

Zoonose des Monats – November 2021 Erregersteckbrief Lassavirus

Autoren: Chris Hoffmann¹, Nele Burckhardt¹

¹ Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin, Hamburg, Deutschland

Weitere Erregersteckbriefe verfügbar unter:

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

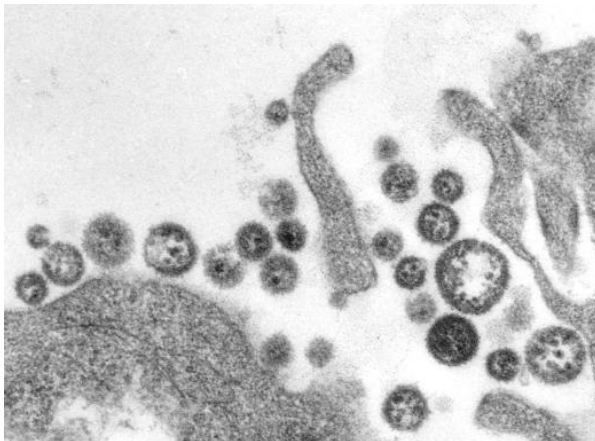


Abbildung:
Transmissionselektronenmikroskopische Aufnahme von Lassavirus Partikeln in Zellkultur. Copyright: CDC's Public Health Image Library; Image #8700, Photo Credit: C. S. Goldsmith

Beschreibung

Das Lassavirus (LASV) gehört zur Gattung der *Mammarenaviren* aus der Familie der *Arenaviridae*. Die *Mammarenaviren* werden weiter aufgrund phylogeographischer Eigenschaften unterschieden, wobei LASV zu den Alt-Welt Arenaviren gehört. Das behüllte Virus verfügt über ein einzelsträngiges, bi-segmentiertes RNA-Genom von negativer Polarität, welches aus einem großen (L) und einem kleinen (S) Segment besteht. Zurzeit werden mindestens 7 verschiedene genetische Linien des LASV unterschieden, welche eine Vielzahl an verschiedenen Virus-Stämmen umfassen. Das hochpathogene LASV ist gemäß der Biostoffverordnung als Erreger der Risikostufe 4 klassifiziert.

Erstmals entdeckt

Das LASV wurde zum ersten Mal 1969 in Lassa, Nigeria, beschrieben. Bei dem Ausbruch infizierten sich drei Krankenschwestern mit dem Virus, wobei zwei an den Folgen der Infektion verstarben. Kurz darauf wurde das Virus erfolgreich isoliert und als neuartiger Erreger identifiziert.

Wo kommt der Erreger vor?

LASV ist endemisch in verschiedenen Regionen West-Afrikas. Betroffene Länder sind v.a. Nigeria, Sierra Leone, Guinea und Liberia, aber auch in Mali, der Republik Côte d'Ivoire, Benin und Togo wurden vereinzelt Ausbrüche gemeldet. Vereinzelt kommt es auch zu importierten Fällen außerhalb Afrikas, diese sind jedoch nicht mit lokalen Ausbrüchen verbunden.

Betroffene Tierspezies, Reservoir

Wie die meisten Vertreter der Arenaviren wird auch LASV von Nagetieren übertragen. Das natürliche Wirtstier (Reservoir) ist die in Sub-Sahara weit verbreitete Natal-Vielzitzenmaus *Mastomys natalensis*. Dieses Nagetier lebt oft in engem Kontakt mit Menschen und ist v.a. in ländlichen Gegenden in der Nähe von Behausungen zu finden. Lange Zeit wurde davon ausgegangen das *M. natalensis* das einzige Wirtstier für LASV ist. In den letzten Jahren wurden jedoch zunehmend andere Nagetierspezies, wie z.B. die Afrikanische Waldmaus *Hylomyscus pamfi*, die Baoulei-Zwergmaus *Mus baoulei*, sowie die Guinea Vielzitzenmaus *Mastomys erythroleucus*, identifiziert, welche als weitere Reservoir dienen.

