Letalität erhöht. Die Letalität des Virus ist umso größer, je älter die Infizierten sind (unter 40-Jährige: 0,2 %, 70- bis 79-Jährige: 8,0 %, über 80-Jährige: 14,8 %; Daten aus China, Stand 11. Februar 2020). Vorerkrankungen wie Bluthochdruck, Diabetes, Krankheiten des Herz-Kreislauf-Systems, chronische Atemwegserkrankungen oder maligne Erkrankungen sind ebenfalls mit einer schlechteren Prognose assoziiert (Letalität von 5,6 bis 10,5 %) [34]. Erste Veröffentlichungen zur Letalität des SARS-CoV2 in anderen Weltregionen nennen ähnliche *case fatality rates* [35].

Empfehlung

Als Spender- oder Empfängerorganismus für gentechnische Arbeiten wird das *Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus* nach § 5 Absatz 1 GenTSV i. V. m. den Kriterien in Anhang I GenTSV der **Risikogruppe 3** zugeordnet.

Begründung

Bei den Viren der Spezies *Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus* handelt es sich um hoch-infektiöse Viren, die potentiell tödliche Atemwegserkrankungen beim Menschen hervorrufen können.

Hinweis zur erforderlichen persönlichen Schutzausrüstung:

Zusätzlich zu den in Anhang IIIA Nr. 3 Stufe 3 GenTSV aufgeführten Sicherheitsmaßnahmen der Stufe 3 empfiehlt die ZKBS bei gentechnischen Arbeiten mit SARS-CoV oder SARS-CoV-2 das Tragen eines Atemschutzes mit einem Rückhaltevermögen der Klasse P3. Über ein solches Rückhaltevermögen verfügen beispielsweise FFP3-Atemschutzmasken, Respiratoren mit P3-Filter und TH3P-Atemschutzhauben. Dabei sind TH3P-Atemschutzhauben als besonders geeignet anzusehen, da sie für den Träger weniger belastend sind und zudem geringere Leckageprobleme bestehen.

Literatur

1. Peiris J, Guan Y, Yuen K (2004). Severe acute respiratory syndrome. *Nat Med* **10**(12):S88-S97.
2. Liang G, Chen Q, Xu J, Liu Y, Lim W, Peiris JSM, Anderson LJ, Ruan L, Li H, Kan B, Di B, Cheng P, Chan KH, Erdman DD, Gu S, Yan X, Liang W, Zhou D, Haynes L, Duan S, Zhang X, Zheng H, Gao Y, Tong S, Li D, Fang L, Qin P, Xu W (2004). Laboratory Diagnosis of Four Recent Sporadic Cases of Community-acquired SARS, Guangdong Province, China. *Emerg Infect Dis* **10**(10):1774–81.
3. Lim PL, Kurup A, Gopalakrishna G, Chan KP, Wong CW, Ng LC, Se-Thoe SY, Oon L, Bai X, Stanton LW, Ruan Y, Miller LD, Vega VB, James L, Ooi PL, Kai CS, Olsen SJ, Ang B, Leo Y-S (2004). Laboratory-acquired severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med* **350**(17):1740–5.

4. **Normile D** (2004). Second lab accident fuels fears about SARS. *Science* **303**(5654):26.
5. **WHO** (2004). China reports additional SARS case - update 3. https://www.who.int/csr/don/2004_04_28/en/. Besucht am 25. Februar 2020.
6. **Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, Groot RJ de, Drosten C, Gulyaeva AA, Haagmans BL, Lauber C, Leontovich AM, Neuman BW, Penzar D, Perlman S, Poon LLM, Samborskiy D, Sidorov IA, Sola I, Ziebuhr J** (2020). Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus : The species and its viruses – a statement of the Coronavirus Study Group. *bioRxiv*(Preprint). doi:10.1101/2020.02.07.937862.
7. **Donaldson EF, Haskew AN, Gates JE, Huynh J, Moore CJ, Frieman MB** (2010). Meta-genomic analysis of the viromes of three North American bat species: viral diversity among different bat species that share a common habitat. *J Virol* **84**(24):13004–18.
8. **Martina BEE, Haagmans BL, Kuiken T, Fouchier RAM, Rimmelzwaan GF, van Amerongen G, Peiris JSM, Lim W, Osterhaus ADME** (2003). Virology: SARS virus infection of cats and ferrets. *Nature* **425**(6961):915.
9. **Wang L-F, Shi Z, Zhang S, Field H, Daszak P, Eaton BT** (2006). Review of bats and SARS. *Emerg Infect Dis* **12**(12):1834–40.
10. **Guan Y, Zheng BJ, He YQ, Liu XL, Zhuang ZX, Cheung CL, Luo SW, Li PH, Zhang LJ, Guan YJ, Butt KM, Wong KL, Chan KW, Lim W, Shortridge KF, Yuen KY, Peiris JSM, Poon LLM** (2003). Isolation and Characterization of Viruses Related to the SARS Coronavirus from Animals in Southern China. *Science* **302**(5643):276–8.
11. **Weingartl HM, Copps J, Drebot MA, Marszal P, Smith G, Gren J, Andova M, Pasick J, Kitching P, Czub M** (2004). Susceptibility of pigs and chickens to SARS coronavirus. *Emerg Infect Dis* **10**(2):179–84.
12. **Donnelly CA, Ghani AC, Leung GM, Hedley AJ, Fraser C, Riley S, Abu-Raddad LJ, Ho L-M, Thach T-Q, Chau P, Chan K-P, Lam T-H, Tse L-Y, Tsang T, Liu S-H, Kong JHB, Lau EMC, Ferguson NM, Anderson RM** (2003). Epidemiological determinants of spread of causal agent of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *Lancet* **361**(9371):1761–6.
13. **Wong SF, Chow KM, de Swiet M** (2003). Severe Acute Respiratory Syndrome and pregnancy. *BJOG* **110**(7):641–2.
14. **Roper RL, Rehm KE** (2009). SARS vaccines: where are we? *Expert Rev Vaccines* **8**(7):887–98.
15. **Stockman LJ, Lowther SA, Coy K, Saw J, Parashar UD** (2004). SARS during Pregnancy, United States. *Emerg Infect Dis* **10**(9):1689–90.
16. **McKinney KR, Gong YY, Lewis TG** (2006). Environmental transmission of SARS at Amoy Gardens. *J Environ Health* **68**(9):26-30.
17. **WHO** (2003). Inadequate plumbing systems likely contributed to SARS transmission. <https://www.who.int/mediacentre/news/releases/2003/pr70/en/>. Besucht am 25. Februar 2020.
18. **Rabenau H, Cinatl J, Morgenstern B, Bauer G, Preiser W, Doerr W** (2005). Stability and inactivation of SARS coronavirus. *Med Microbiol Immunol* **194**(1):1–6.
19. **Lai MYY, Cheng PKC, Lim WWL** (2005). Survival of severe acute respiratory syndrome coronavirus. *Clin Infect Dis* **41**(7):e67-71.
20. **Chan JF-W, Kok K-H, Zhu Z, Chu H, To KK-W, Yuan S, Yuen K-Y** (2020). Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerg Microbes Infect* **9**(1):221–36.
21. **Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, Schiergens TS, Herrler G, Wu N-H, Nitsche A, Müller MA, Drosten C, Pöhlmann S** (in press). SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. doi:10.1016/j.cell.2020.02.052.
22. **Zhou P, Yang X, Wang X, Hu B, Zhang L, Zhang W, Si HR, Zhu Y, Li B, Huang CL, Chen HD, Chen J, Luo Y, Guo H, Jiang RD, Liu MQ, Chen Y, Shen XR, Wang X, Zheng XS, Zhao K, Chen QJ, Deng F, Liu LL, Yan B, Zhan FX, Wang YY, Xiao GF, Shi ZL.** (2020). A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* **579**:270–273.

