

Zoonose des Monats – Mai 2022 Erregersteckbrief Rifttalgiebervirus

Autor: Benjamin Gutjahr¹

¹ Friedrich-Loeffler-Institut, Institut für neue und neuartige Tierseuchenerreger, Südufer 10, 17493 Greifswald - Riems

Weitere Erregersteckbriefe verfügbar unter:

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

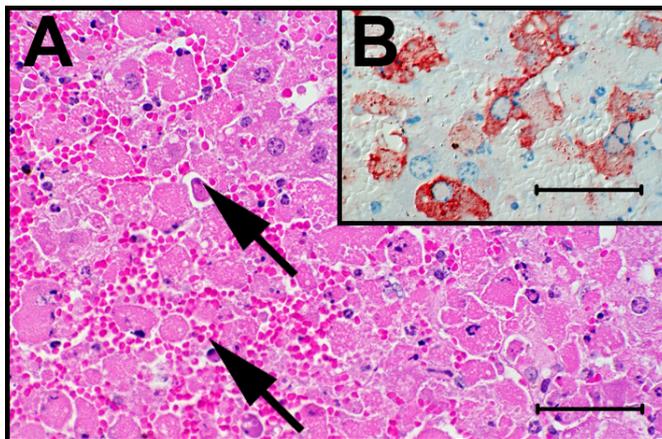


Abbildung: Histopathologische (A) und immunohistochemische (B) Darstellung der Leber einer akut an Rifttalgieber erkrankten Maus. In A ist eine schwere, akute, diffuse, nekrotisierende Hepatitis mit typischen Councilman Einschlusskörperchen (Pfeile) zu sehen. B zeigt eine koaleszierende bis diffuse Antigenverteilung in den Hepatozyten. Die Linien entsprechen 50µm. Copyright: Prof. Dr. Reiner Ulrich (Gutjahr et al. 2020, PLoS Negl Trop Dis., 14(3))

Beschreibung

Das Rifttalgiebervirus (RVFV) ist ein Virus aus der Ordnung *Bunyavirales*. Es ist ein behülltes Virus mit einem einzelsträngigen RNA-Genom negativer Polarität. Das Virus kann eine schwere hämorrhagische Fiebererkrankung im Menschen auslösen und zu hohen ökonomischen Verlusten in der Landwirtschaft aufgrund von sogenannten „abortion storms“ bei Wiederkäuern führen. Das Rifttalgiebervirus ist gemäß Biostoffverordnung in die Risikogruppe 3 eingestuft.

Erstmals entdeckt

Die Erstbeschreibung des Virus stammt aus dem Jahr 1931. Nach ungewöhnlich starken Regenfällen kam es auf einer Schaffarm in der Nähe des Naivasha-Sees im Rift Valley in Kenia zu einem großen Ausbruch eines bisher unbekanntes Erregers. Die Krankheit verursachte vor allem verheerende Verluste bei neugeborenen Lämmern, aber auch eine hohe Sterblichkeitsrate bei Mutterschafen

konnte beobachtet werden. Zudem kam es zu einer hohen Anzahl an Aborten, wodurch der für diese Erkrankung typische Begriff „abortion storms“ geprägt wurde. Da die schwersten Läsionen in der Leber festgestellt wurden, wurde die Krankheit zunächst als "enzootische Hepatitis" bezeichnet. Bei den Untersuchungen wurde festgestellt, dass Menschen, die dem Virus ausgesetzt waren fiebrige, aber nicht tödliche Erkrankungen entwickelten. Aufgrund der Art der Erkrankung beim Menschen und des Ortes der Erstbeschreibung wurde das Virus schnell als Riftalfiebertvirus umbenannt.

Wo kommt der Erreger vor?

