

## Amtliche Methodensammlung

# Infektionen mit Filoviren

- 1. Charakterisierung der Infektion**
- 2. Untersuchungsmaterial**
- 3. Untersuchungsgang**

## Infektionen mit Filoviren

### 1. Charakterisierung der Infektion

#### 1.1 Erreger

Zu der Familie der *Filoviridae* gehören u. a. die Genera *Marburgvirus*, *Ebolavirus* und *Cuevavirus*, die ein behülltes Einzelstrangvirus mit einem nicht-segmentierten RNA-Genom negativer Polarität mit einer Länge von ca. 19.000 Nukleotiden aufweisen. Einige der Filoviren werden zu den Viren gezählt, die virale hämorrhagische Fieber (VHF) hervorrufen können. Da gegen diese Infektionen in Deutschland bisher weder ein zugelassener Impfstoff noch therapeutische Möglichkeiten zur Verfügung stehen, wurden diese Filoviren der Risikostufe 4 zugeordnet.

Eine zoonotische Übertragung des Virus auf den Menschen kann durch Körperkontakt mit infizierten, kranken oder toten Wildtieren (z. B. Affen und Flughunden) auftreten. Eine Übertragung der Filoviren von Mensch zu Mensch erfolgt durch ungeschützten Kontakt mit Blut, Organen oder anderen Körperflüssigkeiten (wie z. B. Urin, Schweiß, Stuhl, Erbrochenes) der infizierten Personen durch direkte Kontaktinfektion.

Flughunde (unter anderem der Nilflughund (*Rousettus aegyptiacus*)) gelten auf Grundlage aktueller Untersuchungen als Reservoirwirt ohne selbst klinisch zu erkranken. Schweine konnten experimentell mit dem Ebolavirus der Spezies Zaire infiziert werden und zeigten starke respiratorische Symptome. Infektionen mit Ebolaviren der Spezies Reston verliefen beim Menschen bisher symptomlos, wohingegen sie bei Makaken zu schweren und bei Schweinen zu milden Krankheitsverläufen führten. Nur vier der sieben bekannten Filoviruspezies (Sudan Ebolavirus, Zaire Ebolavirus, Bundibugyo Ebolavirus sowie Marburg Marburgvirus) lösten bisher fetale Krankheitsausbrüche beim Menschen aus, bei denen es, je nach Viruspezies, zu Letalitätsraten bis zu 90 % kam. Zwischen 2014/15 und 2016 löste das Zaire Ebolavirus vom Südosten Guineas ausgehend den bislang größten Ausbruch aus, in dessen Verlauf in Guinea, Sierra Leone und Liberia mehr als 28.000 Menschen infiziert wurden und es infolge dessen zu mehr als 11.000 Todesfällen kam.

#### 1.2 Klinische Symptomatik

Nach einer Inkubationszeit von zwei bis 21 Tagen kommt es beim Menschen zu anfänglich unspezifischen, grippeähnlichen Symptomen. Bei der schweren Verlaufsform des Ebolafiebers kommt es zu einer systemischen Ausbreitung der Viren im Körper, was zu hämorrhagischem Fieber, Leber- und Nierenfunktionsstörungen mit Ödemen, inneren Blutungen, Blutungen ins Gewebe, blutigem Stuhl und Urin, Schockzuständen und Kreislaufzusammenbrüchen, Krämpfen und Lähmungserscheinungen, Übelkeit und Erbrechen, Durchfall, sowie Haut- und Schleimhautblutungen führen kann. Erkrankte erhalten eine intensivmedizinische Betreuung und Isolierung in einem geeigneten Behandlungszentrum für hochkontagiöse und lebensbedrohliche Erkrankungen. Aktuell ist eine Kausaltherapie nicht verfügbar, weshalb Ebolafieber-Patienten lediglich symptomatisch behandelt werden können. Allerdings stehen einige experimentelle Ansätze zur Impfung bzw. als antivirale Therapie zur Verfügung.

### 1.3 Differentialdiagnose

Malaria ist im Hinblick auf Tropenkrankheiten die wichtigste Differentialdiagnose und muss deshalb zuerst ausgeschlossen bzw. bestätigt werden. Des Weiteren sollten Erkrankungen durch andere Erreger von viralen hämorrhagischen Fiebern (z. B. Gelbfieberevirus, Lassavirus, Denguevirus, Vertreter von Hantaviren, Krim-Kongo-hämorrhagisches-Fieber Virus) ausgeschlossen werden. Auch nicht-virale Erkrankungen wie Typhus abdominalis, Rickettsiosen, Meningokokken-Sepsis bzw. andere Sepsisformen, Leptospirose, hämorrhagische Formen des Rückfallfiebers, bakterielle Ruhr, evtl. auch Intoxikationen müssen ggf. berücksichtigt werden (Quelle: Robert Koch-Institut).

