



Epidemiologisches Bulletin

13. Juni 2016 / Nr. 23

AKTUELLE DATEN UND INFORMATIONEN ZU INFektionsKRANKHEITEN UND PUBLIC HEALTH

Norovirus-Infektionen ein Rückblick auf das Jahr 2015

Erstmals Nachweis des neuen Genotyps GII.17

DOI 10.17886/EPIBULL-2016-038

Einleitung

Noroviren (NV) sind weltweit verbreitet und lösen die Mehrzahl der nicht bakteriellen akuten Gastroenteritiden (AGE) aus.¹ Infektionen mit NV können das ganze Jahr über auftreten, werden aber vermehrt in den Wintermonaten (Oktober bis März) nachgewiesen. Die Magen-Darm-Erkrankung manifestiert sich meist durch wässrige Durchfälle mit schwallartigem Erbrechen und Übelkeit. Vereinzelt können diese typischen Symptome aber auch fehlen, stattdessen klagen die Patienten über Fieber und Schüttelfrost. Die Infektion mit NV ist in der Regel selbstlimitierend, nach 72 Stunden klingen die Symptome vollständig ab. Bei immunsupprimierten Patienten werden häufig persistente NV-Infektionen beobachtet.² Die Übertragung der Viren erfolgt fäkal-oral, über Aerosole, durch Kontakt zu infizierten Personen, über Kontakte mit kontaminierten Flächen oder über kontaminierte Lebensmittel. NV-Infektionen gehören nach dem Infektionsschutzgesetz (IfSG) § 6 und § 7 zu den meldepflichtigen Erkrankungen. Seit 2010 wurden jährlich durchschnittlich 107.000 NV-Infektionen an das Robert Koch-Institut (RKI) übermittelt. Damit sind NV-Infektionen die am häufigsten gemeldete Infektionskrankheit in Deutschland.

Noroviren werden in sieben Genogruppen unterschieden, nur Viren der Genogruppen GI, GII und GIV sind humanpathogen. Die Genogruppen werden weiter in Genotypen unterteilt. Zurzeit sind mehr als 30 unterschiedliche Genotypen beschrieben.^{3,4} Die Population der NV ist ständigen Veränderungen unterworfen, wobei die Viren sich durch Anhäufung von Mutationen im Genom so weit voneinander unterscheiden können, dass neue Varianten entstehen (sogenannter genetischer Drift). Dies wird vor allem beim weltweit dominanten Genotyp GII.4 beobachtet. Alle 3 bis 4 Jahre tritt eine neue Driftvariante auf, die die vorherige vollständig verdrängt. Neben diesem genetischen Drift verändern sich Noroviren durch Rekombination. Dabei treten inter- und intragenotypische Rekombinanten auf. Neben diesen Veränderungen der Viren selbst kann sich auch die Zusammensetzung der NV-Population durch das gehäufte Auftreten von bislang seltenen detektierten Genotypen verändern. Diese Veränderungen werden vom Konsiliarlabor für Noroviren (KL NV) durch eine umfangreiche molekulare Surveillance analysiert und kommuniziert.

Norovirus-Infektionen im Jahr 2015

Ausbruchsgeschehen

Im Jahr 2015 wurden dem KL NV 273 vorgetestete NV-positive Proben aus insgesamt 129 Ausbrüchen zur Genotypisierung und Aufklärung von Infektketten zugesandt. Zusätzlich erhielt das KL NV 27 Proben von sporadischen Fällen einer AGE.

Diese Woche 23/2016

Norovirus-Infektionen ein Rückblick auf das Jahr 2015

Monatsstatistik nichtnamentlicher Meldungen ausgewählter Infektionen März 2016

Aktuelle Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten 20. Woche 2016

Listeriose-Ausbruch in Süddeutschland



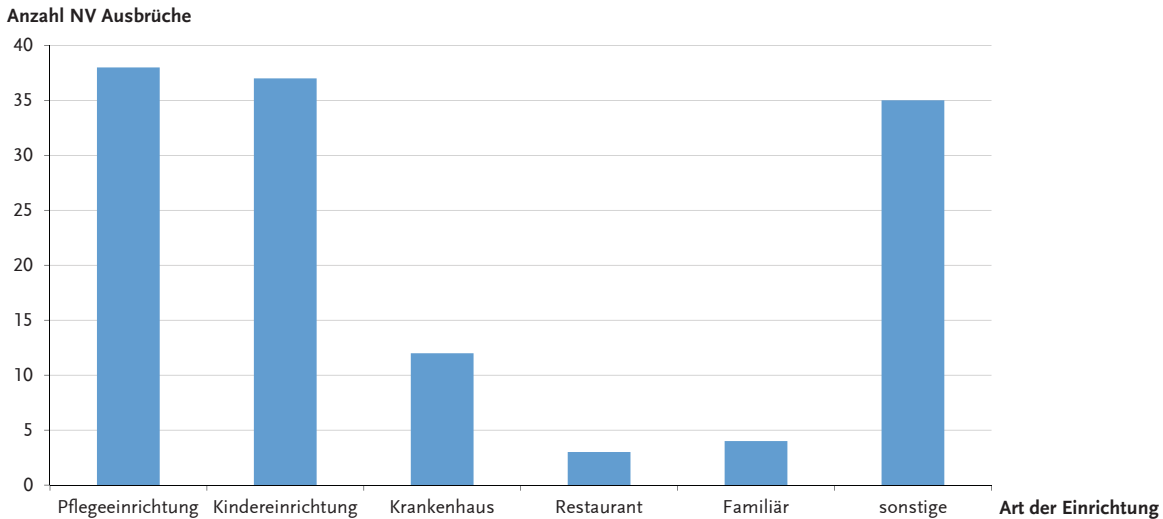


Abb. 1: Anzahl NV-Ausbrüche und Art der Einrichtung von denen 2015 Ausbruchs-Proben an das Konsiliarlabor für Noroviren eingesendet wurden (n=94)