Seit der Erstbeschreibung 1931 konnten über die Jahre große Ausbrüche in verschiedenen Ländern Afrikas registriert werden. 1977 kam es zu einem Ausbruchsgeschehen in Ägypten und somit erstmalig zu einem Ausbruch nördlich der Sahara. Im Jahr 2000 konnte das Virus zum ersten Mal den afrikanischen Kontinent verlassen und es kam zu einem Ausbruchsgeschehen auf der Arabischen Halbinsel. Inzwischen kann das Virus regelmäßig in großen Teilen Afrikas, auf dessen vorgelagerten Inseln und auf der Arabischen Halbinsel nachgewiesen und Ausbrüche registriert werden. Zudem sind in der Literatur erste Nachweise von Virusreplikation in der Türkei und im Iran beschrieben.

Betroffene Tierspezies, Reservoir

Die Frage des natürlichen Reservoirs konnte bis lange noch nicht vollständig geklärt werden. Eine Theorie ist, dass das Virus ein Wirbeltierreservoir hat und es beispielsweise in interepidemischen Phasen zwischen dem Vektor (Mücken) und Wildtieren wie Büffeln zirkuliert. Andere Studien zeigen, dass möglicherweise die Hausratte ein Reservoir sein könnte. Zusätzlich gibt es Hinweise auf eine transovarielle Übertragung bei der Mücke (Weitergabe über die Eizellen an die Folgegeneration), die zum Viruserhalt dienen könnte.

Bei den betroffenen Tierspezies handelt es sich vor allem um Hauswiederkäuer, bei denen besonders kleine Wiederkäuer wie Schafe und Ziegen eine hohe Empfänglichkeit aufweisen. Aber auch Tiere aus der Familie der *Camelidae* können sich infizieren und am Virus erkranken.

Wie kann sich der Mensch infizieren? Gibt es Risikogruppen?

RVFV Ausbrüche treten vor allem nach hohen Niederschlägen auf. Dies liegt daran, dass es dadurch zu einem Massenschlupf an Mücken kommen kann. Mücken der Gattung *Aedes* gelten als Primärvektor für RVFV, wodurch erste Übertragungen entstehen. Mit Hilfe von Mücken anderer Gattungen, wie beispielsweise *Culex*, können nach einem Massenschlupf große Ausbrüche entstehen, bei denen sich Menschen direkt durch Mückenstiche infizieren können. Zum anderen infizieren sich Menschen vor allem bei dem Kontakt mit abortiertem Material, infektiösem Blut, Aerosole oder anderem infektiösem Gewebe verendeter Tiere. Daher sind besonders Landwirte, Tierärzte und Schlachthausmitarbeiter einem hohen Risiko ausgesetzt sich mit RVFV zu infizieren.

Was für Krankheitssymptome zeigen infizierte Tiere und Menschen?

Besonders auffällig bei RVFV Ausbrüchen in Tieren sind die bereits erwähnten „abortion storms“ bei denen teilweise alle trächtigen Tiere einer Herde abortieren. Neben dem, erkranken vor allem besonders junge Tiere schwer bis tödlich daran und zeigen dabei vor allem aufgrund einer schweren Hepatitis Symptome wie hohes Fieber, Abdominalschmerzen, schwere, angestrenzte Atmung und Blutungen im Gastrointestinaltrakt. Adulte Tiere hingegen zeigen meist nur leichtes Fieber mit Durchfall und Nasenausfluss. Diese Symptome sind vor allem bei Schafen zu beobachten, können jedoch auch bei Ziegen und Rindern auftreten. Bei trächtigen Kamelen können auch Aborte auftreten, die Tiere erkranken aber meist klinisch inapparent. Eine Ausnahme konnte jedoch in

Mauretanien beobachtet werden, wo Kamele innerhalb weniger Tage an hämorrhagischen Symptomen verstorben sind.

Der Großteil der Menschen entwickelt Grippe-ähnliche Symptome wie Kopf- und Gliederschmerzen und Fieber. Die Inkubationszeit beträgt in der Regel 4-6 Tage. Bei 1-2% der humanen Fälle können jedoch auch schwere bis tödliche Verläufe entstehen. Dabei können vor allem Symptome einer schweren Hepatitis (wie auch beim Tier) beobachtet werden, wodurch ein hämorrhagisches Fieber entstehen kann, bei dem es zu blutigem Urin/ Stuhl, Erbrechen und Einblutungen im Gewebe kommen kann. Dieser Verlauf kann innerhalb einer Woche tödlich enden.

