

## **Empfehlung der ZKBS zur Risikobewertung des Lymphozytären Choriomeningitis-Virus als Spender- oder Empfängerorganismus gemäß § 5 Absatz 1 GenTSV**

### **Allgemeines**

Das Lymphozytäre Choriomeningitis-Virus (LCMV) (Spezies *Lymphocytic choriomeningitis mammarenavirus*) gehört zur Familie der *Arenaviridae*. Es besitzt ein zweigeteiltes RNA-Genom, welches vier offene Leserahmen in positiver und negativer Polarität enthält. LCMV ist weltweit verbreitet. Sein Wirtsbereich und sein Zelltropismus sind breit [1]. Es repliziert in allen Organen, auch in lymphatischem Gewebe und im Zentralnervensystem [2 – 5]. Das Virus wurde erstmals im Jahr 1933 aus dem Liquor eines Enzephalitis-Patienten isoliert, dessen Erkrankung jedoch von dem *Saint Louis encephalitis virus* (Familie *Flaviviridae*) verursacht wurde [6].

Der natürliche Wirt von LCMV ist die Maus. Darüber hinaus können jedoch auch Hamster oder Meerschweinchen Träger des Virus sein. Auch bei Affen wurden Infektionen festgestellt. Die Symptome von LCMV-Infektionen sind sehr unterschiedlich. Die pränatale oder neonatale Infektion von Mäusen verläuft in der Regel persistent und asymptomatisch. Die Infektion adulter Mäuse verläuft hingegen akut und verursacht oft die tödliche lymphozytäre Choriomeningitis [1, 7, 8]. Die genaue Ausprägung der Pathogenität und des Krankheitsbildes ist bei Nagetieren jedoch sowohl abhängig vom Stamm des Versuchstiers als auch vom untersuchten LCMV-Stamm [9]. Dies liegt darin begründet, dass eine LCMV-Infektion nicht zytopathisch verläuft und die Pathogenität daher auf die Immunantwort des Wirtes auf den spezifischen Virusstamm zurückzuführen ist [10]. Auch bei Affen führen LCMV-Infektionen zu unterschiedlichen Erkrankungen. Eine vermutlich von einer wildlebenden Maus übertragene LCMV-Infektion bei Affen in zwei Zoos führte zu einer tödlichen Hepatitis [11, 12]. Eine experimentelle Infektion von Rhesusmakaken führte nach intravenöser Applikation des LCMV-Stammes WE zu hämorrhagischem Fieber; die intragastrische Inokulation mit derselben Dosis blieb indes symptomlos [13]. Unabhängig von der Inokulationsroute kam es bei der Infektion von Rhesusmakaken mit diesem Virusstamm zu Erkrankungen der Leber. Die Infektion mit dem Stamm Armstrong blieb hingegen symptomlos [14].

LCMV-infizierte Nagetiere scheiden u. a. über ihren Speichel, Urin und Fäzes infektiöse Viruspartikel aus. Bei Aufnahme von Virus-haltigen Tröpfchen und Aerosolen über die Schleimhäute, die Atemwege aber auch über Biss- und Stichverletzungen kann sich auch der Mensch infizieren [1, 15, 16]. Typische Infektionsquellen sind wildlebende Mäuse, als Haustiere gehaltene Hamster, aber auch Labormäuse und -hamster [16, 17]. Die Seroprävalenz von Antikörpern gegen LCMV liegt beim Menschen weltweit in der Regel bei 1 – 5 %. In Regionen in der Slowakei und in Kroatien wurden jedoch auch Seroprävalenzen von etwa 35 % festgestellt [18]. Der klinische Verlauf beim Menschen reicht von einer asymptomatischen Infektion (35 %) über eine leichte bis mittelschwere grippeähnliche Symptomatik (50 %) bis hin zur Beteiligung des Zentralnervensystems mit einer aseptischen Meningitis oder Meningoenzephalitis (15 %). Bei immunkompetenten Personen heilt die Infektion in der Regel ohne Behandlung oder nach einer ausschließlich symptomatischen Behandlung aus, ohne dass bleibende Schäden entstehen. Die vollständige Genesung kann jedoch mehrere Monate in Anspruch nehmen [1, 17 – 19]. Eine gezielte antivirale Therapie oder ein Impfstoff stehen derzeit nicht zur Verfügung. Bei zwei schweren Erkrankungen nach einer Laborinfektion bzw. einer Organtransplantation wurde das für die Behandlung einer Hepatitis-C-Virus-Infektion zugelassene Nukleosidanalogen Ribavirin verabreicht. Bei beiden Patienten trat eine Verbesserung ihres Gesundheitszustands

ein. Der kausale Zusammenhang mit der Verabreichung des Wirkstoffs ist jedoch nicht belegt [20, 21].

