

**Stellungnahme der ZKBS zur Risikobewertung von *Isavirus salaris*
als Spender- und Empfängerorganismus
gemäß § 5 Absatz 1 GenTSV**

Allgemeines

Isavirus salaris ist ein Virus mit Einzelstrang-RNA-Genom aus der Familie der *Orthomyxoviridae* der Gattung *Isavirus*. Es wird auch als Virus der Ansteckenden Blutarmut der Lachse (*Infectious salmon anemia virus*, ISAV) oder als Lachs-Isavirus bezeichnet. In vielen Eigenschaften wie der Struktur und Morphologie des Virions, Replikationsstrategie, Agglutination der Erythrozyten, rezeptorzerstörenden Enzymaktivität (Neuraminidaseaktivität), Sensitivität gegenüber Aktinomyzin D, Akkumulation von viralem Antigen im Kern der Wirtszelle sowie Sensitivität gegenüber Hitze und niedrigem pH-Wert ähnelt ISAV den Influenza-Viren [1]. Das Temperaturoptimum für die Virusreplikation liegt bei 10 bis 15 °C [1]. Das Genom ist vollständig sequenziert [2]. Phänotypisch werden hochvirulente *high polymorphic region*-deletierte (HPR Δ) und avirulente HPR-positive (HPR0) Varianten unterschieden [3]. Die Varianten unterscheiden sich in den Hämagglutinin-Esterasegenen (HE-Genen) im ISAV-Genom, das für eines der beiden Hüllproteine kodiert. Das HE-Gen von HPR Δ -Stämmen enthält Deletionen in der Region, die für einen Bereich in der Nähe der Transmembrandomäne kodiert [4]. Ob der HPR0-Genotyp spontan zu einem HPR Δ -Genotyp mutieren kann, ist bisher nicht bekannt.

ISAV ist in Lachs-produzierenden Ländern wie Kanada, Norwegen, Schottland, den USA und Chile auf Fischfarmen verbreitet und infiziert vor allem den Atlantischen Lachs (*Salmo salar*) [5–9]. Die Übertragung erfolgt vertikal über Eier [10] oder horizontal [11] und kann in Fischfarmen epidemische Ausmaße annehmen, die nur durch weitreichende Sicherheitsmaßnahmen verhindert werden können [4]. Die Infektion mit ISAV führt bei Lachsen zur Anämie, Leukopenie, Blutungen sowie Organschäden mit Mortalitätsraten von 15 bis 100 % [1, 4, 6]. Die Virusübertragung kann auch über andere Fische aus der Familie *Salmonidae* wie der Forelle (*Salmo trutta*), den Wandersaibling (*Salvelinus alpinus*), die Regenbogenforelle (*Oncorhynchus mykiss*) und den Hering (*Clupea harengus*) erfolgen, deren Infektion meist asymptomatisch verläuft, aber mehrere Monate anhalten kann [12–15].

In der TRBA 462 „Einstufung von Viren und TSE-Agenzien in Risikogruppen“ ist ISAV in die Risikogruppe 1 mit den Hinweisen „t3“¹ und „08“² eingestuft [16].

Laut Dokument „Amtliche Methode und Falldefinition – Infektion mit dem HPR-deletierten Virus der Ansteckenden Blutarmut der Lachse“ des Friedrich-Loeffler-Instituts sollten Laborarbeiten mit ISAV unter L2-Bedingungen nur unter zusätzlichen Auflagen (eingeschränkter Personenverkehr, zwei Tage kein Kontakt zu Nutzfischen) gestattet werden. Für Tierversuche werden L3-Bedingungen empfohlen [17].

Die Infektion mit dem HPR-deletierten Virus der Ansteckenden Blutarmut der Lachse ist in der Verordnung (EU) 2018/1629 als Tierseuche gelistet, deren Auftreten oder Verdacht anzeigepflichtig ist [18]. Im Anhang der Delegierten Verordnung (EU) 2018/1882 werden Infektionen mit dem HPR-deletierten ISAV in die Kategorien C³, D⁴ und E⁵ eingeordnet [19]. 2009 wurde Deutschland von der EU-Kommission für seuchenfrei erklärt (EU 2021/620 Artikel 15 und Anhang XIV) [20, 21]. Die Diagnosemethoden für die Gewährung und Aufrechterhaltung des Status „seuchenfrei“ für die Infektion mit dem HPR-deletierten ISAV sind festgelegt in Anhang VI Teil II Kapitel 2 Abschnitt 5 Nummer 2 der Delegierten Verordnung (EU) 2020/689 [22].