Neben der hämorrhagischen Form, gibt es aber auch einen neurologischen Verlauf beim Menschen, der Tage bis Wochen nach der febrilen Phase auftreten und zu einer Encephalitis führen kann. Typische Symptome sind Halluzinationen, Desorientierung, Schwindel und Paralysen. Auch dieser Verlauf kann tödlich enden oder zu einer dauerhaften Hemiparese führen.

Ein schwerer Rifttalfeberverlauf geht oftmals mit einem hohen Virustiter im Blut einher.

Interessanterweise zeigen Labormäuse sowohl den Verlauf einer schweren Hepatitis als auch den Neurologischen, weshalb sie ein gutes Tiermodell für humane antivirale und Vakzine Studien sind.

Abschließend gibt es Studien, dass es bei 10% aller RVFV Infektionen (unabhängig des Schweregrades) zu Einschränkungen im Sehbereich kommen kann. Symptome wie Lichtempfindlichkeit oder generelle Sehstörungen treten dabei vor allem aufgrund einer Uveitis, Retinitis und/oder Einblutungen im Augenbereich auf. Diese treten in der Regel 1-3 Wochen nach der ursprünglichen Erkrankung auf und können Wochen, Monate oder teilweise dauerhaft anhalten.

Gibt es Medikamente oder einen Impfstoff?

Aktuell gibt es nur für Tiere teilzugelassene Impfstoffe (z.B. Smithburn Vakzine, Clone-13, MP-12), welche nur in Endemiegebieten eingesetzt werden dürfen. Dies liegt vor allem daran, dass es sich bei diesen um attenuierte Lebendvakzinen handelt und Studien zeigen, dass sie immer noch vereinzelt in trächtigen Tieren zu Aborten führen können, weshalb eine Impfung trächtiger Tiere meist kontraindiziert ist.

Für Menschen gibt es keinen frei verfügbaren Impfstoff. Für das US-Militär wurde der mit Formalin inaktivierte Impfstoff TSI-GSD 200 entwickelt. Dieser benötigt jedoch 3 Immunisierungen und einen zusätzlichen Boost nach 6 Monaten.

Derzeit sind keine antiviralen Mittel für eine RVFV Infektion auf dem Markt verfügbar, weshalb die Behandlung symptomatisch erfolgt. Ribavirin wurde aufgrund des Gebrauchs bei anderen hämorrhagischen Erregern in dem ersten Ausbruchsgeschehen auf der Arabischen Halbinsel eingesetzt, jedoch wurde der Einsatz aufgrund adverser Reaktionen abgebrochen.

Wie gut ist das Überwachungssystem für diesen Erreger?

In betroffenen Gebieten werden regelmäßige Beprobungen von Wiederkäuern und Kamelen, aber auch von Wildtieren durchgeführt und serologisch und molekularbiologisch untersucht, um beispielsweise ein akutes Infektionsgeschehen frühzeitig zu detektieren oder den Grad der Durchseuchung zu bestimmen. Da RVFV Ausbrüche vor allem mit starken Niederschlägen und dem Massenschlupf von Mücken einhergehen, werden auch die klimatischen Bedingungen und Vektorpopulationen überwacht, um bei solchen Events schnell reagieren zu können. Außerdem gibt es immer mehr Screenings in angrenzenden Regionen, um mögliche Ausbreitungen des Erregers frühzeitig erkennen zu können.

Zusätzlich ist das Rifttalfebervirus ein gelisteter Erreger der OIE.

Was sind aktuelle Forschungsfragen/ -schwerpunkte?

Zum einem ist, wie bereits oben erwähnt, immer noch nicht bekannt, ob und welches Reservoir RVFV hat. Somit gibt es nach wie vor Untersuchungen sowohl im Feld als auch im Labor, um einen möglichen Vertebraten identifizieren zu können. Dafür gab es beispielsweise in jüngster Vergangenheit Infektionsversuche mit Hausratten, Reptilien und Amphibien oder auch Blutmahlzeituntersuchungen von Mücken aus endemischen Regionen, die vor kurzem Blut gesaugt hatten.

