

## Zoonose des Monats – Oktober 2022 Erregersteckbrief *Chikungunya-Virus*

Autoren: Cora Stegmann, Lisa Lasswitz & Gisa Gerold<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Institut für Biochemie und Research Center for Emerging Infections and Zoonoses (RIZ) an der Tierärztlichen Hochschule Hannover

Weitere Erregersteckbriefe verfügbar unter:

<https://www.zoonosen.net/zoonosenforschung/zoonose-des-monats>

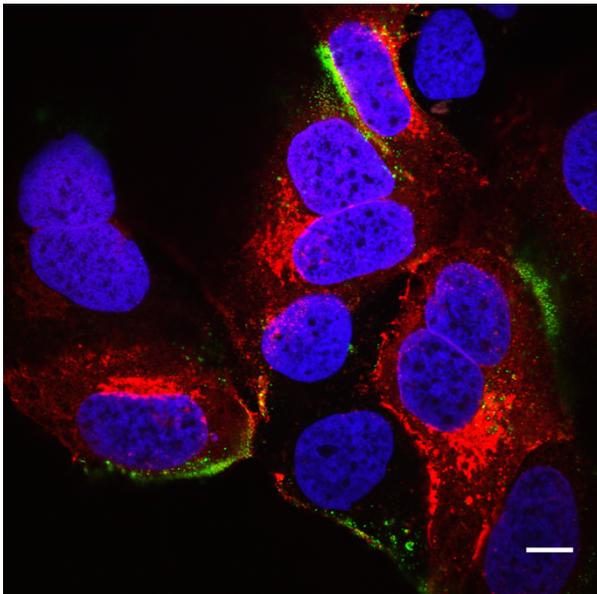


Abbildung: Leberzellen, die mit rot fluoreszierendem Chikungunya-Virus (CHIKV E2-mCherry) infiziert sind. Zellkerne sind in blau gezeigt, dsRNA in grün. Maßstab: 10µm. Copyright: Lisa Lasswitz

### Beschreibung

Das Chikungunya-Virus (CHIKV) ist ein umhülltes Virus das zur Familie der Togaviren, Gattung Alphaviren gehört. Das ca. 12 Kilobasen große Genom liegt in Positiv-Strang Orientierung (+ssRNA) vor und ähnelt mit seinen Modifikationen (3'Cap und 5'polyA) zellulären mRNAs. Es codiert für zwei Polyproteine, eines für die Nicht-Strukturproteine nsp1-4 und eines, das die Strukturproteine C (Capsid), E1, E2, E3 (Envelope 1-3) und 6k enthält, welche proteolytisch in die Einzelproteine gespalten werden. In der initialen Replikationsphase werden die für die Replikation notwendigen Nicht-Strukturproteine gebildet. Daraufhin wird das Genom in membranösen Strukturen, sogenannten Spherules, an der Plasmamembran der Wirtszelle durch die virale RNA-abhängige RNA Polymerase nsP4 repliziert. Von den neugebildeten Genomen wird dann der für die Strukturproteine

codierende Teil abgelesen, um große Mengen Strukturproteine für die Bildung der neuen Viren zu produzieren.

CHIKV ist der bekannteste Vertreter der arthritogenen Alphaviren, die Gelenkentzündungen auslösen. Innerhalb der Alphaviren ist das O'nyong-nyong-Virus welches auch ähnliche Krankheitsverläufe verursacht am nächsten mit CHIKV verwandt. Die Hauptvektoren von CHIKV, sowohl im enzootischen als auch im epidemischen Kreislauf, sind Mücken der Gattung *Aedes*. Für die Übertragung auf den Menschen sind primär die Spezies *Aedes aegypti* (Gelbfiebermücke) und *Aedes albopictus* (Asiatische Tigermücke) verantwortlich.

