FRIEDRICH-LOEFFLER-INSTITUT
FLI
Bundesforschungsinstitut für Tiergesundheit
Federal Research Institute for Animal Health

Amtliche Methode
und Falldefinition

# Infektionen mit Filoviren

# Inhaltsverzeichnis

**Amtliche Methode** ..... **3**

**1. Charakterisierung der Infektion** ..... **3**

1.1 Erreger ..... 3

1.2 Klinische Symptomatik ..... 3

1.3 Differenzialdiagnose ..... 4

1.4 Diagnostische Indikation ..... 4

1.5 Zuständige Untersuchungseinrichtung ..... 4

1.6 Rechtsgrundlagen ..... 5

**2. Untersuchungsmaterial** ..... **5**

2.1 Vorsichtsmaßnahmen ..... 5

2.2 Untersuchungsmaterial ..... 5

**3. Untersuchungsgang** ..... **5**

3.1 Vorsichtsmaßnahmen ..... 5

3.2 Antikörpernachweis ..... 6

3.3 Virusnachweis ..... 6

**Falldefinition – Ebola-Virus-Infektion; *Filoviridae*** ..... **7**

# Amtliche Methode

## 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 nichtsegmentierten 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. Die Filoviren werden in die Risikogruppe 4 gemäß Biostoffverordnung eingeordnet.
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 direkten Kontakt mit Blut, Organen oder anderen Körperflüssigkeiten (wie z. B. Urin, Schweiß, Stuhl, Erbrochenes) infizierter Personen.
Flughunde und Fledermäuse (unter anderem der Nilflughund (*Rousettus aegyptiacus*) oder die Angola-Bulldoggfledermaus (Mops condylurus)) werden auf Grundlage aktueller Untersuchungen als Reservoirwirt, der nicht klinisch erkrankt, vermutet. 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 acht bekannten Filovirusspezies (Sudan-Ebolavirus, Zaire-Ebolavirus, Bundibugyo-Ebolavirus sowie Marburg-Marburgvirus) lösten bisher fetale Krankheitsausbrüche beim Menschen aus, bei denen es, je nach Virusspezies, zu Letalitätsraten bis zu 90 % kam. Zwischen 2014 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 infolge dessen es zu mehr als 11.000 Todesfällen kam.

### 1.2 Klinische Symptomatik

Die Inkubationszeit beträgt zwischen zwei und 21 Tagen. Bei Menschen und Primaten sind frühe Symptome unspezifisch und grippeähnlich und teils mit hohem Fieber verbunden. Ebenfalls auftreten können Halsschmerzen, Schluckbeschwerden, Husten, Atemnot und thorakale Schmerzen. Später können Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen und Appetitlosigkeit dazukommen. Ab Tag 5 können knotig-fleckige Exantheme und hämorrhagische Symptome auftreten. Neurologische Symptome (Krämpfe, Delirium, Gedächtnisverlust, Reizbarkeit, Verwirrung) sind möglich. Der Tod tritt im Allgemeinen zwischen Tag 6 und 10 durch Multiorganversagen ein.
Erkrankte erhalten eine intensivmedizinische Betreuung und Isolierung in einem geeigneten Behandlungszentrum für hochkontagiöse und lebensbedrohliche Erkrankungen. Eine zugelassene antivirale Therapie steht bisher nicht zur Verfügung. ~~Ein rekombinanter~~ Zwei Impfstoffe (Ervebo und Zabdeno/Mvabea) ~~auf Basis~~

~~des Vesikulären Stomatitis-Virus („Ervebo"), welcher im Dezember 2019~~ wurden kürzlich in der EU teils unter Vorbehalt zugelassen ~~wurde, wird voraussichtlich ab dem 3. Quartal 2020 verfügbar sein.~~
Nach experimenteller Infektion von Schweinen mit dem Zaire-Ebolavirus kam es vorrangig zu respiratorischen Symptomen wie Kurzatmigkeit und Hyperpnoe sowie zu Fieber, Appetitlosigkeit und allgemeiner Lethargie.

## 1.3 Differenzialdiagnose

Malaria ist im Hinblick auf Tropenkrankheiten die wichtigste Differenzialdiagnose und muss deshalb zuerst ausgeschlossen bzw. bestätigt werden. Des Weiteren sollten Erkrankungen durch andere Erreger von viralen hämorrhagischen Fiebern (z. B. Gelbfiebervirus, Lassavirus, Denguevirus, Vertreter von Hantaviren, Krim-Kongo-hämorrhagisches-Fieber Virus) ausgeschlossen werden. Auch nichtvirale 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 eine 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. 038351-7-1516/1163) angesiedelt.

