

Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus: pandemisches Potential oder Sturm im Wasserglas?

Nina Durisch, Stefan P. Kuster

Klinik für Infektionskrankheiten und Spitalhygiene, UniversitätsSpital und Universität Zürich

Epidemien und Pandemien gehören gemäss Risikobericht 2012 des Bundesamts für Bevölkerungsschutz mit zu den grössten Risiken für die Schweiz [1]. Ein möglicher Kandidat ist dabei das 2012 erstbeschriebene und im Mittleren Osten bisher sporadisch auftretende Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) [2–4].

Coronaviren

Bei der Familie der *Coronaviridae* handelt es sich um umhüllte RNA-Viren, die erstmalig 1965 aus einem Patienten mit einer Infektion der oberen Luftwege isoliert wurden. Ihren Namen verdanken sie einer «Krone» aus Glykoproteinen, die in der äusseren Hülle verankert sind. Durch eine grosse phänotypische und genotypische Diversität sind Coronaviren in verschiedenen Tierarten und auch beim Menschen weit verbreitet. Vier Vertreter der Coronaviren (CoV 229E, CoV OC43, CoV NL63 und CoV HKU1) sind beim Menschen endemisch und für bis zu 30% aller (leichten) Infekte der oberen Luftwege verantwortlich. Mit dem SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome)-Coronavirus wurde 2003 erstmalig ein Vertreter dieser Familie als Ursache für eine schwere Erkrankung bei Immunkompetenten identifiziert.

MERS-CoV

Bei einem Patienten aus Jeddah, Saudi-Arabien, mit schwerer Pneumonie konnte im Juni 2012 ein bisher unbekanntes Coronavirus isoliert werden [5]. Kurz darauf folgte die Identifikation desselben Virus bei einem klinisch ähnlichen Fall in England, einem Patienten mit positiver Reiseanamnese nach Qatar. Beim neu identifizierten Coronavirus handelte es sich um ein phylogenetisch von SARS unterschiedliches Virus – trotz ähnlicher Klinik –, dessen nächste Verwandte die Fledermaus-Coronaviren HKU4 und HKU5 sind. Nachdem anfänglich verschiedene Namen für das neue Virus in der Literatur zirkulierten, einigte sich das Internationale Komitee für die Taxonomie von Viren auf «Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus» (MERS-CoV). Bisher (Stand September 2013) sind 133 laborbestätigte Fälle bekannt (Abb. 1 ) , die Mortalität liegt bei 45%.

Klinik

Hauptsymptome der Erkrankung sind Fieber, Dyspnoe und Husten, aber auch gastrointestinale Symptome werden beschrieben. Objektivierbar sind bilaterale pulmonale Infiltrate im Röntgenbild, Lymphopenie, Thrombopenie sowie eine erhöhte Laktat-Dehydrogenase (LDH). Die Schwere der Erkrankung zeichnet sich durch die respiratorischen Komplikationen aus. 60 der 133 gemeldeten Patienten (45%) mussten intensivmedizinisch betreut werden. Die Todesursache ist oft multifaktoriell und nicht selten im Rahmen vorbestehender Grunderkrankungen: 73% der Verstorbenen hatten mindestens ein relevantes Grundleiden. Erkrankungen treten bei älteren Männern gehäuft auf, und bei Männern scheint die Letalität auch höher zu sein als bei Frauen (52 versus 24%). Insgesamt gleicht sich das Verhältnis erkrankter Männer zu erkrankten Frauen aber zunehmend an, auch ist eine Abnahme der Mortalität zu beobachten. Beide Phänomene könnten mit der besseren Surveillance zusammenhängen. Seit Juni 2013 wurden 18 asymptomatische Fälle gemeldet, die Anzahl wird aber möglicherweise deutlich unterschätzt. Die Therapie beschränkt sich auf symptomatische Massnahmen.