Empfehlung

Nach § 5 Absatz 1 GenTSV i. V. m. den Kriterien in Anlage 1 GenTSV wird *Isavirus salaris* als Spender- und Empfängerorganismus für gentechnische Arbeiten der **Risikogruppe 3** zugeordnet.

Begründung

HPR-deletiertes *Isavirus salaris* ist für den Atlantischen Lachs hochvirulent und in Deutschland nicht endemisch. Das Virus kann jedoch in Deutschland vorkommende, weitere Salmoniden und Heringe latent infizieren.

¹ 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 (siehe auch TRBA 120).

² Die Verordnung über anzeigepflichtige Tierseuchen (TierSeuchAnzV) ist zu beachten.

³ „Seuche der Kategorie C“: gelistete Seuche gemäß Artikel 9 Absatz 1 Buchstabe c der Verordnung (EU) 2016/429, die für einige Mitgliedstaaten relevant ist und für die Maßnahmen getroffen werden müssen, damit sie sich nicht in anderen Teilen der Union ausbreitet, die amtlich seuchenfrei sind oder in denen es Tilgungsprogramme für die jeweilige gelistete Seuche gibt.

⁴ Seuche der Kategorie D“: gelistete Seuche gemäß Artikel 9 Absatz 1 Buchstabe d der Verordnung (EU) 2016/429, gegen die Maßnahmen getroffen werden müssen, um ihre Ausbreitung im Zusammenhang mit dem Eingang in die Union oder mit Verbringungen zwischen den Mitgliedstaaten zu verhindern.

⁵ „Seuche der Kategorie E“: gelistete Seuche gemäß Artikel 9 Absatz 1 Buchstabe e der Verordnung (EU) 2016/429, die innerhalb der Union überwacht werden muss.

Literatur

1. **Falk K, Namork E, Rimstad E, Mjaaland S, Dannevig BH** (1997). Characterization of infectious salmon anemia virus, an orthomyxo-like virus isolated from Atlantic salmon (*Salmo salar* L.). *J Virol* **71**(12):9016–23.
2. **Eckstrand CD, Torrevillas BK, Wolking RM, Bradway DS, Warg JV, Clayton RD, Williams LB, Pessier AP, Reno JL, McMenamin-Snekvik KM, Thompson J, Baszler T, Snekvik KR** (2023). Investigation of laboratory methods for characterization of aquatic viruses in fish infected experimentally with infectious salmon anemia virus. *J Vet Diagn Invest* **36**(3):319–28.
3. **Christiansen DH, Østergaard PS, Snow M, Dale OB, Falk K** (2011). A low-pathogenic variant of infectious salmon anemia virus (ISAV-HPR0) is highly prevalent and causes a non-clinical transient infection in farmed Atlantic salmon (*Salmo salar* L.) in the Faroe Islands. *J Gen Virol* **92**(4):909–18.
4. **Rimstad E, Markussen T** (2020). Infectious salmon anaemia virus-molecular biology and pathogenesis of the infection. *J Appl Microbiol* **129**(1):85–97.
5. **Thorud K DHO** (1988). Infectious anemia in Atlantic salmon/S4 LMO *Salar* L. *Bull Eur Ass Fish Pathol* **8**(5):109.
6. **Lovely JE, Dannevig BH, Falk K, Hutchin L, MacKinnon AM, Melville KJ, Rimstad E, Griffiths SG** (1999). First identification of infectious salmon anaemia virus in North America with haemorrhagic kidney syndrome. *Dis Aquat Organ* **35**(2):145–8.
7. **Rodger HD, Richards RH** (1998). Haemorrhagic smolt syndrome: a severe anaemic condition in farmed salmon in Scotland. *Vet Rec* **142**(20):538–41.
8. **Bouchard D, Keleher W, Opitz HM, Blake S, Edwards KC, Nicholson BL** (1999). Isolation of infectious salmon anemia virus (ISAV) from Atlantic salmon in New Brunswick, Canada. *Dis Aquat Organ* **35**(2):131–7.
9. **Asche F, Hansen H, Tveteras R, Tveterås S** (2009). The Salmon Disease Crisis in Chile. *Mar. Resour. Econ.* **24**(4):405–11.
10. **Marshall SH, Ramírez R, Labra A, Carmona M, Muñoz C** (2014). Bona fide evidence for natural vertical transmission of infectious salmon anemia virus in freshwater brood stocks of farmed Atlantic salmon (*Salmo salar*) in Southern Chile. *J Virol* **88**(11):6012–8.
11. **EFSA Panel on Animal Health and Welfare** (2012). Scientific Opinion on infectious salmon anaemia (ISA). *EFSA Journal* **10**(11):2971.
12. **Nylund A, Alexandersen S, Rolland JB, Jakobsen P** (1995). Infectious Salmon Anemia Virus (ISAV) in Brown Trout. *Journal of Aquatic Animal Health* **7**(3):236–40.
13. **Nylund A, Kvenseth AM, Krossøy B, Hodneland K** (1997). Replication of the infectious salmon anaemia virus (ISAV) in rainbow trout, *Oncorhynchus mykiss* (Walbaum). *Journal of Fish Diseases* **20**(4):275–9.
14. **Nylund A, Devold M, Mullins J, Plarre H** (2002). Herring (*Clupea harengus*): a host for infectious salmon anemia virus (ISAV). *Bull Eur Assoc Fish Pathol* **22**(5):311–8.
15. **Snow M, Raynard RS, Bruno DW** (2001). Comparative susceptibility of Arctic char (*Salvelinus alpinus*), rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) and brown trout (*Salmo trutta*) to the Scottish isolate of infectious salmon anaemia virus. *Aquaculture* **196**(1-2):47–54.
16. **Technische Regeln für Biologische Arbeitsstoffe** (2024). TRBA 462 Einstufung von Viren und TSE-Agenzien in Risikogruppen <https://www.baua.de/DE/Angebote/Regelwerk/TRBA/TRBA-462>. Besucht am 06.08.2024.

