

consilium-Frage 10 116 von A. G. aus H.:

In Zeiten von Corona mit Masken und Abstand treten andere respiratorische Infekte seltener auf. Rhinoviren aber bleiben weiterhin für einen hohen Prozentsatz der noch auftretenden Infekte verantwortlich.

- Wie kommt das?
- Haben Rhinoviren eine höhere Infektiosität?
- Welches sind die bevorzugten Übertragungswege?
- Welche Unterschiede gibt es da im Vergleich zu Coronaviren?
- Was sagen Sie zu der Theorie, dass Rhinoviren möglicherweise gerade durchs Maskentragen aufgrund einer Autoinokulation (Wiedereinatmen von Viren der eigenen Schleimhäute, die man sonst durch Ausatmung eliminiert hätte) vermehrt auftreten?

Expertenantwort:

Humane Rhinoviren (RV) sind unbehüllte RNA-Viren und zählen mit einem Durchmesser von etwa 30 nm (Nanometer) zu den kleinsten Viren überhaupt, was sich bereits im Namen der übergeordneten Familie *Picornaviridae* abbildet (Pico-RNA-Viren = kleine RNA-Viren), innerhalb derer sie zusammen mit den Coxsackie-, Polio- und Echoviren zur Gattung (Genus) der Enteroviren zählen. RV werden in 3 Spezies eingeteilt: RV-A, RV-B und RV-C, die sich aktuell insgesamt in über 160 Serotypen aufteilen lassen (1,2).

RV sind auf den Menschen begrenzt, kommen weltweit vor und sind für etwas mehr als die Hälfte aller Infektionen der oberen Atemwege verantwortlich, wobei die meisten Infektionen milde („common cold“) oder asymptomatisch verlaufen; schwere Verläufe sind individuell möglich, meist im Kontext einer Immunsuppression, aber insgesamt selten. Damit zählen die RV weltweit zu den häufigsten Infektionserregern beim Menschen (3). Auch wenn die RV seit über 60 Jahren bekannt sind, so konnte bislang weder eine Impfung zum Schutz vor den vielen Erkrankungsfällen, noch eine überzeugende ursächliche Therapie entwickelt werden (1).

Bis zur Etablierung eines reifen Immunsystems machen Kinder, die als Hauptreservoir der RV gelten, bis zu 8–12-mal pro Jahr eine RV-Infektion durch, um danach eine serotypenspezifische Immunität variabler Dauer mit geringer Kreuzimmunität gegenüber anderen Serotypen auszubilden. Für die Reduktion späterer Infektionen durch denselben RV-Serotyp ist die Präsenz schleimhautassoziiertes IgA-Antikörper relevanter als systemische IgG-Antikörper. Erwachsene erkranken erwartungsgemäß seltener, durchschnittlich etwa 2–3-mal pro Jahr. RV-Infektionen treten ganzjährig mit einer gewissen Häufung in den „Übergangszeiten“ (April–Mai und September–Oktober) und im Falle von RV-C in den Wintermonaten auf, was am ehesten mit dem menschlich-sozialen Verhalten, sich bei kühleren Außentemperaturen vermehrt mit anderen Menschen in Innenräumen aufzuhalten, zu tun haben dürfte – auch wenn parallel diskutiert wird, dass Viren bei niedrigen Temperaturen grundsätzlich stabiler sind. Trockene Umgebungsbedingungen und höhere Temperaturen führen zu einer Inaktivierung von RV auf unbelebten Oberflächen (außerhalb des menschlichen Körpers). Schon länger ist aus einer Laborstudie

bekannt, dass unter günstigen Bedingungen (feucht, kühl, dunkel) RV experimentell noch nach wenigen Tagen kulturell anzüchtbar waren, wenngleich aus diesen älteren Labordaten nicht obligat eine relevante Infektiosität unter realistischen Alltagsbedingungen folgt und Beobachtungen unter spezifischen Laborkonditionen grundsätzlich nicht unkritisch auf andere Bedingungen übertragen werden dürfen (1,2,4).

