

## Aktuelles zu Hantaviren

Steffen Geis<sup>1,2,3</sup>, Judith Koch<sup>2</sup>, Helmut Uphoff<sup>3</sup>, Anja M. Hauri<sup>3</sup>

„Gefährliches Hantavirus – Die Seuche kommt mit dem Wind“ titelte der Spiegel in seiner Ausgabe vom 25. August 2008 und skizzierte diverse Szenarien dieser Erkrankung, die im Jahr 2007 in Deutschland sprunghaft angestiegen war: von der Einschleppung und Ausbreitung hochpathogener Hantavirusstämme, der Verbreitung der Viren durch den Wind bis hin zum potentiellen Einsatz als bioterroristische Waffe.

Im folgenden Beitrag werden wir keine Risikobewertung der oben angeführten hypothetischen Szenarien diskutieren, vielmehr möchten wir die aktuelle Situation dieser Erkrankung in Hessen im Vergleich zum Bundesgebiet beleuchten. Hierzu wurden die nach Infektionsschutzgesetz (IfSG) gemeldeten Fälle von 2001 bis 2008 betrachtet (RKI, 2009), bei denen ein labordiagnostischer Nachweis mit klinisch manifester Erkrankung bzw. ein klinisch-epidemiologischer Zusammenhang vorlag.

### Erreger

Die weltweit vorkommenden Hantaviren gehören zur Familie der Bunyaviridae, Genus Hantavirus (Lee, 1978; Schmaljohn, 1985). Die bisher über 20 charakterisierten Hantaviren kann man grob nach geographischen und klinischen Gesichtspunkten in zwei Gruppen unterteilen: die Hantaviren der „alten Welt“ in Europa und Asien (z. B. Hantaan-, Dobra- und Puumalavirus) verursachen das klassische Bild des hämorrhagischen Fiebers mit renalem Syndrom (HFRS) bzw. die klinisch mildere Form der Nephropathia epidemica (NE), die der „neuen Welt“ in

Amerika (z. B. Sin-Nombre-Virus) werden häufiger mit dem hantaviralen pulmonalen Syndrom (HPS) in Verbindung gebracht, wobei sich beide Krankheitsmanifestationen teilweise überlappen (Muranyi, 2005). Die natürlichen Wirte dieser Zoonosen sind Nagetiere. Sowohl das Reservoir als auch das Krankheitsbild sind virusspezifisch, wodurch sich die oben genannte geographische Verbreitung der Viren erklärt (Ulrich, 2002). Somit gilt die Einschleppung hochpathogener Hantaviren nach Deutschland als sehr unwahrscheinlich, da sich diese nur in ihren jeweils zugehörigen Wirtstieren etablieren könnten, die in Deutschland jedoch nicht verbreitet sind.

Nach aktuellem Kenntnisstand zirkulieren in Deutschland zwei verschiedene humanpathogene Hantaviren: Puumalaviren werden von der Röteldmaus übertragen, Dobravaviren von der Brandmaus und der Gelbhalsmaus im Norden und Osten der Bundesrepublik. Eine Erkrankung durch das Tulavirus (RKI, 2008a) wurde bisher erst einmal in Deutschland beschrieben. Der Erreger wird von der Feldmaus übertragen und ist fraglich humanpathogen. Von 2004 bis 2008 wurde bei 94 % der Fälle

die Virusspezies genauer differenziert, dabei wurde in über 98 % das Puumalavirus und in 1,6 % (n=40) das Dobrava-Virus angegeben.

Die Viren dieser Zoonose werden durch den Urin, Speichel und Kot von persistent und inapparent infizierten Nagetieren ausgeschieden. Die Infektion des Menschen kann durch das Einatmen verunreinigter Stäube (ein potentieller Ansatz als Biowaffe), oder durch direkten Kontakt mit einem infizierten Tier erfolgen und beim Menschen als Fehlwirt eine Erkrankung auslösen. Eine Mensch-zu-Mensch-Übertragung wurde bisher nur bei einem Erkrankungsfall mit dem hantaviralen pulmonalen Syndrom beschrieben, wobei dieser Infektionsweg weiterhin fraglich bleibt.

