



## Zoonose des Monats – September 2022 Erregersteckbrief *Bourbon-Virus*

Autoren: Elias Bendl<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Institut für Virologie, Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg i.Br.

Weitere Erregersteckbriefe verfügbar unter:

<https://www.zoonosen.net/zoonosenforschung/zoonose-des-monats>



Abbildung: Elektronenmikroskopische Aufnahmen von Bourbon-Virus Partikeln. Der Pfeil zeigt auf die runde, kopfartige Struktur die bei filamentösen Viruspartikeln zu beobachten ist. (Abb. entnommen aus Fuchs et al., *Journal of Virology*, 2022)

### Beschreibung

Das Bourbon-Virus (BRBV, *Thogotovirus bourbonense*) ist ein zeckenübertragenes Orthomyxovirus der Gattung Thogotovirus. Es ist ein behülltes Virus mit einem Genom aus sechs Segmenten einzelsträngiger RNA negativer Polarität. Es ist das einzige bekannte Thogotovirus, welches auf dem nordamerikanischen Kontinent zu humanen Krankheitsfällen geführt hat. Verwandte Thogotoviren sind sporadisch mit humanen Infektionen assoziiert und können eine fiebrige Erkrankung sowie Fehlgeburten in Nutztieren hervorrufen (Filipe et al., 1986).

### Erstmals entdeckt

Das Bourbon-Virus wurde 2014 erstmals aus einem Patienten mit einer schweren fiebrigen Erkrankung nach mehreren Zeckenbissen in Bourbon County, Kansas, USA isoliert (Kosoy et al., 2015). Da serologische Tests auf bekannte zeckenübertragene Krankheiten in der Region wie das Rocky-Mountain-Fleckfieber, Lyme-Borreliose oder Ehrlichiose negativ ausfielen und eine antibiotische Therapie zu keiner Besserung führte, wurden Vero-Zellen mit Serumproben des Patienten inokuliert – und es konnte ein zytopathischer Effekt beobachtet werden. Der isolierte Erreger wurde elektronenmikroskopisch untersucht und anhand seiner Morphologie als

Orthomyxovirus identifiziert. Durch Next-Generation Sequencing konnte das Bourbon-Virus den Dhori-ähnlichen Thogotoviren zugeordnet werden.

### **Wo kommt der Erreger vor?**

Bourbon-Virus wurde bislang ausschließlich im mittleren Westen der USA gefunden. Es wurden bei epidemiologischen Feldstudien mehrere Isolate aus Zecken der Spezies *Amblyomma americanum* gewonnen, welche in den Bundesstaaten Missouri, Kansas und Oklahoma gesammelt wurden (Jackson et al., 2019; Savage et al., 2017, 2018). Bourbon-Virus-neutralisierende Antikörper wurden in einem breiten Spektrum an wilden und domestizierten Tieren sowie in Menschen in Missouri und North Carolina nachgewiesen.

Das bisher bekannte Verbreitungsgebiet von Bourbon-Virus korreliert mit der Verbreitung des Vektors *A. americanum*, welche auf den südöstlichen Teil Nordamerikas begrenzt ist. Vor Kurzem wurde Bourbon-Virus erstmals in Virginia, in der in Nordamerika invasiven Zeckenart *Haemaphysalis longicoris* nachgewiesen (Cumbie et al., 2022). Dadurch vergrößert sich das potenzielle Verbreitungsgebiet von Bourbon-Virus erheblich.

### **Betroffene Tierspezies, Reservoir**

Weißwedelhirsche (white tailed deer, *Odocoileus virginianus*) und Waschbären (*Procyon lotor*) stellen die wahrscheinlichsten Reservoirspezies für BRBV dar, da sie in serologischen Studien die höchsten Prävalenzen (bis zu 86% bei Weißwedelhirschen) aufwiesen (Jackson et al., 2019; Komar et al., 2020). Auch in domestizierten Pferden und Hunden konnten Bourbon-Virus-reaktive Antikörper nachgewiesen werden. Wie bei anderen Arboviren könnten auch kleine Säugetiere wie Nager eine Rolle als Reservoir spielen.