Zum anderen gibt es nach wie vor keinen zugelassenen Impfstoff in der Humanmedizin und nur Veterinärvakzinen, die in Endemiegebieten zugelassen sind und zudem immer noch ein Restrisiko für Aborte aufweisen. Zudem gibt es keine zuverlässigen antiviralen Mittel als Therapieansatz. Daher ist es nicht verwunderlich, dass es zahlreiche Projekte gibt, die vor allem das Ziel haben, wirksame und sichere Impfstoffe für Human- und Veterinärmedizin zu etablieren. Auch gibt es zahlreiche Untersuchungen für Therapieansätze wie beispielsweise der Einsatz monoklonaler Antikörper.

Welche Bekämpfungsstrategien gibt es?

Schon in der Erstbeschreibung wurde erkannt, dass der Ausbruch im Zusammenhang mit den Mücken steht. So wurden die verbliebenen Tiere in ein höher gelegenes Gebiet getrieben und es kam daraufhin zu einer Reduktion der Fälle. Somit ist die Vektorenbekämpfung ein essentieller Punkt, weshalb der Einsatz von Repellentien wichtig für die Prävention von RVFV und anderen Vektor-übertragenden Erkrankungen ist. Auch die meteorologische Überwachung spielt dabei eine wichtige Rolle. So ist bekannt, dass bei starken, andauernden Niederschlägen aufgrund des Massenschlupfs Ausbrüche bevorstehen können, wodurch Landwirte sich darauf vorbereiten können und beispielsweise, wenn möglich, die Tiere in vektorarme Regionen treiben und sie impfen können.

Daher ist auch der Einsatz der bisher verfügbaren Veterinärimpfstoffe wichtig. So sollte, wie bereits erwähnt, zwar darauf geachtet werden, dass trächtige Tiere nicht geimpft werden, aber dafür ist die Impfung der restlichen Herde umso wichtiger.

Zudem sind regelmäßige Screenings und Surveillanceprogramme eine wichtige Bekämpfungsstrategie, um Ausbrüche frühzeitig zu erkennen und mit Notimpfungen die Ausbreitung eindämmen zu können. Zum anderen sind jedoch auch klassische Keulungen effektiv um die Ausbreitung zu verhindern.

Wo liegen zukünftige Herausforderungen?

Wie bei vielen anderen Vektor-übertragenden Erkrankungen bieten der Klimawandel, aber auch die Globalisierung eine große Chance für RVFV sich weiter ausbreiten zu können. So gibt es bereits jetzt zahlreiche Studien über viele, in anderen Ländern heimische Vektoren (unter anderem auch deutsche Mückenpopulationen), die potentiell dazu fähig sind RVFV übertragen zu können.

Daher sind weitere umfangreichere Surveillanceprogramme in den endemischen, aber auch angrenzenden Regionen notwendig. Denn zum einem ist es wichtig zu sehen, ob es zu einer weiteren Ausbreitung in bislang nicht betroffenen Ländern kommt. Zum anderem ist nach wie vor auch die Aufklärung über das Vorkommen und die Verbreitung des Virus in endemischen Regionen für die Eindämmung essentiell. Nicht umsonst zählt RVFV zu den sogenannten „neglected tropical diseases“. So müssen vor allem Landwirte, Veterinäre und weitere Personengruppen, die unmittelbar bei Ausbrüchen betroffen sind, für diesen teilweise immer noch wenig bekannten Erreger sensibilisiert werden, damit diese wissen, wie sie bei einem Ausbruch handeln müssen und somit sowohl sich selbst als auch die Tiere schützen können. Auch die Frage des möglichen Reservoirs spielt mit in diese Punkte rein. So gäbe es weitere Angriffspunkte für die Eindämmung, wenn der vollständige Replikationszyklus mit Reservoir bekannt wäre.

Abschließend ist es vor allem wichtig, sowohl einen wirksamen und sicheren Veterinär- als auch Humanimpfstoff zu entwickeln, der auch außerhalb endemischer Gebiete zugelassen werden kann.