Wie kann sich der Mensch infizieren? Gibt es Risikogruppen?

Menschen infizieren sich meist durch direkten oder indirekten Kontakt mit infizierten Wirtstieren oder deren Körperflüssigkeiten, beispielsweise durch den Verzehr von durch Urin kontaminierten Nahrungsmitteln. Auch werden *Mastomys* in betroffenen Regionen häufig gefangen und verzehrt. Eine direkte Mensch-zu-Mensch-Übertragung wurde zumeist in nosokomialen Ausbrüchen beobachtet, ist jedoch verhältnismäßig selten.

Was für Krankheitssymptome zeigen infizierte Tiere und Menschen?

In Menschen verursacht die Infektion mit LASV das sogenannte Lassafieber (LASF). Die Inkubationszeit beträgt 3 bis 21 Tage. Etwa 80 % der Infektionen im Menschen verlaufen asymptomatisch oder mit milden Verläufen. Symptome umfassen z.B. Fieber, generelles Unwohlsein, Kopfschmerzen, grippe-ähnliche Symptome und Beschwerden des Magen-Darm-Trakts. Durch das breite Spektrum an unspezifischen Manifestationen ist LASF oft kaum von anderen Fieber-Erkrankungen, wie Malaria, zu unterscheiden, was die Diagnose erschwert. Schätzungen zu Folge gibt es 100.000 bis 300.000 Fälle von LASF pro Jahr. Aufgrund der oft asymptomatischen bzw. milden Erkrankungen und der Verwechslungsgefahr mit anderen Fiebererkrankungen, sowie der zum Teil fehlenden Diagnostik-Infrastruktur in manchen Regionen, ist jedoch davon auszugehen, dass die tatsächliche Dunkelziffer höher liegt.

Bei etwa 20 % der Infizierten kommt es zu einem schweren Verlauf, welcher tödlich enden kann und u.a. durch Symptome wie Blutungen, insbesondere der Schleimhäute, Schock und Atembeschwerden, gekennzeichnet ist. Darüber hinaus kann es auch zu neurologischen Komplikationen, wie Enzephalitis oder Hörverlust kommen. Partieller oder kompletter Hörverlust kann auch nach einer überstandenen Infektion anhalten und ist eine häufige Spätfolge in LASF-Überlebenden. Bei tödlichen Verläufen versterben Patienten meist innerhalb von zwei Wochen nach Auftreten erster Symptome in Folge von multiplen Organversagen. Die Sterblichkeitsrate von ausgewiesenen Patienten in Krankenhäusern liegt bei etwa 15 %, sie kann während eines nosokomialen Ausbruchs jedoch höher sein. Für Schwangere entsteht durch LASF ein erhöhtes Risiko, da eine Infektion häufig zu Fehlgeburten führen kann und zusätzlich die Sterblichkeitsrate bei Schwangeren im dritten Trimester erhöht ist.

Für das natürliche Wirtstier ist das LASV hingegen nicht pathogen. Infizierte Tiere entwickeln keine klinischen Symptome und werden durch die Infektion nicht beeinträchtigt.

Gibt es Medikamente oder einen Impfstoff?

Die gezielte Behandlung beschränkt sich bisher auf die *off-label* Gabe von Ribavirin, einem Breitband-Virostatikum. Die unterstützende Therapie durch Plasmatransfer von genesenen Patienten wurde bereits in mehreren Studien untersucht, erzielte jedoch widersprüchliche Erfolge. Zugelassene Impfstoffe gibt es bisher nicht, es befinden sich zurzeit aber 21 Impfstoffe in der präklinischen Erprobung. Diese umfassen inaktivierte Viruspartikel, sowie *Virus-like-particle*-basierte Ansätze. Aufgrund des Mangels an Therapeutika und Vakzinen verbleibt im Falle einer LASV Infektion oft nur die unterstützende Behandlung klinischer Symptome.

Wie gut ist das Überwachungssystem für diesen Erreger?