### Klinik

Das Krankheitsbild des hämorrhagischen Fiebers mit renalem Syndrom (HFRS) äußert sich durch akut einsetzendes Fieber, unspezifische Kopf-, Rücken- und Bauchschmerzen, eine Thrombozytopenie und Nierenfunktionsstörungen bis hin zum akuten Nierenversagen. Das in Deutschland vorherrschende Puumalavirus verursacht eine milde Form des HFRS, die

1 Postgraduiertenausbildung für angewandte Epidemiologie (PAE)

2 Robert Koch-Institut Berlin, Abteilung Infektionsepidemiologie (RKI)

3 Hessisches Landesprüfungs- und Untersuchungsamt im Gesundheitswesen, Dillenburg (HLPUG)

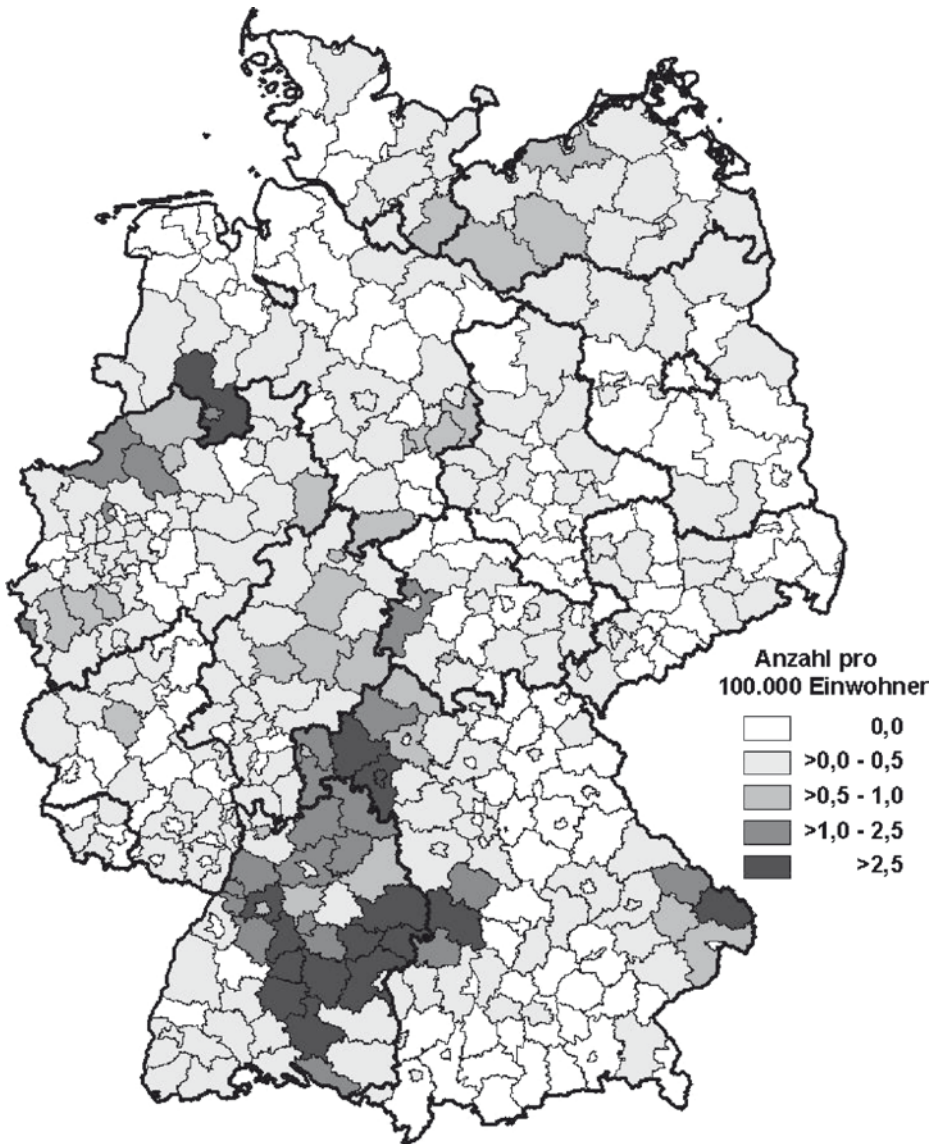


Abb. 1: Anzahl der Hantavirus-Meldungen von 2001 bis 2008 pro 100.000 Einwohner nach Kreisen (n=3.248)

sogenannte Nephropathia epidemica (NE). Bei dieser beobachtet man hämorrhagische Verläufe äußerst selten, eine temporäre Dialysepflicht tritt in weniger als 10% der Erkrankungen auf. Dennoch verlaufen bis zu 0,6% der Erkrankungen letal (Mustonen, 1998), wobei seit Einführung der Meldepflicht nach IfSG im Jahre 2001 in Deutschland keine tödlichen Verläufe gemeldet wurden. Diese interessante Beobachtung, die mögli-

cherweise auf eine weniger virulente Form in Deutschland hinweisen könnte, lässt sich aufgrund methodischer Unterschiede der Datenerhebung jedoch nicht direkt vergleichen. Viele Erkrankungen verlaufen subklinisch oder unspezifisch mit Fieber, Kopf- und Muskelschmerzen, weshalb sie oft nicht erkannt oder mit grippalen Infekten verwechselt werden. Die Dunkelziffer dieser Infektion dürfte daher erheblich sein.

