

**Empfehlung der ZKBS zur Risikobewertung von
Influenza-A-Viren des Subtyps H5N8
als Spender- oder Empfängerorganismen
gemäß § 5 Absatz 1 GenTSV**

Allgemeines

Influenza-A-Viren verfügen über ein einzelsträngiges, negativ-orientiertes, segmentiertes RNA-Genom. Sie sind der Familie der *Orthomyxoviridae* zugeordnet und werden auf Basis der antigenen Eigenschaften ihrer Glykoproteine Hämagglutinin (HA) und Neuraminidase (NA) in Subtypen unterteilt. Bislang sind 18 verschiedene HA- (H1-18) und 11 verschiedene NA- (N1-11) Subtypen bekannt, die in verschiedenen Kombinationen (Bezeichnung HxNy) auftreten können [1; 2].

Beim Subtyp H5N8 handelt es sich um eine Gruppe aviärer Influenzaviren, welche seit 2010 vermehrt als Erreger der Geflügelpest in kommerziellen Geflügelbeständen sowie Wild- und Zootieren beobachtet wird. Ausgehend von Asien verbreitete sich der Subtyp in den Jahren 2014 und 2015 vermutlich bedingt durch die Migration von Zugvögeln zunächst nach Europa und Afrika und schließlich bis nach Nordamerika. Eine Schlüsselrolle wird hierbei verschiedenen Entenspezies beigemessen, welche als asymptomatische Träger beschrieben sind und die Ausbreitung und weitere Reassortierung zwischen verschiedenen H5-Subtypen begünstigen [3 – 5]. Aktuell sind Viren der Subtypen H5N8 und H5N5 die Auslöser des bisher schwersten und längst anhaltenden Ausbruchs der Geflügelpest in Europa, welcher seit Herbst 2016 andauert und sich auf mittlerweile 29 europäische Länder erstreckt. In Deutschland wurden bisher ca. 1100 bestätigte H5N8-Fälle in Wildvögeln sowie 92 Ausbrüche dieses Subtyps in Geflügelhaltungen und 15 in Zoologischen Gärten oder Tierparks gemeldet (Stand Mai 2017) [5].

Untersuchungen von jeweils zwei H5N8-Stämmen aus Korea aus dem Jahr 2014 und aus Indien aus dem Jahr 2016 ergaben einen intravenösen Pathogenitätsindex in sechs Wochen alten Hühnern von 3 [6; 7]. Des Weiteren besitzt das Hämagglutinin dieses Subtyps eine Spaltstelle mit multiplen basischen Aminosäuren [7; 8]. Demnach erfüllt dieser Subtyp die Kriterien für ein hochpathogenes aviäres Influenzavirus (HPAIV) laut Definition der Richtlinie 2005/94/EG des Rates vom 20. Dezember 2005.

Im Vergleich zum ebenfalls hochpathogenen Subtyp H5N1 besitzt H5N8 möglicherweise eine geringere Transmissibilität zwischen Hühnern [7]. Ebenso wird dieser Subtyp als weniger pathogen für Mäuse als andere H5-Subtypen beschrieben [8 – 10]. Frettchen konnten zwar infiziert werden, zeigten jedoch keine oder nur leichte Symptome. Des Weiteren wurde keine Übertragung der Viren auf *sentinel*-Tiere beobachtet [8; 9; 11; 12]. Darüber hinaus konnte, im Gegensatz zur Situation in Hühnern, in Frettchen und Mäusen keine systemische Replikation des Virus nachgewiesen werden [7 – 9; 11; 12]. Neben Mäusen und Frettchen können auch Hunde und Katzen experimentell infiziert werden [10]. Infektionen des Menschen sind bisher nicht beschrieben [3].