RV können auf Händen mehrere Stunden überleben und damit über gut beschriebene menschliche Gewohnheiten, *welche Lokalisationen wir bei welchen Gelegenheiten mit unseren Händen hintereinander berühren*, erfolgreich von Mensch zu Mensch übertragen werden (3,5).

RV werden von Mensch zu Mensch entweder direkt über Tröpfchen, zu einem gewissen Prozentsatz (vermutlich deutlich weniger effektiv) über Aerosole und Kontakt (meistens über die Hände) oder aber indirekt von kontaminierten Oberflächen (wiederum meistens über die Hände) übertragen. RV-Infektionen werden dabei effektiv via Eintrag über die Nasenschleimhaut und die Konjunktiven, weniger häufig über die Mundschleimhaut vermittelt (1).

Im Unterschied zu den unbehüllten RV sind Coronaviren, und damit auch SARS-CoV-2, behüllte Viren. Sie sind mit einer Phospholipid-Doppelschicht und viralen Hüllproteinen umgeben. Die Lipidhülle kann eine Inaktivierung über alkoholische Desinfektionsmittel und oberflächenaktive Tenside (Seifen) leichter erlauben.

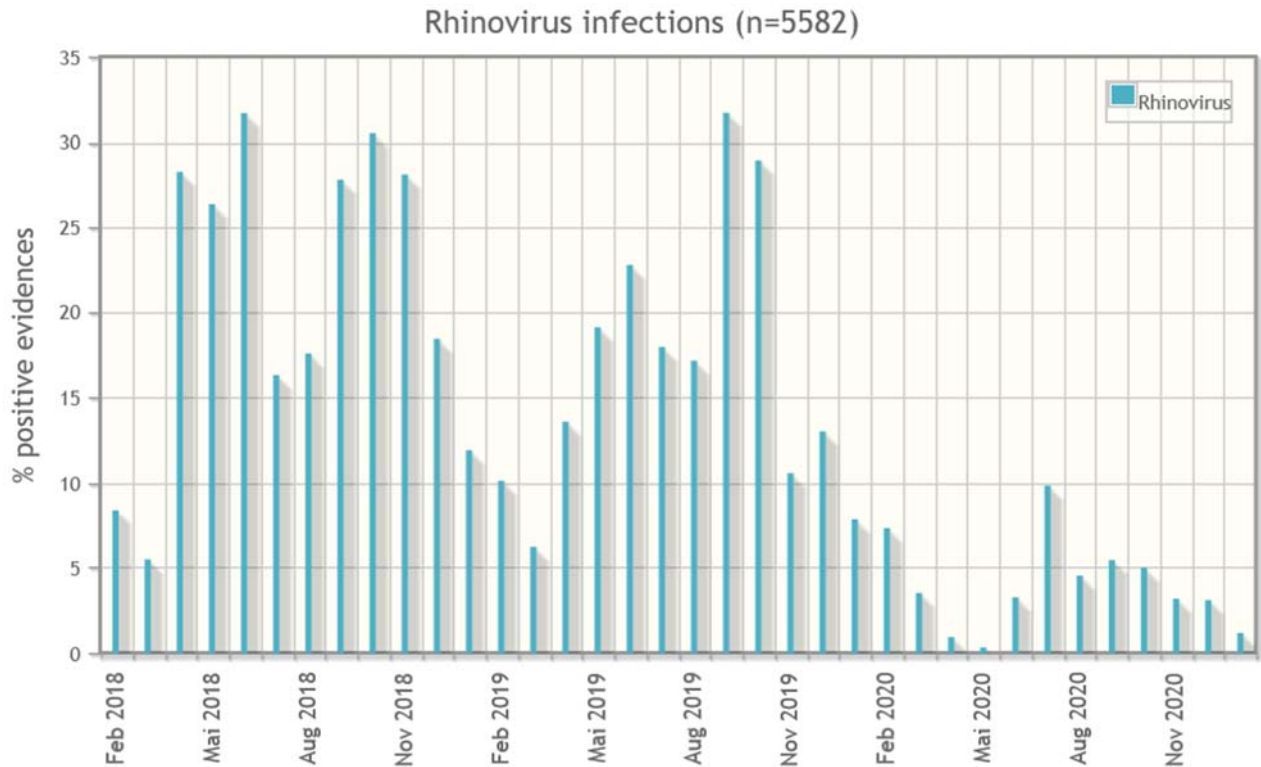
Wenngleich Überschneidungen in den Übertragungswegen beider Viren vorkommen, so spielt nach heutigem Verständnis bei SARS-CoV-2 die direkte und indirekte Transmission über die Hände eine untergeordnete Rolle. Primär relevant ist die respiratorische Aufnahme virushaltiger Partikel, die im Rahmen von Husten, Niesen, Singen und Sprechen freigesetzt wurden (6).