### **Erstmals entdeckt**

Es wird vermutet, dass das Chikungunya-Virus schon seit Jahrhunderten in Afrika vor allem zwischen Primaten und silvatischen Mückenspezies zirkuliert und bei gelegentlicher Übertragung auf den Menschen auch Epidemien verursacht. Der erste CHIKV Ausbruch, der wissenschaftlich dokumentiert wurde, war im Jahr 1952 im heutigen Tansania. In diesem Kontext wurde CHIKV zum ersten Mal isoliert und beschrieben. Der Name Chikungunya stammt von einem deskriptiven Ausdruck in der Stammesprache der Makonde, der „der gekrümmt Gehende“ bedeutet und damit die sehr schmerzhaftes Symptomatik der Erkrankung beschreibt.

### **Wo kommt der Erreger vor?**

Heute ist CHIKV in Afrika, Asien, Europa, sowie Nord- und Südamerika verbreitet. In Afrika herrschen zwei Subtypen vor, die Westafrikanische CHIKV Linie sowie die epidemiologisch noch bedeutsamere Ost-Zentral-Südafrikanische Linie (East-Central-South African, ECSA). Seit den 1960er Jahren werden immer wieder Epidemien in verschiedenen Regionen Asiens beschrieben. Dort findet sich sowohl die ursprünglich dort etablierte ECSA Variante, sowie deren Nachfolger, die Asiatische Linie. Seit 2013 kommt es zudem zu Ausbrüchen in Süd- und Nordamerika, die sowohl von der Asiatischen Linie als auch durch die ECSA Linie ausgelöst werden. Im Jahr 2004 wurde ein neuer CHIKV Stamm in Kenia entdeckt, wieder ein Abkömmling der ECSA Linie. Im Folgejahr verursachte der gleiche Stamm große Ausbrüche auf verschiedenen Inseln des Indischen Ozeans, weshalb er als Indian Ocean Lineage (IOL) bezeichnet wird. Besonders gut untersucht wurde ein Ausbruch auf der französischen Insel La Réunion, der ein Drittel der Bevölkerung betraf. Auf La Réunion finden sich kaum *Aedes aegypti* Mücken, sondern primär *Aedes albopictus*, welche zuvor nicht als relevante Überträger von CHIKV bekannt waren. Sequenzanalysen und darauffolgende molekularbiologische Untersuchungen haben gezeigt, dass der auf La Réunion aufgetretene Stamm genetische Anpassungen, allen voran eine Alanin-zu-Valin Substitution (A226V) im Hüllprotein E1 aufweist, welche eine 40-100fache Erhöhung der Infektionsrate in *Aedes albopictus* verursacht. Dieser neue CHIKV Stamm vergrößert damit substanziell das Risiko von Epidemien in Gebieten, die zuvor durch die Abwesenheit von *Aedes aegypti* relativ geschützt waren.

Auch auf dem europäischen Festland ist CHIKV etabliert, vor allem rund um das Mittelmeer, wo auch *Aedes albopictus* häufig vorkommt. Insgesamt wurde CHIKV bereits in 11 europäischen Ländern nachgewiesen. In Italien und Frankreich ist es seit 2007 immer wieder zu autochthonen (einheimischen) Ausbrüchen gekommen.

### **Betroffene Tierspezies, Reservoir**

In ländlichen Gebieten Afrikas zirkuliert CHIKV zwischen silvatischen Mücken (z.B. *Aedes africanus*) und Primaten. Auch Nagetiere können infiziert sein und könnten somit als Virusreservoir dienen. Epidemiologisch ist jedoch primär der Mensch als Reservoir bedeutsam, da große Ausbrüche hauptsächlich in urbanen Gegenden auftreten. Dort herrschen *Aedes aegypti* und *Aedes albopictus* Mücken vor, welche bevorzugt Menschen stechen und somit das Virus von Mensch zu Mensch übertragen.