Das hantvirale pulmonale Syndrom auf dem amerikanischen Kontinent ist durch eine interstitielle Flüssigkeitsansammlung in der Lunge und Ödeme gekennzeichnet, die zu Hypotonie, Organversagen und Schock führen können.

## Diagnostik

Die klinische Diagnose wird durch serologische Untersuchungen zu Beginn der Symptomatik durch den Nachweis von IgM-Antikörpern und im weiteren Verlauf von IgG-Antikörpern oder durch den IgG-Titeranstieg in Serumpaaren mittels ELISA bestätigt. Bei zweifelhaften ELISA-Ergebnissen werden Immunoblots und die Immunfluoreszenz für den Antikörpernachweis als unabhängiges Nachweisverfahren eingesetzt. In der frühen Krankheitsphase kann auch der direkte Virusnachweis über die PCR aus dem Blut gelingen. Die Hantaviren können dann molekulargenetisch analysiert werden und mit denen aus Nagetierpopulationen hinsichtlich ihrer Ähnlichkeit verglichen werden.

## Epidemiologie

### Melddaten

Seit Einführung der Meldepflicht dieser Erkrankung wurden von 2001 bis Ende 2008 insgesamt 3.248 Erkrankungsfälle in der gesamten Bundesrepublik (0,49 Fälle pro 100.000 Einwohner/jährlich) erfasst, wovon lediglich 124 Fälle auf Hessen (0,26 Fälle pro 100.000 Einwohner/jährlich) entfallen (RKI, 2009).

