

Empfehlung der ZKBS zur Risikobewertung von Pestiviren als Spender- oder Empfängerorganismen gemäß § 5 Absatz 1 GenTSV

Allgemeines

Vertreter der Gattung *Pestivirus* (Familie *Flaviviridae*) sind umhüllte Viren mit einem einzelsträngigen RNA-Genom positiver Polarität. Zu den Pestiviren gehören die seit langem bekannten und wirtschaftlich bedeutenden Spezies *Pestivirus A* (früher *Bovine viral diarrhoea virus 1*, BVDV-1), *Pestivirus B* (früher *Bovine viral diarrhoea virus 2*, BVDV-2), *Pestivirus C* (früher *Classical swine fever virus*, CSFV) und *Pestivirus D* (früher *Border disease virus*, BDV), die bei Paarhufern, vor allem bei Rindern, Schweinen oder Schafen, zu teils schweren Erkrankungen führen können. Diese sind bei adulten Tieren zumeist durch eine respiratorische und/oder gastrointestinale Symptomatik sowie teilweise auftretende Hämorrhagien gekennzeichnet. Im Gegensatz zu den von BVDV und BDV ausgelösten Erkrankungen kann die durch CSFV verursachte (klassische) Schweinepest bei adulten Tieren auch in bis zu 100 % der Fälle tödlich verlaufen. Bei allen vier Pestiviren kann eine Infektion von adulten Tieren jedoch auch asymptomatisch bleiben. Darüber hinaus können alle Viren bei trächtigen Tieren zu Aborten und Missbildungen der Föten sowie zum Tod von Neugeborenen und Jungtieren führen. Die Übertragung der Viren findet in der Regel durch direkten Kontakt statt. Zudem gibt es Hinweise auf eine Übertragung über Aerosole zumindest über kurze Distanzen und die Verbreitung über kontaminierte Gegenstände [1]. BVDV-1, BVDV-2, CSFV und BDV sind als Spender- und Empfängerorganismen für gentechnische Arbeiten der **Risikogruppe 2** zugeordnet.

In den letzten Jahren wurden zum Teil bei ähnlichen Krankheitsausbrüchen in Paarhufern weitere Pestiviren identifiziert, die bisher jedoch nur wenig charakterisiert sind. Diese wurden dreizehn neuen, zum Teil provisorischen, Spezies zugeordnet.

Das pronghorn antelope pestivirus (PHV, Spezies *Pestivirus E*) wurde ursprünglich aus einem jungen, erblindeten Gabelbock im US-Bundesstaat Wyoming isoliert. Ob das Virus ursächlich für das Erblinden war, ist nicht bekannt. Darüber hinaus konnte das Virus auch bei Maultierhirschen, Dickhornschafen und Bergziegen in Nevada nachgewiesen werden. Auch hier ist eine Assoziation mit einer Erkrankung unklar. *In vitro* repliziert PHV sowohl in der Rinderzelllinie BT als auch der Schafzelllinie FLK [2; 3].

Das Bungowannah virus (Spezies *Pestivirus F*) wurde während eines 13-monatigen Krankheitsausbruchs auf zwei benachbarten Schweinefarmen in Australien isoliert. Die Übertragung zwischen den Farmen erfolgte vermutlich über den Austausch infizierter Tiere. Bei der Übertragung zwischen verschiedenen Ställen einer Farm könnten zudem Aerosole eine Rolle gespielt haben. Während des Ausbruchs wurden schätzungsweise 50.000 Ferkel tot geboren oder verstarben 2 – 3 Wochen nach der Geburt. Die Letalitätsrate unter den Lebendgeburten lag bei bis zu 35 %, wobei die verstorbenen Tiere Anzeichen einer Myokarditis zeigten. Infi-

zierte adulte Tiere wiesen keine Symptome auf. Sowohl Rinder als auch Schafe können experimentell über die intranasale Route mit dem Bungowannah virus infiziert werden, zeigen jedoch keine Symptome [4].

Das giraffe pestivirus (Spezies *Pestivirus G*) wurde aus Giraffen in Kenia isoliert. Die Tiere zeigten Symptome, die der von BVDV verursachten *mucosal disease* ähneln. Das Virus kann in primären bovinen Zellen replizieren [5]. Darüber hinaus ist es nicht näher charakterisiert. In den „Technischen Regeln für Biologische Arbeitsstoffe 462: Einstufung von Viren“ ist das Pestivirus der Giraffe der Risikogruppe 1 mit dem Zusatz t² zugeordnet [6].