### **Wie kann sich der Mensch infizieren? Gibt es Risikogruppen?**

Menschen können sich durch Bisse infizierter Zecken mit BRBV infizieren. Andere Übertragungswege und Mensch-zu-Mensch Übertragung wurden bisher nicht nachgewiesen. Eine Übertragung über Aerosole wurde im Rahmen eines Laborunfalls für das verwandte Dhori-Thogotovirus (*Thogotovirus dhoriense*) berichtet (Butenko et al., 1987). Studien im Mausmodell konnten bisher keine Übertragungen durch nahen Kontakt zeigen (Fuchs et al., 2022). Eine Mensch-zu-Mensch Übertragung von Bourbon-Virus ist daher unwahrscheinlich, kann jedoch nicht vollends ausgeschlossen werden.

Menschen, die sich viel in der Natur aufhalten, haben durch ihre erhöhte Exposition gegenüber Zecken in den endemischen Gebieten ein erhöhtes Risiko sich mit BRBV zu infizieren. Studien zu speziellen Risikogruppen (z. Bsp. Forstarbeiter, Landwirte) gibt es bislang aber nicht.

Da in einer kürzlich veröffentlichten Studie mit humanen Seren aus Missouri (Bamunuarachchi et al., 2022) eine relativ hohe Seroprevalenz für Bourbon-Virus-spezifische Antikörper nachgewiesen wurde, liegt es nahe, dass die relativ seltenen mit Bourbon-Virus assoziierten, schweren humanen Krankheitsverläufe durch einen unerkannten Defekt im angeborenen Immunsystem der Patienten begünstigt wurden.

### **Was für Krankheitssymptome zeigen infizierte Tiere und Menschen?**

Es gibt bisher wenige dokumentierte humane Krankheitsfälle im Zuge einer BRBV Infektion.

Der erste bekannte Fall war ein >50 jähriger männlicher Patient, welcher nach mehrfachen Zeckenbissen eine Reihe teils grippeähnlicher Symptome (Übelkeit, Schwächegefühl, Durchfall gefolgt von Fieber, Kopf- und Muskel- und Gelenkschmerzen, Schüttelfrost, Appetitlosigkeit) entwickelte und zudem einen papulösen Ausschlag („papular rash“) am Torso aufwies (Kosoy et al., 2015). Zudem wurden eine Leukopenie und Thrombopenie festgestellt, während erhöhte Leberwerte auf eine akute Hepatitis hinwiesen. Nach 11-tägiger Krankheit starb der Patient an Herzstillstand in Folge eines Multiorganversagens.

Ein weiterer Patient wies 2015 während einer Krankheit mit nicht näher spezifizierten Symptomen neutralisierende Antikörper gegen Bourbon-Virus auf, überlebte aber die Erkrankung (Savage et al., 2017).

2017 kam es zu einem weiteren Todesfall im Zusammenhang mit einer Bourbon-Virus Infektion bei einer 58-jährigen Patientin, welche mit ähnlichen Symptomen wie im ersten Fall nach 23-tägiger Krankheit verstarb (Bricker et al., 2019).

Die Inkubationszeit kann anhand des zeitlichen Abstands zwischen den Zeckenbissen und dem Symptombeginn auf etwa eine Woche geschätzt werden.

Im Mausmodell führt eine Bourbon-Virus-Infektion zu keinerlei Krankheitssymptomen. Wenn bei den Experimenten jedoch Tiere mit einem Defekt im Typ I und II Interferonsystem verwendet wurden, führte die Infektion zu einer symptomatischen, systemischen Erkrankung, die den humanen Fällen ähnelt (Fuchs et al., 2019, Bricker 2019).

### **Gibt es Medikamente oder einen Impfstoff?**

Weder für Bourbon-Virus noch für andere Thogotoviren gibt es zugelassene Impfstoffe.

Als Therapieansatz wurden die bereits verfügbaren antiviralen Wirkstoffen Favipiravir und Ribavirin im Mausmodell erfolgreich getestet (Bricker et al., 2019; Fuchs et al., 2019). Beide Stoffe hemmen die virale RNA-abhängige RNA-Polymerase und sind gegen ein breites Spektrum von RNA-Viren wirksam.

Zellkulturexperimente geben Hinweise darauf, dass eine zusätzliche Gabe von Interferon (IFN- $\alpha$ ) zur Ergänzung der Therapie eingesetzt werden könnte.

