

Empfehlung der ZKBS zur Risikobewertung des
***Betacoronavirus pandemicum* (Viren SARS-CoV und SARS-CoV-2)**
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 *Betacoronavirus pandemicum* (Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus, SARS-CoV) und *Betacoronavirus cameli* (Middle East respiratory syndrome-related coronavirus, MERS-CoV) der **Risikogruppe 2** zugeordnet.

Im Jahr 2002 trat erstmals ein neues Coronavirus auf, das das sog. *severe acute respiratory syndrome* (SARS) auslöst und die Bezeichnung SARS-CoV erhielt. SARS-CoV verbreitete sich in 33 Staaten der Erde und verursachte mehr als 8000 Infektionen, von denen über 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 im Winter 2003/2004, die wahrscheinlich von infizierten Schleichkatzen ausgingen [2], sowie vereinzelt Laborinfektionen [3–5].

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 *Betacoronavirus* ausgelöst wurden. Die ausgelöste Krankheit wurde von der WHO als *coronavirus disease 2019* (COVID-19) bezeichnet. Innerhalb von wenigen Monaten breitete sich das Virus weltweit aus und führte in den folgenden Jahren in mehreren pandemischen Wellen zu über 777,6 Millionen bestätigten Infektionsfällen bzw. über 7 Millionen bestätigten Todesfällen [6]. Aufgrund seiner großen Nukleinsäuresequenzähnlichkeit zu SARS-CoV wurde das zunächst als neuartiges (n)CoV-2019 bezeichnete Virus im Februar 2020 ebenfalls der damals Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus genannten Spezies zugeordnet und in SARS-CoV-2 umbenannt [7]. Die Spezies wurde im August 2023 in *Betacoronavirus pandemicum* umbenannt. Die pandemische Verbreitung von SARS-CoV-2 war mit einer ausgeprägten Evolution der genomischen Nukleinsäuresequenz des Virus verbunden. Varianten, die ein erhöhtes pathogenes Potenzial aufwiesen, nicht effizient durch Impfstoffe und Medikamente gehemmt wurden oder zu einer Überlastung der Gesundheitssysteme führen konnten, wurden durch die WHO als *Variants Of Concern* (VOC) klassifiziert und mit einem griechischen Buchstaben bezeichnet. Im Laufe der Pandemie traten so nacheinander verschiedene SARS-CoV-

¹ ehemaliges Az. 6790-10-82

2-Varianten auf (z. B. Alpha, Delta, Omikron), die jeweils die zuvor zirkulierenden Varianten verdrängten. Im Mai 2023 erklärte die WHO den globalen Gesundheitsnotstand durch COVID-19 für beendet [8]. Das Virus zirkuliert nun weltweit endemisch in der Bevölkerung. Gegenwärtig ist keine SARS-CoV-2-Variante als VOC eingestuft [9].

SARS-CoV:

SARS-CoV verfügt über ein breites Wirtsspektrum. Als natürliche Wirte von SARS-CoV wurden der Mensch, Larvenroller, Marderhunde, Chinesische Sonnendachse, Katzen und Schweine identifiziert, wobei alle natürlich infizierten Wirte außer dem Menschen asymptomatisch erschienen [10–13]. Daneben lassen sich auch nicht-humane Primaten, Frettchen, Goldhamster, Meerschweinchen, Mäuse und Ratten experimentell infizieren [12, 14]. 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 fortgeschrittenem Alter Grunderkrankungen wie Diabetes mellitus [15]. Auch Schwangere haben ein höheres Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf [16]. Therapeutika sowie Impfstoffe gegen SARS-CoV sind bislang nicht zugelassen. Die zunächst entwickelten Impfstoffkandidaten erwiesen sich als nicht ausreichend immunogen, zudem wurde die weitere Impfstoffentwicklung nach dem Ende der Pandemie eingestellt [17–19]. Es wird jedoch eine Kreuzreaktivität humaner SARS-CoV-2-spezifischer Antikörper diskutiert. So führte eine Impfung gegen SARS-CoV-2 auch zu einem Anstieg von Antikörpern gegen das Hüllprotein von SARS-CoV (*spike*-Protein) [20]. Darüber hinaus wurde gezeigt, dass das zur Therapie von COVID-19 zugelassene Nukleosidanalogen Remdesivir die Replikation von SARS-CoV in humanen Atemwegsepithelzellen inhibierte und im Mausmodell zu einer Reduktion der Viruslast in der Lunge sowie einer Abmilderung der Symptomatik und einer Verbesserung der Atemfunktion führte [21].

