

Epidemiologisches Bulletin



**Aktuelle Daten und Informationen
zu Infektionskrankheiten**

7/98

Hantaviren: Neu entdeckte Typen in Amerika – Situation in Europa

Die einzelnen Vertreter der seit 1987 im Genus Hantavirus der Familie *Bunyaviridae* zusammengefaßten Viren können, ausgehend von Reservoiren in speziellen Kleinnagern, beim Menschen typenabhängig verschiedene – teilweise sehr schwere – Krankheitsbilder auslösen. Zur Verbreitung und zum pathogenetischen Potential dieser Viren wächst das Wissen:

Seit den ersten Berichten über Erkrankungen an dem **Hantavirus-Lungensyndrom (Hantavirus pulmonary syndrome, HPS)** aus den USA im Jahre 1993 wurden in **Nordamerika** bisher etwa 170 HPS-Erkrankungsfälle beobachtet (Stuart Nichols, pers. Mitteilung). Die Letalität dieser Erkrankungen liegt bei über 50%. Sie wird durch eine Infektion mit bis dahin unbekanntem Vertretern des Genus Hantavirus ausgelöst; die meisten Erkrankungsfälle gehen auf Infektionen mit dem Sero-/Genotyp *Sin Nombre* des Hantavirus zurück. – Die natürlichen Wirte von Hantaviren sind Nagetiere. Von ihnen wird das Virus auf den Menschen übertragen. Die Wirtsspezies für die neuen amerikanischen Hantaviren gehören sämtlich zu den *Sigmodontinae* (Neuweltmäusen). Der Träger des *Sin-Nombre*-Virus, *Peromyscus maniculatus* (Hirschmaus), ist in weiten Teilen des nord-amerikanischen Kontinents verbreitet. Außerhalb des Verbreitungsgebietes der Hirschmaus sind in einer vergleichsweise kleinen Zahl von Erkrankungsfällen weitere Nager als Überträger humanpathogener Hantaviren identifiziert worden, so in Louisiana die amerikanische Wasserratte (*Oryzomys palustris*) für das *Bayou*-Virus, in Florida die Baumwollratte (*Sigmodon hispidus*) für das *Black-Creek-Canal*-Virus und auf Long Island *Peromyscus leucopus* (Weißfußmaus) für das *New-York*-Virus. Daneben konnten in weiteren Nagerspezies Hantaviren nachgewiesen werden, deren Humanpathogenität bisher noch nicht gesichert ist.

In jüngster Zeit sind auch in **Südamerika** HPS-Fälle beschrieben worden. Die ätiologisch verantwortlichen Viren werden hier ebenfalls durch Vertreter der *Sigmodontinae* verbreitet, aber offensichtlich durch andere Spezies als in Nordamerika. Das natürliche Vorkommen potentiell humanpathogener Hantaviren (Typen *Lechiguanas*, *Andes/Oran*, *Laguna negra*) ist jetzt in verschiedenen Wirten gezeigt worden (*Oligoryzomys flavescens* und *O. longicaudatus* als Vertreter der Reiseratten sowie *Calomys laucha*). Die Letalität von klinisch apparenten Hantavirus-Infektionen in Südamerika scheint etwas unter den aus Nordamerika berichteten dramatischen Werten zu liegen. Gegenwärtig werden in Südamerika jährlich etwa 40 HPS-Fälle diagnostiziert (Paula Padula, pers. Mitteilung). Man kann davon ausgehen, daß diese nur die ›Spitze eines Eisberges‹ darstellen, da die meisten klinischen Fälle höchstwahrscheinlich keiner virologischen Diagnostik zugeführt werden.

Es ist akzeptiert, daß eine recht strenge Assoziation zwischen bestimmten Virus-typen und den verschiedenen Nagerspezies als ihr spezifischer Wirt existiert.

