

Paul-Ehrlich-Institut Postfach 63207 Langen

An das  
Bundesministerium für Gesundheit  
53107 Bonn

**Der Präsident**

Ansprechpartner/in: [REDACTED]

Telefon: [REDACTED]

Fax: [REDACTED]

Unser Zeichen: [REDACTED]

28.01.2020

Per E-Mail an: [REDACTED]

**Gefährdungslage durch das neue Coronavirus aus Wuhan, China**

Erlass vom: **23.01.2020** Geschäftszeichen: [REDACTED]

Berichtersteller: [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

Das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) nimmt zu den Fragen wie folgt Stellung.

**Identifizierung/Charakterisierung des neuen Viruses (2019-nCoV):**

Coronaviren haben eine einzelsträngiges Positiv-Strang-RNA (+ ssRNA)-Genom mit einer Größe von von ~ 30 kb und haben damit das größte Genom unter den RNA-Viren.

Die Coronavirus-Familie ist genotypisch und serologisch in die vier Gattungen, nämlich Alpha, Beta, Gamma und Delta unterteilt. Coronaviren können die Atemwegsorgane, den Magen-Darm-Trakt, die Leber und das Zentralnervensystem von Menschen, Nutztieren, Vögeln, Fledermäusen, Mäusen und vielen anderen Wildtieren infizieren.

Es gibt mehrere Coronaviren, die den Menschen infizieren und milde Atemwegserkrankungen verursachen können: HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63 und HKU1 verursachen nur leichte Erkrankungen der oberen Atemwege und in seltenen Fällen können einige von ihnen schwere Infektionen verursachen bei Säuglingen, Jugendlichen und



Ältesten. Die Betacoronaviren ( $\beta$ -CoV) SARS-CoV (severe acute respiratory syndrome-CoV) und MERS-CoV (Middle East respiratory syndrome coronavirus) hingegen können die unteren Atemwege infizieren und beim Menschen ein schweres respiratorisches Syndrom verursachen.

Ende Dezember 2019 häuften sich aus Wuhan, in der Provinz Hubei, Berichte über Atemwegerkrankungen unbekannter Genese. Die betroffenen Patienten hatten Kontakt zu einem lokalen Fisch/Geflügelmarkt. Als ursächlich konnte eine Infektion mit einem neuartigen Coronavirus (2019-nCoV) identifiziert werden. Das Virus konnte isoliert und genetisch vollständig charakterisiert werden. Die Sequenzanalysen ergaben, dass es sich um ein sog. beta-Coronavirus handelt, dessen Sequenz zu mehr als 85% zu einem aus Fledermäusen isolierten SARS-ähnlichen Coronavirus (bat-SL-CoVZC45) identisch ist. Elektronenmikroskopische Untersuchungen bestätigten die für Coronavirus typische Struktur (Zhu et al. 2020 N Engl J Med. 2020 Jan 24. PMID:31978945)

Das 2019-nCoV infiziert die unteren Atemwege und kann eine Lungenentzündung verursachen. Alle CoVs codieren ein Oberflächenglykoprotein, einen Spike, der an den Rezeptor der Wirtszelle bindet und den Viruseintritt vermittelt. Die Rezeptorbindungsdomäne (RBD) vermittelt die Wechselwirkung mit dem Wirtszellrezeptor. Nach der Bindung des Rezeptors spaltet eine in der Nähe befindliche Wirtspolypeptidase den Spike, wodurch der Viruseintritt erleichtert wird. Beide Vorgänge bedingen die Wirtsspezifität der Infektion.

Angiotensin-Converting-Enzym 2 (ACE2) ist der Wirtsrezeptor für SARS-CoV und Dipeptidylpeptidase 4 (DPP4) für MERS-CoV. Das 2019-nCoV benutzt den gleichen Rezeptor wie das SARS-CoV, ACE2.

### **Infektionsquelle:**

Die genaue Infektionsquelle ist derzeit noch unklar. Es wird eine zoonotische Infektion angenommen, d.h. der Übertritt des Virus vom Tier auf den Menschen. Die Sequenzanalyse legt auf Grund der großen sequentiellen Übereinstimmung von 2019-nCoV mit einem aus Fledermaus isolierten SARS-Virus zwar Fledermäuse als Quelle nahe, aber auch Schleichkatzen oder andere Wildtiere sind als mögliche Quelle denkbar. Hier werden u.a. auch Schlangen als Quelle diskutiert (Ji et al., J Med Virol. 2020 Jan 22. PMID: 31967321).

