



## **Empfehlung der ZKBS zur Risikobewertung von Vertretern der Gattung *Hantavirus* als Spender- oder Empfängerorganismus gemäß § 5 Absatz 1 GenTSV**

### **Allgemeines**

Ein Hantavirus-induziertes Krankheitsbild wurde erstmalig während des Konfliktes zwischen Nord- und Süd-Korea in den 1950er Jahren beschrieben. Mehr als 3000 erkrankte Soldaten zeigten fiebrige, hämorrhagische Symptome, die mit einer 5 - 10%igen Letalität einhergingen. Erst 25 Jahre später wurde das für die humane Infektion verantwortliche Virus aus der Koreanischen Brandmaus (*Apodemus agrarius corea*) isoliert und identifiziert [1]. Es handelte sich um das *Hantaan virus* (HTNV), einen Vertreter der Gattung *Hantavirus* innerhalb der Familie der *Bunyaviridae*. Hantaviren sind umhüllte Viren, die ein segmentiertes, einzelsträngiges RNA-Genom mit negativer Polarität aufweisen [2]. Die drei Genom-Segmente L (*large*), M (*medium*) und S (*small*) sind in einem helikalen Nukleokapsid verpackt und kodieren für die RNA-abhängige RNA-Polymerase, die ko-translational prozessierten Glykoproteine Gn und Gc, das Nukleokapsid-Protein und gegebenenfalls für ein NS-Protein [3].

Es handelt es sich um Zoonoseerreger, zu deren Reservoiren unterschiedliche Vertreter der Ordnungen *Rodentia* (Nagetiere) und *Eulipotyphla* (Insektenfresser) zählen [4]. Derzeit sind mehr als 24 verschiedene Hantavirus-Spezies innerhalb der Gattung *Hantavirus* vom *International Committee on Taxonomy of Viruses* akzeptiert [5, 6], deren Verbreitung durch die Verbreitung der jeweiligen natürlichen Wirte bestimmt ist [7]. Die Übertragung zwischen den Nagern, wie auch auf den Menschen, erfolgt über erregerrhaltige Exkrememente, die als Stäube inhaliert werden. Für Nager wird auch die Übertragung durch Bisse diskutiert [8-10].

Es wird im Allgemeinen zwischen Altwelt- und Neuwelt-Hantaviren unterschieden, was nicht nur mit dem geografischen Auftreten, sondern auch mit dem beim Menschen verursachten Krankheitsbild zusammenhängt [11]. Die Altwelt-Hantaviren werden hauptsächlich durch Vertreter der Nager-Gattungen *Myodes*, *Rattus*, *Apodemus* und *Microtus* übertragen und verursachen insbesondere im europäischen und asiatischen Raum ein hämorrhagisches Fieber mit renalem Syndrom (HFRS). Schwere Verläufe, charakterisiert durch Fieber, Nierenversagen und z. T. Hämorrhagien, sind für Infektionen mit dem HTNV und dem *Dobrava Belgrade virus* (DOBV) beschrieben und mit einer Letalität von 10 - 15 % dokumentiert [12]. Das *Seoul virus* (SEOV) ist mit der globalen Verbreitung des natürlichen Wirtes (*Rattus spec.*) ebenfalls weit verbreitet. Humane Infektionen mit dem SEOV nehmen einen mittelschweren HFRS-Verlauf [13]. In der frühen Krankheitsphase kann die intravenöse Gabe des Guanosin-Analogons Ribavirin gerade bei schweren Verlaufsformen die Inzidenz von Hämorrhagien und Nierenversagen signifikant senken. Bei milder verlaufenden Infektionen konnten therapeutische Effekte durch Ribavirin nicht gezeigt werden. Ein Impfstoff gegen Altwelt-Hantaviren ist nicht vorhanden.