**Wie kann sich der Mensch infizieren? Gibt es Risikogruppen?**

Zu einer Infektion kann es kommen, wenn eine Person von einer mit CHIKV infizierten Mücke gestochen wird. Ist die Mücke infiziert, so repliziert das Virus auch in den Speicheldrüsen, von wo es mit dem Mückenspeichel in die Haut des nächsten Wirtes eingebracht wird. Ein besonderes Risiko besteht also für Menschen, die sich in Gebieten aufhalten, in denen eine der beiden Hauptvektorspezies (*Aedes aegypti*, *Aedes albopictus*) häufig vorkommt und in denen CHIKV zirkuliert. Das Infektionsrisiko ist saisonal verschieden. Ein erhöhtes Risiko besteht während der Brutzeit der Mücken, da die Weibchen für die Eiablage eine Blutmahlzeit benötigen. Dies geschieht vor allem bei hohen Temperaturen nach Regenfällen, wenn viele stehende Gewässer für die Eiablage verfügbar sind. Die Mücken sind dann vor allem während der Dämmerung auf Nahrungssuche.

*Aedes aegypti* lebt in tropischen und subtropischen Gegenden. *Aedes albopictus* ist hingegen besser an gemäßigtes Klima mit kalten Wintern angepasst. In Deutschland finden sich etablierte Kolonien von *Aedes albopictus* vor allem im südlichen Rheintal. Neueste Daten aus dem Mückenatlas zeigen, dass eine Etablierung von neuen *Albopictus*-Kolonien jedoch auch viel weiter nördlich wahrscheinlich ist. In diesem Zusammenhang wurden in Berlin bereits Hinweise auf eine erfolgreiche Überwinterung von *Aedes albopictus* gefunden. Bisher ist keine autochthone Übertragung von CHIKV in Deutschland dokumentiert. Alle bisherigen Fälle waren mit Reisen in Endemiegebieten assoziiert.

Zusätzlich zu der Übertragung durch Stechmücken, kann CHIKV durch Blutkontakt übertragen werden beispielweise durch Nadelstichverletzungen von klinischem Personal nach Blutabnahme von infizierten Patienten. Eine Übertragung von Müttern auf den Embryo wurde im zweiten Trimester beobachtet. Auch kann es zu einer Übertragung auf Neugeborene während des Geburtsvorgangs kommen, wenn die Mutter zum Zeitpunkt der Geburt virämisch ist. Muttermilch und somit das Stillen stellen nach jetzigem Wissensstand kein Übertragungsrisiko dar.

**Was für Krankheitssymptome zeigen infizierte Tiere und Menschen?**

Beim Menschen beträgt die mittlere Inkubationszeit 3 bis 7 Tage. Neben plötzlich auftretendem Fieber, Kopfschmerzen und fleckig-knotigem Hautausschlag sind vor allem starke Muskelschmerzen sowie symmetrisch auftretende schwere Gelenkschmerzen die Hauptsymptome einer CHIKV Infektion. In ungefähr der Hälfte aller Fälle bleiben die der rheumatoiden Arthritis ähnelnden Gelenkschmerzen für Monate bestehen. Neben diesen stark einschränkenden arthritischen Symptomen wurde auch eine Verstärkung bereits vorhandener Erkrankungen beobachtet. Vor allem bei älteren Menschen kann die Erkrankung tödlich verlaufen. Insgesamt ist die durch CHIKV verursachte Sterblichkeit mit ca. 0.1% zwar gering, aber aufgrund des hohen Übertragungspotentials nicht zu vernachlässigen. Ungefähr 20-40% der Infizierten bleiben symptomfrei. Es wird davon ausgegangen, dass eine durchgemachte Infektion lebenslange Immunität vermittelt.