17. **Friedrich-Löffler-Institut.** Infektion mit dem HPR-deletierten Virus der Ansteckenden Blutarmut der Lachse. Stand 31.01.2023 https://www.openagrar.de/rsc/viewer/openagrar_derivate_00053103/TS3a-Ansteckende-Blutarmut-Lachse-2023-01-31_bf.pdf?page=4. *Amtliche Methode und Falldefinition*
18. Delegierte Verordnung (EU) 2018/1629 der Kommission vom 25. Juli 2018 zur Änderung der Liste der Seuchen in Anhang II der Verordnung (EU) 2016/429 des Europäischen Parlaments und des Rates zu Tierseuchen und zur Änderung und Aufhebung einiger Rechtsakte im Bereich der Tiergesundheit („Tiergesundheitsrecht“). Amtsblatt L 272/11-15.
19. Durchführungsverordnung (EU) 2018/ 1882 der Kommission vom 3. Dezember 2018 über die Anwendung bestimmter Bestimmungen zur Seuchenprävention und -bekämpfung auf Kategorien gelisteter Seuchen und zur Erstellung einer Liste von Arten und Artengruppen, die ein erhebliches Risiko für die Ausbreitung dieser gelisteten Seuchen darstellen. Amtsblatt L 304/21-29.
20. Entscheidung 2009/177/EG der Kommission vom 31. Oktober 2008 zur Durchführung der Richtlinie 2006/88/EG des Rates in Bezug auf Überwachungs- und Tilgungsprogramme sowie auf den Seuchenfreiheitsstatus von Mitgliedstaaten, Zonen und Kompartimenten (Bekannt gegeben unter Aktenzeichen K(2008) 6264). Amtsblatt der Europäischen Union, L 63/15-39.
21. Durchführungsverordnung (EU) 2021/620 der Europäische Kommission vom 15. April 2021 mit Durchführungsbestimmungen zur Verordnung (EU) 2016/429 des Europäischen Parlaments und des Rates hinsichtlich der Genehmigung des Status „seuchenfrei“ und des Status der Nichtimpfung für bestimmte Mitgliedstaaten oder Zonen oder Kompartimente dieser Mitgliedstaaten in Bezug auf bestimmte gelistete Seuchen und der Genehmigung von Tilgungsprogrammen für diese gelisteten Seuchen. Amtsblatt L 131/78-119.
22. Delegierte Verordnung (EU) 2020/689 der Kommission vom 17. Dezember 2019 zur Ergänzung der Verordnung (EU) 2016/429 des Europäischen Parlaments und des Rates hinsichtlich Vorschriften betreffend Überwachung, Tilgungsprogramme und den Status „seuchenfrei“ für bestimmte gelistete und neu auftretende Seuchen. Amtsblatt L 174/211-340.