### **Wie gut ist das Überwachungssystem für diesen Erreger?**

Ein dediziertes Überwachungssystem für Bourbon-Virus existiert nicht.

Vereinzelte serologische Studien bei Menschen und Tieren sowie das Screening von in Feldstudien gesammelten Zecken geben aber Hinweise über das Verbreitungsgebiet von Bourbon-Virus und die Häufigkeit von Infektionen.

Bei den zeckenübertragenen Krankheitserregern in den USA spielt Bourbon-Virus bisher nur eine untergeordnete Rolle und wird somit auch nicht routinemäßig diagnostiziert. In den endemischen Gebieten sind die bakteriellen Erreger des Rocky-Mountain-Fleckfiebers (Rickettsien), der Lyme-Borreliose (Borrelien) oder der Ehrlichiose (Ehrlichia und Anaplasma) und das Heartland-Virus (HRTV, *Phenuiviridae*) von größerer medizinischer Bedeutung. Ein Monitoring von Zecken auf diese und weitere virale Erreger könnte daher ein sinnvolles Überwachungssystem darstellen.

Ein direkter Nachweis des BRBV mittels RT-PCR-Diagnostik ist möglich. Ebenso existieren Testsysteme für die Serodiagnostik (Bamunuarachchi et al., 2022). Das US-CDC bietet eine Testung an (<https://www.cdc.gov/bourbon-virus/healthcareproviders/index.html>), aber kommerzielle Tests sind nicht verfügbar. Weder BRBV noch HRTV sind derzeit in den USA meldepflichtig („notifiable disease“).

### **Was sind aktuelle Forschungsfragen/ -schwerpunkte?**

- Wie stark ist die Verbreitung des BRBV in Nordamerika, wie hoch ist die BRBV Seroprävalenz in Bewohnern der betroffenen Gebiete und gibt es weitere, bisher unerkannte, mit BRBV-assoziierte Krankheitsfälle in diesen Regionen?
- Was ist die molekulare Ursache für die schweren Erkrankungen bei den BRBV-infizierten Patienten, obwohl die experimentelle Infektion von Wildtyp-Mäusen asymptomatisch verläuft?
- Gibt es unterschiedliche genetische Varianten des BRBV z.B. in verschiedenen Wirten?

- Gibt es auch in Europa BRBV-ähnliche Thogotoviren und welche Zecken-Vektoren könnten zu ihrer Verbreitung beitragen?
- Warum führt eine BRBV-Infektion in IFN-kompetenten Mäusen zu keiner Erkrankung, während verwandte Thogotoviren größtenteils hochpathogen sind?
- Zurzeit untersuchen wir intensiv die Molekularbiologie dieser Viren mit einem Fokus auf der Suche nach noch unbekanntem zusätzlichen Genprodukten, die die unerwartete IFN-Sensitivität des BRBV erklären könnten.

### Welche Bekämpfungsstrategien gibt es?

Wie bei anderen zeckenübertragenen Erregern empfehlen sich die Vermeidung von Zeckenbissen sowie die korrekte Entfernung festgebissener Zecken als Präventionsmaßnahmen.

### Wo liegen zukünftige Herausforderungen?

Da BRBV auch in der invasiven Zeckenart *H. longicornis* nachgewiesen wurde (Cumbie et al., 2022), vergrößert sich das potenzielle Verbreitungsgebiet von Bourbon-Virus. Durch Monitoringstudien in Zecken, Wildtieren und Menschen könnte die Verbreitung von Bourbon-Virus besser eingeschätzt werden.

Eine serologische Studie aus St. Louis, Missouri (Bamunuarachchi et al., 2022), bestätigt, dass Infektionen mit Bourbon-Virus auch beim Menschen relativ verbreitet sind. Die Seroprävalenz lag hier bei 0.7 % (n=440). Das legt nahe, dass viele Bourbon-Virus-Infektionen bei Menschen zu keinen oder nur schwachen Symptomen führen oder aufgrund unspezifischer Symptome falsch diagnostiziert werden. In diesem Zusammenhang sollte das Bewusstsein bei den lokalen Ärzten, Krankenhäusern und Behörden für Bourbon-Virus und andere zeckenübertragene zoonotische Viren gesteigert werden.