Die Übertragung von SARS-CoV erfolgt hauptsächlich durch Tröpfchen und damit vor allem bei engem Kontakt zu einer infizierten Person. Eine vertikale Übertragung des Virus von Schwangeren auf Föten wurde nicht beobachtet [22]. 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 schadhafte Abwasserrohren verbreitet wurden [23, 24]. SARS-CoV kann, je nach den vorherrschenden Umweltbedingungen, seine Infektiosität außerhalb eines Wirtes bis zu mehreren Tagen aufrechterhalten [25, 26].

SARS-CoV-2:

SARS-CoV-2 besitzt ebenfalls ein breites Wirtsspektrum. 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 % [27]). Natürliche SARS-CoV-2-Infektionen, die oftmals mit einer respiratorischen Symptomatik einhergehen, treten zudem u. a. bei Hunden, Hauskatzen, Nerzen, Tigern, Löwen, Pumas, Weißwedelhirschen und Gorillas auf. Experimentell können darüber hinaus Frettchen, Nilflughunde, Goldhamster, Rhesus-, Javaner- und Weißbüschelaffen sowie Mantelpavianen infiziert werden, wobei die Infektion meist zu leichten bis moderaten Atemwegs-erkrankungen führt [28, 29].

Die Nukleinsäuresequenz des SARS-CoV-2-Genoms ist zu 82 % mit der des SARS-CoV identisch [30]. Zum Zelleintritt nutzt SARS-CoV-2 den gleichen Rezeptor wie SARS-CoV, das Angiotensin-konvertierende Enzym 2 (ACE2) [31]. Die *receptor binding domain* des *spike*-Proteins hat dabei eine hohe Affinität für ACE2 [32, 33]. Zwischen den beiden Domänen des *spike*-Proteins wurde außerdem eine polybasische Furinspaltstelle identifiziert. Polybasische Furinspaltstellen wurden innerhalb der Gattung *Betacoronavirus* bisher nur in der Linie b nachgewiesen. Sie ermöglichen die effektive Spaltung des *spike*-Proteins durch Furin und andere weitverbreitete Wirtszellproteasen, so dass der Eintritt in Epithelzellen der oberen Atemwege im Vergleich zu SARS-CoV verbessert ist [34, 35]. SARS-CoV-2 wird bereits kurz nach der Infektion von den Infizierten ausgeschieden [36, 37], weswegen die Ansteckung weiterer Personen bereits vor dem Auftreten von Symptomen erfolgen kann. Die Inkubationszeit variiert bei den jeweiligen SARS-CoV-2-Varianten und beträgt bei der seit Anfang 2022 zirkulierenden Omikron-Variante durchschnittlich drei Tage [38, 39].

Die Übertragung erfolgt meist über Tröpfchen oder Aerosole, wobei eine fäkal-orale Ansteckung ebenfalls nicht ausgeschlossen werden kann [40]. Typische Symptome von COVID-19 sind Fieber, trockener Husten, Atemnot, atypische Lungenentzündungen und andere Atemwegsbeschwerden sowie Kopf- und Gliederschmerzen, Störungen des Geruchs- oder Geschmacksinns, seltener auch Durchfall und Erbrechen [41]. Daneben gibt es auch asymptomatische bzw. subklinische Infektionsverläufe. Unabhängig vom Schweregrad der COVID-19-Erkrankung können Patienten auch nach Abklingen der akuten Symptomatik Beschwerden entwickeln, die lange Zeit anhalten (Long-COVID, Post-COVID-Syndrom) [42].