Die Symptome in Primaten sind denen des Menschen sehr ähnlich. Es kommt ebenso zu Fieber und Muskel- bzw. Gelenksbeschwerden. Dahingegen ist die natürliche CHIKV-Infektion bei ausgewachsenen Mäusen weitestgehend asymptomatisch und wird immunologisch schnell geklärt. In C57BL/6 Mäusen können jedoch die Muskel- und Gelenksymptome durch Injektion des Virus in die Pfote nachgeahmt werden. Es kommt zu Schwellungen des injizierten Gewebes und zu Entzündungen der Gelenke, jedoch bleibt beides, anders als im Menschen, lokal begrenzt. Für Wirksamkeitsstudien antiviraler Ansätze werden darüber hinaus neugeborene Mäuse verwendet, die sehr schnell tödliche Hirnhautentzündungen entwickeln, oder adulte immungeschwächte Mäuse, denen der Typ I Interferonrezeptor fehlt und bei denen die Infektion ebenfalls zum Tod führt.

**Gibt es Medikamente oder einen Impfstoff?**

Eine Therapie des Chikungunya-Fiebers erfolgt ausschließlich symptomatisch, primär mit fiebersenkenden und schmerzlindernden Medikamenten. Bisher konnte keine der spezifischen antiviralen Substanzen, die untersucht wurden, in klinischen Tests bestehen. Eine zeitnahe Entwicklung eines antiviral wirksamen Präparats ist daher nicht abzusehen.

Es werden jedoch eine Vielzahl verschiedener Impfstoffe in klinischen Studien untersucht und eine baldige Entwicklung einer zumindest im Epidemiefall einsetzbaren Vakzine scheint möglich. Unter den in Phase II und III getesteten Präparaten findet sich eine breite Sammlung verschiedener Ansätze. Getestet werden abgeschwächte Lebendimpfstoffe, inaktivierte Viren, sowie virusähnliche, nicht-replikationskompetente Impfstoffe und ein rekombinantes Virus auf der Basis eines Masernimpfstoffes. Erste Studien testen auch mRNA-basierte Immunisierungen, zum Beispiel wird die Wirksamkeit des für die Strukturproteine kodierenden Subgenoms von CHIKV für eine aktive Immunisierung untersucht. Besonders erfolgversprechend, vor allem für den schnellen Einsatz bei Epidemien auch in wirtschaftsschwachen Regionen, erscheint zu diesem Zeitpunkt ein Lebendimpfstoff, welcher durch gezielte Mutation des Nicht-Strukturproteins 3 attenuiert wurde. Dieser Impfstoff induziert eine über mehrere Monate anhaltende Antikörperantwort, welche in ersten Studien gegen alle bekannten Virusvarianten wirksam war. Momentan werden klinische Phase III-Studien in Brasilien durchgeführt, wo es in den letzten Jahren immer wieder zu großen CHIKV Ausbrüchen gekommen ist.

**Wie gut ist das Überwachungssystem für diesen Erreger?**

In Deutschland ist jede durch Neutralisationsassays, Serokonversion oder qPCR nachgewiesene CHIKV-Infektion meldepflichtig. Eine klinische Meldepflicht besteht jedoch nur im Fall eines hämorrhagischen Fiebers, welches bei CHIKV selten auftritt.

Zusätzlich gibt es verschiedene Ansätze zur Überwachung der Vektorspezies. Im Rheintal, wo auch die Asiatische Tigermücke etabliert ist, wird die Ausbreitung verschiedener Mückenspezies aktiv überwacht. Bundesweit beteiligen sich Bürger am Projekt Mückenatlas, mit dem das Vorkommen verschiedener Mückenspezies kartiert und überwacht wird. Da in Deutschland bisher noch keine lokalen Übertragungen mit CHIKV dokumentiert wurden, gibt es bisher keine flächendeckende Testung von *Aedes albopictus* auf CHIKV Infektion.

**Was sind aktuelle Forschungsfragen/ -schwerpunkte?**

Eine besonders auch für die Therapie- und Impfstoffentwicklung bedeutende Frage dreht sich um den Pathogenesemechanismus der chronischen CHIKV-Arthritis. Zum jetzigen Zeitpunkt ist noch unklar, ob es sich dabei primär um eine Folge der starken Immunantwort handelt, oder ob eine persistierende Infektion zugrunde liegt. Neuere Studien deuten an, dass virale RNA in den Gelenken für lange Zeit verbleiben und damit zu einer langanhaltenden Immunstimulation führen könnte. Weitere Studien an geeigneten Infektionsmodellen, wie primären Gelenkzellen oder im Tiermodell, sind unbedingt erforderlich, um gezielt Strategien gegen die langanhaltenden und folgenreichen Gelenkbeschwerden zu entwickeln.