Die ersten Versuche in Tiermodellen lassen darauf schließen, dass bei den untersuchten Stämmen bisher keine Adaptation an Säugetiere stattgefunden hat. Diese Einschätzung wird zusätzlich durch *in vitro*-Experimente und Genomanalysen unterstützt. Zum Einen bindet das HA be-

vorzugt an die bei Vögeln vorkommende α 2,3-verknüpfte Sialinsäure, wohingegen nur eine minimale Bindung an die für den Menschen typische α 2,6-verknüpfte Sialinsäure gemessen wurde [8; 13]. Darüber hinaus repliziert das Virus schlecht in Kulturen humaner Lungenzellen und weist nicht die für human-adaptierte Viren typische hohe Säurestabilität auf [8; 9]. Schließlich wurden in einer Genomanalyse keine Mutationen gefunden, die als Zeichen für eine Adaptation an Säugetiere angesehen werden [8]. Entsprechend dieser Daten schätzt die WHO die Wahrscheinlichkeit einer Infektion des Menschen zurzeit als gering ein [3]. In der Maus wurde jedoch bereits nach fünf Passagen eine Adaptation an dieses Modell erzielt, welche mit einer deutlich erhöhten Morbidität einherging. Dieses Maus-adaptierte Virus zeigte ebenfalls eine deutlich erhöhte Replikationseffizienz in Kulturen humaner Lungenzellen [14].

Viren des Subtyps H5N8 zeigen oft keine Kreuzreaktion mit Antikörpern, die gegen H5-Impfstämme gerichtet sind. Im Rahmen des globalen Pandemie-Vorbereitungsprogrammes hat die WHO daher eine Reassortante mit den HA- und NA-Genomsegmenten des Stammes A/gryfalcon/Washington/41088-6/2014 (H5N8) und den übrigen Segmenten des Laborstammes A/Puerto Rico/8/1934 (H1N1) als Impfstoffkandidat empfohlen [4]. Eine erste Phase-I-Studie mit dem monovalenten inaktivierten Impfstoff wird seit Januar 2017 in den USA durchgeführt [15]. Daneben wurde für einzelne Stämme bereits nachgewiesen, dass sie empfindlich gegen die zugelassenen Neuraminidase-Inhibitoren Oseltamivir und Zanamivir sowie den experimentellen Wirkstoff Peramivir sind [8; 13]. Im Gegensatz hierzu lässt die Anwesenheit einer bekannten Resistenz-Mutation im M2-Protein vermuten, dass eine Resistenz gegenüber Adamantanen besteht [8].

In der TRBA 462 "Einstufung von Viren in Risikogruppen" werden Influenza-A-Viren des Subtyps H5N8 der Risikogruppe 2 mit dem Zusatz „t3“¹ zugeordnet [16].

Empfehlung

Nach § 5 Absatz 1 GenTSV i. V. m. den Kriterien im Anhang I GenTSV werden Influenza-A-Viren des Subtyps H5N8 als Spender- und Empfängerorganismen für gentechnische Arbeiten der **Risikogruppe 3** zugeordnet.

Begründung

Influenza-A-Viren des Subtyps H5N8 erfüllen die Kriterien für ein hochpathogenes aviäres Influenzavirus (HPAIV) gemäß der Definition des Anhang I Nr. 2 der Richtlinie 2005/94/EG des Rates vom 20. Dezember 2005. Laut der „Stellungnahme der ZKBS zur Risikobewertung hochpathogener aviärer Influenzavirus-A-Stämme der Subtypen H5 und H7 und davon abgeleiteter Laborstämme“ (Az. 6790-05-02-34, aktualisiert 2015) sind Isolate und Stämme, die die o. g. Definition erfüllen, der Risikogruppe 3 zuzuordnen.

Literatur

1. **Munster VJ and Fouchier RA** (2009). Avian influenza virus: of virus and bird ecology. *Vaccine*. **27**(45):6340-44.
2. **Wu Y, Wu Y, Tefsen B, Shi Y, Gao GF** (2014). Bat-derived influenza-like viruses H17N10 and H18N11. *Trends Microbiol.* **22**(4):183-91. doi: 10.1016/j.tim.2014.01.010.
3. **World Health Organization** (2016). Assessment of risk associated with influenza A(H5N8) virus. http://www.who.int/influenza/human_animal_interface/avian_influenza/riskassessment_AH5N8_201611/en/

¹ t3: Wegen der Wirbeltierpathogenität können aus tierseuchenrechtlicher Sicht Sicherheitsmaßnahmen erforderlich werden, die vergleichbar mit den Sicherheitsmaßnahmen der Schutzstufe 3 ein Entweichen des Virus in die äußere Umgebung bzw. in andere Arbeitsbereiche verhindern.

