



Rift-Valley-Fieber

Erreger: Rift-Valley-Virus

Das Rift-Valley-Virus oder Rift-Valley-Fieber-Virus (RVFV) gehört zu den Phleboviren, welche nach ihrer gemeinsamen Übertragung durch die Phlebotomus-Fliege zusammengefasst werden. Das RVFV bildet mit vier weiteren Serogruppen (Bunya-, Hanta-, Nairo- und Tospovirus) die Familie der Bunyaviren (nach dem Bunyamwera Virus benannt, welcher in Bunyamwera, Uganda, entdeckt wurde). Die behüllten Viruspartikel haben eine sphärische Form mit einem Durchmesser von 90 bis 100 nm. Das Virusgenom besteht aus drei einzelsträngigen RNA-Spezies, dem L („large“), dem M („medium“) und dem S („small“)-Segment. Das L- und M-Segment sind negativ polar, während beim S-Segment eine ambisense (teils positiv, teils negativ) Kodierungsstrategie nachgewiesen wurde. Das L-Segment kodiert für die RNA-abhängige RNA-Polymerase, das M-Segment für die beiden Glykoproteine (G) G1 und G2 sowie für ein Nicht-Strukturprotein (NSM). Das S-Segment kodiert für das Nukleoprotein (N) und ein Nicht-Strukturprotein (NSS).

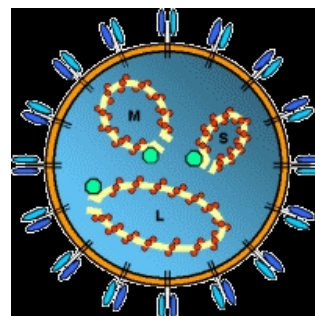


BILD: Bunyavirus:
Quelle: Stanford University, Stanford, USA

Vorkommen

Das RVFV ist in ganz Afrika wie auch seit Kurzem auf der Arabischen Halbinsel endemisch. Der bisher grösste Ausbruch ereignete sich 1950/51 in Kenia und forderte über 100'000 tote Schafe. Im Jahre 1977 wurde das Rift-Valley Virus in Ägypten isoliert, wo es wahrscheinlich über einen Tiertransport aus Sudan eingeschleppt wurde und zahlreiche Menschenopfer forderte: Es wurden ca. 200'000 Erkrankungen, 18'000 klinische Fälle und 598 Tote gezählt (Infektionsrate von 35%). In Ägypten war im Jahre 1993 ein RVFV-Ausbruch mit der Eröffnung des Aswan-Staudammes verbunden. Weiter verursachte das Virus 1997/98 einige grosse Ausbrüche in Kenia und in Somalia, welche mit starken Regenperioden assoziiert werden konnten. Dabei kamen zahlreiche Nutztiere und 300 Menschen ums Leben.

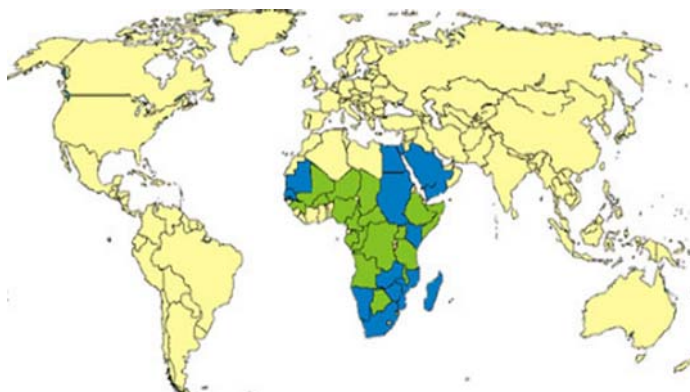


BILD: Verteilung der gemeldeten Rift-Valley-Fieber Erkrankungen weltweit. Blau; Länder mit endemischem Vorkommen. Grün; Länder mit sporadischem Vorkommen.
Quelle: Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Atlanta, USA.

Die erste grosse Epidemie aus Westafrika wurde im Jahre 1987 aus Senegal gemeldet und war mit dem Senegal-River-Projekt verknüpft, wo nach der Eröffnung des Diama-Staudammes weite Gebiete überflutet wurden und somit neue Brutplätze für die Mücken geschaffen wurden.

Das RVFV kam in die Schlagzeilen, als es im September 2000 erstmals ausserhalb des afrikanischen Kontinents, in Saudi-Arabien und Jemen, eine grosse Epidemie verursachte. Ursache war der Import infizierter Rinder aus Somalia. 2004 wurden aus Saudi-Arabien erneut Infektionen bei Nutztieren gemeldet, so dass man von einem endemischen (auf ein Gebiet begrenzt) Auftreten dieser Infektion auf der Arabischen Halbinsel ausgehen kann.

Bei den Tieren sind hauptsächlich Schafe, Rinder, Ziegen, Kamele, Ratten und Affen betroffen, wobei Schafe besonders anfällig sind. Eine Altersabhängigkeit scheint zu existieren, da Lämmer mit einer Sterberate von 90% viel anfälliger sind als adulte Schafe (10%). Pferde, Hunde und Katzen sind für das RVFV empfänglich, erkranken aber nicht. In der Schweiz sind bisher keine RVFV-Erkrankungen bekannt.