Ein weiterer Forschungsschwerpunkt ist die Entwicklung neuer Ansätze, die nicht auf die Reduktion der Vektorpopulationen abzielen, sondern darauf, die Replikation humanpathogener Viren in den Vektorspezies zu reduzieren. Ein bekanntes Beispiel für diese Strategie ist die gezielte Infektion von *Aedes aegypti* mit *Wolbachia*-Bakterien, welche vermutlich durch Competition die Replikation verschiedener Viren in den Mücken verringern. Eine geringere Replikation in der Mücke verringert die Viruslast im Speichel und somit das Infektionsrisiko für Menschen. Im Rahmen einer ähnlichen Strategie wird untersucht, wie sich Infektion der Stechmücken mit insektenspezifischen und somit für den Menschen unbedenklichen Viren auf die Transmissionsfähigkeit von CHIKV und anderen humanpathogenen Viren auswirkt.

Die Identifizierung von Wirtsfaktoren sowohl in Stechmücken als auch im Menschen ist ein weiterer Forschungsschwerpunkt. Ziel dieser Arbeiten ist es, essenzielle Schritte im Replikationszyklus zu

identifizieren, welche durch antivirale Strategien angegriffen werden können. Vor allem die Identifikation von Virus-Wirt Interaktionen in *Aedes* ist therapeutisch interessant. Die Idee hierbei ist, dass es besonders vorteilhaft wäre, antivirale Substanzen zu finden, die gezielt auf die Infektion der Vektoren wirkt, und es möglicherweise erlauben würde, das Virus zu hemmen bevor es den Menschen erreicht.

Die Vektorkompetenz und die Speziespezifität des CHIKV sind zudem bedeutende Fragen, um vorherzusagen, ob sich das Virus in weitere geographische Regionen ausbreiten kann. Die Anpassungsfähigkeit des CHIKV an *Aedes albopictus* legt nahe, dass eine effiziente Vermehrung in weiteren Stechmückenarten möglich sein könnte. Beispielsweise wurde CHIKV bereits während eines Ausbruchs in Brasilien in *Culex quinquefasciatus* Stechmücken gefunden und erste experimentelle Daten haben gezeigt, dass diese Art CHIKV übertragen könnte. In *Aedes albopictus* konnte CHIKV ebenfalls schon vor dem Aufkommen der Indian Ocean Linie replizieren, die Mutationen haben die Replikationsfähigkeit lediglich erhöht. Ob das Virus eine vollkommen neue Stechmückenart infizieren kann, ist unklar und eher unwahrscheinlich. Bezüglich möglicher Tierreservoirs des CHIKV und der Verbreitung dieser Reservoirs liegen derzeit unzureichende Daten vor. Da virale RNA und Antikörper wiederholt in Primaten gefunden wurden, wird davon ausgegangen, dass Primaten das Hauptreservoir darstellen. Vereinzelt wurden auch Antikörper in Nagern gefunden. Experimentell sind sogar einige Reptilien und Amphibien empfänglich für das Virus. Jedoch bevorzugen die relevanten Mückenarten Menschen und stechen diese Tierarten typischerweise nicht. Daher ist derzeit nicht von einer Etablierung des Virus in anderen Tierreservoirs als Primaten auszugehen.