Die Identifizierung der Quelle wird als wichtig angesehen, um nach Möglichkeit eine dauerhafte Verbreitung des Virus zu vermeiden. Wie zuvor bei der SARS-Epidemie 2002/2003 ist aber eine Übertragung von Mensch zu Mensch möglich. Derzeit wird eine RO (reproduction number) von 1.4 bis 2.5 angenommen, dies bedeutet, dass eine infizierte Person 1.4 bis 2.5 weitere Personen anstecken kann. Dabei wird eine Inkubationsdauer von 2 bis maximal 14 Tage angenommen.

### **Epidemiologische Situation:**

Stand 27.01.2020 gibt es derzeit ca. 3000 bestätigte Erkrankungen und 81 Todesfälle, was einer Letalität von ca. 3.5 bis 4% entspricht, wobei insbesondere Menschen mit Vorerkrankungen betroffen sind. Im Allgemeinen scheinen die Symptome jedoch milder als bei SARS und MERS zu sein. Die Mortalität lag bei MERS-CoV bei 30%, bei SARS-CoV bei 11%. Derzeit (Stand 26.01.2020) gibt es 29 Fälle außerhalb von China, 26 davon hatten vorherige Aufenthalte in Wuhan. In der EU gibt es drei bestätigte Fälle in Frankreich, in Deutschland gibt es einen bestätigten Fall (Stand 28.01.2020).

Der etwas mildere Infektionsverlauf von 2019-nCoV birgt hinsichtlich der Verbreitung ein gewisses Risiko. Aufgrund häufig fehlender oder nur schwacher Symptome nehmen Infizierte ihre Erkrankung nicht wahr und suchen nicht oder erst spät medizinische Einrichtungen auf, so dass es über einen längeren Zeitraum zur Ansteckung von Kontaktpersonen kommen kann.

### **Diagnostik:**

Aufgrund der kompletten Sequenzanalyse konnten sehr zeitnah sensitive und spezifische Testsysteme zur Detektion und Quantifizierung von 2019-nCoV etabliert werden. Der Test basiert hierbei auf einer spezifischen Amplifizierung des viralen Genoms mittels *realtime*-PCR. In Deutschland erfolgte die Testetablierung u.a. am Nationalen Konsiliarlabor Coronaviren, wo Testreagenzien und Referenzmaterialien zur Verfügung gestellt werden können.

Die schnelle Etablierung einer robusten Diagnostik wird als wesentlich angesehen, um eine Unterscheidung von anderen Atemwegserkrankungen rasch durchführen zu können.

### **Antivirale Ansätze im Bereich Coronaviren:**

Gegenwärtig gibt es keine spezifischen antiviralen Therapien für Coronavirusinfektionen und die Behandlung erfolgt in erster Linie symptomatisch. Zur Unterstützung der Atmung erfolgt häufig eine Sauerstoffgabe. Zusätzlich auftretende bakterielle Superinfektionen werden mit Antibiotika behandelt. Weiterhin ist ein „off-label-use“ von Ribavirin möglich. Nach Medienberichten erwägen die chinesischen Behörden einen Proteasehemmer (Lopinavir), der eigentlich zur HIV-Therapie entwickelt wurde, einzusetzen.

Nach der SARS- und MERS-Epidemie wurden einige Wirkstoffe im präklinischen Stadium entwickelt, z.B. gegen CoV-Proteasen, -Polymerasen, oder die Eingangs-Spikeproteine. Klinischen Studien wurde jedoch noch nicht durchgeführt. Therapien mit Plasma und Antikörpern von genesenen Patienten wurden als Behandlung vorgeschlagen.

### **Impfstoffe gegen Coronaviren:**

Es gibt derzeit keinen zugelassenen Impfstoff gegen Coronaviren.

Die gemeinnützige Organisation CEPI (Coalition for Epidemic Preparedness Innovations) unterstützt seit einem Jahr die Entwicklung von drei Impfstoffkandidaten gegen MERS-CoV und hat am 23. Januar 2020 die Erweiterung ihres Programms auf 2019-nCoV bekannt gegeben. In diesem Rahmen werden folgende Firmen/Institutionen Impfstoffkandidaten gegen 2019-nCoV entwickeln:

Inovio Pharmaceuticals, Inc: Inovio entwickelt bereits einen DNA Impfstoffkandidaten gegen MERS-CoV, der in einer klinischen Phase II-Studie erprobt wird.