Übertragung (Transmission)

Als wichtigste Vektoren für humane RVFV-Infektionen gelten Stechmücken der Gattungen *Culex*, *Aedes* sowie *Phlebotomus*. Das Virus wird transovariell (Infektion der Eier) innerhalb der jeweiligen Mücken-Spezies auf die Nachkommenschaft übertragen. Auch beim Schlachten von infektiösen Tieren kann es durch die entstehenden Aerosole zur Übertragung kommen. Ferner ist die Ansteckung durch Kontakt mit Blut oder Organen infektiöser Tiere oder Kadavern möglich. Obwohl RVFV in Schafmilch und Sperma nachgewiesen werden konnten, bleibt die sexuelle Transmission bisher ungewiss.

Akute Infektionen treten gehäuft während der Regenzeit auf. Während niederschlagsarmer oder kühler Monate sind RVFV-Infektionen selten. Durch unkontrollierten Tierhandel sowie Migration infizierter Menschen ist die Verschleppung in andere Regionen möglich.

Besonders gefährdet sind in der Landwirtschaft tätige Personen, Viehhüter, Metzger, Tierärzte oder Entwicklungshelfer. Vereinzelt wurden Infektionen auch bei Urlaubern, die sich in RVFV-Endemiegebieten aufgehalten hatten, beobachtet. Auch für militärische Verbände, z.B. UN-Truppen, die in RVFV-Endemiegebieten stationiert sind, kann diese Infektion von Bedeutung sein.

Beim Umgang mit RVFV im Laborbereich müssen wegen der Infektionsgefahr durch infektiöse Aerosole strenge Sicherheitsvorkehrungen für das Laborpersonal eingehalten werden. Die Übertragung von Mensch zu Mensch ist nicht belegt, obgleich das Blut oder Organe akut Erkrankter als hochinfektiös angesehen werden müssen. Nosokomiale (im Krankenhaus infiziert) Übertragungen sind bei Einhaltung der üblichen hygienischen Regeln, einschliesslich der strikten Isolierung der infizierten Patienten, weitgehend ausgeschlossen.

Krankheitsverlauf (Symptomatik)

Die Inkubationszeit von Rift-Valley-Fieber beträgt etwa 3 bis 7 Tage. Die Virämie (Viren im Blut) erstreckt sich über den gesamten Zeitraum der akuten Erkrankung. Experimentelle Untersuchungen zeigen, dass sich der Erreger nach dem Mückenstich über die Haut in die Lymphknoten ausbreitet. Dort findet die primäre Virusvermehrung statt. Über die Lymphwege gelangt das Virus in den Blutkreislauf. Es kommt zum Befall der Kupfferschen Sternzellen der Leber, in denen sich das Virus zytolytisch (durch Zerstörung der Zellen) vermehrt und so zum Leberversagen führt. Das Virus kann die Blut-Hirn-Schranke passieren und Neurone und Gliazellen befallen. Klinisch kommt es dadurch zur Meningoenzephalitis und Retinitis. Neben den direkten Effekten der Virusinfektion dürften auch immunologische Faktoren bei den neurologischen Komplikationen eine Rolle spielen.

Während eines Ausbruchs verlaufen die meisten Infektionen asymptomatisch oder nur als eine leichte fieberhafte Erkrankung. Die symptomatische RVFV-Infektion mit schwerwiegenden klinischen Komplikationen tritt mit einer Häufigkeit von 0,5 bis 2,0% auf. Sie beginnt mit einer Influenza-ähnlichen Symptomatik, hohem Fieber, Kopfschmerzen, Myalgien, Photophobie, Erbrechen und einem Exanthem. Nach wenigen Tagen tritt ein Ikterus mit anschliessendem Leberversagen auf. Auch ein akutes Nierenversagen kann resultieren.

Typisch ist eine Beteiligung der Augen mit einer Retinitis und Visusverlust, meist ein bis drei Wochen nach Erkrankungsbeginn. Neurologische Komplikationen, die sich am häufigsten mit einer Meningoenzephalitis äussern, treten bei etwa 1% der Infektionen auf. Besonders gravierend sind die Hämorrhagien, die bereits 2 bis 4 Tage nach Erkrankungsbeginn auftreten können. Etwa die Hälfte der Patienten mit Hämorrhagien stirbt bereits nach wenigen Tagen an den Blutungen. Insgesamt beträgt die Letalität an der RVFV-Infektion etwa 1%.