HTNV, DOBV und SEOV sind gemäß § 5 Abs. 1 und Abs. 6 i. V. m. Anhang I GenTSV bereits der **Risikogruppe 3** zugeordnet. Infektionen mit den ebenfalls zu den Altwelt-Hantaviren zählenden *Puumala virus* (PUUV), *Tula virus* (TULV) und *Prospect Hill virus* (PHV) werden mit

milder verlaufenden HFRS-Krankheitsbildern verbunden. Diese Viren sind gemäß § 5 Abs. 1 und Abs. 6 i. V. m. Anhang I GenTSV bereits der **Risikogruppe 2** zugeordnet.

Folgende Vertreter von Altwelt-Hantaviren werden in dieser Stellungnahme bewertet:

#### *Khabarovsk virus* (KHAV)

Gemäß § 5 Abs. 1 i. V. m. Anhang I GenTSV wird das KHAV als Spender- und Empfängerorganismus für gentechnische Arbeiten der **Risikogruppe 2** zugeordnet.

#### Begründung:

Das KHAV ist aus der Schilfwühlmaus (*Microtus fortis*) isoliert worden. Dieser Nager stellt das natürliche Reservoir des Virus dar und ist im „Fernen Osten“ Russlands verbreitet. Phylogenetische Untersuchungen zeigen eine Nähe zu PUUV und PHV [14], Vertretern der Gruppe der Hantaviren, von denen bekannt ist, dass sie eine milde Form von HFRS auslösen und gemäß § 5 Abs. 1 und Abs. 6 i. V. m. Anhang I GenTSV bereits der Risikogruppe 2 zugeordnet sind. Eine durch das KHAV verursachte humane Erkrankung ist bisher nicht belegt.

#### *Topografov virus* (TOPV)

Gemäß § 5 Abs. 1 i. V. m. Anhang I GenTSV wird das TOPV als Spender- und Empfängerorganismus für gentechnische Arbeiten der **Risikogruppe 2** zugeordnet.

#### Begründung:

Das TOPV wurde aus Lemmingen (*Lemmus sibiricus*) isoliert, die in der Nähe des Topografov-Flusses in Sibirien eingesammelt wurden. Lemminge zeichnen sich durch Massenwanderungen aus. Eine dieser Wanderungen im Frühling 1942 korreliert mit einer milden Form von HFRS bei mehr als 1000 Soldaten, die in Finnland stationiert waren. [15]. Das isolierte TOPV zeigt phylogenetische Verwandtschaft zu PUUV und KHAV [16]. Bei PUUV handelt es sich um einen Vertreter der Gruppe der Hantaviren, von denen bekannt ist, dass sie eine milde Form von HFRS auslösen.

Die Neuwelt-Hantaviren sind meist mit Vertretern der *Sigmodontinae* assoziiert und können bei einer Infektion des Menschen das hantavirale (kardio)pulmonale Syndrom (H(C)PS) auslösen. Nach einer Inkubationszeit von 9 - 24 Tagen beginnt beim Infizierten eine fiebrige Phase mit Muskelschmerz, Schwindel, Anorexie, Erbrechen und Durchfall, die mit Lungen- und Nierenversagen sowie einem kardiogenen Schock tödlich enden kann, oder auch zur vollständigen Genesung führt [17]. Die Schwere der Verlaufsform hängt im Wesentlichen von der Viruspezies und -last im Patienten ab. Die Letalität liegt in Nordamerika bei 35 % und wird vorwiegend auf Infektionen mit dem *Sin Nombre virus* (SNV) zurückgeführt [17, 18]. In Südamerika beträgt sie 30 - 40 %, wobei hier das *Andes virus* (ANDV) für die meisten humanen Infektionen verantwortlich ist [19]. Im Unterschied zu HFRS-assoziierten Infektionen ist eine Therapie des HPS mit Ribavirin wenig effektiv. Es existiert kein zugelassener Impfstoff. Das SNV wurde gemäß § 5 Abs. 1 und Abs. 6 i. V. m. Anhang I GenTSV bereits der **Risikogruppe 3** zugeordnet.

Folgende Vertreter von Neuwelt-Hantaviren werden in dieser Stellungnahme bewertet:

### *Andes virus* (ANDV)

Gemäß § 5 Abs. 1 i. V. m. Anhang I GenTSV wird das ANDV als Spender- und Empfängerorganismus für gentechnische Arbeiten der **Risikogruppe 3** zugeordnet.