### 1.6 Rechtsgrundlagen

- Tiergesundheitsgesetz in der jeweils geltenden Fassung
- Verordnung über anzeigepflichtige Tierseuchen in der jeweils geltenden Fassung
- Verordnung (EU) 2016/429 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 9. März 2016 zu Tierseuchen und zur Änderung und Aufhebung einiger Rechtsakte im Bereich der Tiergesundheit („Tiergesundheitsrecht“)
- Eine spezielle Rechtsvorschrift für Filovirus-Infektionen existiert nicht, Hinweise finden sich in der Richtlinie 92/119/EWG des Rates vom 17. Dezember 1992 mit allgemeinen Gemeinschaftsmaßnahmen zur Bekämpfung bestimmter Tierseuchen […]

## 2. Untersuchungsmaterial

### 2.1 Vorsichtsmaßnahmen

Da es sich bei Filoviren um zoonotische Viren der Risikogruppe 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 Einweghandschuhen, Spritzvisier bzw. Schutzbrille und eine geeignete Maske, bei Sektionen ggf. Respiratorhelm besteht. Auf Hygienemaßnahmen zur Vermeidung der Verschleppung des Erregers ist strikt zu achten.

### 2.2 Untersuchungsmaterial

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

## 3. Untersuchungsgang

### 3.1 Vorsichtsmaßnahmen

Filoviren 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 Schutzstufe 4 erfolgen.

## 3.2 Antikörpernachweis

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

## 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 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.~~

# Falldefinition – Ebolavirus-Infektion; *Filoviridae*

## Klinisches Bild

Nach experimenteller Infektion von Schweinen mit dem Zaire-Ebolavirus kam es vorrangig zu respiratorischen Symptomen wie Kurzatmigkeit, Hyperpnoe (bis zu 80 Atemzüge pro Minute, starke Bauchatmung) sowie zu Fieber, Appetitlosigkeit und allgemeiner Lethargie. Eine experimentelle Infektion von Schweinen mit dem Reston-Ebolavirus hingegen führte zu keiner Klinik.

## Labordiagnostischer Nachweis

Erregernachweis:

- Genomnachweis (qRT-PCR)
- Erregerisolierung und Anzucht aus dem Gewebe unter BSL4-Bedingungen
- Antigennachweis in fixierten Gewebeschnitten (direkte oder indirekte Immunfluoreszenz)

Indirekter Erregernachweis:

- Antikörpernachweis (ELISA oder Neutralisationstest)

Bei Verdacht auf das Vorliegen einer Filovirus-Infektion bei Tieren ist umgehend das NRL am Friedrich-Loeffler-Institut einzuschalten.

## Epidemiologischer Zusammenhang

Filovirus-Infektionen wurden bei landwirtschaftlichen Nutztieren in Europa bisher nicht beobachtet. Natürliche (Reston-Ebolavirus auf den Philippinen) und experimentelle (Zaire-Ebolavirus) Infektionen bei Schweinen bestätigen jedoch die prinzipielle Empfänglichkeit von Schweinen für diesen Erreger.
Im Falle eines Auftretens von Filovirus-Infektionen bei Nutztieren sollte abgeklärt werden, ob der Erreger durch die direkte Einfuhr infizierter Tiere (Schweine, Affen, Fledermäuse, Zootiere) oder deren Produkte aus Endemie-Gebieten eingeschleppt wurde.
Es handelt sich um einen hochpathogenen Zoonoseerreger, der ausschließlich unter BSL4-Bedingungen bearbeitet werden darf.

## Durch TSN zu übermittelnder Fall

Voraussetzungen für die Feststellung eines Falles:
Direkter Erregernachweis (bzw. Genomnachweis) oder indirekter Erregernachweis.

## Rechtsvorschriften

- Tiergesundheitsgesetz in der jeweils geltenden Fassung
- Verordnung über anzeigepflichtige Tierseuchen in der jeweils geltenden Fassung
- Verordnung (EU) 2016/429 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 9. März 2016 zu Tierseuchen und zur Änderung und Aufhebung einiger Rechtsakte im Bereich der Tiergesundheit („Tiergesundheitsrecht“)
- Eine spezielle Rechtsvorschrift für Filovirus-Infektionen existiert nicht, Hinweise finden sich in der Richtlinie 92/119/EWG des Rates vom 17. Dezember 1992 mit allgemeinen Gemeinschaftsmaßnahmen zur Bekämpfung bestimmter Tierseuchen […]

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