Nachweis (Diagnostik)

Das RVFV kann aus Blut, Hirn, Leber und diversen anderen Geweben isoliert werden. Die Virämie ist in den ersten 4 Fiebertagen am höchsten. Der rasche Erregernachweis erfolgt mittels molekularbiologischen Methoden wie Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion (RT-PCR), bei denen das Viren-Erbgut (RNA) in Untersuchungsproben bestimmt wird. Die Isolierung von RVFV aus Blut erfolgt mittels Zellkulturen (z. B. Vero-Zellen). Die Virusisolierung darf jedoch nur in Laboratorien der biologischen Sicherheitsstufe 3 durchgeführt werden. Spezifische Antikörper der IgM- und IgG-Klasse gegen RVFV lassen sich mittels diverser serologischer Verfahren nachweisen. Diese Untersuchungen werden routinemässig nur von wenigen spezialisierten Labors durchgeführt. Kreuzreaktionen mit Antikörpern gegen das Sandmückenfiebertvirus, welches ebenfalls zum Genus *Phlebotomus* gehört, müssen bei der Interpretation serologischer Befunde berücksichtigt werden.

Therapie

Ausgehend von tierexperimentellen Untersuchungen scheint das Nukleosidanalogon Ribavirin bei der Behandlung der RVFV-Infektion wirksam zu sein. Hierfür liegen jedoch keine evidenz-basierten Untersuchungen vor. Die weitere Behandlung erfolgt symptomatisch und supportiv.

Bezüglich Inaktivierung ist das Rift-Valley Virus anfällig auf tiefes pH, Lösungsmittel, Detergenzien, Ether, Chloroform und Lösungen aus Natrium- oder Kalziumhypochlorit mit einem Restchloringehalt grösser als 5'000 ppm (part per million).

Prävention

Zum Schutz vor einer RVFV-Infektion wurde durch die US-amerikanische Armee in den 1980er Jahren ein wirksamer und gut verträglicher Formalin-inaktivierter Totimpfstoff mit der Bezeichnung NDBR-103 entwickelt. Bei einer Modifikation des RVFV-Impfstoffs erfolgte die Virusanzüchtung auf diploiden fetalen Rhesuslungenzellen. Auch bei diesem Impfstoff mit der Bezeichnung TSI-GSD-200 handelte es sich um einen Formalin-inaktivierten Totimpfstoff. Die Verabreichung erfolgt am Tag 0, 10 und 28, gefolgt von einer Auffrischimpfung nach 6 Monaten. Die Impfung sollte bei Entwicklungshelfern, Tierärzten oder militärischem Personal, das in Endemiegebieten eingesetzt wird, sowie exponiertem Laborpersonal erwogen werden. Studien belegen die hohe Immunogenität und gute Verträglichkeit dieses Totimpfstoffs. Bis vor kurzem wurde die TSI-GSD-200-Vakzine unter dem Status einer *investigational vaccine* angewendet. Inzwischen wurde die Herstellung dieses Impfstoffs durch das Salk Institut jedoch eingestellt, sodass nur noch eingeschränkte Restkapazitäten zur Verfügung stehen. Ob und wann mit einer Neuproduktion von TSI-GSD-200 gerechnet werden kann, ist nicht bekannt.

Seit einigen Jahren wird an der Entwicklung eines lebend-attenuierten Impfstoffes gearbeitet. Der hierfür verwendete Virusstamm (MP-12) wurde 1977 während einer Epidemie in Ägypten isoliert. Durch Zellkulturexperimente konnte dieser Stamm attenuiert (abgeschwächt) werden, sodass er jetzt als Vakzinekandidat für den Einsatz am Menschen und Tieren evaluiert werden kann. Auch wurde bereits über modifizierte MP-12-Impfstämme berichtet, die Vorteile hinsichtlich einer besseren Verträglichkeit im Tiermodell zeigten.

Bei einem Aufenthalt in einem RVFV-Endemiegebiet ist auf einen konsequenten Schutz vor Mückenstichen durch Repellenzien und das Tragen von tropentauglicher Kleidung zu achten. Besondere Vorsicht ist beim Umgang mit Tierkadavern oder Autopsien von Leichen angeraten.

Rift-Valley Viren als biologische Kampfstoffe

RVFV werden international als potentielle biologische Kampfstoffe eingeteilt. Das RVFV kann über Aerosole übertragen werden. Wie bei allen Viren, welche über Insekten übertragen werden, ist eine Ausbreitung von infizierten Mücken denkbar. Da die RVFV transovariell übertragen werden kann und die Mückeneier über Jahre in ausgetrockneten Böden überleben können, besteht bei einer einmaligen Ausbreitung eine langwierige Gefahr.

Rift-Valley-Fieber hat zwar eine relativ tiefe Sterberate (1%), kann aber starke Komplikationen mit Erblindung verursachen. Rift-Valley-Fieber weist hauptsächlich bei Nutztieren grosse Sterberaten auf und könnte somit als wirtschaftliche Waffe eingesetzt werden.

Literatur

KARK J.D. et al.: A Rift Valley fever vaccine trial. *Am J Epidemiol.* 1982; 116: 808-820.

FRANK-PETERSIDE N.: Response of laboratory staff to vaccination with an inactivated Rift Valley fever vaccine – TSI-GSD 200. *Afr J Med Sci.* 2000; 29: 89-92.

PITTMAN P.R. et al.: Immunogenicity of an inactivated Rift Valley fever vaccine in humans: a 12-years experience. *Vaccine.* 1999; 18: 181-191.

FLICK R. and Bouloy M.: Rift Valley fever virus. *Curr Mol Med.* 2005 Dec; 5(8): 827-34.