### Sonstiges

[US-CDC Informationen zum Bourbon Virus \(englisch\)](#)

[US CDC Informationen zu Zeckenübertragenen Krankheiten \(englisch\)](#)

[ZKBS Stellungnahme zu BRBV und anderen neuartigen Thogotoviren](#)

### Ausgewählte Referenzen:

- Bamunuarachchi, G., Harastani, H., Rothlauf, P. W., Dai, Y.-N., Ellebedy, A., Fremont, D., Whelan, S. P. J., Wang, D., & Boon, A. C. M. (2022). Detection of Bourbon Virus-Specific Serum Neutralizing Antibodies in Human Serum in Missouri, USA. *MSphere*, e0016422. <https://doi.org/10.1128/msphere.00164-22>
- Bricker, T. L., Shafiuddin, Md., Gounder, A. P., Janowski, A. B., Zhao, G., Williams, G. D., Jagger, B. W., Diamond, M. S., Bailey, T., Kwon, J. H., Wang, D., & Boon, A. C. M. (2019). Therapeutic efficacy of favipiravir against Bourbon virus in mice. *PLoS Pathogens*, 15(6). <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1007790>
- Butenko, A. M., Leshchinskaia, E. V., Semashko, I. V., Donets, M. A., & Mart'ianova, L. I. (1987). [Dhori virus—A causative agent of human disease. 5 cases of laboratory infection]. *Voprosy Virusologii*, 32(6), 724–729.
- Filipe, A. R., Peleteiro, M. C., Monath, T. M., & Calisher, E. H. (1986). Pathological lesions in mice infected with Thogoto virus, a tick-borne orthomyxovirus. *Acta Virologica*, 30(4), 337–340.
- Fuchs, J., Lamkiewicz, K., Kolesnikova, L., Hölzer, M., Marz, M., & Kochs, G. (2022). Comparative Study of Ten Thogotovirus Isolates and Their Distinct In Vivo Characteristics. *Journal of Virology*, 96(5), e01556-21. <https://doi.org/10.1128/jvi.01556-21>

Fuchs, J., Straub, T., Seidl, M., & Kochs, G. (2019). Essential Role of Interferon Response in Containing Human Pathogenic Bourbon Virus.

*Emerging Infectious Diseases*, 25(7), 1304–1313. <https://doi.org/10.3201/eid2507.181062>

Jackson, K. C., Gidlewski, T., Root, J. J., Bosco-Lauth, A. M., Lash, R. R., Harmon, J. R., Brault, A. C., Panella, N. A., Nicholson, W. L., &

Komar, N. (2019). Bourbon Virus in Wild and Domestic Animals, Missouri, USA, 2012–2013. *Emerging Infectious Diseases*, 25(9), 1752–1753. <https://doi.org/10.3201/eid2509.181902>

Komar, N., Hamby, N., Palamar, M. B., Staples, J. E., & Williams, C. (2020). Indirect Evidence of Bourbon Virus (Thogotovirus,

Orthomyxoviridae) Infection in North Carolina. *North Carolina Medical Journal*, 81(3), 214–215.

<https://doi.org/10.18043/ncm.81.3.214>

Kosoy, O. I., Lambert, A. J., Hawkinson, D. J., Pastula, D. M., Goldsmith, C. S., Hunt, D. C., & Staples, J. E. (2015). Novel Thogotovirus

Associated with Febrile Illness and Death, United States, 2014—Volume 21, Number 5—May 2015—*Emerging Infectious Diseases journal—CDC*. <https://doi.org/10.3201/eid2105.150150>

Savage, H. M., Burkhalter, K. L., Godsey, M. S., Panella, N. A., Ashley, D. C., Nicholson, W. L., & Lambert, A. J. (2017). Bourbon Virus in

Field-Collected Ticks, Missouri, USA - Volume 23, Number 12—December 2017—*Emerging Infectious Diseases journal—CDC*.

<https://doi.org/10.3201/eid2312.170532>

Savage, H. M., Godsey, M. S., Jr., Tatman, J., Burkhalter, K. L., Hamm, A., Panella, N. A., Ghosh, A., & Raghavan, R. K. (2018). Surveillance

for Heartland and Bourbon Viruses in Eastern Kansas, June 2016. *Journal of Medical Entomology*, 55(6), 1613–1616.

<https://doi.org/10.1093/jme/tjy103>