

22. Usutu-Virus-Infektion - Usutu virus infection

Ziegler, U., Fast, C., Keller, M., Groschup, M. H.

Summary

Usutu virus (USUV) is an arthropod-borne (arbo), single-stranded RNA virus belonging to the Japanese encephalitis virus serogroup within the family *Flaviviridae*. After the initial detection of USUV in German mosquitoes in August 2010, the virus spread in the first years and caused epizootics among wild and captive birds (mainly blackbirds) in southwestern Germany. In the summer of 2016, Belgium, France, Germany and the Netherlands reported widespread USUV activity based on live and dead bird surveillance. This trend continued in the following year. In 2018 there was a particularly heavy USUV outbreak among wild and zoo birds and the virus was detected nationwide for the first time. In 2019, the outbreak intensity was significantly lower, but even here, USUV detection was nationwide. In 2020 and 2021, case numbers continued to decline.

Zusammenfassung

Das Usutu-Virus (USUV) ist ein Arbo-Virus (Abkürzung für „*arthropod borne*“), mit einzelsträngiger RNA und zugehörig zur Japan-Enzephalitis-Virus-Serogruppe in der Familie der *Flaviviridae*. Nach dem erstmaligen Auftreten von USUV in einem Mückenpool in Baden-Württemberg (Weinheim) im Sommer 2010, hat sich das Virus in den ersten Jahren hauptsächlich in Südwestdeutschland unter Wildvögeln, vorrangig Amseln, weit verbreitet. Im Jahr 2016 zeigte das USUV jedoch eine sehr starke Aktivität unter den Wild- und Zoovögeln in weiten Teilen Deutschlands, gefolgt von teilweise massenhaftem Verenden in einzelnen Gebieten. Diese Tendenz setzte sich auch im darauffolgenden Jahr durch. Im Jahr 2018 kam es zu einem besonders heftigen USUV-Ausbruch unter Wild- und Zoovögeln und das Virus wurde erstmalig bundesweit nachgewiesen. In 2019 war die Ausbruchsintensität deutlich geringer,

jedoch auch hier waren die USUV-Nachweise nahezu bundesweit verbreitet. Im Jahr 2020 und 2021 gingen die Fallzahlen weiter zurück.

Epidemiologie / Erreger

Das USUV ist eng verwandt mit dem in Südeuropa schon länger vorkommenden West-Nil-Virus (WNV) und dem im asiatischen Raum beheimateten Japan-Enzephalitis-Virus aus der Familie der *Flaviviridae*. Das USUV hat seinen Ursprung in Afrika südlich der Sahara und galt lange als ein Virus mit rein afrikanischer Bedeutung. Hauptwirte sind in der Regel Vögel, obwohl in Afrika in der Vergangenheit kein USUV-assoziiertes Vogelsterben beobachtet wurde. Seit jetzt mehr als 25 Jahren hat es sich inzwischen in Europa etabliert sowie seit über 10 Jahren ist das Virus in Deutschland präsent.

Epidemiologie / Klinische Symptomatik

In retrospektiven Studien konnte nachgewiesen werden, dass USUV außerhalb Afrikas bereits 1996 in Italien vorkam (Weissenböck et al. 2013). Jedoch markant bleibt der Eintrag des Virus 2001 nach Österreich, wo es in den nachfolgenden Jahren im Osten des Landes zu einem massiven Vogelsterben, vorrangig bei Amseln, aber auch bei anderen Vogelspezies führte.

Als Hauptvektor für das Virus in Europa gilt die ornithophile *Culex*-Mücke (*Culex pipiens sp.*). Eine Vielzahl von Wildvögeln dient als natürliche Wirte und das Virus kursiert in einem Vogel-Stechmücken-Vogel-Kreislauf.

USUV-Infektionen verlaufen bei den meisten Vögeln symptomlos, jedoch tritt bei hochempfindlichen Vogelspezies wie Amseln oder Bartkäuzen häufig auch eine deutliche klinische Symptomatik, vorrangig neurologisch, gefolgt von vielen Todesfällen auf (Becker et al. 2012, Ziegler et al. 2016).