Die *case fatality rate* von SARS-CoV-2 beträgt durchschnittlich 0,91 % [6], ist für bestimmte Personengruppen jedoch erhöht (fortgeschrittenes Alter, Abwehrschwäche oder Vorerkrankungen wie z. B. Bluthochdruck, Diabetes mellitus, Krankheiten des Herz-Kreislauf-Systems, chronische Atemwegserkrankungen oder maligne Erkrankungen).

Zur aktiven Immunisierung zur Prävention einer COVID-19-Erkrankung ist mittlerweile eine Vielzahl von Impfstoffen in der Europäischen Union zugelassen [43]. Zur Behandlung von COVID-19 stehen zudem zugelassene Arzneimittel wie das Nukleosidanalogen Remdesivir und der Proteaseinhibitor Nirmatrelvir sowie verschiedene Immunsuppressiva (z. B. Dexamethason, Anakinra) und monoklonale Antikörper (z. B. Sotrovimab, Regdanvimab) zur Verfügung.

Aufgrund von Impfung oder natürlicher Infektion besteht in Deutschland eine breite Immunität gegen alle bekannten SARS-CoV-2-Varianten. So sind gemäß Impfquotenmonitoring des Robert Koch-Instituts (RKI) 76,4 % der Bevölkerung grundimmunisiert [44]; hinzu kommt eine Gesamtzahl von über 38,4 Millionen bestätigten Infektionsfällen seit Beginn der Pandemie [45].

Empfehlung

Nach § 5 Absatz 1 GenTSV i. V. m. den Kriterien in Anlage 1 GenTSV wird *Betacoronavirus pandemicum*, Virus SARS-CoV als Spender- und Empfängerorganismus für gentechnische Arbeiten der **Risikogruppe 3** zugeordnet.

Betacoronavirus pandemicum, Virus SARS-CoV-2 wird als Spender- oder Empfängerorganismus für gentechnische Arbeiten nach § 5 Absatz 1 GenTSV i. V. m. den Kriterien in Anlage 1 GenTSV der **Risikogruppe 2** zugeordnet. Sofern neu auftretende Varianten von der WHO als VOC klassifiziert werden, sind diese zunächst der **Risikogruppe 3** zuzuordnen.

Gentechnische Arbeiten mit SARS-CoV-2, die eines der nachfolgenden Ziele verfolgen, sowie der Umgang mit rekombinanten SARS-CoV-2-Partikeln mit den nachfolgenden Eigenschaften sind der **Sicherheitsstufe 3** zuzuordnen:

- (1) Reduzierung der Antikörper-vermittelten Neutralisation: Zum Beispiel das gezielte Einfügen von Mutationen in den *open reading frame* (ORF) für das *spike*-Protein, die nicht oder nicht in der gewählten Kombination bei infizierten Patienten vorkommen und die Aminosäuresequenz des *spike*-Proteins so verändern, dass voraussichtlich die Neutralisation durch aktuelle Impferen erheblich vermindert wird.
- (2) Verringerung der Erkennung durch zytotoxische T-Zellen: Zum Beispiel das gezielte Einfügen von Mutationen in SARS-CoV-2-ORFs, die entweder nicht oder nicht in der gewählten Kombination bei infizierten Patienten vorkommen und voraussichtlich T-Zell-Epitope so verändern, dass die Erkennung infizierter Zellen durch zytotoxische T-Zellen erheblich eingeschränkt wird.
- (3) Resistenz gegen zugelassene Arzneimittel: Zum Beispiel das gezielte Einfügen von Mutationen in das SARS-CoV-2-Genom, die nicht oder nicht in der gewählten Kombination bei infizierten Patienten vorkommen und voraussichtlich Angriffspunkte für klinisch relevante COVID-19-Medikamente so verändern, dass Behandlungsoptionen eingeschränkt werden.
- (4) Erweiterung des Zell- oder Organtropismus oder des Wirtsbereichs: Zum Beispiel das gezielte Einfügen von Mutationen in den ORF für das *spike*-Protein, die nicht oder nicht in der gewählten Kombination bei infizierten Patienten vorkommen und die Aminosäuresequenz des *spike*-Proteins so verändern, dass voraussichtlich die Nutzung von anderen Rezeptoren als dem für die virale Ausbreitung im Respirationstrakt wichtigen Rezeptor ACE2 ermöglicht oder verstärkt wird.
- (5) Erhöhung der Pathogenität von SARS-CoV-2: Zum Beispiel das gezielte Einfügen von Mutationen in die ORFs für das *spike*-Protein oder die Proteine des Polymerasekomplexes, die nicht oder nicht in der gewählten Kombination bei infizierten Patienten vorkommen und die Aminosäuresequenzen dieser Proteine so verändern, dass voraussichtlich die Aktivierung des *spike*-Proteins durch Wirtszellproteasen gesteigert, das Spektrum der für die Aktivierung nutzbaren Proteasen erweitert oder die enzymatische Aktivität der viralen Polymerase und damit die Produktion infektiöser Viruspartikel wesentlich erhöht wird.
- (6) Verstärkung der Evasion der angeborenen Immunantwort: Zum Beispiel das gezielte Einbringen von Fremdgenen in das SARS-CoV-2-Genom, die für Proteine kodieren, die Komponenten des Interferon-Systems hemmen.
- (7) Austausch von SARS-CoV-2-ORFs gegen homologe ORFs anderer Coronaviren: Hierzu zählt der gezielte Austausch von SARS-CoV-2-ORFs oder subgenischen Nukleinsäureabschnitten gegen homologe oder nicht-homologe Nukleinsäureabschnitte aus dem Genom anderer Coronaviren.
- (8) Bestimmte ungezielte Veränderungen des SARS-CoV-2-Genoms: Darunter fallen Arbeiten, die die unter (1) bis (7) genannten Ziele durch Passagieren von gentechnisch veränderten SARS-CoV-2 allein oder zusammen mit anderen Coronaviren (Ko-Infektionen) verfolgen, wie z. B. das Passagieren von SARS-CoV-2 in Anwesenheit von Impferen oder klinisch relevanten COVID-19-Medikamenten mit dem Ziel, die Entstehung von Resistenzmutationen hervorzurufen. Hierzu zählt auch das Passagieren von SARS-CoV-2 in Zellkulturen oder Tieren mit dem Ziel, den Zelltropismus oder den Wirtsbereich zu erweitern.

Begründung

Bei den Viren der Spezies *Betacoronavirus pandemicum* handelt es sich um hoch-infektiöse Viren, die potenziell tödliche Atemwegserkrankungen beim Menschen hervorrufen können. Für SARS-CoV besteht keine präexistierende Immunität, da das Virus nicht in der Bevölkerung zirkuliert. Hingegen ist SARS-CoV-2 in Deutschland endemisch und es liegt eine breite Immunität gegen alle bekannten SARS-CoV-2-Varianten in der Bevölkerung vor. Zur Prävention und Behandlung von COVID-19 stehen verschiedene zugelassene Impfstoffe und Therapeutika zur Verfügung. Ob eine Impfung gegen SARS-CoV-2 auch einen wirksamen Immunschutz gegen SARS-CoV verleiht und ob die Therapeutika gegen SARS-CoV-2 auch gegen SARS-CoV wirksam sind, ist nicht sicher belegt.

Hinweis zur erforderlichen persönlichen Schutzausrüstung für gentechnische Arbeiten mit SARS-CoV und SARS-CoV-2:

Zusätzlich zu den in Anlage 2 Teil A III GentsV aufgeführten Sicherheitsmaßnahmen empfiehlt die ZKBS bei gentechnischen Arbeiten der Sicherheitsstufe 3 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.

