

Stefan Kunz¹

Ein alter Feind ist zurück: Lassa-Fieber in Westafrika

Das Lassa-Virus verursacht im Menschen ein schweres hämorrhagisches Fieber, das in weiten Teilen Westafrikas endemisch ist. Lassa-Fieber ist eine Zoonose, und menschliche Lassa-Fieber-Infektionen sind meist Folge von Übertragungen vom Nagetierreservoir auf den Menschen. Nachfolgend werden Epidemiologie und Molekularbiologie des Erregers beleuchtet und der klinische Verlauf beschrieben. Neuere Erkenntnisse über die Pathogenese und deren Konsequenzen für die virale Diagnostik sowie Behandlungsmöglichkeiten werden behandelt, dies auch mit dem Bestreben, importierte Krankheitsfälle zu erkennen.

Lassa-Fieber ist ein bedeutendes humanitäres Problem in Afrika

Lassa-Fieber gehört zu den viralen hämorrhagischen Fiebrern und ist eine schwere Tropenkrankheit, die in weiten Teilen Westafrikas endemisch ist [1]. Lassa-Fieber bedroht derzeit über 200 Millionen Menschen von Senegal bis Kamerun mit über 100 000 Infektionen pro Jahr, von denen mehrere Tausend tödlich verlaufen. Verschiedene internationale Organisationen haben über die vergangenen Jahre Netzwerke zur epidemiologischen und klinischen Erfassung von Lassa-Fieber aufgebaut. Die katastrophale Ebola-Epidemie 2014–2016 hat diese jedoch nachhaltig geschwächt, was seit 2016 zu schweren Ausbrüchen von Lassa-Fieber in Westafrika geführt hat [2]. Aufgrund der hohen Sterberate hospitalisierter Patienten wird Lassa-Fieber von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) deshalb als prioritär betrachtet [3]. Darüber hinaus werden Fälle

von Lassa-Fieber regelmässig in andere Regionen der Welt importiert, einschliesslich Westeuropa, was lokale Kliniken und Gesundheitsbehörden vor grosse Herausforderungen stellt [4].

Entdeckung, Epidemiologie und Molekularbiologie vom Lassa-Virus

Das Lassa-Virus trat erstmals 1969 in Lassa (Nigeria) in Erscheinung, wo eine Gruppe von Krankenschwestern einer Missionsstation erkrankte [5, 6]. Die darauffolgende Isolation in den USA identifizierte das Lassa-Virus als Mitglied der Familie der Arenaviren. Lassa-Fieber ist eine Zoonose, und das natürliche Reservoir des Lassa-Virus wird von der Ratte *Mastomys natalensis* gebildet (Abb. 1A). Im Nagetierreservoir etabliert das Lassa-Virus eine asymptomatische, persistente Infektion (Abb. 1B). Infizierte Nager scheiden grosse Mengen an infektiösen Viren in Urin und Fäkalien aus. Aufgrund der Nähe der Nager zu Menschen findet die Übertragung über kontaminierte Ausscheidungen statt, die über die Nahrung und die Atem-

wege in den menschlichen Körper eindringen. Die meisten menschlichen Infektionen sind die Folge von Übertragungen vom Reservoir auf den Menschen (Abb. 1B). In nosokomialen Ausbrüchen wurde jedoch auch Übertragung von Mensch zu Mensch beobachtet (Abb. 1B) [7, 8].

Das Lassa-Virus ist ein einfaches umhülltes Virus, dessen Genom aus zwei Segmenten viraler RNS besteht und für lediglich vier virale Proteine kodiert (Abb. 2A). Das virale Glykoprotein dekoriert die Oberfläche der sphärischen Virenpartikel, die einen Durchmesser von 100–300 nm aufweisen. Das Nukleoprotein und die RNS Polymerase L bilden die Grundbausteine der viralen Replikation und Transkription, während das Matrixprotein Z den Zusammenbau von Tochterviren koordiniert. Die Übertragung auf den Menschen erfordert den effizienten Eintritt des Virus in die menschliche Zelle (Abb. 2B). Dazu bedient sich das Lassa-Virus evolutionär konservierter Rezeptorproteine, was den breiten Gewebetropismus erklärt [9]. Einmal angedockt, aktiviert

¹ Prof. Stefan Kunz, PhD, Institute de Microbiologie, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois

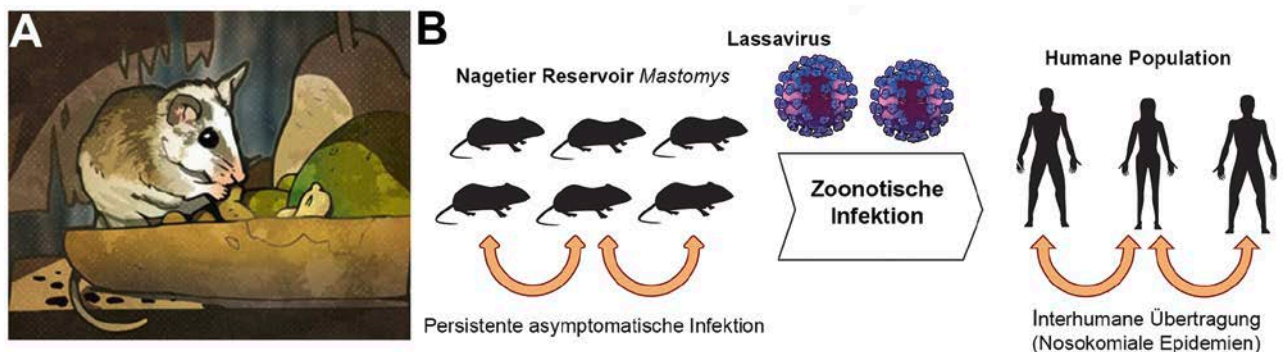


Abb. 1: (A) *Mastomys natalensis* stellt das natürliche Reservoir des Lassa-Virus dar. Die Nager dringen in menschliche Behausungen ein und scheiden grosse Mengen an Viren in Urin und Fäkalien aus. Abbildung von KROBS (www.krobs.ch). (B) Zoonotische Infektion des Menschen mit dem Lassa-Virus.

das Lassa-Virus die Aufnahme des Virus-Rezeptorkomplexes in die Wirtszelle via Endozytose, gefolgt von raschem Transport durch zelluläre Endosomen, von wo das Virus ins Zytosol vordringt (Abb. 2B). Einmal freigesetzt, beginnt der Komplex aus viraler RNS, NP und Polymerase L unverzüglich mit der viralen Transkription von viraler mRNS, die mithilfe der zellulären Ribosomen in Proteine übersetzt wird. Gegen Ende des viralen Zyklus koordiniert das Matrixprotein Z den Zusammenbau von Tochterpartikeln, die in grossen Mengen von infizierten Zellen freigesetzt werden (Abb. 2B).

Pathogenese, Klinik, Diagnostik und Therapie von Lassa-Fieber

Nach einer Inkubationszeit von ein bis drei Wochen manifestiert sich Lassa-Fieber mit relativ unspezifischen grip-

tungen sind eher selten und von geringem Ausmass. Ein günstiger Krankheitsverlauf ist durch eine deutliche Verbesserung des Allgemeinzustandes nach zwei bis drei Wochen gekennzeichnet, gefolgt von einer mehrere Wochen dauernden Rekonvaleszenz. Nach anfänglicher Vermehrung in menschlichen Geweben an der Eintrittsstelle kann sich das Lassa-Virus rasch über die Blutbahn verbreiten. In schweren Fällen führt die hohe Virenlast zu einer markanten Immunsuppression [11], wobei die Infektion von dendritischen Zellen eine wichtige Rolle zu spielen scheint [12]. Das Ausbleiben einer effizienten Immunantwort erlaubt eine unkontrollierte Multiplikation des Lassa-Virus mit sehr hohen Virenlasten. Trotz zahlreichen Studien ist die Pathogenese des terminalen Schock-Syndroms bei Lassa-Fieber nach wie vor unklar.

Le retour d'un vieil ennemi: la fièvre de Lassa en Afrique de l'Ouest

Le virus de Lassa provoque chez l'être humain une forte fièvre hémorragique, endémique dans une grande partie de l'Afrique de l'Ouest. La fièvre de Lassa est une zoonose se traduisant par une infection avec fièvre chez l'Homme, généralement transmise par des rongeurs, réservoirs du virus. En raison du taux de mortalité élevé des patients hospitalisés atteints de la fièvre de Lassa, cette maladie est considérée comme une priorité par l'Organisation mondiale de la santé. En outre, des cas de fièvre de Lassa sont régulièrement importés dans d'autres régions du monde, notamment en Europe occidentale. Cet article étudie en détail l'épidémiologie et la biologie moléculaire de l'agent pathogène et décrit l'évolution clinique de la maladie. Il traite également des dernières connaissances acquises sur la pathogenèse et ses conséquences pour le diagnostic viral, ainsi que des options thérapeutiques disponibles. Son objectif est de souligner l'importance de la fièvre de Lassa comme problème humanitaire dans les régions touchées, et d'améliorer le potentiel de dépistage des cas de maladie importés.