USUV wurde bisher nur ein marginales zoonotisches Potenzial zugeschrieben, es gibt aber Berichte über vereinzelt neurologische Komplikationen (Pecorari et al. 2009, Grottola et al. 2017, Simonin et al. 2018). In Deutschland sind bisher keine klinischen USUV-Erkrankungen beim Menschen bekannt, auch nicht bei immunsupprimierten Patienten. Jedoch wurden bei Untersuchungen von Blutspenden im Raum Aachen ein gesunder Blutspender im September 2016 USUV-RNA positiv getestet (Cadar et al. 2017a). Im Jahr 2018 konnten bei 5 Blutspendern positive USUV-RNA Nachweise festgestellt werden (RKI-Epidemiologisches Bulletin 25/2020). Erstmals im Jahr 2020 wurde eine Doppelinfection mit West-Nil-Virus (WNV) und USUV bei einem Blutspender in Deutschland festgestellt (Frank et al. 2022).

Labordiagnostische Untersuchungen / Forschung

Nach dem Nachweis von USUV in Deutschland in einem Mückenpool im Jahr 2010 (Jöst et al. 2011) kam es im darauffolgenden Jahr zu einem massiven Vogelsterben im Bereich der nördlichen Oberrheinebene und in den benachbarten Gebieten der Pfalz und des Neckartales (Becker et al. 2012).

USUV breitete sich in den Folgejahren 2011 bis 2013 besonders in Südwestdeutschland unter Wildvögeln, vorrangig Amseln, aus. Auch zahlreiche Zoovögel, vorrangig Eulenvögel in Volierenhaltung, waren betroffen (Ziegler et al. 2015). In enger Zusammenarbeit mit den veterinärmedizinischen Landesuntersuchungsämtern, den Vogelkliniken der veterinärmedizinischen Fakultäten, dem Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin (BNITM), der Aktionsgemeinschaft zur Bekämpfung der Stechmückenplage (KABS), dem Naturschutzbund (NABU), etlichen Vogelkliniken, Vogelpraxen und Wildvogelauffangstationen sowie vielen ehrenamtlichen Ornithologen wurde das Virus in den Jahren 2011 bis 2015 bei 230 Wild- und Zoovögeln in Südwestdeutschland festgestellt. Hierbei lag das Hauptepidemiegebiet in den Bundesländern Baden-Württemberg, Rheinland-Pfalz und im südlichen Hessen. Einzelnachweise gab

es auch weiter nördlich bis in den Kölner Raum (Nordrhein-Westfalen). Zusätzlich wurden im Jahr 2015 erstmals zwei positive USUV-Nachweise in Berlin bei zwei Bartkauz-Jungtieren in Volierenhaltung nachgewiesen (Ziegler et al. 2016), welche auf einen vollständig separaten Eintrag einer dritten USUV-Linie nach Deutschland zurückzuführen waren (USUV-Linie Afrika 2).

Im Jahr 2016 zeigte das USUV eine sehr starke Aktivität unter den Wild- und Zoovögeln in weiten Teilen Deutschlands, gefolgt von teilweise massenhaftem Verenden in einzelnen Gebieten. Betroffen war vor allem Nordrhein-Westfalen, wo gehäufte Fallzahlen insbesondere vom Niederrhein und aus dem Raum Aachen zu verzeichnen waren (Cadar et al. 2017b). Ein weiteres vermehrtes separates Auftreten von einer Vielzahl von USUV infizierten Vögeln wurde im Raum Leipzig in enger Kooperation mit dem Institut für Virologie der veterinärmedizinischen Fakultät der Universität Leipzig und dem sächsischen Landeslabor nachgewiesen. Dieses Geschehen stellte erstmals ein massenhaftes Auftreten von USUV in Ost-Deutschland dar, mit nachweislich drei gleichzeitig zirkulierenden USUV-Linien in einem Gebiet (USUV-Linie Europa 3, USUV-Linie Afrika 2, USUV-Linie Afrika 3 „like“) (Sieg et al. 2017).

Weiterhin gab es im Jahr 2016 mehrere Einzelfunde von USUV positiven Vögeln im bekannten Epidemiegebiet in Südwestdeutschland entlang des Rheins von Freiburg bis Köln, aber auch weitere Einzelfälle wurden im Raum Halle, Dresden, Erfurt, Berlin sowie in Saarbrücken nachgewiesen (Michel et al. 2018).