Große Besorgnis riefen LCMV-Infektionen nach Organtransplantationen hervor, die zwischen 2003 und 2011 in fünf *clustern* bei 17 Transplantatempfängern auftraten und bei 14 von ihnen tödlich verliefen. Als Todesursache wurde multiples Organversagen mit einer oftmals dominierenden Hepatitis festgestellt [18 – 20]. Andere horizontale Übertragungen von Mensch zu Mensch sind nicht beschrieben [1].

Bei Schwangeren kann eine transplazentare Infektion zum Abort oder einer schweren Schädigung des Fötus einschließlich Hydrozephalus, Makro- und Mikrozephalie, Chorioretinitis und Erblinden führen. Etwa 35 % der betroffenen Kleinkinder sterben schließlich innerhalb der ersten zwei Lebensjahre an Komplikationen mit Bezug zur LCMV-Infektion. Von den Überlebenden zeigen etwa zwei Drittel dauerhafte schwere neurologische Einschränkungen [1, 18, 22].

In der Arbeitnehmerschutzrichtlinie (2000/54/EG) vom 18. September 2000 wurden neurotrope Stämme von LCMV ursprünglich der **Risikogruppe 3** und nicht-neurotrope Stämme der **Risikogruppe 2** zugeordnet. Eine solche Unterteilung der Stämme von LCMV erwies sich jedoch nachfolgend als nicht praktikabel, da LCMV generell einen breiten Zelltropismus aufweist, der neuronale Zellen einschließt. Neuronale Erkrankungen entwickeln sich abhängig vom Status des Immunsystems des Wirts und nicht abhängig vom LCMV-Stamm. In der novellierten Arbeitnehmerschutzrichtlinie (geändert durch Richtlinie (EU) 2019/1833 der Kommission vom 24. Oktober 2019) sind alle LCMV-Stämme der **Risikogruppe 2** zugeordnet.

## Empfehlung

Nach § 5 Absatz 1 GenTSV i. V. m. den Kriterien im Anhang I GenTSV werden alle Stämme des *Lymphocytic choriomeningitis mammarenavirus* als Spender- und Empfängerorganismen für gentechnische Arbeiten der **Risikogruppe 2** zugeordnet.

## Begründung

LCMV hat einen breiten Wirtsbereich und Zelltropismus und ist sowohl für den Menschen als auch für Nagetiere und Primaten pathogen. Für abwehrgesunde Personen geht von LCMV jedoch nur ein geringes Gefährdungspotenzial aus. Bei Schwangeren und immunsupprimierten Personen kann hingegen ein erhöhtes Gefährdungspotenzial nicht ausgeschlossen werden.

## Hinweis

Beim Umgang mit LCMV ist das Mutterschutzgesetz zu beachten.

## Literatur

1. **Schwarz TF** (2005). Lymphozytäres Choriomeningitis-Virus. *Hofmann - Handbuch der Infektionskrankheiten* – 13. Erg. Lfg. 11/05
2. **Fazakerley JK, Southern P, Bloom F, Buchmeier MJ** (1991). High resolution in situ hybridization to determine the cellular distribution of lymphocytic choriomeningitis virus RNA in the tissues of persistently infected mice: relevance to arenavirus disease and mechanisms of viral persistence. *J Gen Virol.* **72**:11-25.
3. **Gold LH, Brot MD, Polis I, Schroeder R, Tishon A, de la Torre JC, Oldstone MB, Koob GF** (1994). Behavioral effects of persistent lymphocytic choriomeningitis virus infection in mice. *Behav Neural Biol.* **62**:100-9.
4. **McGavern DB, Homann D, Oldstone MB** (2002). T cells in the central nervous system: the delicate balance between viral clearance and disease. *J Infect Dis.* 1 Suppl 2:S145-51.