#### Begründung:

Das *Andes virus* (ANDV) ist in Südamerika endemisch. Der natürliche Wirt ist die Zwergreisratte *Oligoryzomys longicaudatus*. Beim Menschen kann eine Infektion mit ANDV das HPS hervorrufen, welches in einigen Fällen auch mit kardiogenem Schock, Nierenversagen und Myositis einhergeht. Die Letalität beträgt ca. 30 – 40 % [11, 19]. Im Gegensatz zu allen anderen bislang bekannten Hantaviren kann ANDV auch von Mensch zu Mensch übertragen werden, allerdings mit geringer Effizienz [20].

### *Bayou virus* (BAYV)

Gemäß § 5 Abs. 1 i. V. m. Anhang I GenTSV wird das BAYV als Spender- und Empfängerorganismus für gentechnische Arbeiten der **Risikogruppe 3** zugeordnet.

#### Begründung:

Das *Bayou virus* (BAYV) ist zusammen mit seinem natürlichen Wirt, der Reisratte *Oryzomys palustris* vor allem im südlichen Nordamerika verbreitet. Es kann beim Menschen ebenfalls HPS verursachen, häufig begleitet von Nierenversagen und Myositis [21].

### *Black Creek Canal virus* (BCCV)

Gemäß § 5 Abs. 1 i. V. m. Anhang I GenTSV wird das BCCV als Spender- und Empfängerorganismus für gentechnische Arbeiten der **Risikogruppe 3** zugeordnet.

#### Begründung:

Der natürliche Wirt des *Black Creek Canal virus* (BCCV) ist die Baumwollratte *Sigmodon hispidus*, deren Verbreitungsgebiet sich vom südlichen Nordamerika bis zum nördlichen Südamerika erstreckt. Eine Infektion mit BCCV kann beim Menschen ebenfalls HPS mit Nierenversagen und Myositis hervorrufen [21].

### *Caño Delgado virus* (CADV)

Gemäß § 5 Abs. 1 i. V. m. Anhang I GenTSV wird das CADV als Spender- und Empfängerorganismus für gentechnische Arbeiten der **Risikogruppe 3** zugeordnet.

#### Begründung:

Der natürliche Wirt des *Caño Delgado virus* (CADV) ist die Baumwollratte *Sigmodon alstoni*, welche im nördlichen Südamerika verbreitet ist. Bisher sind keine humanen CADV-Infektionen beschrieben; das Virus ist jedoch eng mit der Gruppe der Hantaviren verwandt, die als Erreger von HPS bekannt und in die **Risikogruppe 3** eingestuft sind.

### *El Moro Canyon virus* (ELMCV)

Gemäß § 5 Abs. 1 i. V. m. Anhang I GenTSV wird das ELMCV als Spender- und Empfängerorganismus für gentechnische Arbeiten der **Risikogruppe 3** zugeordnet.

#### Begründung:

Natürlicher Wirt des *El Moro Canyon virus* (ELMCV) ist die Westliche Erntemaus *Reithrodontomys megalotis*. Diese Spezies ist in Mexiko und im Südwesten der Verei-

nigten Staaten von Amerika verbreitet. Eine Infektion mit dem ELMCV kann beim Menschen HPS auslösen [22].

#### *Laguna Negra virus* (LANV)

Gemäß § 5 Abs. 1 i. V. m. Anhang I GenTSV wird das LANV als Spender- und Empfängerorganismus für gentechnische Arbeiten der **Risikogruppe 3** zugeordnet.

#### Begründung:

Die insbesondere im südamerikanischen Chaco beheimateten Vespermäuse (*Calomys laucha*, *Calomys callosus*) sind Reservoirwirte des *Laguna Negra virus*. Im Westen Paraguays und in Bolivien wurden Ende der 1990er erstmals humane Erkrankungen mit HPS-Symptomatik beschrieben, die auf Infektionen mit LANV zurückzuführen sind [23]. Inzwischen sind humane Infektionen mit LANV auch in Argentinien und Brasilien beschrieben [24, 25].