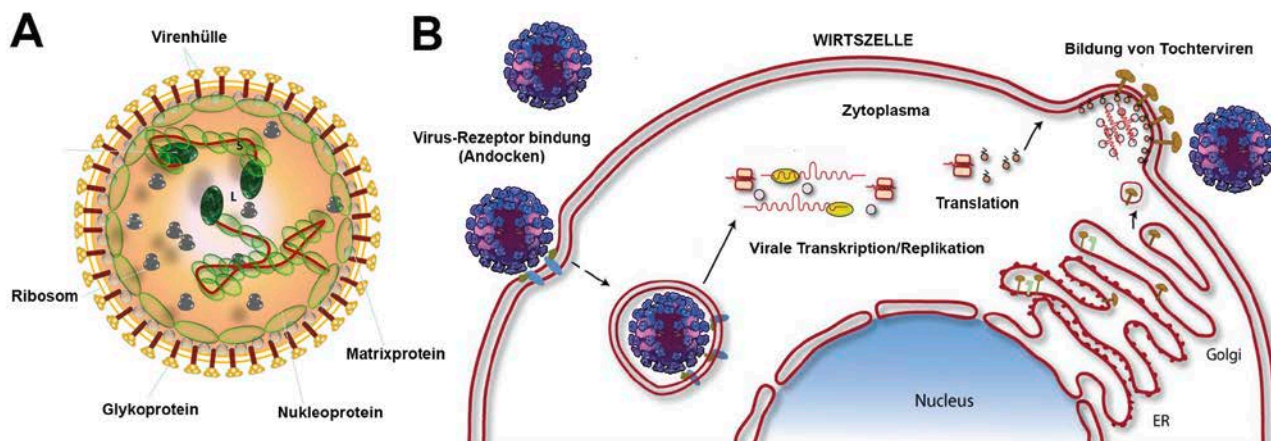


Abb. 2: (A) Schematische Darstellung des Lassa-Virus-Partikels mit den einzelnen viralen Proteinen. (B) Der Infektionszyklus des Lassa-Virus.

peähnlichen Symptomen wie Fieber, Gelenk- und Gliederschmerzen, was eine frühe klinische Diagnose erschwert [10]. Nach einigen Tagen stellen sich starke Kopfschmerzen, Husten und Halsschmerzen ein, die von Übelkeit, Erbrechen und Durchfall begleitet sein können. Die Bildung von Ödemen in Gesicht und Nacken sowie Ansammlung von Flüssigkeit in der Lunge gehen mit einer schlechten Prognose einher. In schweren Fällen fallen Patienten nach sechs bis zehn Tagen in einen Schockzustand, der in 30–60% der Fälle zum Tod führt. Blu-

Trotz intensiven Bemühungen seit mehr als 30 Jahren ist bisher keine effektive Schutzimpfung gegen das Lassa-Virus erhältlich [13]. Das wichtigste Immunogen für die Impfstoffentwicklung stellt das virale Glykoprotein dar. Ein hoher Zuckergehalt schützt das Lassa-Glykoprotein jedoch effizient gegen neutralisierende Antikörper, was die humorale Immunantwort sowie die Impfstoffentwicklung erheblich erschwert [14, 15]. Allgemeine intensivmedizinische Massnahmen sind derzeit das wichtigste Standbein der Behandlung von Lassa-

Fieber [16]. Die frühzeitige therapeutische Verabreichung des antiviralen Medikaments Ribavirin senkte in gewissen klinischen Studien die Sterberate [4]. Nebenwirkungen wie hämolytische Anämie sowie die Notwendigkeit der intravenösen Verabreichung des Medikaments schränken die klinische Anwendung von Ribavirin in den am stärksten betroffenen Ländern Afrikas jedoch ein. Aufgrund der relativ unspezifischen frühen Symptome kommt dem Nachweis des Erregers eine zentrale Bedeutung in der Lassa-Fieber-Diagnostik zu. Serologische Methoden

sind im Kontext des akuten Lassa-Fiebers von geringer Bedeutung, da in schweren Fällen oft eine markante Immunsuppression beim Patienten beobachtet wird. Die Molekular Diagnostik mittels Polymerase-Kettenreaktion (PCR) stellt deshalb die derzeitige Methode der Wahl dar, um das Virus nachzuweisen. Ab dem dritten Tag der akuten Erkrankung kann das Virus

mit neuesten Verfahren mittels quantitativer PCR im Blut nachgewiesen werden. Die Virenkultur benötigt die maximale Biosicherheitsstufe (BSL4), ist langwierig und kann nur in spezialisierten Labors durchgeführt werden. Während der akuten Krankheitsphase sind Patienten wie zu erwarten ansteckend. Allerdings wurde unlängst beobachtet, dass Überlebende das Virus

deutlich länger in Urin und Samenflüssigkeit ausscheiden können als bisher angenommen [16]. Der Verdacht auf Lassa-Fieber, die diagnostizierte Erkrankung sowie der direkte Nachweis des Erregers mittels molekularer Methoden sind meldepflichtig.