Zusätzliche Empfehlung

Die ZKBS empfiehlt Personen, die gentechnische Arbeiten mit SARS-CoV-2 durchführen, eine Impfung gegen SARS-CoV-2 und die regelmäßige Kontrolle ihres Immunstatus.

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/emergencies/disease-outbreak-news/item/2004_04_28-en, besucht am 25. März 2025
6. **WHO** (2025). WHO COVID-19 dashboard. <https://data.who.int/dashboards/covid19>, besucht am 25. März 2025
7. **Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses** (2020). The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol* **5**(4):536–4.
8. **WHO** (2023). WHO Director-General's opening remarks at the media briefing – 5 May 2023. <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing--5-may-2023>, besucht am 25. März 2025
9. **WHO** (2025). WHO COVID-19 dashboard: COVID-19 Variants of Concern (VOCs). <https://data.who.int/dashboards/covid19/variants?m49=001&n=c>, besucht am 25. März 2025

10. **Donaldson EF, Haskew AN, Gates JE, Huynh J, Moore CJ, Frieman MB** (2010). Metagenomic 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.
11. **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.
12. **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.
13. **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.
14. **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.
15. **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.
16. **Wong SF, Chow KM, de Swiet M** (2003). Severe Acute Respiratory Syndrome and pregnancy. *BJOG* **110**(7):641–2.
17. **Roper RL, Rehm KE** (2009). SARS vaccines: where are we? *Expert Rev Vaccines* **8**(7):887–98.
18. **Abdolmaleki G, Taheri MA, Paridehpour S, Mohammadi NM, Tabatabaei YA, Mousavi T, Amin M** (2022). A comparison between SARS-CoV-1 and SARS-CoV2: an update on current COVID-19 vaccines. *Daru* **30**(2):379–406.
19. **López D, García-Peydró M** (2023). Could SARS-CoV-1 Vaccines in the Pipeline Have Contributed to Fighting the COVID-19 Pandemic? Lessons for the Next Coronavirus Plague. *Biomedicines* **12**(1):62.
20. **Dangi T, Palacio N, Sanchez S, Park M, Class J, Visvabharathy L, Ciucci T, Koralnik IJ, Richner JM, Penaloza-MacMaster P** (2021). Cross-protective immunity following coronavirus vaccination and coronavirus infection. *J Clin Invest* **131**(24):e151969.
21. **Sheahan TP, Sims AC, Graham RL, Menachery VD, Gralinski LE, Case JB, Leist SR, Pirc K, Feng JY, Trantcheva I, Bannister R, Park Y, Babusis D, Clarke MO, Mackman RL, Spahn JE, Palmiotti CA, Siegel D, Ray AS, Cihlar T, Jordan R, Denison MR, Baric RS** (2017). Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses. *Sci Transl Med* **9**(396):eaal3653.
22. **Stockman LJ, Lowther SA, Coy K, Saw J, Parashar UD** (2004). SARS during Pregnancy, United States. *Emerg Infect Dis* **10**(9):1689–90.
23. **McKinney KR, Gong YY, Lewis TG** (2006). Environmental transmission of SARS at Amoy Gardens. *J Environ Health* **68**(9):26-30.
24. **WHO** (2003). Inadequate plumbing systems likely contributed to SARS transmission. <https://www.who.int/news/item/26-09-2003-inadequate-plumbing-systems-likely-contributed-to-sars-transmission>, besucht am 25. März 2025
25. **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.
26. **Lai MYY, Cheng PKC, Lim WWL** (2005). Survival of severe acute respiratory syndrome coronavirus. *Clin Infect Dis* **41**(7):e67-71.
27. **Lam TT, Jia N, Zhang YW, Shum MH, Jiang JF, Zhu HC, Tong YG, Shi YX, Ni XB, Liao YS, Li WJ, Jiang BG, Wei W, Yuan TT, Zheng K, Cui XM, Li J, Pei GQ, Qiang X, Cheung WY, Li LF, Sun FF, Qin S, Huang JC, Leung GM, Holmes EC, Hu YL, Guan Y, Cao WC** (2020). Identifying SARS-CoV-2-related coronaviruses in Malayan pangolins. *Nature* **583**(7815):282–5.
28. **Schlottau K, Rissmann M, Graaf A, Schön J, Sehl J, Wylezich C, Höper D, Mettenleiter TC, Balkema-Buschmann A, Harder T, Grund C, Hoffmann D, Breithaupt A, Beer M** (2020). SARS-