#### *Mulshoe virus* (MULEV)

Gemäß § 5 Abs. 1 i. V. m. Anhang I GenTSV wird das MULEV als Spender- und Empfängerorganismus für gentechnische Arbeiten der **Risikogruppe 3** zugeordnet.

#### Begründung:

Im Rahmen serologischer Untersuchungen zur Identifizierung von Hantaviren wurden in der Baumwollratte (*Sigmodon hispidus*) virale Genomabschnitte entdeckt, die dem neu identifizierten MULEV zugeordnet wurden. Bisher ist keine humane MULEV-Infektion beschrieben; das Virus ist jedoch phylogenetisch eng mit den Hantaviren BAYV und BCCV verwandt [26]. Bei BAYV und BCCV handelt es sich um Vertreter der Gruppe von Hantaviren, die als Erreger von HPS bekannt und in die **Risikogruppe 3** eingestuft sind.

#### *New York virus* (NYV)

Gemäß § 5 Abs. 1 i. V. m. Anhang I GenTSV wird das NYV als Spender- und Empfängerorganismus für gentechnische Arbeiten der **Risikogruppe 3** zugeordnet.

#### Begründung:

Der natürliche Wirt des *New York virus* (NYV) ist die in Nord- und Mittelamerika verbreitete Weißfußmaus (*Peromyscus leucopus*). Es sind zwei humane Infektionen mit NYV im Nordosten Amerikas beschrieben. Die Erkrankten zeigten schwere Symptome des HPS [27, 28].

#### *Rio Mamoré virus* (RIOMV)

Gemäß § 5 Abs. 1 i. V. m. Anhang I GenTSV wird das RIOMV als Spender- und Empfängerorganismus für gentechnische Arbeiten der **Risikogruppe 3** zugeordnet.

#### Begründung:

Das RIOMV wird mit der in Bolivien und Peru verbreiteten pygmäischen Reissratte (*Oligoryzomys microtis*) assoziiert. Auch wenn eine durch das RIOMV verursachte humane Erkrankung bisher nicht belegt ist, deutet die phylogenetische Nähe zu LANV und ANDV auf das mögliche Gefährdungspotenzial hin [29, 30]. Bei LANV und ANDV handelt es sich um Vertreter der Gruppe von Hantaviren, die als Erreger von HP(C)S bekannt und in die **Risikogruppe 3** eingestuft sind.

### *Rio Segundo virus* (RIOSV)

Gemäß § 5 Abs. 1 i. V. m. Anhang I GenTStV wird das RIOSV als Spender- und Empfängerorganismus für gentechnische Arbeiten der **Risikogruppe 3** zugeordnet.

#### Begründung:

Das RIOSV wurde bei Untersuchung zur Epidemiologie von Hantaviren aus Erntemäusen (*Reithrodontomys mexicanus*), die in Costa Rica gefangen wurden, isoliert. Es zeigt eine enge phylogenetische Verwandtschaft zu ELMCV [31]; eine humane Erkrankung mit dem RIOSV ist jedoch bisher nicht belegt [32]. Bei ELMCV handelt es sich um einen Vertreter der Gruppe von Hantaviren, die als Erreger von HPS bekannt und in die **Risikogruppe 3** eingestuft sind.

### *Isla Vista virus* (ISLAV)

Gemäß § 5 Abs. 1 i. V. m. Anhang I GenTStV wird das ISLAV als Spender- und Empfängerorganismus für gentechnische Arbeiten der **Risikogruppe 2** zugeordnet.

#### Begründung:

Das ISLAV wurde in den 1990er Jahren aus der Wühlmaus-Spezies *Microtus californicus* isoliert. Es zeigt eine phylogenetische Verwandtschaft zu dem ebenfalls mit Wühlmäusen (*M. pennsylvanicus*) assoziierten PHV [33]. Beide Hantaviren sind zwar auf dem amerikanischen Kontinent verbreitet, strukturell jedoch den Altwelt-Hantaviren, insbesondere dem *Tula virus*, ähnlich. Humane Infektionen mit ISLAV sind bisher nicht belegt, die verwandten Hantaviren können beim Menschen milde Symptome des HFRS auslösen.