Epidemiologie

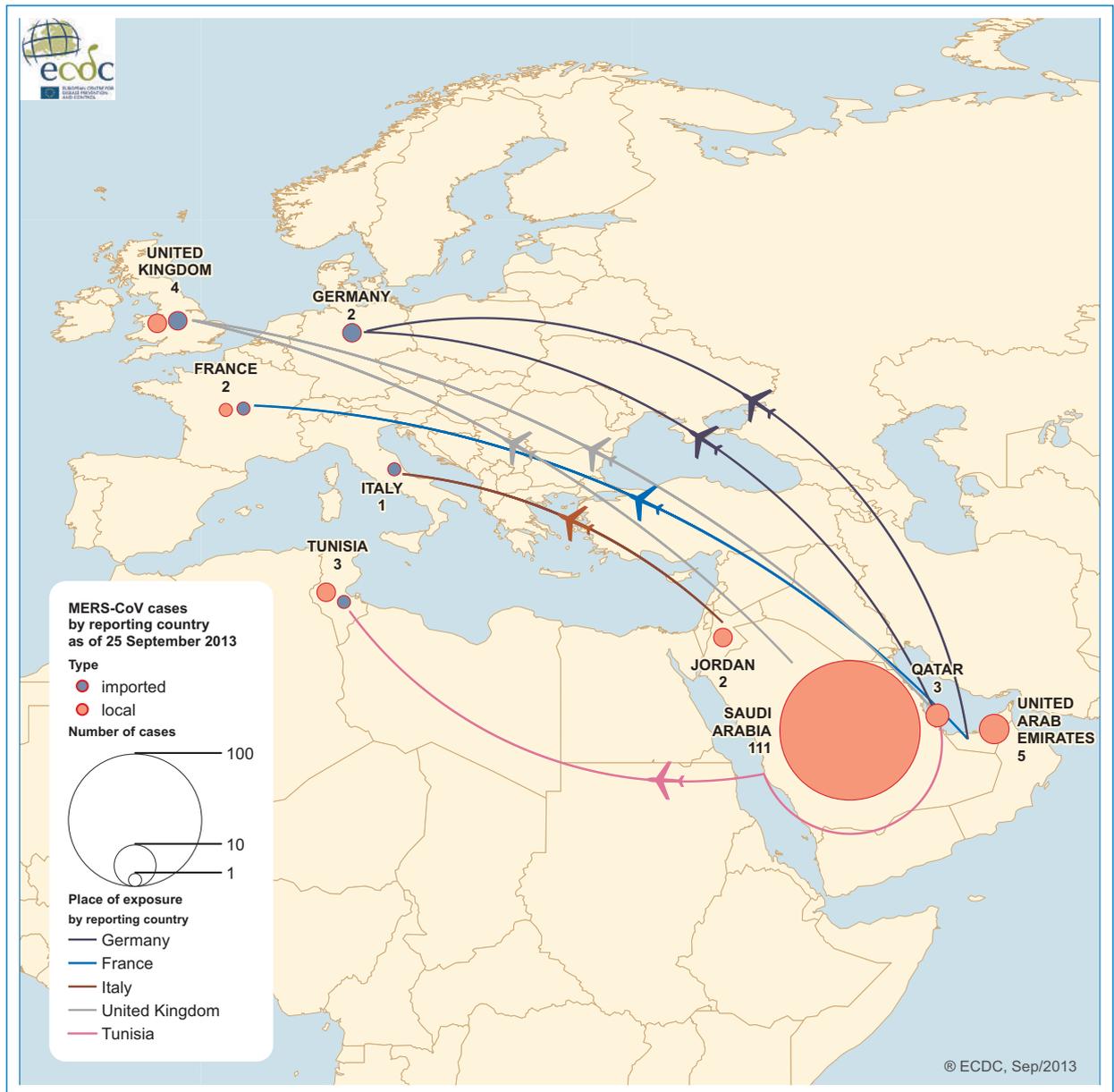
Wie bereits der Name sagt, sind die bestätigten Fälle geografisch dem Mittleren Osten zuzuordnen, insbesondere der Arabischen Halbinsel. Dokumentierte Indexfälle in Europa (Frankreich, Deutschland, Italien, Grossbritannien) und Nordafrika (Tunesien) sind mit Aufhalten in entsprechenden Risikogebieten assoziiert. Mit einem Ausbruch in einem öffentlichen Krankenhaus in Zarga (Jordanien) im April 2012 erhärteten sich die Hinweise für eine Mensch-zu-Mensch-Übertragung, nachdem initial bei familiärer Häufung eine gemeinsame Quelle nicht ausgeschlossen werden konnte. Zwischenzeitlich wurde mehrfach über familiäre Häufungen (Clusters) und weitere Ausbrüche in medizinischen Institutionen berichtet. Bei 26% der gemeldeten Fälle handelt es sich um nosokomiale Infektionen.