University of Queensland (Brisbane, Australia): An der University of Queensland wird derzeit ein rekombinantes Protein mit definierter Struktur (molecular clamp) als Impfstoff gegen MERS-CoV entwickelt und dieser Impfstoffkandidat wird in einer klinischen Phase I-Studie getestet.

Moderna, Inc (Cambridge, Mass, USA) und U.S. National Institute of Allergy and Infectious Diseases:

Dieser Partner ist neu hinzugekommen und wird einen mRNA-Impfstoffkandidaten gegen 2019-nCoV entwickeln. Die Phase I-Studie wird in den USA durchgeführt werden.

Weiterhin unterstützt CEPI die Entwicklung folgender MERS-CoV Impfstoffe:

Janssen Vaccines und University of Oxford: Es handelt sich um einen rekombinanten Adenovirus-basierten Vektorimpfstoff, der sich in der präklinischen Entwicklung befindet.

IDT Biologika: Rekombinantes modifiziertes Vacciniavirus Ankara (MVA), das im Rahmen einer Phase 1-Studie getestet wird.

Themis: Der Ansatz basiert auf einem rekombinanten Masernvektor.

Forschung im Paul-Ehrlich-Institut: Im Rahmen des Forschungsprogramms des PEI erforscht Herr Dr. M. Mühlebach Impfstoffkonzepte auf Basis des Masernimpfvirus als Vektor, u.a. gegen MERS-Coronavirus.

Aufgrund dieser spezifischen Expertise dieser Arbeitsgruppe (Mühlebach), auch hinsichtlich der Entwicklung von Kleintiermodellen, sowie weiterer am PEI entwickelter Impfstoff-

plattformen, wie bspw. zellpermeabler Antigenträger, die in der Forschungsgruppe der Abt. Virologie entwickelt wurden, wird ein Engagement des PEI auch für die Impfstoffentwicklung gegen das nCoV-2019 diskutiert. Weiterhin ist das PEI über die AG Mühlebach und die Forschungsgruppe der Abteilung Virologie auch innerhalb des Deutschen Zentrums für Infektionsforschung (DZIF) beteiligt, um mit universitären deutschen Kooperationspartnern die Wirksamkeit im Tiermodell verschiedener Plattform-basierender Impfstoffe, u.a. modifiziertes Vaccinia Virus Ankara (MVA), rekombinante Masernimpfviren oder membranpermeabler Antigenträger, zu beschreiben.

### **Derzeitige Risikobewertung für Deutschland:**

Das Auswärtige Amt empfiehlt, nicht notwendige Reisen in die Ausbruchgebiete zu verschieben.

Die chinesischen Behörden haben seit 23. Januar 2020 Reisebeschränkungen in die Stadt Wuhan und andere Städte in China erlassen. Eine Ausreise mit Zug, Flug, Bus, Fähre ist derzeit nicht möglich. Das ECDC schätzt in seinem Risk Assessment die Wahrscheinlichkeit einer Infektion für EU-Reisende in Wuhan derzeit als moderat ein. Dennoch muss mit einem Import einzelner Fälle nach Deutschland gerechnet werden. Bei Einhaltung geeigneter Verfahren zur Prävention und Bekämpfung von Infektionen schätzt das ECDC, insbesondere im Gesundheitswesen, die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Sekundärinfektionen nach Import in die EU derzeit als sehr gering ein.

Das Robert Koch-Institut (RKI) schätzt die Situation in Deutschland derzeit so ein, dass ein Import von Fällen nach Deutschland möglich, das Risiko für die Bevölkerung jedoch gering ist.

### **Sicherheit von Blut(produkten) und Geweben:**

Die EU-Kommission (SANTE-SOHO) hat, basierend auf den Erkenntnissen des ECDC, folgende Empfehlungen ausgesprochen:

- Solange nicht mehr Informationen über die Epidemiologie und Pathogenese der Infektion vorliegen, empfiehlt die Kommission den Empfehlungen des ECDC für SARS-CoV und MERS-CoV Infektionen zu folgen.