Durch die im Lockdown praktizierten Kontaktbeschränkungen und Abstandsregeln war parallel ein robuster Rückgang zahlreicher Infektionskrankheiten festzustellen, was bereits im Frühjahr 2020 zu einem sehr deutlichen Abfall akuter respiratorischer Infektionen (ARI), namentlich der Influenzafälle, geführt hatte und bereits in den ersten Monaten des Winterhalbjahres 2020/21 zu niedrigen Fallzahlen von Influenza, anderer ARI und von akuten Gastroenteritiden führte (7,8).

Da die Verbreitung dieser Viren ohne Neuinfektionen (mit entsprechender Virusfreisetzung durch die betroffenen Individuen) nicht funktionieren kann, ist es nicht wirklich verwunderlich, dass Kontaktvermeidung zur Reduktion der Übertragungen von SARS-CoV-2 auch andere respiratorische Viren betreffen wird. Gemäß den Rückmeldungen des RKI ist die saisontypische Zunahme an Influenzafällen ausgeblieben; aktuell (Stand Februar 2021) „dominieren“ in deutschen Surveillancesystemen SARS-CoV-2 und Rhinoviren (8).

Dieser Umstand wurde ebenfalls in anderen Ländern unter strikten Lockdown-Konditionen beobachtet (9).

Entscheidend ist, das Ausmaß der aktuell identifizierten Fälle von RV-Infektionen vor dem Hintergrund der Aktivität vergangener Jahre zu betrachten. Hierbei können die Daten aus verschiedenen, mehrheitlichen deutschen, virologischen Laboren innerhalb eines europäischen Netzwerkes hilfreich sein, die frei im Internet abrufbar sind:



Darstellung positiver Rhinovirus-Nachweise in Proben aus einem Netzwerk virologischer Laboratorien:

<https://clinical-virology.net/en/charts/chart/ctype/activity/network/resp/section/viruses/virus/rhinopos> (letzter Zugriff 13.02.2021)

RV sind bestens an den Menschen angepasst: Selbst niedrige Infektionsdosen und effektive Transmissionswege, die aus typischen menschlichen Gewohnheiten resultieren, führen zu meist leichten Infektionen, die eine Persistenz der Erkrankten im gewohnten sozialen Umfeld und eine Aufrechterhaltung enger Kontakte erlauben; dies ist weitestgehend auch sozial akzeptiert. Die ganzjährige Aktivität der über Jahrzehnte etablierten zahlreichen Serotypen mit zeitlich limitierter Immunität bei nicht bestehender Möglichkeit einer Impfprävention erlaubt offenbar eine dauerhafte Aktivität, die sich aufgrund der aktuellen Maßnahmen lediglich auf niedrigerem Niveau als in früheren Jahren bewegt. Zudem darf man sich klarmachen, dass zum einen unsere sozialen Kontakte trotz eines strengen Lockdowns nie bei Null waren und zum anderen ein pos. SARS-CoV-2-Befund individuell andere Konsequenzen nach sich zieht, als dies bei einer pos. RV-Diagnostik der Fall wäre, die in der aktuellen Testpraxis regelhaft nicht enthalten sein wird.

Es darf zudem angenommen werden, dass die Symptomatik eines „Schnupfens“, bei nachfolgend negativem Testergebnis auf SARS-CoV-2 kein strikt an den dennoch vorhandenen klinischen Symptomen orientiertes, infektionspräventiv konsequentes Verhaltensmuster (zum Schutz Dritter) nach sich ziehen wird und keineswegs mit dem Ausmaß an resultierenden Maßnahmen, das sich durch ein pos. Testergebnis auf SARS-CoV-2 ergeben würde, vergleichbar ist. Der Erfolg von RV dürfte daher substantiell aus menschlichen Gewohnheiten resultieren, die bekanntermaßen oft nicht durch stringente Konsequenz überzeugen.