Diese Woche:

**Übersicht:
Hantavirus-Infektionen
in Amerika und Europa**

**Fallbericht:
Infektion durch
Hantavirus Dobrava
erstmalig in
Deutschland
beobachtet**

Influenzasituation

**Nachtrag:
Regelungen für
Pilgerreisende nach
Saudi-Arabien**

**Ergänzung:
Merkblatt für die
Wiederzulassung
in Schulen...**

**Quartalsstatistik
ausgewählter
meldepflichtiger
Krankheiten IV/97**

20. Februar 1998

ROBERT KOCH
RKI
INSTITUT

Offensichtlich hat eine lange Ko-Evolution von Virus und Wirt stattgefunden. Auch die neuentdeckten Hantaviren sind somit evolutionär alt und keineswegs gerade neu entstanden. – Die Vielfalt der jetzt charakterisierten Hantaviren verlangt zukünftig klare Übereinkünfte in der Virus-taxonomie, um die gegenwärtig verwirrende Zahl von publizierten Teil- und Totalsegmenten von viralen Genomsegmenten in definierte Virustypen (die einer Virusspezies entsprechen) einzuordnen.

Bisher nahm man an, daß eine Weitergabe der Hantaviren von Mensch zu Mensch nicht vorkommt, sondern das Virus stets ›frisch‹ aus der Nagerpopulation auf den Mensch übertragen wird. Anlässlich eines Ausbruches von HPS-Fällen im Südwesten Argentiniens konnte jetzt jedoch in einem Kollektiv von 16 Personen (Familienangehörige des Index-Falles und behandelnde Ärzte) die Übertragung von Mensch zu Mensch sehr wahrscheinlich gemacht werden (s. a. *InfFo* III/97: 61–62).

Hantavirus-Infektionen in **Europa** sind schon länger bekannt. Die natürlichen Wirte der europäischen Hantaviren lassen sich in den Unterfamilien der Wühlmäuse (nach heutiger Einteilung *Arvicolinae*) für die Virustypen der *Puumala*-Gruppe und der echten Mäuse (*Murinae*) für die Virustypen der Hantaan-Gruppe zuordnen. Entsprechend groß sind auch die Nukleotidsequenzunterschiede zwischen den beiden europäischen Virusgruppen sowie zwischen ihnen und den amerikanischen (HPS-auslösenden) Viren. – Bei klinisch manifesten Infektionen durch die in Europa vorkommenden Viren stehen unterschiedlich schwere Störungen der Nierenfunktion (z. B. Nephropathia epidemica) oder auch nur allgemeine Zeichen eines Infektes im Vordergrund, eine hämorrhagische Diathese ist möglich. Klinisch manifeste Erkrankungen durch Hantavirus-Infektionen werden (mit Ausnahme des HPS) nach internationaler Übereinkunft unter der Bezeichnung ›Hämorrhagisches Fieber mit renalem Syndrom, HFRS‹ zusammengefaßt, so auch in der neuesten Fassung der Internationalen Klassifikation der Krankheiten (ICD 10). Das trifft damit auch auf die Infektionen durch in Mitteleuropa zu erwartende Typen der Hantaviren – wie *Puumala* – zu. Bezogen auf die Situation in Deutschland erscheint die getroffene Einteilung nicht ganz glücklich, weil die hier zu beobachtenden apparenten Hantavirus-Infektionen üblicherweise nicht unter dem Bild eines ›hämorrhagischen Fiebers‹ verlaufen, während andere z. B. in Asien vorkommende Typen des Hantavirus ein klassisches HFRS (wie z. B. beim Koreanischen hämorrhagischen Fieber) verursachen. – Daneben wurde auch in Deutschland über einzelne *Puumala*-Virus-Infektionen mit dominierenden

Lungenfunktionsstörungen berichtet (s. a. *Epid. Bull.* 11/96: 74), diese können aber nicht als HPS bezeichnet werden. Die klinische Bezeichnung HPS sollte für Erkrankungen durch ›Neue-Welt‹-Viren gelten. – Die Letalität apparenter Infektionen durch Vertreter der *Hantaan*- und insbesondere der *Puumala*-Viren ist deutlich niedriger als die der HPS-Fälle in Amerika.