Ausführliche Untersuchungen der verschiedenen Ausbrüche und Clusters weisen auf eine sekundäre Erkrankungsrate von zwischen 6 und 13% aller exponierten Kontaktpersonen hin. Die Inkubationszeit wird auf 2 bis 15 Tage geschätzt. Eine noch ungeklärte Frage ist



Nina Durisch

Die Autoren haben keine finanzielle Unterstützung und keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

**Abbildung 1**

Geografische Verteilung der laborbestätigten Fälle von Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus, April 2012 bis 24. September 2013 (Abdruck mit freundlicher Genehmigung der European Centers for Disease Control).

die Zeitdauer der Infektiosität. Aktuell wird davon ausgegangen, dass diese mit Symptombeginn bis maximal 24 Stunden nach Symptombefreiheit besteht.

Herkunft

Aktuelle Daten lassen vermuten, dass es sich primär um eine zoonotische Infektion mit limitierter Mensch-zu-Mensch-Übertragung handelt. Aufgrund der phylogenetischen Verwandtschaft mit Fledermaus-Coronaviren scheint diese Spezies der natürliche Wirt zu sein. Untersuchungen von Fledermausfaeces in Saudi-Arabien zeigen zwar eine hohe Prävalenz an Coronaviren, jedoch wurde bisher erst einmalig aus einer Fledermaus ein kurzes Virusfragment isoliert, das mit MERS-CoV vereinbar ist. Epidemiologische Studien haben zudem

bisher keine direkte Verbindung zwischen den bestätigten Fällen und Expositionen zu Fledermäusen zeigen können. Wahrscheinlicher erscheint eine Übertragung über einen Zwischenwirt auf den Menschen. Neueste seroepidemiologische Untersuchungen postulieren Dromedare als Zwischenwirte, allerdings ist der Virusnachweis aus dieser Spezies bisher noch nicht gelungen.

Infektionsprävention

Bezüglich des Übertragungswegs gibt es kaum Untersuchungen. Sowohl Tröpfchen- als auch Kontaktübertragungen scheinen eine Rolle zu spielen. Die Empfehlungen der WHO und des Bundesamts für Gesundheit (BAG) basieren auf dem Hintergrund der hohen Letalität, der Evidenz für Mensch-zu-Mensch-Übertragungen und

Tabelle 1

Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus: Verdachtskriterien (BAG), Stand 15.7.2013.

Klinische Kriterien (Symptome)Symptome einer schweren akuten respiratorischen Infektion (SARI): Fieber $\geq 38^\circ\text{C}$, Husten und Notwendigkeit einer Spitaleinweisung

UND

Zeichen einer parenchymatösen pulmonalen Erkrankung (klinische oder radiologische Zeichen einer Pneumonie oder Acute Respiratory Distress Syndrome [ARDS])

UND

Fehlen einer anderen Diagnose, welche die Krankheit vollständig erklären kann

UND

Epidemiologische Kriterien

Mindestens eines der folgenden Kriterien innerhalb der letzten 14 Tage vor Symptombeginn:

- Reise oder Aufenthalt auf der Arabischen Halbinsel oder in angrenzenden Ländern¹
- Naher Kontakt² zu einer Person mit erfüllten klinischen Kriterien, nach Aufenthalt in einer betroffenen Region
- Naher Kontakt² mit einem bestätigten symptomatischen Fall

¹ Saudi-Arabien, Bahrain, Vereinigte Arabische Emirate, Irak, Iran, Israel, Jordanien, Kuwait, Libanon, Oman, Qatar, Syrien, besetzte palästinensische Gebiete, Jemen.² Als enger Kontakt gelten ein Kontakt von < 1 Meter und während > 15 Minuten, Wohnen im gleichen Haushalt, Krankenpflege oder direkter Kontakt mit Atemwegssekreten oder Körperflüssigkeiten.

fehlender Impfung oder Chemoprophylaxe. Das BAG empfiehlt grundsätzlich Massnahmen, um eine Übertragung durch Tröpfchen, durch direkten oder indirekten Kontakt und durch Aerosole, zu verhindern, die bei bestimmten Eingriffen (Bronchoskopie, Intubation usw.) entstehen können.