Die Diagnose von LASV Infektionen erfolgt für gewöhnlich durch die Detektion viraler RNA mit Hilfe von RT-PCR oder serologisch via *Enzyme-linked Immunosorbent Assay*. Das Überwachungssystem für LASV ist in endemischen Gebieten regional uneinheitlich. Im Großen und Ganzen wurden die Diagnostik-Kapazitäten und Infrastruktur in betroffenen Ländern in den letzten Jahren jedoch stark ausgebaut. Darüber hinaus wurden auch in Anrainerstaaten, in denen bisher keine Ausbrüche vorgekommen sind, verstärkt Ressourcen in LASV-Diagnostik investiert. In Deutschland besteht für LASV laut Infektionsschutzgesetz (IfSG) §7 eine Labormeldepflicht.

Was sind aktuelle Forschungsfragen/ -schwerpunkte?

- Charakterisierung der Pathogenese und Immunantwort im Menschen
- Entwicklung wirksamer Impfstoffe und Behandlungsmethoden
- Charakterisierung der Virus-Wirts-Beziehung im natürlichen Wirtstiermodell
- Verbesserung der Überwachung und Diagnostik zur Erhebung epidemiologischer Daten, um ein akkurates Bild über die Verbreitung und Krankheitslast von LASV zu erhalten
- Ausbau von Labor- und klinischen Kapazitäten für die Diagnose und Behandlung von LASV in endemischen Ländern

Welche Bekämpfungsstrategien gibt es?

Eines der wichtigsten Werkzeuge zur Kontrolle und Prävention von LASV ist die Aufklärung der Bevölkerung über das Virus, seinen natürlichen Wirt und wie es auf den Menschen übertragen wird. Da die Übertragung vom natürlichen Wirt auf den Menschen ausschlaggebend für das Entstehen von LASV-Ausbrüchen ist, ist einer der wichtigsten Ansatzpunkte die Kontaktreduzierung zwischen Menschen und *Mastomys*. Bereits simple Maßnahmen wie die Lagerung von Nahrungsmitteln in verschlossenen Behältern, oder das Aufstellen von Fallen in und um Behausungen können einen Effekt haben. Die Pestbekämpfung im größeren Maßstab stellt eine weitere Option dar, um die Nagetierpopulation zu reduzieren. Durch die weite Ausbreitung, hohe Anpassungsfähigkeit und Reproduktionsrate von *Mastomys natalensis* können hiermit jedoch meist keine anhaltenden Erfolge erzielt werden, sofern die Maßnahmen nicht kontinuierlich fortgesetzt werden.

Darüber hinaus ist die frühzeitige Erkennung von LASV-Fällen essenziell, um Ausbrüchen zu verhindern bzw. einzudämmen.

Wo liegen zukünftige Herausforderungen?

Durch das weite Verbreitungsgebiet des natürlichen Wirtstieres sind große Bevölkerungsteile in Sub-Sahara Afrika einem potenziellen Risiko ausgesetzt. Durch die Existenz weiterer Reservoir-Spezies wird dieses Risiko weiter erhöht. Aufgrund des epidemischen Potenzials wurde LASV im Jahr 2016 von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) als Erreger, welcher eine Bedrohung mit pandemischem Potential darstellt, hervorgehoben. Im Rahmen des [R&D Blueprint](#) Plans rief die WHO dazu auf verstärkt an Vakzinen und möglichen Therapien zu forschen.

LASV hat jedoch eine hohe genetische Diversität und verschiedene Stämme variieren stark in Bezug auf Pathologie, Virulenz und Krankheitsbild. Dies erschwert die Entwicklung einheitlicher diagnostischer Tests und Behandlungsmethoden und bildet eine der größten Herausforderungen in

der LASF-Bekämpfung. Des Weiteren könnten politische, sozial-ökonomische, sowie ökologische Veränderungen in Ländern, in denen das Virus bereits endemisch ist, ungeahnte Folgen für die Ausbreitung des LASV und des Wirtstieres haben was eine Ausbreitung des Verbreitungsgebietes zur Folge haben könnte.