Das *Seoul*-Virus, das zur Hantaan-Gruppe gehört, wird durch Ratten auf den Menschen übertragen. Es sind dies die Haus- und die Wanderratte (*Rattus rattus* und *R. norvegicus*), die wie die Träger der anderen Viren der Hantaan-Gruppe zu den *Murinae* zählen. Erkrankungen durch *Seoul*-Infektionen (neben Infektionen mit dem Typ *Hantaan*) wurden vor allem aus Asien bekannt. Die ätiologische Bedeutung des *Seoul*-Virus für Erkrankungen in Europa bleibt gegenwärtig unklar. Eines der Probleme besteht darin, daß das *Seoul*-Virus genetisch und serologisch eng mit dem *Hantaan*-Virus verwandt ist und bei den Patienten in der Regel keine virologische Differentialdiagnostik (Kreuzneutralisierung, Nukleotidsequenzanalyse) zwischen den bisher bekannten humanpathogenen Typen innerhalb der Hantaan-Gruppe (*Hantaan*, *Seoul*, *Dobrava*) durchgeführt wurde.

Große Anstrengungen werden gegenwärtig darauf gerichtet, Möglichkeiten zur Labordiagnostik von Infektionen mit allen relevanten Virustypen zu entwickeln, welche HPS oder HFRS auslösen können, sowie Vakzinen zur Infektionsprophylaxe zu schaffen. – Zur Therapie klinisch schwerer Infektionen wurde bisher allein Ribavirin in breiterem Maße eingesetzt. Eine prospektive, plazebokontrollierte Studie in China zwischen 1985 und 1987 mit intravenöser Gabe von Ribavirin hat eine signifikante Reduktion der Letalität und der Schwere der Erkrankung bei HFRS-Patienten gezeigt. Da die Ergebnisse der Ribavirinegabe bei den ersten HPS-Patienten in den USA aus den Jahren 1993–1994 schwer zu interpretieren sind, findet gegenwärtig eine kontrollierte breitere Studie zur Einschätzung der Effektivität des Ribavirins bei Patienten schon im Stadium der Prodomi statt.

Die beste Infektionsprophylaxe besteht in der Vermeidung des Kontaktes zu von Nagern kontaminierten Gegenständen und Aerosolen. Sollten sich die jüngsten Erkenntnisse über die mögliche Weitergabe des Erregers von Mensch zu Mensch bestätigen, müßten die Kriterien der Expositionsprophylaxe breiter gefaßt werden.

Für diese Übersicht danken wir Herrn Prof. Dr. D. H. Krüger, Institut für Medizinische Virologie, Universitätsklinikum Charité, Berlin.

Infektion durch Hantavirus Dobrava erstmalig in Deutschland beobachtet

Ein 19jähriger Mann aus einem ländlichen Gebiet im Südosten des Landes Brandenburg erkrankte plötzlich mit hohem Fieber (39°C), Schüttelfrost, Kopfschmerzen und Myalgien. Eine Woche später traten zusätzlich schwere Rückenschmerzen, Übelkeit und Diarrhoe auf. Der Patient wurde zunächst in das örtliche Krankenhaus eingewiesen

und später in ein größeres Krankenhaus mit besseren Möglichkeiten der Intensivtherapie verlegt. Er entwickelte ein akutes Nierenversagen mit Oligurie, Proteinurie, der Erhöhung von Kreatinin, Harnstoff und Harnsäure im Serum sowie eine massive Thrombozytopenie. – Es gelang, die Diurese zwei Tage nach dem klinischen Höhe-

punkt wiederherzustellen. Nach weiteren zwei Wochen konnte der Patient mit weitgehend normalisierten klinischen und paraklinischen Befunden aus der Klinik entlassen werden. Das klinische Bild wäre als beginnendes akutes hämorrhagisches Fieber mit renalem Syndrom (HFRS) zu interpretieren.

