

**Empfehlung der ZKBS zur Risikobewertung von
Viren der Gattung *Tetraparvovirus*
als Spender- oder Empfängerorganismen
gemäß § 5 Absatz 1 GenTSV**

Allgemeines

Viren der Gattung *Tetraparvovirus* (Familie *Parvoviridae*) besitzen ein ca. 5 kb umfassendes einzelsträngiges DNA-Genom, welches in eine einfache Proteinhülle verpackt ist. Gegenwärtig sind der Gattung sechs Spezies zugeordnet. Die Virusgenome wurden im Rahmen sogenannter *metagenomics*-Studien sequenziert, bei denen die Gesamt-DNA verschiedenster Probenmaterialien gesunder oder erkrankter Menschen und Säugetiere untersucht wurde. Eine genaue molekularbiologische Charakterisierung der Viren ist bisher nicht erfolgt. Für die meisten Vertreter der Gattung ist zudem kein Zellkultursystem beschrieben. Es wird angenommen, dass die Viren nach einer akuten Virämiephase in verschiedenen Organen persistieren können, von denen ausgehend es zu einer Reaktivierung der Virusreplikation und einer erneuten Virämie kommen kann.

Das namensgebende Virus der Gattung ist das Humane Parvovirus 4 (PARV4, Genotyp 2 auch Humanes Parvovirus 5) (Spezies *Primate tetraparvovirus 1*), dessen Genom ursprünglich aus dem Serum eines Patienten mit Symptomen einer akuten Virusinfektion und Verdacht auf eine Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus (HIV) isoliert wurde. Die Symptome umfassten Erschöpfung, Halsentzündung, Nachtschweiß, Gelenkschmerzen, Erbrechen, Durchfall, Nackensteifheit und Verwirrtheit. Neben der Infektion mit PARV4 wurde auch eine Ko-Infektion mit dem Hepatitis-B-Virus (HBV), nicht jedoch mit HIV festgestellt [1]. Mehrere Studien zeigen, dass Antikörper gegen PARV4 in Europa und Nordamerika mit teils sehr hoher Prävalenz (55 – 95 %) in Menschen mit einer Geschichte intravenösen Drogenmissbrauchs zu finden sind. In Folge dessen besteht eine starke Assoziation zwischen einer PARV4-Seropositivität und einer Infektion mit dem Hepatitis-C-Virus (HCV), HBV und HIV (zusammengefasst in [2, 3]). Im Gegensatz hierzu wurde bei HIV-positiven Patienten, für die eine sexuelle Übertragung des Virus wahrscheinlich war, nur eine PARV4-Seropositivität von 11 % ermittelt [4]. Da auch Patienten, die auf die Gabe von aus humanem Plasma gewonnenen Gerinnungsfaktoren angewiesen sind, eine erhöhte Antikörper-Prävalenz (27 – 44 %) aufweisen, wird, zumindest für Europa und Nordamerika, von einer primär parenteralen Übertragung von PARV4 ausgegangen [5, 6]. Bei der Untersuchung von Mischproben humaner Seren für die Herstellung von Gerinnungsfaktoren wurden etwa 5 % der Proben positiv auf PARV4-DNA getestet [7, 8]. Für Personen ohne Risikofaktoren für die Übertragung von Blut-übertragbaren Krankheiten wurde in Europa und Nordamerika im Allgemeinen eine niedrige Seroprävalenz von 0 – 5 % beschrieben. Abweichend hierzu wurde jedoch bei einer Untersuchung von Blutspendern in Frankreich PARV4-DNA im Blut von 24 % (n=304) der potenziellen Spender nachgewiesen [9]. Auch Studien aus China und dem Iran berichten, dass PARV4-DNA im Serum von 17 – 22 % der gesunden Blutspender nachgewiesen werden kann [10, 11]. Zudem wurden in einer Studie zu mehreren Ländern Afrikas Seroprävalenzen von 4 – 37 % bei HIV- und HCV-

