



Aktualisierung der Empfehlung der ZKBS
zur Risikobewertung des neuartigen aviären
Influenza A-Virus H7N9 als Spender- oder Empfängerorganismus für
gentechnische Arbeiten gemäß § 5 Absatz 1 GenTSV

Influenzaviren des Subtyps H7, die multiple basische Aminosäuren an der Spaltstelle des Hämagglutinins (HA) besitzen und einen intravenösen Pathogenitätsindex von mindestens 1,2 bei 6 Wochen alten Hühnern aufweisen, werden derzeit als „hochpathogene“ aviäre Influenzaviren (HPAIV) klassifiziert [1]. HPAIV des Subtyps H7 sind gemäß § 5 Abs. 1 GenTSV der **Risikogruppe 3** zugeordnet. Ist die Spaltstelle des HA hingegen monobasisch, so handelt es sich um niedrigpathogene aviäre Influenzaviren (LPAIV), welche gemäß § 5 Abs. 1 GenTSV der **Risikogruppe 2** zuzuordnen sind.

Im März 2013 wurde in China ein neuartiges Influenza A-Virus des Subtyps H7N9 bei drei Patienten mit akutem progressivem Lungenversagen entdeckt [2]. Dieser Subtyp wurde erstmalig beim Menschen nachgewiesen und unterscheidet sich von bislang in Vögeln zirkulierenden H7N9-Viren. Die Sequenzanalyse des viralen Genoms ergab, dass es sich um ein reassortantes Virus handelt, bei welchem sich die RNA-Segmente für HA und die Neuraminidase (NA) von Influenzaviren des Subtyps **H7N3** bzw. **H11N9** oder **H7N9** ableiten, während die sechs internen Segmente von einem aviären Influenzavirus des Subtyps H9N2 stammen [2,3]. Das reassortante H7N9 besitzt eine monobasische Spaltstelle im HA. Darüber hinaus weist das Virus genetische Marker auf, die auf eine (beginnende) Adaptation an die Replikation in Säugetieren hinweisen, wie z. B. verschiedene Mutationen im HA, die zu einer verstärkten Bindung an den humanen Rezeptortyp (α 2,6-verknüpfte Sialinsäure) führen sowie die E627K-Substitution in der Polymeraseuntereinheit PB2, welche nur bei den humanen H7N9-Isolaten gefunden wurde und mit einer höheren Replikationseffizienz in Säugetieren assoziiert ist [2,3].

Das Verbreitungsgebiet des neuartigen aviären Influenza A-Virus H7N9 ist derzeit auf China beschränkt, mittlerweile sind dort mehrere Provinzen betroffen [4]. Darüber hinaus wurde ein erster Erkrankungsfall aus Taiwan gemeldet, der jedoch im zeitlichen Zusammenhang mit einer Chinareise des betroffenen Patienten steht [5]. Neben den humanen Infektionen wurde das Virus bislang bei Hühnern, Tauben und Enten sowie in Umweltproben nachgewiesen [6]. Von über 68000 Proben waren dabei jedoch lediglich 46 (entspricht 0,07 %) positiv für das neuartige Virus. Über den Umfang und die Natur des Tierreservoirs ist somit nur wenig bekannt. In Übereinstimmung mit der genetischen Charakterisierung als LPAIV löst das Virus bei infizierten Vögeln allenfalls eine milde Symptomatik aus, Krankheitssymptome können jedoch auch vollständig fehlen [7,8]. Infizierte Tierbestände fallen demzufolge nicht durch eine erhöhte Morbidität und Mortalität auf.

Auch hinsichtlich der Transmissionswege des neuartigen Influenzavirus liegen bislang nur wenige Informationen vor. Vermutlich wird das Virus bei engem Kontakt von Menschen zu infiziertem Geflügel übertragen [9]. Im Frettchenmodell sind einige humane H7N9-Isolate effizient auf dem Luftweg übertragbar [10,11]. Im Gegensatz dazu scheint eine Mensch-zu-Mensch-Übertragung weit weniger effizient zu sein. Bei vier von bisher 135 bestätigten Infektionen ist diese nicht vollständig auszuschließen, da mehrere Personen des gleichen

Haushalts erkrankten. Allerdings konnte lediglich in einem dieser Fälle eine Übertragung molekularbiologisch bestätigt werden, während in den übrigen Fällen auch eine Ansteckung an einer gemeinsamen Infektionsquelle denkbar ist [9,12-14]. Ferner wiesen weitere Personen, die engen Kontakt zu den Erkrankten hatten und medizinisch oder molekularbiologisch untersucht wurden, weder Zeichen einer asymptomatischen noch einer subklinischen H7N9-Infektion auf [9,14]. Somit ist eine Mensch-zu-Mensch-Übertragung zum jetzigen Zeitpunkt als wenig wahrscheinlich zu betrachten.

Bei den meisten der bislang beschriebenen humanen Fälle führte die Infektion mit dem neuartigen H7N9-Virus zu einer schweren respiratorischen Erkrankung, die mit Fieber, Husten, Pneumonie und akutem progressiven Lungenversagen assoziiert war [2,8]. Nur wenige Fälle zeigten einen milden Verlauf [8,9]. Von den bislang 135 laborbestätigten humanen Infektionen verliefen ca. 32 % tödlich (Stand 13.08.2013) [4]. Ein Impfstoff gegen das neuartige H7N9-Virus ist derzeit nicht verfügbar. Erste Analysen weisen darauf hin, dass ein Teil der Isolate sensitiv gegenüber den Neuraminidase-Inhibitoren Oseltamivir und Zanamivir ist [3,6], dies muss jedoch noch durch geeignete Untersuchungen bestätigt werden.