Im Rahmen der Virusdiagnostik wurden Antigene verschiedener Hantavirustypen in Enzymimmuntests sowie in der Immunfluoreszenz eingesetzt (Institut für Medizinische Virologie der Charité). Die erhobenen Befunde zeigten, daß der Patient an einer Hantavirus-Infektion erkrankt war. Diese Infektion war jedoch nicht durch den in Deutschland häufigsten Virustyp *Puumala* verursacht, sondern durch einen dem *Hantaan*-Virus verwandten Virustyp. Im Virusneutralisationstest erwies sich, daß bei dem Patienten eine Infektion mit dem Virustyp *Dobrava* vorlag. Zur Differenzierung von Virustyp-spezifischen neutralisierenden Antikörpern lassen sich am besten Seren aus der Rekonvaleszenzphase einsetzen; Seren aus der Akut- und frühen Rekonvaleszenzphase zeigen häufig eine sehr starke Kreuzreaktivität.

Anamnestische Erhebungen schlossen einen vorangegangenen Aufenthalt in einem der Balkanländer aus. Die Fahndung nach einer möglichen Ansteckungsquelle gab insgesamt keine Hinweise auf eine besondere Exposition des Patienten, der zum Zeitpunkt der Erkrankung noch Schüler war, gegenüber Ausscheidungen von Nagetieren – außer dem Umstand, daß er in einer ländlichen Gegend wohnte. – Es ist bekannt, daß insbesondere Waldarbeiter,

Förster, Gestütsmitarbeiter und Angehörige ähnlicher Berufsgruppen ein erhöhtes Risiko aufweisen, Hantavirus-Infektionen zu akquirieren. Es wird in der Literatur auch darauf hingewiesen, daß beim Reinigen von Stallungen, Sommerhäusern etc., in denen sich Mäuse eingenistet hatten, ein erhöhtes Infektionsrisiko besteht.

Der Virustyp *Dobrava* innerhalb der Hantaviren wurde Anfang der neunziger Jahre erstmals auf dem Balkan nachgewiesen. Das Virus wird von der Gelbhalsmaus (*Apodemus flavicollis*) und wahrscheinlich auch der Brandmaus (*Apodemus agrarius*), die beide in Deutschland vorkommen, auf den Menschen übertragen. Diese Nagerspezies gehören wie Wirte der *Hantaan*- und *Seoul*-Viren taxonomisch zu den echten Mäusen (*Murinae*).

Im ehemaligen Jugoslawien ist beobachtet worden, daß *Dobrava*-Infektionen ähnlich schwer wie klinisch apparente Infektionen mit dem *Hantaan*-Virus verlaufen (schweres HFRS). Kürzlich wurde auch über einen Ausbruch in Rußland berichtet. Das Vorkommen des *Dobrava*-Virus in Deutschland und das Auftreten entsprechender HFRS-Fälle waren bisher unbekannt.

Für den Bericht über diesen Erkrankungsfall danken wir Herrn Prof. Dr. med. D. H. Krüger, Institut für Medizinische Virologie der Charité, Berlin. Für ihre Mitwirkung an Ermittlungen und Untersuchungen danken wir auch den Mitarbeitern dieses Institutes sowie des Krankenhauses Forst, des Carl-Thiem-Klinikums in Cottbus, des Instituts für Virologie der Philipps-Universität Marburg und des Swedish Institute Infectious Diseases (Smittskyddsinstitutet), Stockholm, Schweden.