Der in der Frage dargestellte Mechanismus, dass durch eine Bedeckung des Mund-Nasen-Bereiches eine Elimination der Viren verhindert und dadurch die Wiederaufnahme eigener Viren im Sinne einer Autoinokulation gefördert werde, ist bei einem bereits Infizierten nicht plausibel.

Im Rahmen des natürlichen Infektionsablaufes werden die in den Zellen der Nasopharynx-Schleimhaut produzierten und freigesetzten Viren benachbarte, zuvor nicht betroffene Zellen infizieren.

Das Immunsystem erkennt die Infektion und benötigt einige Tage, das Virus als fremd („non-self“) zu identifizieren und eine effektive Immunantwort zu etablieren, deren Ziel es ist, die Aktivität virusreplizierender Wirtszellen und die weitere Verbreitung freigesetzter RV (nach innen wie nach außen) zu stoppen. Nach einer gewissen Latenz, in der die komplexe Antwort des Immunsystems etabliert wird, endet die Infektiosität des Betroffenen, selbst wenn weitere Serotypen-identische Viren dem nun immunen Organismus exponiert werden, beispielsweise durch andere infizierte Personen in der Umgebung. Dieser Schutz ist mindestens über mehrere Monate, im günstigen Fall sogar Jahre belastbar. Die Anwendung eines Mund-Nasen-Schutzes hat allenfalls den günstigen Effekt, die Umgebung des Betroffenen vor einer Ausbreitung der Viren über Tröpfchen zu schützen (source control). Durch einen bestimmungsgemäßen Gebrauch des Mund-Nasen-Schutzes wird die Infektionsintensität nicht verstärkt, sondern Ausmaß und Kontagiosität (Dauer der Ansteckungsfähigkeit) reduziert.

Dr. med. Thomas Schwanz

Oberarzt

FA für Kinder und Jugendmedizin

FA für Mikrobiologie, Virologie und Infektionsepidemiologie

FA für Hygiene und Umweltmedizin Infektiologe (DGI)

Sprecher DGIZ – Zentrum Infektiologie (DGI)

Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene Zentrum Infektiologie (DGI) der
Universitätsmedizin Mainz

Literatur:

1. Jacobs SE, Lamson DM, George KSt et al. Human rhinoviruses. *Clin Microbiol Rev* 2013, 26, 135–162. doi:10.1128/CMR.00077-12pmid:23297263.
2. Ortega H, Nickle D, Carter L. Rhinovirus and asthma: Challenges and opportunities. *Rev Med Virol* 2020, 20, e2193. doi: 10.1002/rmv.2193.
3. Royston L, Tapparel C. Rhinoviruses and Respiratory Enteroviruses: Not as Simple as ABC. *Viruses* 2016, 8 (1), 16. doi: 10.3390/v8010016.
4. Hendley JO, Wenzel RP, Gwaltney JM. Transmission of rhinovirus colds by self-inoculation. *N Engl J Med* 1973, 288 (26), 1361–1364.
5. Wilson AM, Verhougstraete MP, Beamer PI et al. Frequency of hand-to-head, -mouth, -eyes and -nose contacts for adults and children during eating and non-eating macro-activities. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2021, 31, 34–44. <https://doi.org/10.1038/s41370-020-0249-8>
6. Meyerowitz EA, Richterman A, Gandhi RT et al. Transmission of SARS-CoV-2: A Review of Viral, Host, and Environmental Factors. *Ann Intern Med* 2020, 17, M20–5008. doi: 10.7326/M20-5008
7. Schranz M, Ullrich A, Rexroth U et al. Die Auswirkungen der COVID-19-Pandemie und assoziierter Public-Health-Maßnahmen auf andere meldepflichtige Infektionskrankheiten in Deutschland (MW 1/2016–32/2020). *Epid Bull* 2021, 7, 3–7. doi 10.25646/8011.
8. <https://grippeweb.rki.de> (Letzter Zugriff: 13.02.2021).
9. Huang QS, Wood T, Jelley L et al. Impact of the COVID-19 nonpharmaceutical interventions on influenza and other respiratory viral infections in New Zealand. *Nat Commun* 2021, 12, 1001. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-21157-9>.