negativen Probanden der Allgemeinbevölkerung oder Militärangehörigen festgestellt [12]. Über die Verbreitung des Virus in der Allgemeinbevölkerung und mögliche regionale Unterschiede können daher derzeit keine gesicherten Aussagen getroffen werden. Angesichts der teils weiten Verbreitung in Bevölkerungsgruppen ohne erkennbare Risikofaktoren ist es zudem wahrscheinlich, dass neben einer parenteralen Übertragung weitere Übertragungswege von Bedeutung sind. Auch zur klinischen Relevanz von PARV4 kann derzeit keine gesicherte Aussage getroffen werden, da sowohl gesunde als auch erkrankte Personen positiv auf die virale DNA getestet wurden. Bei den symptomatischen Patienten lagen allerdings in der Regel Ko-Infektionen mit bekannten Pathogenen vor. Ob die von diesen Pathogenen verursachten Erkrankungen von PARV4 beeinflusst werden oder PARV4 selbst eine Erkrankung auslösen kann, ist schwer abzuschätzen. Eine Studie von Simmons *et al.* ergab Hinweise darauf, dass eine PARV4-Infektion bei HIV-positiven Patienten das Eintreten von Symptomen des *acquired immune deficiency syndrome* (AIDS) beschleunigen könnte [4]. In einer weiteren kürzlich veröffentlichten Studie, in der Nasen- und Rachenabstriche von Erwachsenen und Kindern mit einer schweren akuten respiratorischen Erkrankung auf die Anwesenheit von RNA oder DNA acht typischer respiratorischer Viren (u. a. Influenzaviren, Masernvirus und Respiratorisches Synzytial-Virus) und PARV4 untersucht wurden, wurde die DNA des Parvovirus in 27 % der Fälle (n=241) nachgewiesen. In mehr als der Hälfte dieser Fälle (18 %) wurde keine Ko-Infektion festgestellt. Von den entsprechenden Proben gesunder Probanden war lediglich eine Probe PCR-positiv (n=146, <1 %) [13]. Es kann daher nicht ausgeschlossen werden, dass eine PARV4-Infektion beim Menschen eine respiratorische Erkrankung zur Folge hat.

Die DNA zweier Viren, die eng mit dem humanen PARV4 verwandt und derselben Spezies zugeordnet sind, wurde im Plasma von Schimpansen und Gorillas aus Kamerun entdeckt. Zudem wiesen 63 % der untersuchten Schimpansen (n=62) und 18 % der untersuchten Gorillas (n=11) zu PARV4 kreuzreaktive Antikörper auf. Eine Krankheitsassoziation der PARV4-Varianten ist nicht beschrieben [14].

Die Genome des *Eidolon helvum*- und *Artibeus jamaicensis*-Parvovirus 1 (Eh- und Aj-BtPV-1) (Spezies *Chiropteran tetraparvovirus 1*) wurden aus Blutproben der entsprechenden Flughund- bzw. Fledermausart aus Ghana bzw. Panama isoliert. Die Prävalenz betrug bei jeweils etwa 100 untersuchten Tieren ca. 7 %. Die DNA des Eh-BtPV-1 wurde zudem auch in Proben der Leber, Niere, Milz und Lunge sowie des Verdauungstrakts und des Gehirns gefunden. Eine Erkrankung der beprobten Tieren ist nicht beschrieben [15].

Die genomische DNA des Bovinen Hokovirus (BHoV, auch Bovines Partetravirus) (Spezies *Unquilate tetraparvovirus 1*) wurde ursprünglich aus Rinderleber und -milz isoliert, die auf Lebensmittelmärkten in Hongkong angeboten wurden. Dabei wurden 2 % der Leberproben (n=110) sowie 13 % der Milzproben (n=32) per PCR positiv getestet [16, 17]. Bei einer Untersuchung zur Ursache der Enzootischen Bronchopneumonie des Rindes (auch Rindergrippe oder *bovine respiratory disease*) konnte die virale DNA zudem in Nasenabstrichen und Luft-röhrenaspiraten von 28 % der gesunden Kontrolltiere (n=58) sowie 45 % der erkrankten Tiere (n=58) nachgewiesen werden. In den Proben der erkrankten Tiere wurden jedoch auch Genomabschnitte von insgesamt 12 weiteren Viren gefunden. Eine statistische Analyse ergab keine positive Assoziation zwischen der Erkrankung und der Anwesenheit von BHoV-DNA [18].

Weitere Tetraparvoviren wurden in Schweinen entdeckt. Diese sind inzwischen zwei separaten Spezies zugeordnet. Das Genom des Porzinen Hokovirus (PHoV, auch Porzines Partetravirus oder Porzines Parvovirus 3) (Spezies *Unquilate tetraparvovirus 2*) wurde ähnlich wie BHoV nach Beprobung von Schweineleber von Lebensmittelmärkten und Organen und Serum von Schweinen aus Schlachthäusern in Hongkong sequenziert. Zusätzlich wurden auch Proben von erkrankten Schweinen genommen. Insgesamt konnte die virale DNA in 71 % der untersuchten Lymphknoten (n=89), 53 % der Leberproben (n=30) und 48 % der Serumproben