### 1.4 Diagnostische Indikation

Tierseuchendiagnostik gemäß Tiergesundheitsgesetz.

Bei Verdacht auf zoonotische Übertragung des Erregers auf Menschen werden die in Frage kommenden Reservoirwirte untersucht.

### 1.5 Zuständige Untersuchungseinrichtung

Das Nationale Referenzlabor (NRL) für Filoviren bei Tieren ist am Friedrich-Loeffler-Institut (Südufer 10, 17493 Greifswald - Insel Riems, Tel. 038351-7-1516/11634075) angesiedelt.

### 1.6 Rechtsgrundlagen

- Verordnung über anzeigepflichtige Tierseuchen in der jeweils gültigen Fassung.

## 2. Untersuchungsmaterial

### 2.1 Vorsichtsmaßnahmen

Da es sich bei Filoviren um zoonotische Viren der Risikostufe 4 mit einem hohen Gefährdungspotenzial für Menschen handelt, ist während der Probenahme und der Verarbeitung der Proben bei Verdacht auf Filoviren für den Probenehmer ein Schutz vor einer viralen Infektion essenziell. Bei der Probenahme ist unbedingt persönliche Schutzausrüstung zu tragen, die mindestens aus einem flüssigkeitsdichten Overall, zwei Paar Einweg-Handschuhen, Spritzvisier, Schutzbrille, bei Sektionen ggf. Respiratorhelm besteht. Auf Hygienemaßnahmen zur Vermeidung der Verschleppung des Erregers ist strikt zu achten.

## Infektionen mit Filoviren

### 2.2 Untersuchungsmaterial

Für die serologische Untersuchung: Serum, Liquor  
Für die virologische Untersuchung: (EDTA-)Vollblut, Plasma, Serum, Nasentupfer  
bzw. *post-mortem*-Organmaterial (Milz, Leber, Lunge)  
bitte gut gekühlt versenden!

## 3. Untersuchungsgang

### 3.1 Vorsichtsmaßnahmen

Filoviren (Ebola- und Marburgvirus) sind Erreger der Risikogruppe 4. Das Arbeiten mit potentiell infiziertem Material (nicht inaktiviert) oder die Anzucht von Viruskulturen mit diesen Erregern kann nur in Laboratorien der Sicherheitsklasse 4 erfolgen.

### 3.2 Antikörpernachweis

Für den Antikörpernachweis (IgG- sowie IgM-Antikörper) steht die Immunfluoreszenz (IF) zur Verfügung. Ein ELISA-Test basierend auf dem Ebolavirus Nukleoprotein ist am Friedrich-Loeffler-Institut in der Entwicklung entwickelt worden.

Diese diagnostische Methode kann derzeit nur das Konsiliarlabor für Filoviren am Institut für Virologie der Philipps-Universität Marburg sowie das Nationale Referenzzentrum für tropische Infektionserreger am Bernhard-Nocht-Institut Hamburg, die über ein BSL-4-Labor verfügen, durchführen.

### 3.3 Virusnachweis

Der Nachweis von viraler RNA in Blut bzw. Organproben kann mittels verschiedener real-time PCR (qRT-PCR)-Verfahren erfolgen. Für die Diagnostik im NRL wird derzeit das qRT-PCR Kit der Firma Altona Diagnostics GmbH (RealStar® Filovirus Screen RT-PCR Kit) verwendet. Gleichzeitig kann aus dem eingesandten Material auch eine direkte Virusanzucht auf verschiedenen Zellkulturen (z. B. VeroE6 Zellen) erfolgen. Die Virusisolation ist am Friedrich-Loeffler-Institut in der Entwicklung. Diese Arbeiten erfordern aber ebenfalls Schutzstufe 4-Bedingungen und werden noch an das Konsiliarlabor für Filoviren am Institut für Virologie der Philipps-Universität Marburg sowie an das Nationale Referenzzentrum für tropische Infektionserreger am Bernhard-Nocht-Institut Hamburg abgegeben, weshalb sie nur im Hochsicherheitslabor am Institut für Virologie der Universität Marburg und am Bernhard-Nocht-Institut möglich sind.

**Friedrich-Loeffler-Institut, Bundesforschungsinstitut für Tiergesundheit**  
Südufer 10, D-17493 Greifswald - Insel Riems, www.fli.de