consilium-Nachfrage zur Stellungnahme 10 116 von W. W. aus K.:

In der *consilium*-Stellungnahme 10 116 wird die Beobachtung diskutiert, dass einige Infektionskrankheiten im Zuge der Pandemie seltener aufgetreten sind und dies durch die Kontaktbeschränkungen zu erklären sei. Ich finde diese Begründung zunächst sehr plausibel, kann mir aber auch noch andere Gründe dafür vorstellen. Die letzte Influenzasaison ist gemäß der WHO weltweit ausgefallen, also auch in Ländern, wo sich das Coronavirus relativ ungehindert ausbreiten konnte wie z. B. in Teilen Südamerikas, Osteuropas oder in Indien mit SARS-CoV-2 Seroprävalenzen teils deutlich > 50 %. Des Weiteren gab es während der Influenzapandemie 2009 die Beobachtung, dass andere Influenzastämme neben H1N1 auch ohne Kontaktbeschränkungen weitgehend zurückgedrängt wurden (Daten zu anderen respiratorischen Viren in 2009 habe ich gerade nicht zur Hand).

1. Könnte es nicht sein, dass es unter den insbesondere respiratorischen Viren einen Verdrängungseffekt gegeben und das vergleichsweise ansteckende Coronavirus den Platz anderer Viren eingenommen hat? Diese Paper zumindest nähren diese Annahme:
<https://www.pnas.org/content/116/52/27142>
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28931240>
2. In Indien, wo es Seroprävalenzen von > 70 % für SARS-CoV-2 gibt, zeigt sich aktuell ein Wiederaufkommen von Influenzafällen: <https://apps.who.int/flumart/Default?ReportNo=1>
Das könnte dafür sprechen, dass durch die breite Bevölkerungsimpunität gegen SARS-CoV-2 ungeachtet von Kontaktbeschränkungen andere Viruserkrankungen wieder günstigere Ausbreitungsbedingungen vorfinden.
3. Ebenso spannend finde ich die Frage, ob Mund-Nasen-Bedeckungen durch Autoinokulation eine Infektion fördern können. Ihre Einschätzung dazu finde ich plausibel. Ich frage mich aber, ob jede Besiedelung der Schleimhäute mit Rhinoviren auch immer mit einer Infektion einhergehen muss. In meiner (möglicherweise falschen) Vorstellung sind Rhinoviren und andere Erkältungsviren weit verbreitet auch bei gesunden Trägern in geringer Anzahl neben der gesunden Schleimhautflora vorhanden. Erst höhere Virusmengen (von außen), etwaige Eintrittspforten oder insbesondere ein geschwächtes Immunsystem („Erkältung“) können zu einer (symptomatischen) Infektion führen.
 - Liege ich falsch? Eine plausible Hypothese, warum eine Mund-Nasen-Bedeckung dann zu einer Vermehrung gerade der Rhinoviren führen soll habe ich gleichwohl nicht.

Expertenantwort:

Zu 1.:

Die Epidemiologie von Viren im Respirationsstrakt, insbesondere Interaktionen innerhalb verschiedener Viren (und anderen Mikroorganismen) darf als äußerst komplex und das Ergebnis des Zusammentreffens unterschiedlichster Parameter wahrgenommen werden: Dazu zählen neben Charakteristika der Viren, den kulturellen sowie jahreszeitabhängigen Lebens- und Verhaltensbesonderheiten der untersuchten Individuen auch deren Zugang zu einer Diagnostik, die wiederum abhängig ist von subjektiver Wahrnehmung und objektiver Krankheitsausprägung. Auch eine molekularbiologische Diagnostik, die auf zahlreiche Pathogene ausgerichtet ist, kann nur ein kleines Spektrum der mikrobiologisch-virologischen Wirklichkeit abbilden. Die resultierenden Limitationen betreffen die meisten Statistiken und Datenbanken. Es ist nachvollziehbar, dass in der Auseinandersetzung mit einem pathogenen Virus die Mechanismen des unspezifischen Immunsystems (z. B. Interferon vermittelte Immunreaktionen) nicht nur das eine Virus adressieren, sondern eine Wirkung gegen viele andere potentielle Viren bewirken können.