## Literatur

- [1] Lee HW, Lee PW & Johnson KM (1978). Isolation of the etiologic agent of Korean hemorrhagic fever. *J Infect Dis* **137**(3):298-308.
- [2] Schmaljohn CS & Dalrymple JM (1983). Analysis of *Hantaan virus* RNA: evidence for a new genus of *Bunyaviridae*. *Virology* **131**(2):482-491.
- [3] Schmaljohn CS, Jennings GB, Hay J & Dalrymple JM (1986). Coding strategy of the S genome segment of *Hantaan virus*. *Virology* **155**(2):633-643.
- [4] Schmaljohn CS & Nichol ST (2007). *Bunyaviridae*, p 1741-1789. *Fields virology*, 2.
- [5] Plyusnin A & Elliott RM (Eds.). (2011). *Bunyaviridae: molecular and cellular biology*. Horizon Scientific Press.
- [6] <http://ictvonline.org/virusTaxonomy.asp>
- [7] Meyer BJ & Schmaljohn CS (2000). Persistent hantavirus infections: characteristics and mechanisms. *Trends in Microbiol* **8**(2):61-67.
- [8] Schmaljohn C & Hjelle B (1997). Hantaviruses: a global disease problem. *Emerg Infect Dis* **3**(2): 95.
- [9] Hardestam J, Simon M, Hedlund KO, Vaheri A, Klingström J & Lundkvist Å (2007). *Ex vivo* stability of the rodent-borne *Hantaan virus* in comparison to that of arthropod-borne members of the *Bunyaviridae* family. *Appl Environ Microbiol* **73**(8):2547-2551.
- [10] Glass GE, Childs JE, Korch GW & LeDuc JW (1988). Association of intraspecific wounding with hantaviral infection in wild rats (*Rattus norvegicus*). *Epidemiol Infect* **101**(02):459-472.
- [11] Jonsson CB, Figueiredo LTM & Vapalahti O (2010). A global perspective on hantavirus ecology, epidemiology, and disease. *Clin Microbiol Rev* **23**(2):412-441.