4. **European Centre for Disease Prevention and Control** (2016). Outbreak of highly pathogenic avian influenza A(H5N8) in Europe. <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/risk-assessment-avian-influenza-H5N8-europe.pdf>
5. **Friedrich-Loeffler-Institut** (2017). Qualitative Risikobewertung zur Einschleppung sowie zum Auftreten von hochpathogenem aviären Influenzavirus H5 in Hausgeflügelbestände in Deutschland. <https://www.fli.de/de/aktuelles/tierseuchengeschehen/aviaere-influenza-ai-geflugelpest/>
6. **Nagarajan S, Kumar M, Murugkar HV, Tripathi S, Shukla S, Agarwal S, Dubey G, Nagi RS, Singh VP, Tosh C** (2017). Novel Reassortant Highly Pathogenic Avian Influenza (H5N8) Virus in Zoos, India. *Emerg Infect Dis.* **23**(4):717-19.
7. **BM Song, HM Kang, EK Lee, J Jeong, Y Kang, HS Lee, YJ Lee** (2015). Pathogenicity of H5N8 virus in chickens from Korea in 2014. *J Vet Sci.* **16**(2): 237-40.
8. **Kaplan BS, Russier M, Jeevan T, Marathe B, Govorkova EA, Russell CJ, Kim-Torchetti M, Choi YK, Brown I, Saito T, Stallknecht DE, Krauss S, Webby RJ** (2016). Novel Highly Pathogenic Avian A(H5N2) and A(H5N8) Influenza Viruses of Clade 2.3.4.4 from North America Have Limited Capacity for Replication and Transmission in Mammals. *mSphere* **1**(2).
9. **Pulit-Penalzoza JA, Sun X, Creager HM, Zeng H, Belser JA, Maines TR, Tumpey TM** (2015). Pathogenesis and Transmission of Novel Highly Pathogenic Avian Influenza H5N2 and H5N8 Viruses in Ferrets and Mice. *J Virol.* **89**(20):10286-93.
10. **Kim YI, Pascua PN, Kwon HI, Lim GJ, Kim EH, Yoon SW, Park SJ, Kim SM, Choi EJ, Si YJ, Lee OJ, Shim WS, Kim SW, Mo IP, Bae Y, Lim YT, Sung MH, Kim CJ, Webby RJ, Webster RG, Choi YK** (2014). Pathobiological features of a novel, highly pathogenic avian influenza A(H5N8) virus. *Emerg Microbes Infect.* **3**(10):e75.
11. **Richard M, Herfst S, van den Brand JM, Lexmond P, Bestebroer TM, Rimmelzwaan GF, Koopmans M, Kuiken T, Fouchier RA** (2015). Low Virulence and Lack of Airborne Transmission of the Dutch Highly Pathogenic Avian Influenza Virus H5N8 in Ferrets. *PLoS One.* **10**(6):e0129827.
12. **HM Kim, CK Kim, NJ Lee, H Chu, C Kang, K Kim, JY Lee** (2015). Pathogenesis of novel reassortant avian influenza virus A(H5N8) isolates in the ferret. *Virology* **481**:136-41.
13. **Yang H, Carney PJ, Mishin VP, Guo Z, Chang JC, Wentworth DE, Gubareva LV, Stevens J** (2016). Molecular Characterizations of Surface Proteins Hemagglutinin and Neuraminidase from Recent H5Nx Avian Influenza Viruses. *J Virol.* **90**(12):5770-84.
14. **Choi WS, Baek YH, Kwon JJ, Jeong JH, Park SJ, Kim YI, Yoon SW, Hwang J, Kim MH, Kim CJ, Webby RJ, Choi YK, Song MS** (2017). Rapid acquisition of polymorphic virulence markers during adaptation of highly pathogenic avian influenza H5N8 virus in the mouse. *Sci Rep.* **7**:40667.
15. **National Library of Medicine** (2017). H5N8 Mix and Match With or Without AS03 or MF59 in Healthy Adults. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02624219>
16. **TRBA** (2017). Einstufung von Viren in Risikogruppen (TRBA 462). <https://www.baua.de/DE/Angebote/Rechtstexte-und-Technische-Regeln/Regelwerk/TRBA/TRBA-462.html>