### Zeitlicher Verlauf und geographische Verteilung

Die Erkrankungshäufigkeit unterliegt einer hohen jährlichen Schwankung: im Jahr 2007 wurden 1.688 Erkrankungen gemeldet, viermal mehr als in dem vorherigen Spitzenjahr 2005 mit 447 Erkan-

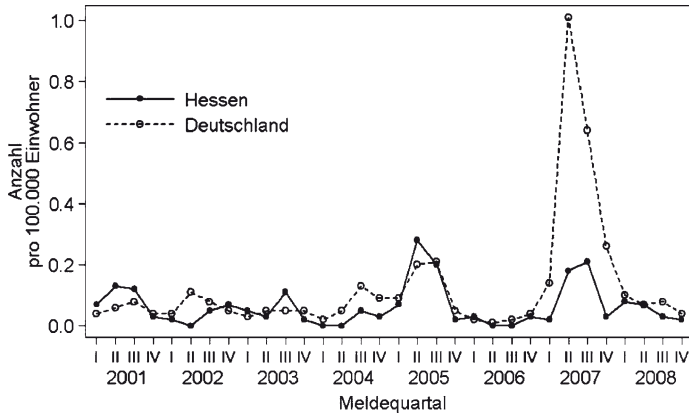


Abb. 2: Anzahl der Hantavirus-Meldungen von 2001 bis 2008 pro 100.000 Einwohner für Hessen und Deutschland, nach Meldequartal (n=3.248)

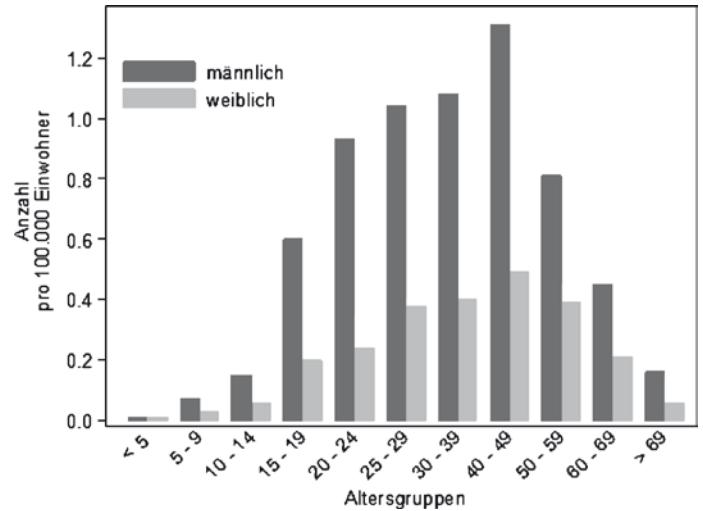


Abb. 3: Anzahl der Hantavirus-Meldungen pro 100.000 Einwohner von 2001 bis 2008 nach Alter und Geschlecht, Deutschland (n=3.247)

kungen bei zuvor durchschnittlich 200 Fällen pro Jahr. Saisonale Schwankungen lassen sich ebenfalls beobachten, mit einem Gipfel in den Monaten Mai bis August.

Der Anstieg 2007 konzentrierte sich v. a. auf hochendemische Gebiete in Baden-Württemberg (mit mehr als 60 % der bundesweiten Fälle), Bayern, Niedersachsen und Nordrhein-Westfalen. Abbildung 1 bildet diese Hochendemiegebiete gut ab, wobei hier alle gemeldeten Fälle von 2001 bis 2008 eingeflossen sind. Für den Zeitraum 2001 bis 2008 beträgt die jährliche Inzidenz im Landkreis Fulda 1,08 Fälle pro 100.000 Einwohner, die höchste in Hessen. Spitzenreiter im Bundesvergleich ist der Landkreis Heidenheim (Baden-Württemberg) mit einer jährlichen Inzidenz von 13,86 Fällen pro 100.000 Einwohner für diesen achtjährigen Zeitraum.

Vergleicht man die hessischen Inzidenzen pro Meldequartal (Abb. 2) mit denen auf Bundesebene zeigt sich abgesehen vom Jahr 2007 ein ähnlicher Verlauf, wobei der starke Anstieg 2007 bundesweit fast ausschließlich auf Meldungen aus

den oben genannten hochendemischen Gebieten zurückzuführen ist. Die höchste Erkrankungshäufigkeit wurde in Hessen 2005 beobachtet. Diese entsprach dem bundesweiten Trend in diesem Jahr.