#### **Welche Bekämpfungsstrategien gibt es?**

Da bisher noch kein Impfstoff verfügbar ist, sind Strategien zur Expositionsprophylaxe essenziell. Auf Landesebene liegt der Fokus hierbei auf der Bekämpfung der Vektorspezies. Da Mücken der Gattung *Aedes* nicht nur CHIKV, sondern auch andere Viruskrankheiten wie Gelbfieber, Dengue und Zika übertragen, ist die Eindämmung der *Aedes* Populationen von herausragender Bedeutung. Hierfür kommen Insektizide und Biozide zum Teil großflächig zum Einsatz. Neuere Strategien setzen auf das Einbringen von vermehrungsunfähigen Männchen in die Population. Auf diese Weise wird die Anzahl der Nachkommen verringert. Um die Sterilität der Männchen zu erreichen, werden sowohl Inaktivierungsmethoden wie auch genetische Ansätze getestet. In Europa wird ein Einsatz genetisch veränderter Mücken bisher nur unter Laborbedingungen getestet.

Im Feld liegt der Fokus darauf, neu etablierende Stechmücken Populationen durch den gezielten Einsatz von Insektiziden auszurotten sowie ein enges Überwachungsnetz zu spannen, das es erlaubt, die Populationsgröße von *Aedes albopictus* an verschiedenen Standorten zu überwachen und gezielt Insektizide, Larvizide oder natürliche Fressfeinde einzusetzen.

Auf individueller Ebene ist die wichtigste Präventionsmaßnahme das Vermeiden von Mückenstichen. Dies gilt vor allem in Ländern in denen CHIKV Ausbrüche bereits dokumentiert sind (zu finden beispielsweise unter [www.CDC.gov/Chikungunya](http://www.CDC.gov/Chikungunya)). Methoden hierfür beinhalten das Tragen langer Kleidung, das Auftragen von Mückenabwehrmitteln auf Kleidung und Haut, die Verwendung von Mückennetzen, sowie das Vermeiden von Aktivitäten im Freien bei Dämmerung.

#### **Wo liegen zukünftige Herausforderungen?**

Im Zusammenhang mit dem intensiven Einsatz von Insektiziden kommt es auch vermehrt zur Entwicklung von Resistenzen bei den Vektorspezies. Daher ist es besonders wichtig, den Einsatz verschiedener Substanzen (Insektizide, Larvizide, Biozide) zu koordinieren und Resistenzentwicklungen zu überwachen. Darüber hinaus sollte auch die Entwicklung neuer Substanzen und anderer Bekämpfungsstrategien (s.o.) weiter vorangetrieben werden.

*Aedes albopictus* breitet sich immer weiter in gemäßigten Klimazonen aus. Durch die Klimaveränderungen scheint es den Mücken zunehmend möglich in Nordeuropa stabile Populationen zu etablieren. Es ist daher zu befürchten, dass es vermehrt zu CHIKV Epidemien in

Gebieten mit immun-naiver Bevölkerung kommen wird. Auch in Deutschland ist es wohl nur eine Frage der Zeit, bis es zu ersten CHIKV Ausbrüchen kommt. Konzertierte, groß angelegte staatliche Maßnahmen sowie eine aktive Sensibilisierung der Bevölkerung für die Problematik ist nötig, um dies so lange wie möglich zu verhindern und im Fall eines Ausbruchs die Auswirkungen so gering wie möglich zu halten. Eine erfolgreiche Eindämmung von *Aedes albopictus* wird nur gelingen, wenn die Bevölkerung aktiv informiert wird und bei der Beseitigung von Brutstätten mithilft. Für den zu erwartenden Fall, dass es zu einer Einschleppung von CHIKV durch Reisende kommt, ist es besonders wichtig, Hausärzte entsprechend vorzubereiten, insbesondere, wenn die infizierte Person in einem Gebiet mit *Aedes albopictus* Populationen lebt. Infizierte sollten unbedingt darüber informiert werden, wie wichtig es ist, dass sie es vermeiden erneut gestochen zu werden, um eine Ausbreitung zu verhindern. So kann es gelingen, CHIKV Ausbrüche auch in Zukunft zu verhindern. Besonders in Deutschland, wo der Altersdurchschnitt hoch ist, besteht ein erhöhtes Risiko schwerwiegender Folgen durch einen unkontrollierten CHIKV Ausbruch.