(n=114) nachgewiesen werden. Positivbefunde traten sowohl bei erkrankten als auch bei gesunden Tieren auf. Erneut wurde keine Assoziation zwischen Gesundheitsstatus und Genomnachweis festgestellt [17]. Bei einer weiteren Untersuchung von 399 äußerlich gesunden Schweinen in China wurde in 14 % der genommenen Blutproben PHoV-DNA nachgewiesen [19]. Darüber hinaus wurde virale DNA aus Schweinen von Beständen in den USA, Kanada, Brasilien und Kamerun isoliert [20]. Auch in Wildschweinpopulationen in Europa scheint das Virus weit verbreitet zu sein. So ergaben mehrere Studien in verschiedenen europäischen Ländern Prävalenzen der viralen DNA in Organ- und Blutproben von etwa 20 % [21–23]. In Deutschland erwiesen sich 33 % der Leberproben von 156 Tieren als PCR-positiv. Dabei gab es große regionale Unterschiede. Von den sechs untersuchten Bundesländern zeigte Rheinland-Pfalz mit 8 % (53 untersuchte Tiere) die niedrigste Prävalenz, während in Sachsen in 93 % der 28 untersuchten Tiere PHoV-DNA nachgewiesen wurde. Der Gesundheitsstatus der Tiere ist in der Studie nicht beschrieben [24].

Das Genom des Porzinen Parvovirus 2 (PPV2, auch Cnvirus) (Spezies *Ungulate tetraparvovirus 3*) wurde ursprünglich aus Serumproben von Schweinen aus Myanmar isoliert [25]. In weiteren Studien konnte die DNA inzwischen auch in klinisch unauffälligen, aber auch in kranken Schweinen aus Beständen in Nordamerika, Europa und Asien nachgewiesen werden, darunter bei 78 % der untersuchten gesunden Schweine aus Deutschland [26]. Bei der Untersuchung von Proben der Mandeln von 69 erkrankten Schweinen aus Japan, die einer diagnostischen Autopsie unterzogen wurden und bei denen verschiedene Krankheiten vermutet wurden, wurde PPV2-DNA bei allen Tieren nachgewiesen. Von 120 gesunden Schweinen der Region fiel der PCR-Test hingegen nur bei 58 % positiv aus. Die Hälfte der erkrankten Tiere zeigte Symptome der *porcine circovirus-associated disease* (PCVAD) [27]. Hierbei handelt es sich um einen Krankheitskomplex, der vermutlich auf die Ko-Infektion mit dem Porzinen Circovirus 2 (PCV2, Familie *Circoviridae*) und verschiedenen anderen Viren oder Bakterien zurückzuführen ist. Entsprechend wurde bei der genannten Studie eine signifikante Assoziation zwischen PCVAD-Symptomen und der Anwesenheit der PCV2-DNA festgestellt [27]. Auch in einer weiteren Studie war der Anteil von positiv auf PPV2-DNA getesteten Tieren erhöht, wenn diese Symptome der PCVAD zeigten (33 – 56 % ggü. 20 % bei gesunden Tieren) [28]. PPV2 hat daher möglicherweise eine verstärkende Wirkung auf die Pathogenität anderer Krankheitserreger. Eine Funktion als ursächlicher Krankheitserreger ist hingegen nicht ausreichend belegt.

In derselben Studie, in der das BHoV identifiziert wurde, wurden auch Proben von Schafsleber und -milz Hongkonger Lebensmittelmärkte untersucht. Hierbei konnte die genomische DNA des Ovinen Hokovirus (OHoV, auch Ovines Partetravirus) (Spezies *Ungulate tetraparvovirus 4*) aus 67 % der Leber- (n=9) und 71 % der Milzproben (n=14) isoliert werden [16]. Ebenso konnte die DNA nach Testung von Blutproben von 465 gesunden Schafen aus China in 6 % der Tiere nachgewiesen werden [19]. Weitere Untersuchungen zum OHoV liegen bislang nicht vor.

Empfehlung

Nach § 5 Absatz 1 GenTSV i. V. m. den Kriterien im Anhang I GenTSV wird das *Primate tetraparvovirus 1* als Spender- und Empfängerorganismus für gentechnische Arbeiten vorsorglich der **Risikogruppe 2** zugeordnet. Viren der übrigen genannten Spezies der Gattung *Tetraparvovirus* werden als Spender- und Empfängerorganismen für gentechnische Arbeiten der **Risikogruppe 1** zugeordnet.