Auch im Jahr 2017 fand eine starke Ausbreitung des Virus nordwärts statt, bis nach Niedersachsen in den Raum Hannover sowie Hamburg und Bremen, mit insgesamt 100 nachweislich USUV-positiv getesteten Vögeln (Wild- und Zoovögel) für Deutschland (Michel et al. 2019).

Im Sommer/Herbst 2018 kam es zu einer besonders heftigen USUV-Epidemie unter Wild- und Zoovögeln,

mit nie bisher dagewesenem Ausmaß. Hierbei sind bisher schätzungsweise mehrere zehntausende Amseln an der Infektion verendet, aber auch eine Vielzahl anderer Vögel (vorrangig Bartkäuze). Zudem wurde das USUV im Jahr 2018 erstmalig bundesweit nachgewiesen. Die genaue Datenerfassung aller an USUV verendeten Vögel (Wild- und Zoovögel) für ganz Deutschland mit bestätigter Labordiagnostik beziffert sich auf 1.183 Fälle (Quelle FLI + BNITM).

Die phylogenetische Analyse ergab die erste Entdeckung der USUV-Linie Europa 2 in Deutschland (Raum Leipzig) und die Verbreitung der USUV-Linien Europa 3 und Afrika 3 bis nach Norddeutschland. Das deutschlandweite Netzwerk zum Monitoring von Blutproben von Wild- und Zoovögeln auf das Vorkommen von verschiedenen Arboviren ergab, dass die Prävalenz von USUV-Antikörpern in Ostdeutschland in beiden Jahren (2017/2018) sehr hoch war. Im Gegenteil dazu wurden in Norddeutschland erstmals 2018 hohe Seroprävalenzen beobachtet, die in einem engen Zusammenhang mit dem ersten Auftreten von USUV in dieser Region stehen (Michel et al. 2019). Weiterhin konnten kürzlich bei sechs verendeten Vögeln eine Ko-Infektion mit USUV und WNV im Ausbruchsgeschehen 2018/2019 festgestellt werden, wobei hier bei einem Vogel wiederum die USUV-Linie Europa 2 im Raum Dresden ermittelt wurde (Santos et al. 2021).

Die Auswertung der Wildvogelproben der Jahre 2019 und 2020 ergab, dass sie die USUV-RNA-Zirkulation in verschiedenen Regionen Deutschlands gefunden wurde, mit einem Schwerpunkt auf die USUV-Linien Europa 3 und Afrika 3. Verstärkte Hinweise auf die USUV-Linie Europa 2 wurde in Ostdeutschland festgestellt (Abbildung 1). In beiden Jahren lag die USUV-Seroprävalenz in den drei untersuchten Regionen (Nord-/Nordwestdeutschland, Ostdeutschland und Mittel- bzw. Süddeutschland) nur zwischen 3% und 7% (Ziegler et al. 2022).

Besonders wichtige Hinweise hierzu bietet die Datenauswertung aus der im Jahr 2019 eingeführten „Westnilfieber Datenbank“ (<https://westnilfieber.fli.de>), zum Zweck der Erfassung aller bundesweit untersuchten Vögel bezüglich USUV und WNV und deren geografischen Herkunft. Nach anfänglichen Schwierigkeiten beim Start und der zunächst nur händischen Eingabe der Labordaten, konnte nun durch die Einführung von sinnvollen Schnittstellen zwischen LIMS und der Dateneinspeisung in die WNF-Datenbank dies deutlich verbessert werden. Mittlerweile haben alle Untersuchungsämter die Datenübermittlung für die Jahre 2019 und 2020 abgeschlossen und hierzu konnte eine Übersichtskarte kürzlich publiziert werden (Ziegler et al. 2022).

Wir bitten weiterhin alle Untersuchungseinrichtungen um eine zeitnahe Dateneinspeisung der neuen Ergebnisse aus dem Jahr 2021 und aller folgenden Jahre (wünschenswert vierteljährlich), damit auch weiterhin das Ausbruchsgeschehen von USUV jährlich verfolgt werden kann.