Labordiagnostik

Die Testung auf MERS-CoV ist für alle Patienten empfohlen, welche die klinischen und epidemiologischen Verdachtskriterien gemäss Definition des BAG erfüllen (Tab. 1 [2]). Verdachtsfälle sind zudem dem kantonsärztlichen Dienst unverzüglich telefonisch zu melden. Diagnostisch steht eine spezifische, zweistufige PCR (Polymerase Chain Reaction) zu Verfügung. Als Referenzlabor gilt das Nationale Referenzzentrum für neu auftretende Virusinfektionen (NAVI) in Genf. Proben aus dem unteren Respirationstrakt (bronchoalveoläre Lavage, Trachealsekret) scheinen aufgrund der höheren Viruslast in den unteren Atemwegen sensitiver zu sein. Die serologische Untersuchung wird zu diagnostischen Zwecken (noch) nicht empfohlen, weil bisher die Spezifität nicht genügend belegt ist. Für epidemiologische Abklärungen, die keine so hohe Spezifität benötigen,

hat die Serologie jedoch eine gewisse Bedeutung. Die zwei publizierten serologischen Tests (Immunfluoreszenz-Assay und Protein Micro-Array) sind am Institut für Virologie im Universitätsklinikum Bonn oder am Robert Koch-Institut in Berlin verfügbar. Bezüglich der Interpretation einer positiven Serologie gibt es bisher keinen Konsensus.

Und die Schweiz?

Bisher liegen keine bestätigten Fälle in der Schweiz vor, zwischen September 2012 und Anfang Oktober 2013 wurden dem BAG aber 19 Verdachtsfälle gemeldet. Schon die SARS-Epidemie hat gezeigt, wie rasch sich eine Erkrankung dank der menschlichen Mobilität ausbreiten kann. Obwohl das pandemische Potential von MERS-CoV – zumindest mit Stand September 2013 – (noch) als gering eingestuft wird, bleibt ungewiss, in welcher Form sich das Virus weiter zugunsten einer Mensch-zu-Mensch-Übertragung adaptieren kann. Der Mittlere Osten bleibt somit auch aus infektiologischer Sicht ein Pulverfass.

Anmerkung:

Die Informationen in diesem Artikel sind aktualisiert bis Oktober 2013.

Verdankungen

Wir bedanken uns bei Laurence Perroud und Dr. Patrick Mathys vom BAG für die Genehmigung für den Abdruck der Verdachtskriterien (Tab. 1) und der gemeldeten Verdachtsfälle sowie bei PD Dr. Jürg Böni, Institut für Medizinische Virologie, Universität Zürich, für die Unterstützung bei der Zusammenstellung der Labordiagnostik.

Korrespondenz:

Dr. med. Nina Durisch
 UniversitätsSpital Zürich
 Klinik für Infektionskrankheiten und Spitalhygiene
 Rämistrasse 100
 CH-8091 Zürich
[Nina.Durisch\[at\]jusz.ch](mailto:Nina.Durisch[at]jusz.ch)

Literatur

- 1 Bundesamt für Bevölkerungsschutz. Katastrophen und Notlagen Schweiz. Risikobericht 2012. www.bevoelkerungsschutz.admin.ch/internet/bs/de/home/themen/gebraehrdungen-risiken/nat_gebraehrdungsanalyse.parsysrelated1.54713.downloadList.69292.DownloadFile.tmp/risikobericht2012.pdf.
- 2 www.bag.admin.ch/themen/medizin/00682/14187/index.html?lang=de.
- 3 www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/coronavirus-infections/Pages/index.aspx.
- 4 www.who.int/csr/disease/coronavirus_infections/en/index.html.
- 5 Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM, Osterhaus AD, Fouchier RA. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N Engl J Med.* 2012;367(19):1814–20. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1211721>. PMID:23075143.