Die EU-Kommission (SANTE-SOHO) hat, basierend auf den Erkenntnissen des ECDC, daher folgende Empfehlungen ausgesprochen:

- Das Potential von Übertragungen des 2019-nCoV durch Substanzen humanen Ursprungs (SoHO) ist unbekannt.

- Solange nicht mehr Informationen über die Epidemiologie und Pathogenese der Infektion vorliegen, empfiehlt die Kommission den Empfehlungen des ECDC für SARS-CoV und MERS-CoV Infektionen zu folgen.
- Dies bedeutet eine Rückstellung von potentiellen Spendern von der Spende von Blut, Zellen und Gewebe für mindestens 21 Tage nach einer möglichen Exposition zu einer infizierten Person oder nach Rückkehr aus Wuhan.
- Mit 2019-nCoV infizierte Personen sollten als Spender nach Abklingen der Symptome und Beendigung der Therapie für mindestens weitere 28 Tage von der Spende zurückgestellt werden.
- Potentielle Organspender mit dem Risiko der Übertragung einer Infektion sollten auf das Virus getestet werden.
- Lipid-umhüllte RNA-Viren, wie das 2019-nCoV werden während der Herstellung von Plasmaderivaten entfernt bzw. inaktiviert, so dass von diesen Arzneimitteln keine bzw. nur sehr geringe Gefahr ausgehen sollte.

Das PEI befindet sich in einem ständigen Austausch mit dem Robert Koch-Institut (RKI), um adäquat reagieren zu können. Nach Einschätzung des RKI gibt es bisher keine belastbaren Daten zu der Möglichkeit eine Übertragung des neuartigen Coronavirus durch Blutkomponenten in Deutschland sowie über die Häufigkeit von asymptomatischen Patienten mit einer akuten Coronavirus-Infektion.

In Deutschland sind nach der Hämotherapie-Richtlinie der Bundesärztekammer die Anforderungen an die Zulassung zur Blutspende (2.2.4.3) festgelegt. Vor jeder Spende sind mittels eines Fragebogens und einer persönlichen Befragung des Spenders der Gesundheitszustand und relevante Vorerkrankungen zu ermitteln. Die Richtlinie Hämotherapie differenziert in ihren Anforderungen nach den Kriterien für einen Ausschluss und den Kriterien für eine Rückstellung einer/eines Spendewilligen. Spender mit Fieber oder anderen Zeichen einer Virusinfektion sind grundsätzlich von Blut- und Stammzellspenden auszuschließen. Unter den Kriterien für eine Rückstellung (2.2.4.3.2) unter dem Punkt „Rückstellung wegen besonderer epidemiologischer Situationen“ (2.2.4.3.2.5) sind Personen mit einem Expositionsrisiko bei besonderen epidemiologischen Situationen, wie Epidemien oder Ausbrüchen, angepasst an die entsprechende Situation, zeitlich begrenzt von der Spende zurückzustellen. Somit gilt derzeit für Blutspender, die sich in China aufgehalten haben, ohnehin bereits eine zweiwöchige Rückstellung von der Blutspende gemäß der Anordnung des Paul-Ehrlich-Instituts zu Verminderung des Infektionsrisikos mit dem Chikungunyavirus (CHIKV)<sup>1</sup>.

---

<sup>1</sup> [https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/newsroom/bundesanzeiger/veroeffentlichungen/2007/banz-37-22-02-2007-s1898.html;jsessionid=6062F4CF655D17100EB8FBB9EA54B87.2\\_cid344?nn=11245596](https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/newsroom/bundesanzeiger/veroeffentlichungen/2007/banz-37-22-02-2007-s1898.html;jsessionid=6062F4CF655D17100EB8FBB9EA54B87.2_cid344?nn=11245596)

Die Etablierung einer generellen Spendertestung ist kurzfristig nicht möglich. Derzeit ist zudem unklar, ob diese Maßnahmen sinnvoll und verhältnismäßig wären.

Zusammengefasst ist derzeit davon auszugehen, dass die Blut- und Stammzellsicherheit durch bereits bestehende Stufenpläne hinsichtlich des Spenderausschlusses abgedeckt ist. Das PEI bereitet aktuell eine Homepage-Information zu diesem Thema vor.

Gezeichnet am 28.01.2020

Prof. Dr. Klaus Cichutek