Ausblick

Gemeinsam mit den o.g. Kooperationspartnern führt das FLI weiterführende Überwachungsstudien an Wildvögeln durch, um die Ausbreitung bekannter Arboviren und ein erstmaliges Auftreten anderer Arboviren rechtzeitig aufzudecken. Seit dem Jahr 2018 wurden die Standorte zur Sammlung von Wildvogelblutproben deutlich ausgeweitet und ein sog. deutschlandweites Wildvogelnetzwerk im Rahmen eines DZIF-Projektes systematisch ausgebaut. Weiterhin wurden in den letzten Jahren auch die systematische jährliche Untersuchung von Zoovögeln in dieses Netzwerk eingebunden.

Die gleichzeitige Zirkulation von verschiedenen USUV-Linien in einer Region birgt die Gefahr einer Beschleunigung der Veränderungen innerhalb der Usutu-Viren. Deshalb kann der weitere Verlauf und das USUV-Geschehen unter den Vögeln nicht vorhergesagt werden, die Verbreitung und die Zirkulation der USUV-Linien soll aber auch zukünftig mit dem

deutschlandweiten Wild- und Zoovogelnetzwerk und in Kombination mit der „Westnilfieber Datenbank“ überwacht werden.

Im Falle neurologischer Symptome bei Menschen in Gebieten mit hoher Wildvogelmortalität sollte auch eine mögliche USUV-Infektion differentialdiagnostisch abgeklärt werden. Vermehrte Nachweise bei Blutspendern können eine mögliche Erhöhung des zoonotischen Potenzials aufzeigen.

Literatur

Becker N, Jöst H, Ziegler U, Eiden M, Höper D, Emerich P, Fichet-Calvet E, Ehichioya DU, Czajka C, Gabriel M, Hoffmann B, Beer M, Tenner-Racz K, Racz P, Günther S, Wink M, Bosch S, Konrad A, Pfeffer M, Groschup MH, Schmidt-Chanasit J. Epizootic emergence of Usutu virus in wild and captive birds in Germany. *PLoS One* 2012; 7(2):e32604.

Cadar D, Maier P, Müller S, Kress J, Chudy M, Bialonski A, Schlaphof A, Jansen S, Jöst H, Tannich E, Runkel S, Hitzler WE, Hutschenreuter G, Wessiepe M, Schmidt-Chanasit J. Blood donor screening for West Nile virus (WNV) revealed acute Usutu virus (USUV) infection, Germany, September 2016. *Euro Surveill.* 2017a Apr 6;22(14). pii: 30501. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2017.22.14.30501.

Cadar D, Luehken R, van der Jeugd H, Garigliany M, Ziegler U, Keller M, Lahoreau J, Lachmann L, Becker N, Kik M, Oude Munnink BB, Bosch S, Tannich E, Linden A, Schmidt V, Koopmans MP, Rijks J, Desmecht D, Groschup MH, Reusken C, Schmidt-Chanasit J. Widespread activity of multiple lineages of Usutu virus, western Europe, 2016. *Euro Surveill.* 2017b Jan 26;22(4). pii: 30452. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2017.22.4.30452.

Frank C, Schmidt-Chanasit J, Ziegler U, Lachmann R, Preußel K, Offergeld R. West Nile Virus in Germany: An Emerging Infection and Its Relevance for Transfusion Safety. *Transfus Med Hemother.* 2022:1-12.

Grottola, A., Marcacci, M., Tagliazucchi, S., Gennari, W., Di Gennaro, A., Orsini, M., Monaco, F., Marchegiano, P., Marini, V., Meacci, M., Rumpianesi, F., Lorusso, A., Pecorari, M., Savini, G. (2017). Usutu virus infections in humans: a retrospective analysis in the municipality of Modena, Italy. *Clin Microbiol Infect.* 2017 Jan;23(1):33-37. doi: 10.1016/j.cmi.2016.09.019. Epub 2016 Sep 24.

Jöst H, Bialonski A, Maus D, Sambri V, Eiden M, Groschup MH, Günther S, Becker N, Schmidt-Chanasit J. Isolation of Usutu virus in Germany. *Am J Trop Med Hyg* 2011; 85:551-53.