Klimatische und ökologische Faktoren beeinflussen die Populationsdichte der Nagetiere, die das natürliche Reservoir für Hantaviren bilden, und erklären somit die Jahresschwankungen. Der Rückgang der Erkrankungen im Jahr 2006 auf das bisher niedrigste Niveau (bundesweit

72 Fälle) ist auf den deutlichen Rückgang der Mäusepopulation im Winter 2005/06 zurückzuführen. Der darauffolgende milde Winter führte nicht zu dem gewohnten Rückgang der Nagerpopulation, das klimatisch bedingte üppige Nahrungsangebot (diese Nagetiere sind v. a. in Buchenwäldern zu finden) resultierte in einem echten „Mäusejahr“ und war somit die biologische Voraussetzung für den starken Anstieg der Erkrankungen im Jahr 2007 (RKI, 2008b).

### Demographische Verteilung

Fast drei Viertel (ca. 73 %) der Betroffenen sind Männer (2.353 von 3.248 Fällen), v. a. im berufstätigen Alter (siehe Abb. 3). Eine bundesweit durchgeführte Fall-Kontrollstudie konnte dies mit einer beruflichen Exposition im Bauwesen und der Forst- und Landwirtschaft in Zusammenhang bringen (Abu Sin, 2007). Die Alters- und Geschlechtsverteilung entsprechen in Hessen annähernd der bundesweiten Verteilung.

### Seroprävalenzdaten

Nur ca. 5 bis 10 % der Hantavirusinfektionen führen zur typischen klinischen Manifestation, weshalb oftmals in subklinischen Fällen und Erkrankungen mit unspezifischer Symptomatik die Diagnose einer Infektion ausbleibt. Dies bestätigen umfangreiche Daten zur Seroprävalenz aus Baden-Württemberg. In einer Kohorte von Jägern, Förstern, Wald- und sonstigen Freilandarbeitern konnte eine Durchseuchung von 2,1 % nachgewiesen werden, wobei jedoch ein erheblicher regionaler Unterschied bestand. In den Hochendemiegebieten Reutlingen und Tübingen lag diese über 5 %, in einer Kontrollgruppe aus der Allgemeinbevölkerung (Gemeinde Römerberg im Landkreis Reutlingen) nur zwischen 1,1 und 1,4 % (Kimmig, 2001). In einer hier kürzlich durchgeführten Seroprävalenzstudie bei Forstarbeitern konnte über die letzten Jahre auch ein sprunghafter Anstieg von 2,0 % 1997/98 auf 14,5 % 2007/08 beobachtet werden (Winter, 2008).

### Risikofaktoren

Zur Identifizierung von Faktoren, die eine Infektion durch Hantaviren begünstigen, wurden in Deutschland mehrere Fall-Kontrollstudien durchgeführt, um auf dieser Basis Präventionsmaßnahmen einleiten zu können (Abu Sin, 2007; RKI 2006a,b).

Hier wurden folgende Risikofaktoren identifiziert:

- Kontakt zu Mäusen
- Wohnlage in Nähe des Waldes, Stadtwaldes/-parks
- Tätigkeiten im Bauwesen
- ausgedehnte Spaziergänge im Wald
- Betreten länger nicht genutzter Räume
- Holzschlagen
- Tätigkeiten in der Wald- und Forstwirtschaft.