Ein Vertreter der Gruppe der HoBi-like viruses (auch *atypical ruminant pestivirus* oder BVDV-3) (Spezies *Pestivirus H*) wurde ursprünglich als Verunreinigung in fötalem Rinderserum identifiziert. Daneben verursachten verschiedene Vertreter der Gruppe Krankheitsausbrüche in Rinderherden in Italien, Südamerika und Asien, wobei die Infektionen klinisch nicht von BVDV-Infektionen unterscheidbar waren. Neben Rindern sind sowohl Schweine als auch Schafe mit den Viren infizierbar. Schafe können die Viren darüber hinaus auch übertragen [7; 8].

Die Aydin-like pestiviruses (Spezies *Pestivirus I*) wurden aus erkrankten Schafen und Ziegen in der Türkei isoliert. Aufgrund der Ähnlichkeit der Symptomatik der von ihnen verursachten Erkrankung wurden sie zunächst als neue Genotypen des BDV eingestuft. Eine spätere Genomsequenzierung ergab jedoch, dass es sich um eine eigenständige Spezies handelt [9; 10].

Das Genom des Norwegian rat pestivirus (NrPV, Spezies *Pestivirus J*) wurde bei einer Untersuchung zur Prävalenz von Krankheitserregern in Populationen der Wanderratte in New York City sequenziert. Die Ratten zeigten keine Krankheitssymptome [11]. Das Virus selbst wurde bisher nicht isoliert und charakterisiert. Entsprechend ist gegenwärtig unklar, ob sich sein Wirtsbereich wie bei der überwiegenden Mehrzahl der Pestiviren auch auf Paarhufer erstreckt.

Das atypical porcine pestivirus (APPV, Spezies *Pestivirus K*) ist in Schweineherden in Nord- und Südamerika, Asien und Europa, darunter auch Deutschland, weit verbreitet. Die Prävalenz von Antikörpern gegen APPV in äußerlich gesunden Schweinebeständen beträgt zwischen 2 und 20 %. Darüber hinaus waren 19 % der untersuchten deutschen Wildschweine seropositiv. In neugeborenen Schweinen verursacht es den sogenannten *congenital tremor*, der aufgrund seiner negativen Auswirkung auf die Nahrungsaufnahme und der resultierenden Unterernährung zum Tod führen kann [12].

Neben den im Jahr 2017 neu anerkannten Pestivirus-Spezies [13] wurden kürzlich zusätzliche provisorische Spezies für die Einordnung weiterer neuentdeckter Pestiviren vorgeschlagen. Es handelt sich hierbei zum einem um Viren aus chinesischen Fledermäusen (provisorische Spezies bat pestivirus 1 und 2) und zum anderen um Viren aus chinesischen Nagetieren (provisorische Spezies rodent pestivirus 1 bis 4). Für alle Viren liegen gegenwärtig lediglich Genomsequenzinformationen vor. Die Viren selbst wurden nicht isoliert und charakterisiert. Die Tiere, aus denen die virale RNA gewonnen wurde, zeigten keine Anzeichen einer Erkrankung [14].

Ein weiteres Virus, das bisher keiner Spezies zugeordnet werden kann, ist das lateral-shaking inducing neurodegenerative agent (Linda) virus (LV), welches erstmals in Österreich isoliert wurde. Wie auch APPV führt es bei neugeborenen Schweinen zum *congenital tremor*, wobei innerhalb eines Wurfes 20 bis 100 % der Tiere betroffen sind [15].

¹ Wegen der Wirbeltierpathogenität können aus tierseuchenrechtlicher Sicht Sicherheitsmaßnahmen erforderlich werden, die vergleichbar mit den Sicherheitsmaßnahmen der Schutzstufe 2 ein Entweichen des Virus in die äußere Umgebung bzw. in andere Arbeitsbereiche minimieren (siehe auch TRBA 120).

Empfehlung

Nach § 5 Absatz 1 GenTSV i. V. m. den Kriterien im Anhang I GenTSV werden Viren der Spezies *Pestivirus E* bis *I* und *K* sowie das Linda virus als Spender- und Empfängerorganismen für gentechnische Arbeiten ggf. vorsorglich der **Risikogruppe 2** zugeordnet. Die Viren der Spezies *Pestivirus J* sowie der provisorischen Spezies bat pestivirus 1 und 2 und rodent pestivirus 1 bis 4 werden der **Risikogruppe 1** zugeordnet.