Michel F, Fischer D, Eiden M, Fast C, Reuschel M, Müller K, Rinder M, Urbaniak S, Brandes F, Schwehn R, Lühken R, Groschup MH, Ziegler U. West Nile Virus and Usutu Virus Monitoring of Wild Birds in Germany. *Int J Environ Res Public Health.* 2018 Jan 22;15(1). pii: E171.

Michel F, Sieg M, Fischer D, Keller M, Eiden M, Reuschel M, Schmidt V, Schwehn R, Rinder M, Urbaniak S, Müller K, Schmooch M, Lühken R, Wysocki P, Fast C, Lierz M, Korbel R, Vahlenkamp TW, Groschup MH, Ziegler U. Evidence for West Nile Virus and Usutu Virus infections in wild and resident birds in Germany, 2017 and 2018. *Viruses* 2019, 11(7), 674.

Pecorari M, Longo G, Gennari W, Grottola A, Sabbatini A, Tagliazucchi S et al.: First human case of Usutu virus neuroinvasive infection, Italy, August-September 2009. *Euro Surveill.* 2009;14(50).

RKI-Epidemiologisches Bulletin: Autochthone Infektionen mit dem West-Nil-Virus in Deutschland 2018 und 2019 (25/2020). Online verfügbar unter https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Epi-dBull/Archiv/2020/Ausgaben/25_20.pdf, zuletzt aktualisiert am 18.06.2020, zuletzt geprüft am 29.11.2022.

Santos PD, Michel F, Wylezich C, Höper D, Keller M, Holicki CM, Szentiks CA, Eiden M, Muluneh A, Neubaum-Juric A, Thalheim S, Globig A, Beer M, Gro-

schup MH, Ziegler U (2021). Co-infections: Simultaneous detections of West Nile virus and Usutu virus in birds from Germany. *Transbound Emerg Dis*.

Sieg M, Schmidt V, Ziegler U, Heenemann K, Rückner A, Nieper H, Muluneh A, Groschup MH, Vahlenkamp TW. First Outbreak and Co-circulation of Three Different Usutu Virus Strains in Eastern Germany. *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2017 Sep;17(9):662-664.

Simonin Y, Sillam O, Carles MJ, Gutierrez S, Gil P, Constant O et al.: Human Usutu Virus Infection with Atypical Neurologic Presentation, Montpellier, France, 2016. *Emerg Infect Dis*. 2018;24(5):875-878.

Weissenböck H, Bakonyi T, Rossi G, Mani P, Nowotny N. Usutu virus, Italy, 1996. *Emerg Infect Dis* 2013. 19:274-7.

Ziegler U, Jöst H, Müller K, Fischer D, Rinder M, Tietze DT, Danner KJ, Becker N, Skuballa J, Haman HP, Bosch S, Fast C, Eiden M, Schmidt-Chanasit J, Groschup MH. Epidemic spread of Usutu virus in southwest Germany in 2011 to 2013 and monitoring of wild birds for Usutu and West Nile viruses. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2015; 15:481-488.

Ziegler U, Fast C, Eiden M, Bock S, Schulze C, Höper D, Ochs A, Schlieben P, Keller M, Zielke DE, Luehken R, Cadar D, Walther D, Schmidt-Chanasit J. Evidence for an independent third Usutu virus introduction into Germany. *Vet Microbiol*. 2016 Aug 30;192:60-6.

Ziegler U, Bergmann F, Fischer D, Müller K, Holicki CM, Sadeghi B, Sieg M, Keller M, Schwehn R, Reuschel M, Fischer L, Krone O, Rinder M, Schütte K, Schmidt V, Eiden M, Fast C, Günther A, Globig A, Conraths FJ, Staubach C, Brandes F, Lierz M, Korb R, Vahlenkamp TW, Groschup MH. Spread of West Nile Virus and Usutu Virus in the German Bird Population, 2019-2020. *Microorganisms*. 2022;10:807.