Begründung

DNA- und Antikörpernachweise belegen, dass es sowohl beim Menschen als auch bei Nutz- und Wildtieren häufig zu einer Infektion mit Tetraparvoviren kommt. Dabei kann bei Personen oder Tieren, die klinische Symptome oder Infektionen mit bekannten Pathogenen aufweisen, eine höhere Prävalenz von DNA oder Antikörpern vorliegen als bei gesunden Wirten. Möglicherweise kann es bei einer solchen Ko-Infektion zu einer Verstärkung der Pathogenität des koinfizierenden Krankheitserregers kommen. Ein kausaler Zusammenhang zwischen der Infektion mit einem Tetraparvovirus und einer Erkrankung ist für keines der Viren der Gattung belegt. Aufgrund der derzeitigen Datenlage kann ein solcher zwischen einer Infektion mit PARV4 und einer respiratorischen Erkrankung beim Menschen jedoch nicht ausgeschlossen werden. Für die animalen Tetraparvoviren liegen keine vergleichbaren Daten vor.

Literatur

1. **Jones MS, Kapoor A, Lukashov VV, Simmonds P, Hecht F, Delwart E** (2005). New DNA viruses identified in patients with acute viral infection syndrome. *J Virol* **79**(13):8230–6.
2. **Matthews PC, Malik A, Simmons R, Sharp C, Simmonds P, Klenerman P** (2014). PARV4: an emerging tetraparvovirus. *PLoS Pathog* **10**(5):e1004036.
3. **Matthews PC, Sharp C, Simmonds P, Klenerman P** (2017). Human parvovirus 4 'PARV4' remains elusive despite a decade of study. *F1000Res* **6**:82.
4. **Simmons R, Sharp C, McClure CP, Rohrbach J, Kovari H, Frangou E, Simmonds P, Irving W, Rauch A, Bowness P, Klenerman P** (2012). Parvovirus 4 infection and clinical outcome in high-risk populations. *J Infect Dis* **205**(12):1816–20.
5. **Sharp CP, Lail A, Donfield S, Simmons R, Leen C, Klenerman P, Delwart E, Gomperts ED, Simmonds P** (2009). High frequencies of exposure to the novel human parvovirus PARV4 in hemophiliacs and injection drug users, as detected by a serological assay for PARV4 antibodies. *J Infect Dis* **200**(7):1119–25.
6. **Sharp CP, Lail A, Donfield S, Gomperts ED, Simmonds P** (2012). Virologic and clinical features of primary infection with human parvovirus 4 in subjects with hemophilia: frequent transmission by virally inactivated clotting factor concentrates. *Transfusion* **52**(7):1482–9.
7. **Fryer JF, Kapoor A, Minor PD, Delwart E, Baylis SA** (2006). Novel parvovirus and related variant in human plasma. *Emerging Infect Dis* **12**(1):151–4.
8. **Fryer JF, Delwart E, Hecht FM, Bernardin F, Jones MS, Shah N, Baylis SA** (2007). Frequent detection of the parvoviruses, PARV4 and PARV5, in plasma from blood donors and symptomatic individuals. *Transfusion* **47**(6):1054–61.
9. **Touinssi M, Brisbarre N, Picard C, Frassati C, Dussol B, Uch R, Gallian P, Cantaloube J-F, Micco Pd, Biagini P** (2010). Parvovirus 4 in blood donors, France. *Emerging Infect Dis* **16**(1):165–6.
10. **Asiyabi S, Nejati A, Shoja Z, Shahmahmoodi S, Jalilvand S, Farahmand M, Gorzin A-A, Najafi A, Haji Mollahoseini M, Marashi SM** (2016). First report of human parvovirus 4 detection in Iran. *J Med Virol* **88**(8):1314–8.
11. **Yu X, Zhang J, Hong L, Wang J, Yuan Z, Zhang X, Ghildyal R** (2012). High prevalence of human parvovirus 4 infection in HBV and HCV infected individuals in shanghai. *PLoS ONE* **7**(1):e29474.
12. **Sharp CP, Vermeulen M, Nébié Y, Djoko CF, LeBreton M, Tamoufe U, Rimoin AW, Kayembe PK, Carr JK, Servant-Delmas A, Laperche S, Harrison GLA, Pybus OG, Delwart E, Wolfe ND, Saville A, Lefrère JJ, Simmonds P** (2010). Changing epidemiology of human parvovirus 4 infection in sub-Saharan Africa. *Emerging Infect Dis* **16**(10):1605–7.
13. **Prakash S, Shukla S, Ramakrishna V, Mishra H, Bhagat AK, Jain A** (2020). Human Parvovirus 4: A harmless bystander or a pathogen of severe acute respiratory illness. *Int J Infect Dis* **90**:21–5.
14. **Sharp CP, LeBreton M, Kantola K, Nana A, Le Diffo JD, Djoko CF, Tamoufe U, Kiyang JA, Babila TG, Ngole EM, Pybus OG, Delwart E, Delaporte E, Peeters M, Soderlund-Venermo M,**