Empfehlung

Nach § 5 Absatz 1 GenTSV i. V. m. den Kriterien im Anhang I GenTSV wird das neuartige aviäre Influenza A-Virus H7N9 als Spender- und Empfängerorganismus für gentechnische Arbeiten der **Risikogruppe 3** zugeordnet.

Begründung

Bei dem neuartigen aviären Influenza A-Virus H7N9 handelt es sich um ein aviäres Influenza A-Virus mit monobasischer Spaltstelle im HA, welches beim Menschen eine schwere Erkrankung hervorrufen kann, die in möglicherweise bis zu 32 % der Fälle tödlich verläuft. Die Übertragung erfolgt vermutlich durch engen Kontakt des Menschen zu infiziertem Geflügel. Eine Mensch-zu-Mensch-Übertragung des neuartigen Virus ist zum jetzigen Zeitpunkt wenig wahrscheinlich. Eine Prophylaxe oder Therapie mit belegter Wirksamkeit ist nicht vorhanden.

Hinweise

Gentechnische Arbeiten unter Verwendung des neuartigen aviären Influenza A-Virus H7N9 als Spender- oder Empfängerorganismus werden von der ZKBS im Einzelfall bewertet. Vorsorglich wird darauf hingewiesen, dass gentechnische Arbeiten, die eine Erhöhung der Luftübertragbarkeit des neuartigen aviären Influenza A-Virus zwischen Säugern zum Ziel haben, sowie der Umgang mit den so erzeugten Viren gemäß § 7 Abs. 1, Abs. 3 Nr. 4 und Abs. 4 Nr. 4 GenTSV i. V. m. § 7 Abs. 1a GenTG der **Sicherheitsstufe 4** zuzuordnen sind.

Bei gentechnischen Arbeiten mit dem genannten Influenzavirus der **Risikogruppe 3** wird zusätzlich zu den Sicherheitsmaßnahmen der **Stufe 3** noch das Tragen eines Atemschutzes (FFP3-Maske oder vergleichbarer Atemschutz) empfohlen.

Literatur

1. Stellungnahme der ZKBS zur Risikobewertung hochpathogener aviärer Influenzavirus-A-Stämme der Subtypen H5 und H7 und davon abgeleiteter Laborstämme gemäß § 5 Absatz 1 GenTSV. (Az.: 6790-05-02-34) März 2007
2. Gao, R., Cao, B., Hu, Y., *et al.* (2013). Human infection with a novel avian-origin influenza A (H7N9) virus. *N Engl J Med* **368**:1888-1897.
3. Kageyama, T., Fujisaki, S., Takashita, E., Xu, H., Yamada, S., Uchida, Y., Neumann, G., Saito, T., Kawaoka, Y., and Tashiro, M. (2013). Genetic analysis of novel avian A(H7N9) influenza viruses isolated from patients in China, February to April 2013. *Euro Surveill* **18**(15) doi:p11: 20453.

4. The World Health Organization (2013). Human infection with avian influenza A(H7N9) virus – update
http://www.who.int/csr/don/2013_08_11/en/index.html
5. Chang, S.Y., Lin, P.H., Tsai, J.C., Hung, C.C., and Chang, S.C. (2013). The first case of H7N9 influenza in Taiwan. *Lancet* **381**:1621.
6. Centers for Disease Control and Prevention (2013). Morbidity and mortality weekly report. Emergence of avian influenza A(H7N9) virus causing severe human illness - China, February - April 2013. 01 May 2013
7. Guan, Y., Farooqui, A., Zhu, H., Dong, W., Wang, J., and Kelvin, D.J. (2013). H7N9 incident, immune status, the elderly and a warning of an influenza pandemic. *J Infect Dev Ctries* **7**:302-327.
8. European Centre for Disease Prevention and Control (2013). Updated rapid risk assessment - Severe respiratory disease associated with a novel type A influenza virus, A(H7N9) - China
<http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/influenza-A%28H7N9%29-China-rapid-risk-assessment-4-april-2013.pdf>
9. Li, Q., Zhou, L., Zhou, M., *et al.* (2013) Preliminary report: epidemiology of the avian influenza A (H7N9) outbreak in China. *Lancet* [Epub ahead of print].
10. Zhang Q., Shi J., Deng G. *et al.* (2013) H7N9 influenza viruses are transmissible in ferrets by respiratory droplet. *Science* **341**(6144):410-4.
11. Belser J.A., Gustin K.M., Pearce M.B. *et al.* (2013) Pathogenesis and transmission of avian influenza A (H7N9) virus in ferrets and mice. *Nature* doi: 10.1038/nature12391. [Epub ahead of print]
12. The World Health Organization (2013). Human infection with avian influenza A(H7N9) virus in China - update 23 April 2013
http://www.who.int/csr/don/2013_04_23/en/index.html
13. The World Health Organization (2013). WHO risk assessment; human infections with influenza A (H7N9) virus. 13 April 2013
http://www.who.int/influenza/human_animal_interface/influenza_h7n9/RiskAssessment_H7N9_13Apr13.pdf
14. Qi X., Qian Y.H., Bao C.J. *et al.* (2013) Probable person to person transmission of novel avian influenza A (H7N9) virus in Eastern China, 2013: epidemiological investigation. *BMJ* **347**:f4752.