Korrespondenz
stefan.kunz@chuv.ch

Références

- McCormick, J.B. and S.P. Fisher-Hoch, Lassa fever. *Curr Top Microbiol Immunol*, 2002. 262: p. 75–109.
- Ilori, E.A., et al., Epidemiologic and Clinical Features of Lassa Fever Outbreak in Nigeria, January 1-May 6, 2018. *Emerg Infect Dis*, 2019. 25(6): p. 1066–1074.
- Dyer, O., Lassa outbreak: WHO warns of unusually rapid spread in Nigeria. *BMJ*, 2019. 364: p. 1781.
- Lehmann, C., et al., Control measures following a case of imported Lassa fever from Togo, North Rhine Westphalia, Germany, 2016. *Euro Surveill*, 2017. 22(39).
- Frame, J.D., et al., Lassa fever, a new virus disease of man from West Africa. I. Clinical description and pathological findings. *Am J Trop Med Hyg*, 1970. 19(4): p. 670–6.
- Buckley, S.M. and J. Casals, Lassa fever, a new virus disease of man from West Africa. 3. Isolation and characterization of the virus. *Am J Trop Med Hyg*, 1970. 19(4): p. 680–91.
- McCormick, J.B., et al., A prospective study of the epidemiology and ecology of Lassa fever. *J Infect Dis*, 1987. 155(3): p. 437–44.
- Fisher-Hoch, S.P., et al., Review of cases of nosocomial Lassa fever in Nigeria: the high price of poor medical practice. *Bmj*, 1995. 311(7009): p. 857–9.
- Fedeli, C., H. Moreno, and S. Kunz, Novel Insights into Cell Entry of Emerging Human Pathogenic Arenaviruses. *J Mol Biol*, 2018. 430(13): p. 1839–1852.
- Yun, N.E. and D.H. Walker, Pathogenesis of Lassa fever. *Viruses*, 2012. 4(10): p. 2031–48.
- Russier, M., D. Pannetier, and S. Baize, Immune responses and Lassa virus infection. *Viruses*, 2012. 4(11): p. 2766–85.
- Schaeffer, J., et al., Lassa virus activates myeloid dendritic cells but suppresses their ability to stimulate T cells. *PLoS Pathog*, 2018. 14(11): p. e1007430.
- Purushotham, J., T. Lambe, and S.C. Gilbert, Vaccine platforms for the prevention of Lassa fever. *Immunol Lett*, 2019.
- Hastie, K.M., et al., Structural basis for antibody-mediated neutralization of Lassa virus. *Science*, 2017. 356(6341): p. 923–928.
- Watanabe, Y., et al., Structure of the Lassa virus glycan shield provides a model for immunological resistance. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018. 115(28): p. 7320–7325.
- McElroy, A.K., et al., A Case of Human Lassa Virus Infection With Robust Acute T-Cell Activation and Long-Term Virus-Specific T-Cell Responses. *J Infect Dis*, 2017. 215(12): p. 1862–1872.

Nachweis von Campylobacter-Infektionen

Die Campylobacteriose ist die am häufigsten gemeldete Zoonose in der Schweiz. RUWAG bietet verschiedene Testsysteme für den Nachweis an:

- **RIDA®QUICK Campylobacter** ist ein Schnelltest zum qualitativen Nachweis von *C. jejuni* und *C. coli* in Stuhlproben und Kulturen.
- **SERION ELISA Campylobacter jejuni IgM** für den sensitiven IgM-Nachweis bei akuten Primärinfektionen.
- **SERION ELISA Campylobacter jejuni IgA und IgG** zur Unterstützung der Diagnose und bei Komplikationen wie reaktiver Arthritis.
- **FecalSwab™** (Copan) ist das ideale Transportmedium für Stuhlproben und garantiert die Viabilität von Campylobacter für 48 h bei RT und 72 h bei 4 °C.

Détection des infections à *Campylobacter*

La campylobactériose est une des zoonoses la plus fréquemment rapportée en Suisse. RUWAG offre différentes méthodes pour sa détection:

- **RIDA®QUICK Campylobacter** est un test rapide pour la détection qualitative *C. jejuni* de *C. coli* dans les échantillons et culture de selles humaines.
- **SERION ELISA Campylobacter jejuni IgM** pour une détection sensible des IgM dans la phase aiguë de la primo-infection
- **SERION ELISA Campylobacter jejuni IgA et IgG** pour confirmer le diagnostic et dans des cas de complication comme l'arthrite réactionnelle
- **FecalSwab™** (Copan) est le milieu de transport idéal et garantit la viabilité du *Campylobacter* pour 48 h à TA et 72 h à 4 °C.

Für weitere Informationen
Pour plus d'informations:



RUWAG Handels AG
Bielstrasse 52
CH-2544 Bettlach
Tel +41-32 644 27 27
E-mail: ruwag@ruwag.ch
www.ruwag.ch