- Hedman K, Wolfe ND, Simmonds P** (2010). Widespread infection with homologues of human parvoviruses B19, PARV4, and human bocavirus of chimpanzees and gorillas in the wild. *J Virol* **84**(19):10289–96.
15. **Canuti M, Eis-Huebinger AM, Deijs M, Vries M de, Drexler JF, Oppong SK, Müller MA, Klose SM, Wellinghausen N, Cottontail VM, Kalko EKV, Drosten C, van der Hoek L** (2011). Two novel parvoviruses in frugivorous New and Old World bats. *PLoS ONE* **6**(12):e29140.
 16. **Tse H, Tsoi H-W, Teng JLL, Chen X-C, Liu H, Zhou B, Zheng B-J, Woo PCY, Lau SKP, Yuen K-Y** (2011). Discovery and genomic characterization of a novel ovine partetravirus and a new genotype of bovine partetravirus. *PLoS ONE* **6**(9):e25619.
 17. **Lau SKP, Woo PCY, Tse H, Fu CTY, Au W-K, Chen X-C, Tsoi H-W, Tsang THF, Chan JSY, Tsang DNC, Li KSM, Tse CWS, Ng T-K, Tsang OTY, Zheng B-J, Tam S, Chan K-H, Zhou B, Yuen K-Y** (2008). Identification of novel porcine and bovine parvoviruses closely related to human parvovirus 4. *J Gen Virol* **89**(Pt 8):1840–8.
 18. **Zhang M, Hill JE, Fernando C, Alexander TW, Timsit E, van der Meer F, Huang Y** (2019). Respiratory viruses identified in western Canadian beef cattle by metagenomic sequencing and their association with bovine respiratory disease. *Transbound Emerg Dis* **66**(3):1379–86.
 19. **Pan Y, Wang Y, Wang M, Zhang Q, Baloch AR, Zhou J, Ma J, Kashif J, Xu G, Wang L, Fan J, Cui Y, Yu S** (2019). First detection and genetic characterization of ungulate tetraparvovirus 2 and ungulate tetraparvovirus 4 in special livestock on the Qinghai-Tibet Plateau in China. *Virology* **16**(1):56.
 20. **Souza CK, Streck AF, Gonçalves KR, Pinto LD, Ravazzolo AP, Dos Santos Neves de Barcellos DE, Canal CW** (2016). Phylogenetic characterization of the first Ungulate tetraparvovirus 2 detected in pigs in Brazil. *Braz J Microbiol* **47**(2):513–7.
 21. **Sliz I, Vlasakova M, Jackova A, Vilcek S** (2015). Characterization of porcine parvovirus type 3 and porcine circovirus type 2 in wild boars (*Sus scrofa*) in Slovakia. *J Wildl Dis* **51**(3):703–11.
 22. **Miranda C, Coelho C, Vieira-Pinto M, Thompson G** (2016). Porcine hokovirus in wild boar in Portugal. *Arch Virol* **161**(4):981–4.
 23. **Cadar D, Cságola A, Lorincz M, Tombácz K, Spînu M, Tuboly T** (2011). Distribution and genetic diversity of porcine hokovirus in wild boars. *Arch Virol* **156**(12):2233–9.
 24. **Adlhoch C, Kaiser M, Ellerbrok H, Pauli G** (2010). High prevalence of porcine Hokovirus in German wild boar populations. *Virology* **7**:171.
 25. **Hijikata M, Abe K, Win KM, Shimizu YK, Keicho N, Yoshikura H** (2001). Identification of new parvovirus DNA sequence in swine sera from Myanmar. *Jpn J Infect Dis* **54**(6):244–5.
 26. **Streck AF, Homeier T, Foerster T, Fischer S, Truyen U** (2013). Analysis of porcine parvoviruses in tonsils and hearts from healthy pigs reveals high prevalence and genetic diversity in Germany. *Arch Virol* **158**(6):1173–80.
 27. **Saekhow P, Mawatari T, Ikeda H** (2014). Coexistence of multiple strains of porcine parvovirus 2 in pig farms. *Microbiol Immunol* **58**(7):382–7.
 28. **Opriessnig T, Xiao C-T, Gerber PF, Halbur PG** (2014). Identification of recently described porcine parvoviruses in archived North American samples from 1996 and association with porcine circovirus associated disease. *Vet Microbiol* **173**(1-2):9–16.