So sind Virus-Virus-Interaktionen in-vivo mind. das Produkt aus den beteiligten Viren aber eben auch der übrigen Mikrobiota, der individuellen Immunreaktionen und weiterer Umgebungsfaktoren. Insgesamt können daher die in den beiden Literaturstellen (1,2) diskutierten Effekte nicht ausgeschlossen werden, in wie weit diese die besondere Rolle des pandemischen SARS-CoV-2 Virus berücksichtigen, wurde selbstverständlich nicht untersucht. Gleichwohl dürften die ursprünglich beschriebenen epidemiologischen Besonderheiten maßgeblich und hauptsächlich den veränderten Konditionen des Lockdowns zuzuordnen sein, zu denen neben Kontaktbeschränkungen und dem Tragen eines Mund-Nasen-Schutzes auch Schulschließungen als wirksame Elemente zählen.

Es bleibt spannend, wie sich nach einer monatelangen geringen Inzidenz (unter Abstandsbedingungen) die Epidemiologie der Atemwegsinfektionen (unter der sich langsam wieder etablierenden „Normalität“) entwickeln wird.

Zu 2.:

Die Bedingungen in Indien sind mit europäischen nur eingeschränkt vergleichbar. Konsequenzen eines Lockdowns wie in Europa sind nicht anzunehmen und der durchschnittliche Lebensstandard differiert erheblich, so dass auch die Zahlen mit entsprechender Vorsicht zu interpretieren sind. Die in der Anfrage hinterlegte Graphik zu positiven Influenza-Proben bildet lediglich den Zeitraum von 12 Monaten ab. Eine Interpretation sollte einen längeren Zeitraum, wünschenswerterweise auch einen prä-pandemische Zeitabschnitt beinhalten, um grundlegende Einflussgrößen, wie beispielsweise veränderte Testhäufigkeiten sicher berücksichtigen zu können.

Zu 3.:

Zur Frage ob das Tragen eines Mund-Nasen-Schutzes über den Mechanismus einer Autookulation eine Infektion befördert, wurde bereits Stellung genommen. In Abhängigkeit der bestehenden, individuellen passageren Immunität wird nicht jeder Kontakt mit Rhinoviren zwingend eine klinisch manifeste Infektion nach sich ziehen. Grundsätzlich wird die Transmission einer ausreichenden Menge an pathogenen Erregern bei ungenügender Immunität eine Infektion wahrscheinlich machen. Ein Mund-Nasen-Schutz wird eher weniger dazu beitragen, im Nasopharynx die Infektion über eine Barrieren-Funktion nach außen zu befördern, sondern vielmehr bereits das Risiko einer Transmission zu reduzieren helfen.

Dr. med. Thomas Schwanz, Oberarzt
FA für Kinder und Jugendmedizin, FA für Mikrobiologie, Virologie und Infektionsepidemiologie
FA für Hygiene und Umweltmedizin Infektiologe (DGI)
Sprecher DGIZ – Zentrum Infektiologie (DGI), Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene Zentrum Infektiologie (DGI) der Universitätsmedizin Mainz

Literatur:

1. Nickbakhsh S, Mair S, Matthews L et al. Virus–virus interactions impact the population dynamics of influenza and the common cold. *PNAS* 2019, 26, 116 (52), 27142–27150.
2. van Beek J, Veenhoven RH, Bruin JP et al. Influenza-like Illness Incidence Is Not Reduced by Influenza Vaccination in a Cohort of Older Adults, Despite Effectively Reducing Laboratory-Confirmed Influenza Virus Infections. *J Infect Dis* 2017, 15, 216 (4), 415–424.

Stand: Oktober 2021