Begründung

Die Viren der Spezies *Pestivirus F*, *G*, *H*, *I* und *K* sowie das Linda virus können verschiedene Wild- und Nutztiere infizieren und in diesen teils schwerwiegende Erkrankungen mit signifikanten wirtschaftlichen Folgen auslösen. Für Viren der Spezies *Pestivirus E* ist eine Tierpathogenität aufgrund der derzeitigen Daten nicht auszuschließen. Darüber hinaus weisen Zellkulturversuche darauf hin, dass wirtschaftlich relevante Nutztiere suszeptibel für die Viren sein könnten.

Die Viren der Spezies *Pestivirus J* sowie der provisorischen Spezies bat pestivirus 1 und 2 und rodent pestivirus 1 bis 4 sind bisher nicht mit einer Krankheit assoziiert. Zudem gibt es keine Hinweise darauf, dass sich ihr Wirtsbereich auch auf Paarhufer erstreckt.

Literatur

1. **Newcomer BW, Givens MD** (2013). Approved and experimental countermeasures against pestiviral diseases: bovine viral diarrhea, classical swine fever and border disease. *Antiviral Res.* **100**(1):133-50.
2. **Vilcek S, Ridpath JF, Van Campen H, Cavender JL, Warg J** (2005). Characterization of a novel pestivirus originating from a pronghorn antelope. *Virus Res.* **108**(1-2):187-93.
3. **Ridpath JF** (2015). Emerging pestiviruses infecting domestic and wildlife hosts. *Anim Health Res Rev.* **16**(1):55-9.
4. **Kirkland PD, Read AJ, Frost MJ, Finlaison DS** (2015). Bungowannah virus – a probable new species of pestivirus – what have we found in the last 10 years? *Anim Health Res Rev.* **16**(1):60-3.
5. **Harasawa R, Giangaspero M, Ibata G, Paton DJ** (2000). Giraffe strain of pestivirus: its taxonomic status based on the 5'-untranslated region. *Microbiol Immunol.* **44**(11):915-21.
6. **TRBA** (2018). Einstufung von Viren in Risikogruppen (TRBA 462). <https://www.baua.de/DE/Angebote/Rechtstexte-und-Technische-Regeln/Regelwerk/TRBA/TRBA-462.html>
7. **Bauermann FV, Ridpath JF, Weiblen R, Flores EF** (2013). HoBi-like viruses: an emerging group of pestiviruses. *J Vet Diagn Invest.* **25**(1):6-15.
8. **Bauermann FV, Ridpath JF** (2015). HoBi-like viruses – the typical 'atypical bovine pestivirus'. *Anim Health Res Rev.* **16**(1):64-9.
9. **Oguzoglu TC, Tan MT, Toplu N, Demir AB, Bilge-Dagalp S, Karaoglu T, Ozkul A, Alkan F, Burgu I, Haas L, Greiser-Wilke I** (2009). Border disease virus (BDV) infections of small ruminants in Turkey: a new BDV subgroup? *Vet Microbiol.* **135**(3-4):374-9.
10. **Becher P, Schmeiser S, Oguzoglu TC, Postel A** (2012). Complete genome sequence of a novel pestivirus from sheep. *J Virol.* **86**(20):11412.
11. **Firth C, Bhat M, Firth MA, Williams SH, Frye MJ, Simmonds P, Conte JM, Ng J, Garcia J, Bhuvu NP, Lee B, Che X, Quan PL, Lipkin WI** (2014). Detection of zoonotic pathogens and characterization of novel viruses carried by commensal *Rattus norvegicus* in New York City. *MBio.* **5**(5):e01933-14.

12. **Pan S, Mou C, Chen Z** (2018). An emerging novel virus: Atypical porcine pestivirus (APPV). *Rev Med Virol.* e2018.
13. **Smith DB, Meyers G, Bukh J, Gould EA, Monath T, Scott Muerhoff A, Pletnev A, Rico-Hesse R, Stapleton JT, Simmonds P, Becher P** (2017). Proposed revision to the taxonomy of the genus *Pestivirus*, family *Flaviviridae*. *J Gen Virol.* **98**(8):2106-12.
14. **Wu Z, Liu B, Du J, Zhang J, Lu L, Zhu G, Han Y, Su H, Yang L, Zhang S, Liu Q, Jin Q** (2018). Discovery of diverse rodent and bat pestiviruses with distinct genomic and phylogenetic characteristics in several Chinese provinces. *Front Microbiol.* **9**:2562.
15. **Lamp B, Schwarz L, Högl S, Riedel C, Sinn L, Rebel-Bauder B, Weissenböck H, Ladinig A, Rumenapf T** (2017). Novel pestivirus species in pigs, Austria, 2015. *Emerg Infect Dis.* **23**(7):1176-9.