### Prävention und Therapie

Trotz intensiver Forschung stehen bis heute weder eine virusspezifische Therapie zur Behandlung noch ein Impfstoff zur Prophylaxe zur Verfügung. Somit bleibt lediglich die symptomatische Behandlung der Erkrankung bis zur vorübergehenden Dialyse. Das Robert Koch-Institut empfiehlt zur individuellen Prävention einer Infektion insbesondere in Endemiegebieten die Vermeidung von Kontakt zu Nagern und deren Exkrementen, eine Nagetierbekämpfung im Wohnbereich, die hygienisch sichere Nahrungsmittelaufbewahrung, eine Vermeidung von Staubentwicklung in kontaminierten Bereichen sowie die Verwendung von Atemschutzmasken und Handschuhen (RKI, 2006b). Auch Maßnahmen zur Kontrolle der Mäusepopulation wären denkbar, wobei diese zum Schutz anderer Tierarten örtlich und zeitlich begrenzt sein sollten und von Spezialisten begleitet werden sollten. Eine kontinuierliche Überwachung der Nagetierpopulation auf Hantavirusinfektionen wäre wünschenswert, um basierend auf diesem Monitoring entsprechende Schritte abzuleiten.

### Fazit

Hantaviruserkrankungen treten in Hessen nur sporadisch auf, bisher konnten keine Hochendemiegebiete identifiziert werden.

### Literatur

1. Abu Sin M, Stark K, van Treeck U et al.: Risk factors for hantavirus infection in Germany, 2005. *Emerg Infect Dis* 2007; 13:1364–6.
2. Kimmig P, Silva-González R, Backe H, et al.: Epidemiologie von Hantaviren in Baden-Württemberg. *Gesundheitswesen* 2001; 63:107–12.
3. Lee HW, Lee PW, Johnson KM: Isolation of the etiologic agent of Korean hemorrhagic fever. *J Infect Dis* 1978; 137:298–308.
4. Muranyi W, Bahr U, Zeier M, van der Woude FJ: Hantavirus Infection. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:3669–79.
5. Mustonen J, Vapalahti O, Henttonen H, Pasternack A, Vaheri A: Epidemiology of hantavirus infections in Europe. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13:2729–31.
6. RKI: Hantavirus-Erkrankungen: Niedersächsische Fall-Kontroll-Studie zum gehäuften Auftreten in den Jahren 2004 und 2005. *Epid Bull* 2006a; 2:15–6.
7. RKI: Bundesweite Fall-Kontroll-Studie zu Verbreitung und Risikofaktoren von Hantavirus-Infektionen. *Epid Bull* 2006b; 40:344–46.
8. RKI: Zahl der Hantavirus-Erkrankungen erreichte 2007 in Deutschland einen neuen Höchststand. *Epid Bull* 2008a; 19:147–9.
9. RKI: Epidemieartige Zunahme der Hantavirus-Erkrankungen in Deutschland im Jahr 2007. *Epid Bull* 2008b; 19:149–52.
10. RKI: *SurvStat*, <http://www3.rki.de/survstat>, Datenstand: 25. 2. 2009
11. Schmaljohn CS, Hasty SE, Dalrymple JM, LeDuc JW, Lee HW, von Bonsdorff CH, Brummer-Korvenkontio M, Vaheri A, Tsai TF, Regnery HL, Goldgaber D, Lee P-W: Antigenic and genetic properties of viruses linked to hemorrhagic fever with renal syndrome. *Science* 1985; 227:1041–4.
12. Ulrich R, Hjelle B, Pitra C, Krüger DH: Emerging viruses: the case 'hantavirus'. *Intervirology* 2002; 45:318–27.
13. Winter CH, Brockmann SO, Spletstoeser WD, Pfaff G, Piechotowski I, Oehme R, Wagner-Wiening C: Rising Seroprevalence of Antibodies against Vector- and Rodent-borne Infections in Forestry Workers in Germany. Poster, International Meeting on Emerging Diseases and Surveillance (IMED), Wien, Februar 2009.

### Korrespondenzadresse

Dr. med. Steffen Geis  
Hessisches Landesprüfungs- und  
Untersuchungsamt im Gesundheitswesen (HLPUG)  
Abteilung I – Gesundheitsschutz  
Wolframstraße 33  
35683 Dillenburg  
[www.hlpug.de](http://www.hlpug.de)