5. **Homann D, McGavern DB, Oldstone MB** (2004). Visualizing the viral burden: phenotypic and functional alterations of T cells and APCs during persistent infection. *J Immunol.* **172**:6239-50.
6. **Armstrong C, Lillie RD** (1934). Experimental lymphocytic choriomeningitis of monkeys and mice produced by a virus encountered in studies of the 1933 St. Louis encephalitis epidemic. *Public health rep (Wash)* **49**:1019-27.
7. **Lehmann-Grube F, Martínez-Peralta L, Bruns M, Löhler J** (1983). Persistent infection of mice with the lymphocytic choriomeningitis virus. In "*Comprehensive Virology*" (H. Fraenkel-Conrat and R.R. Wagner, eds.), Vol 18, pp 43-103. Plenum Press, New York und London.
8. **Kunz S, Rojek MJ, Roberts AJ, McGavern DB, Oldstone MBA, de la Torre JC** (2006). Altered central nervous system gene expression caused by congenitally acquired persistent infection with lymphocytic choriomeningitis virus. *J Virol.* **80**:9082-92.
9. **Dutko FJ, Oldstone, MB** (1983). Genomic and biological variation among commonly used lymphocytic choriomeningitis virus strains. *J Gen Virol.* **64**:1689-98.
10. **Kang SS, McGavern DB** (2008). Lymphocytic choriomeningitis infection of the central nervous system. *Front Biosci.* **13**:4529-43.
11. **Montali RJ, Scanga CA, Pernikoff D, Wessner DR, Ward R, Holmes KV** (1993). A common-source outbreak of callitrichid hepatitis in captive tamarins and marmosets. *J Infect Dis.* **167**:946-50.
12. **Asper M, Hofmann P, Osmann C, Funk J, Metzger C, Bruns M, Kaup FJ, Schmitz H, Günther S** (2001). First outbreak of callitrichid hepatitis in Germany: genetic characterization of the causative lymphocytic choriomeningitis virus strains. *Virology.* **284**:203-13.
13. **Lukashevich IS, Djavani M, Rodas JD, Zapata JC, Osborne A, Emerson C, Mitchen J, Jahrling PB, Salvato MS** (2002). Hemorrhagic fever occurs after intravenous, but not after intragastric, inoculation of rhesus macaques with lymphocytic choriomeningitis virus. *J Med Virol.* **67**:171-86.
14. **Lukashevich IS, Rodas JD, Tikhonov II, Zapata JC, Yang Y, Djavani M, Salvato MS** (2004). LCMV-mediated hepatitis in rhesus macaques: WE but not ARM strain activates hepatocytes and induces liver regeneration. *Arch Virol.* **149**:2319-36.
15. **Hotchin J, Sikora E, Kinch W, Hinman A, Woodall J** (1974). Lymphocytic choriomeningitis in a hamster colony causes infection of hospital personnel. *Science.* **185**:1173-4.
16. **Bowen GS, Calisher CH, Winkler WG, Kraus AL, Fowler EH, Garman RH, Fraser DW, Hinman AR** (1975). Laboratory studies of a lymphocytic choriomeningitis virus outbreak in man and laboratory animals. *Am J Epidemiol.* **102**:233-40.
17. **Rousseau MC, Saron MF, Brouqui P, Bourgeade A** (1997). Lymphocytic choriomeningitis virus in southern France: four case reports and a review of the literature. *Eur J Epidemiol.* **13**:817-23.
18. **Laposova K, Pastorekova S, Tomaskova J** (2013). Lymphocytic choriomeningitis virus: invisible but not innocent. *Acta Virol.* **57**(2):160-70.
19. **Roebroek RM Postma BH, Dijkstra UJ** (1994). Aseptic meningitis caused by the lymphocytic choriomeningitis virus. *Clin Neurol Neurosurg.* **96**:178-80.
20. **Fischer SA, Graham MB, Kuehnert MJ, Kotton CN, Srinivasan A, Marty FM, Comer JA, Guarner J, Paddock CD, DeMeo DL, Shieh WJ, Erickson BR, Bandy U, DeMaria A, Davis JP, Delmonico FL, Pavlin B, Likos A, Vincent MJ, Sealy TK, Goldsmith CS, Jernigan DB, Rollin PE, Packard MM, Patel M, Rowland C, Helfand RF, Nichol ST, Fishman JA, Ksiazek T, Zaki SR, LCMV in Transplant Recipients Investigation Team** (2006). Transmission of lymphocytic choriomeningitis virus by organ transplantation. *N Engl J Med.* **354**:2235-49.
21. **Aebischer O, Meylan P, Kunz S, Lazor-Blanchet C** (2016). Lymphocytic choriomeningitis virus infection induced by percutaneous exposure. *Occup Med (Lond).* **66**(2):171-3.
22. **Mets MB, Barton LL, Khan AS, Ksiazek TG** (2000). Lymphocytic choriomeningitis virus: an underdiagnosed cause of congenital chorioretinitis. *Am J Ophthalmol.* **130**:209-15.