23. **Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh C-L, Abiona O, Graham BS, McLellan JS** (2020). Cryo-EM Structure of the 2019-nCoV Spike in the Prefusion Conformation. *Science*:eabb2507.
24. **Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF** (2020). The Proximal Origin of SARS-CoV-2 - Novel 2019 coronavirus. nCoV-2019 Evolutionary History. <http://virological.org/t/the-proximal-origin-of-sars-cov-2/398>. Besucht am 27. Februar 2020.
25. **Coutard B, Valle C, Lamballerie X de, Canard B, Seidah NG, Decroly E** (2020). The spike glycoprotein of the new coronavirus 2019-nCoV contains a furin-like cleavage site absent in CoV of the same clade. *Antiviral Res* **176**:104742.
26. **Zou L, Ruan F, Huang M, Liang L, Huang H, Hong Z, Yu J, Kang M, Song Y, Xia J, Guo Q, Song T, He J, Yen H-L, Peiris M, Wu J** (in press). SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. *N Engl J Med* **382**(12):1177–9.
27. **Rothe C, Schunk M, Sothmann P, Bretzel G, Froeschl G, Wallrauch C, Zimmer T, Thiel V, Janke C, Guggemos W, Seilmaier M, Drosten C, Vollmar P, Zwirgmaier K, Zange S, Wölfel R, Hoelscher M** (2020). Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany. *N Engl J Med* **382**(10):970–1.
28. **Xu J, Zhao S, Teng T, Abdalla AE, Zhu W, Xie L, Wang Y, Guo X** (2020). Systematic Comparison of Two Animal-to-Human Transmitted Human Coronaviruses: SARS-CoV-2 and SARS-CoV. *Viruses* **12**(2):244.
29. **Lam TT-Y, Shum MH-H, Zhu H-C, Tong Y-G, Ni X-B, Liao Y-S, Wei W, Cheung WY-M, Li W-J, Li L-F, Leung GM, Holmes EC, Hu Y-L, Guan Y** (2020). Identification of 2019-nCoV related coronaviruses in Malayan pangolins in southern China. *bioRxiv* **47**(Preprint). doi:10.1101/2020.02.13.945485.
30. **Yeo C, Kaushal S, Yeo D** (2020). Enteric involvement of coronaviruses: is faecal–oral transmission of SARS-CoV-2 possible? *Lancet Gastroenterol Hepatol* **5**(4):335–7.
31. **Pan X, Chen D, Xia Y, Wu X, Li T, Ou X, Zhou L, Liu J** (2020). Asymptomatic cases in a family cluster with SARS-CoV-2 infection. *Lancet Infect Dis* **20**(4):410–1.
32. **WHO** (2020). Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>. Besucht am 4. März 2020.
33. **Ji Y, Ma Z, Peppelenbosch MP, Pan Q** (2020). Potential association between COVID-19 mortality and health-care resource availability. *Lancet Glob Health* **8**(4):e480.
34. **The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team** (2020). The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) — China, 2020. *CCDCW* **2**(8). doi:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.003.
35. **Porcheddu R, Serra C, Kelvin D, Kelvin N, Rubino S** (2020). Similarity in Case Fatality Rates (CFR) of COVID-19/SARS-COV-2 in Italy and China. *J Infect Dev Ctries* **14**(2):125–8.