- [12] Linderholm M & Elgh F (2001). Clinical characteristics of hantavirus infections on the Eurasian continent. In *Hantaviruses* (pp. 135-151). Springer Berlin Heidelberg.
- [13] Zhang YZ, Zou Y, Fu ZF & Plyusnin A (2010). Hantavirus infections in humans and animals, China. *Emerg Infect Dis* **16**(8):1195.
- [14] Hörling J, Chizhikov V, Lundkvist Å, Jonsson M, Ivanov L, Dekonenko A *et al.* & Nichol S (1996). *Khabarovsk virus*: a phylogenetically and serologically distinct hantavirus isolated from *Microtus fortis* trapped in far-east Russia. *J Gen Virol* **77**(4):687-694.
- [15] Stuhlfault K (1943). Bericht über ein neues schlammfieberähnliches Krankheitsbild bei Deutschen Truppen in Lappland. *Dtsch Med Wochenschr* **69**:439-443.
- [16] Vapalahti O, Lundkvist Å, Fedorov V, Conroy CJ, Hirvonen S, Plyusnina A *et al.* & Plyusnin A (1999). Isolation and characterization of a hantavirus from *Lemmus sibiricus*: evidence for host switch during hantavirus evolution. *J Virol* **73**(7):5586-5592.
- [17] Enria DA, Briggiler AM, Pini N, Levis S (2001). Clinical manifestations of New World hantaviruses. In *Hantaviruses* (pp. 117-134). Springer Berlin Heidelberg.
- [18] Knust B, Rollin, PE (2013). Twenty-year summary of surveillance for human hantavirus infections, United States. *Emerg Infect Dis* **19**(12):1934-1937.
- [19] MacNeil A, Nichol ST, Spiropoulou CF (2011). Hantavirus pulmonary syndrome. *Virus Res* **162**(1):138-147.
- [20] Ferrés M, Vial P, Marco C, Yañez L, Godoy P, Castillo C, *et al.* & Mertz GJ (2007). Prospective evaluation of household contacts of persons with hantavirus cardiopulmonary syndrome in Chile. *J Infect Dis* **195**(11):1563-1571.
- [21] Hjelle B, Goade D, Torres-Martinez N, Lang-Williams M, Kim J, Harris RL, Rawlings JA (1996). Hantavirus pulmonary syndrome, renal insufficiency, and myositis associated with infection by *Bayou hantavirus*. *Clin Infect Dis* **23**(3):495-500.
- [22] Milazzo ML, Cajimat MN, Romo HE, Estrada-Franco JG, Iñiguez-Dávalos LI, Bradley RD, & Fulhorst CF (2012). Geographic distribution of hantaviruses associated with neotomine and sigmodontine rodents, Mexico. *Emerg Infect Dis* **18**(4):571-576.
- [23] Johnson AM, Bowen MD, Ksiazek TG, Williams RJ, Bryan RT, Mills JN, *et al.* & Nichol ST (1997). *Laguna Negra virus* associated with HPS in western Paraguay and Bolivia. *Virology* **238**(1):115-127.
- [24] Levis S, Garcia J, Pini N, Calderón G, Ramírez J, Bravo D, *et al.* & Enria D (2004). Hantavirus pulmonary syndrome in northwestern Argentina: circulation of *Laguna Negra virus* associated with *Calomys callosus*. *Am J Trop Med Hyg* **71**(5):658-663.
- [25] Raboni SM, de Borba L, Hoffmann FG, de Noronha L, Azevedo MLV, Carstensen S, *et al.* & Duarte dos Santos CN (2009). Evidence of circulation of Laguna Negra-like hantavirus in the Central West of Brazil: case report. *J Clin Virol* **45**(2):153-156.
- [26] Rawlings JA, Torres-Martinez N, Neill SU, Moore GM, Hicks BN, Pichuantes S, *et al.* & Hjelle B (1996). Cocirculation of multiple hantaviruses in Texas, with characterization of the small (S) genome of a previously undescribed virus of cotton rats (*Sigmodon hispidus*). *Am J Trop Med Hyg* **55**(6):672-679.
- [27] Hjelle B, Lee SW, Song W, Torres-Martinez N, Song JW, Yanagihara R, *et al.* & Mackow ER (1995). Molecular linkage of hantavirus pulmonary syndrome to the white-footed mouse, *Peromyscus leucopus*: genetic characterization of the M genome of New York virus. *J Virol* **69**(12):8137-8141.
- [28] Huang C, Campbell WP, Means R, Ackman DM (1996). Hantavirus S RNA sequence from a fatal case of HPS in New York. *J Med Virol* **50**(1):5-8.
- [29] Carroll DS, Mills JN, Montgomery JM, Bausch DG, Blair PJ, Burans JP, *et al.* & Ksiazek TG (2005). Hantavirus pulmonary syndrome in Central Bolivia: relationships between reservoir hosts, habitats, and viral genotypes. *Am J Trop Med Hyg* **72**(1):42-46.
- [30] Montgomery JM, Blair PJ, Carroll DS, Mills JN, Gianella A, Iihoshi N, *et al.* & Bausch, DG (2012). Hantavirus pulmonary syndrome in Santa Cruz, Bolivia: outbreak investigation and antibody prevalence study. *PLoS Negl Trop Dis* **6**(10):e1840.

- [31] Plyusnin A (2002). Genetics of hantaviruses: implications to taxonomy. *Arch Virol* 147:665-682.
- [32] Hjelle B, Anderson B, Torrez-Martinez N, Song W, Gannon WL & Yates TL (1995). Prevalence and geographic genetic variation of hantaviruses of New World harvest mice (*Reithrodontomys*): identification of a divergent genotype from a Costa Rican *Reithrodontomys mexicanus*. *Virology* **207**(2):452-459.
- [33] Song W, Torrez-Martinez N, Irwin W, Harrison FJ, Davis R, Ascher M *et al.* & Hjelle B (1995). *Isla Vista virus*: a genetically novel hantavirus of the California vole *Microtus californicus*. *J Gen Virol* **76**(12):3195-3199.