Aktuelle Influenzasituation in Deutschland

In Deutschland wird seit etwa vier Wochen ein leichter Anstieg der akuten respiratorischen Erkrankungen (ARE) mit örtlichen Häufungen beobachtet. Aus den Arztpraxen, die im Rahmen des Melbnetzes der Arbeitsgemeinschaft Influenza (AGI) berichten, wird über einen mittleren Anteil der ARE von 13,2% (allgemeinmedizinische Praxen 10,8%, pädiatrische Praxen 25,2%) jeweils bezogen auf 100 Praxiskontakte berichtet (7. Woche). Überdurchschnittliche Werte betreffen Norddeutschland und Baden-Württemberg. Die ARE-Anteile sind bisher nicht ungewöhnlich hoch; es ist jedoch sicher, daß gegenwärtig ein größerer Teil des Erkrankungsgeschehens influenzabedingt ist. – Von den bisher in dieser Saison in Deutschland von Patienten

aus 12 Bundesländern isolierten Influenzastämmen wurden im NRZ für Influenza 156 Stämme typisiert (17.12.98). Vorherrschender Subtyp ist in Deutschland (wie auch in Europa insgesamt) Influenza A H3N2. Seit Mitte Januar haben Stämme, die der Driftvariante A/Sydney/5/97 ähnlich sind, A/Wuhan/359/95-like-Stämme fast völlig verdrängt. – In der 7. Woche wurde erstmalig in dieser Saison Influenza-A-Virus des Subtyps H1N1 nachgewiesen (drei Patienten aus Hamburg). In Baden-Württemberg wurde in einem Falle auch Influenzavirus B nachgewiesen.

Quellen: Informationen des Nationalen Referenzzentrums für Influenza am Niedersächsischen LGA, Hannover, und am RKI, Berlin, sowie der AGI, Marburg

Nachtrag: Gesundheitsvorschriften für Pilgerreisende nach Saudi-Arabien präzisiert

Zu dem vom Gesundheitsministerium Saudi-Arabiens über die WHO bekanntgegebenen Erfordernissen für Pilgerreisende (s. a. *Epid. Bull.* 4/98: 20; WHO, *WER* 1–2/98), speziell zur Dokumentation der von allen Einreisenden geforderten Impfung gegen Meningokokkenmeningitis (Meningitis epidemica), gibt es einen wichtigen Nachtrag: Die im Originaltext geforderte Bescheinigung durch die zuständigen Gesundheitsbehörden (*responsible authorities in the country*) stand im Widerspruch zu dem sonst bei internationalen Reisen üblichen Verfahren. Das konnte jetzt geklärt werden. Vom saudischen Gesundheitsministerium wurde auf Nachfrage mitgeteilt, daß eine vom impfenden Arzt im Internationalen Impfausweis eingetragene Meningokokkenimpfung als Nachweis ausreicht und weitere Bestätigungen nicht erforderlich sind.

Jahresberichterstattung 1997

In der nächsten Ausgabe veröffentlichen wir die vorläufige Jahresstatistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten 1997 und beginnen mit den Kommentaren zur Situation.

Schutzmaßnahmen bei Exposition gegenüber Poliomyelitis

Ergänzung des Merkblattes für Ärzte

»Empfehlungen für die Wiederzulassung in Schulen...«

Das in der Reihe der vom RKI und vom BgVV gemeinsam herausgegebenen Merkblätter für Ärzte 1997 neu gefaßte Merkblatt »Empfehlungen für die Wiederzulassung in Schulen und sonstigen Gemeinschaftseinrichtungen« wird aufgrund der neuen Empfehlungen der STIKO zur Poliomyelitis-Schutzimpfung (s. *Epid. Bull.* 4/98: 21) wie folgt ergänzt:

- »2.7. Poliomyelitis
- 2.7.7. Prophylaxe nach Exposition

Alle exponierten und nicht durch Impfung geschützten Personen müssen so früh wie möglich eine Schutzimpfung mit inaktivierter Poliomyelitisvakzine (IPV) erhalten.«