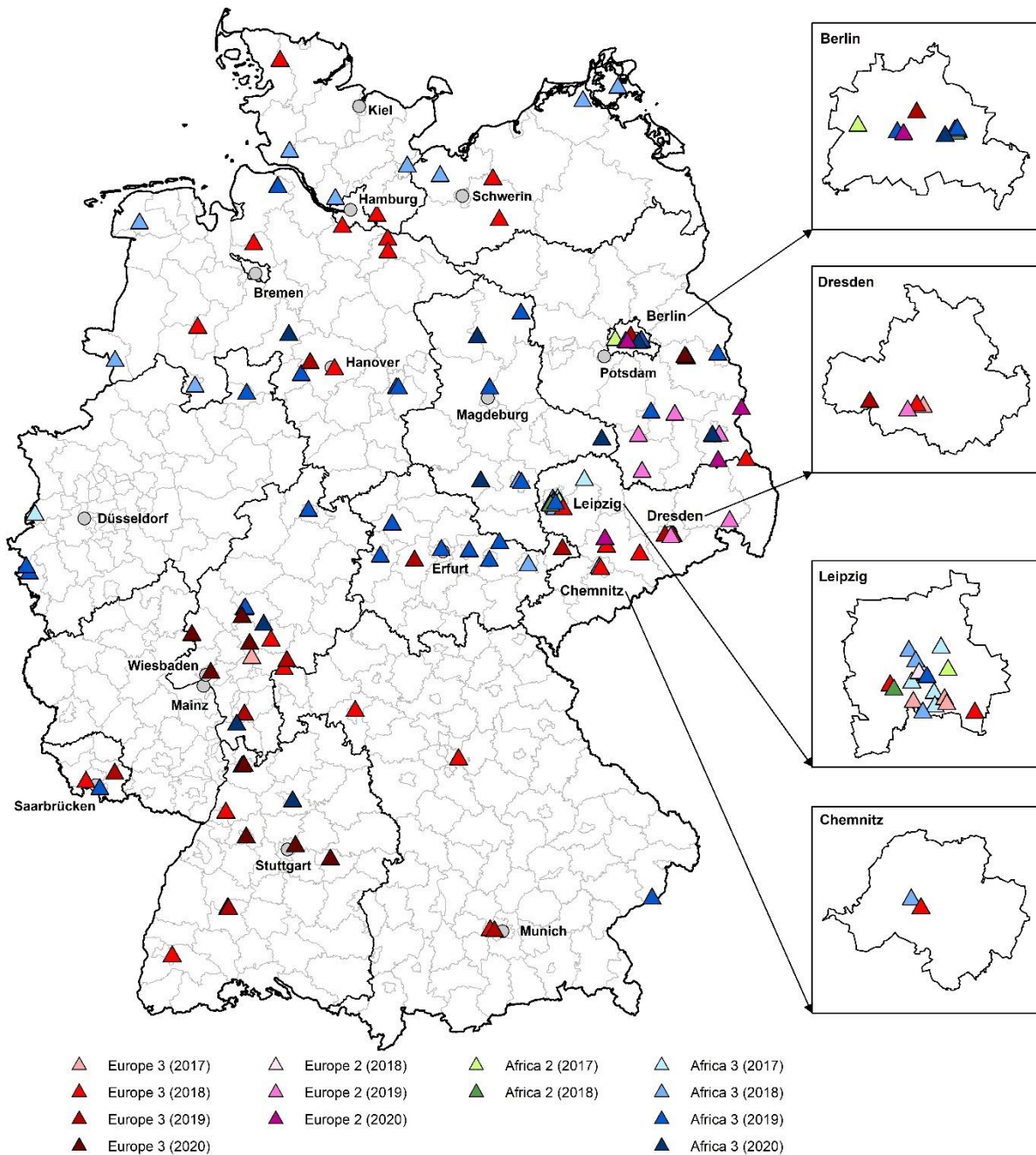


Abbildung 1: Verbreitung der verschiedenen USUV-Linien in Deutschland in den Jahren 2017 bis 2020. Die verschiedenen USUV-Linien sind als farbige Dreiecke dargestellt: rot = USUV-Linie Europa 3, blau = USUV-Linie Afrika 3, grün = USUV-Linie Afrika 2 und lila = USUV-Linie Europa 2. Die unterschiedlichen Farbschattierungen zeigen die jährlichen Nachweise der jeweiligen USUV-Linien an (aus Ziegler et al. 2022)