- CoV-2 in fruit bats, ferrets, pigs, and chickens: an experimental transmission study. *Lancet Microbe* 1(5):e218–e225.
29. **Chu H, Chan JF, Yuen KY** (2022). Animal models in SARS-CoV-2 research. *Nat Methods* 19(4):392–4.
 30. **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.
 31. **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** (2020). SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell* 181(2):271–80.
 32. **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* 367(6483):1260-3.
 33. **Zhou P, Yang X-L, Wang X-G, Hu B, Zhang L, Zhang W, Si H-R, Zhu Y, Li B, Huang C-L, Chen H-D, Chen J, Luo Y, Guo H, Jiang R-D, Liu M-Q, Chen Y, Shen X-R, Wang X, Zheng X-S, Zhao K, Chen Q-J, Deng F, Liu L-L, Yan B, Zhan F-X, Wang Y-Y, Xiao G-F, Shi Z-L** (2020). A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 579(7798):270–3.
 34. **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.
 35. **V'kovski P, Gultom M, Kelly JN, Steiner S, Russeil J, Mangeat B, Cora E, Pezoldt J, Holwerda M, Kratzel A, Laloli L, Wider M, Portmann J, Tran T, Ebert N, Stalder H, Hartmann R, Gardeux V, Alpern D, Deplancke B, Thiel V, Dijkman R** (2021). Disparate temperature-dependent virus–host dynamics for SARS-CoV-2 and SARS-CoV in the human respiratory epithelium. *PLoS Biol* 19(3):e3001158.
 36. **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.
 37. **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.
 38. **Ogata T, Tanaka H** (2023). SARS-CoV-2 Incubation Period during the Omicron BA. 5 – Dominant Period in Japan. *Emerg Infect Dis* 29(3):595–8.
 39. **Galmiche S, Cortier T, Charmet T, Schaeffer L, Chény O, von Platen C, Lévy A, Martin S, Omar F, David C, Mailles A, Carrat F, Cauchemez S, Fontanet A** (2023). SARS-CoV-2 incubation period across variants of concern, individual factors, and circumstances of infection in France: a case series analysis from the ComCor study. *Lancet Microbe* 4(6):e409–e417.
 40. **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.
 41. **RKI** (2024). COVID-19 RKI-Ratgeber. https://www.rki.de/DE/Aktuelles/Publikationen/RKI-Ratgeber/Ratgeber/Ratgeber_COVID-19.html?nn=16911046, besucht am 25. März 2025
 42. **WHO** (2025). Post COVID-19 condition (long COVID). [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/post-covid-19-condition-\(long-covid\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/post-covid-19-condition-(long-covid)), besucht am 25. März 2025
 43. **Paul-Ehrlich-Institut** (2025). COVID-19-Impfstoffe. <https://www.pei.de/DE/arzneimittel/impfstoffe/covid-19/covid-19-node.html>, besucht am 25. März 2025
 44. **Robert Koch-Institut** (2024). Digitales Impfquotenmonitoring zur COVID-19-Impfung. <https://www.rki.de/DE/Themen/Infektionskrankheiten/Impfen/Impfungen-A-Z/COVID-19/Impfquoten/Impfquoten-Tab.html>, Stand 30. Juni 2024
 45. **WHO** (2025). WHO COVID-19 dashboard: COVID-19 Cases, Germany. <https://data.who.int/dashboards/covid19/cases?m49=276&n=c>, besucht am 25. März 2025