Zu 94 der 129 Ausbrüche waren Informationen über die Einrichtung, in der der Ausbruch stattfand, verfügbar (s. Abb. 1). Dabei waren besonders häufig Alten- und Pflegeeinrichtungen (n = 38), sowie Kindereinrichtungen (n = 37) mit Kindergärten und Schulen betroffen. Hinzu kamen Proben von 12 NV-Ausbrüchen in Krankenhäusern und 3 Ausbrüchen in Restaurants sowie familiäre Ausbruchsgeschehen (n = 4).

Altersverteilung von Norovirus-infizierten Personen

Infektionen mit NV können generell alle Altersgruppen betreffen. Die an das RKI gemeldeten Infektionszahlen zeigen aber deutlich, dass mehr Infektionen von Kleinkindern (0–4 Jahre) und Älteren (> 80 Jahre) gemeldet werden. Die Ergebnisse der eingesandten Proben aus dem KL NV bestätigen diese Verteilung. Über 53% aller am KL NV analysierten NV-Infektionen stammen aus diesen beiden Altersgruppen (s. Abb. 2).

Genotypisierung der Noroviren 2011 bis 2015

Im KL NV wird insbesondere die Zusammensetzung der zirkulierenden NV-Varianten in Deutschland überwacht, damit Veränderungen der Virus-Population erkannt und kommuniziert werden können. Neu auftretende Varianten können durch die molekulare Surveillance schnell erfasst und diagnostische Nachweismethoden effektiv angepasst werden. Die ans KL NV eingesendeten Proben werden molekularbiologisch analysiert und mittels phylogenetischer Analyse entsprechenden Genotypen zugeordnet. In den letzten Jahren (2011–2014) wurden über 50% der analysierten NV-Infektionen durch Viren der Genogruppe GII ausgelöst. Die Genogruppe GI spielte eine untergeordnete Rolle, nur ca. 12% der Infektionen wurden durch Viren dieser Genogruppe ausgelöst. Die Zahl der rekombinanten Viren war in den letzten Jahren weitestgehend stabil und lag bei knapp 40% der Infektionen. Innerhalb der Genogruppe GII sind die Viren des Genotyps GII.4 die weltweit

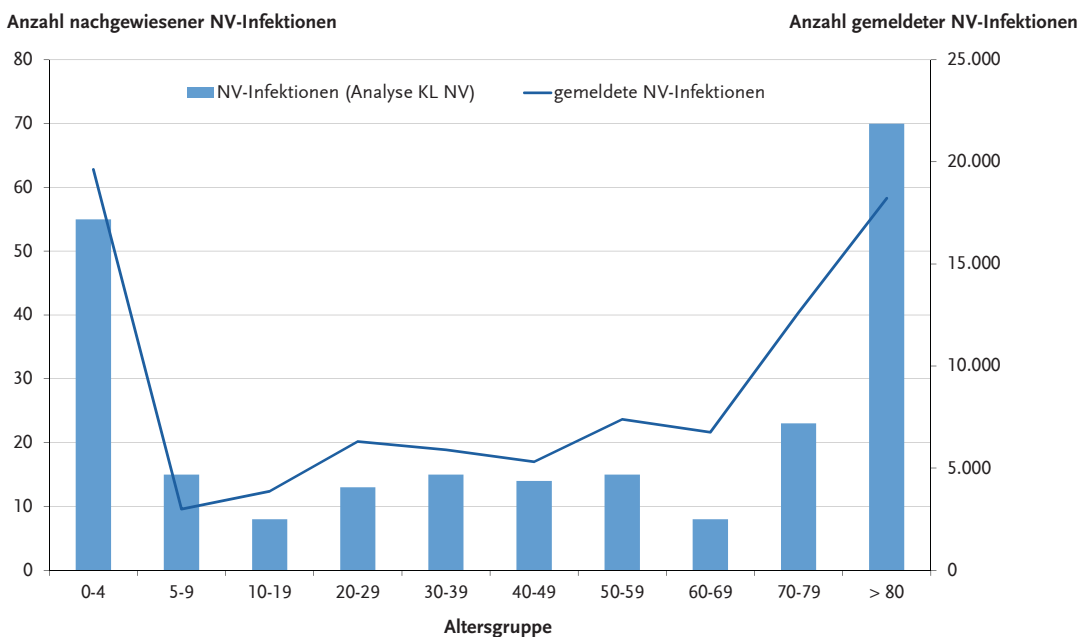


Abb. 2: Verteilung der am Konsiliarlabor für Noroviren analysierten Norovirus-Infektionen nach Altersgruppen in Korrelation zu den 2015 an das RKI gemeldeten Norovirus-Infektionen in Deutschland nach Altersgruppen (<https://survstat.rki.de/>)

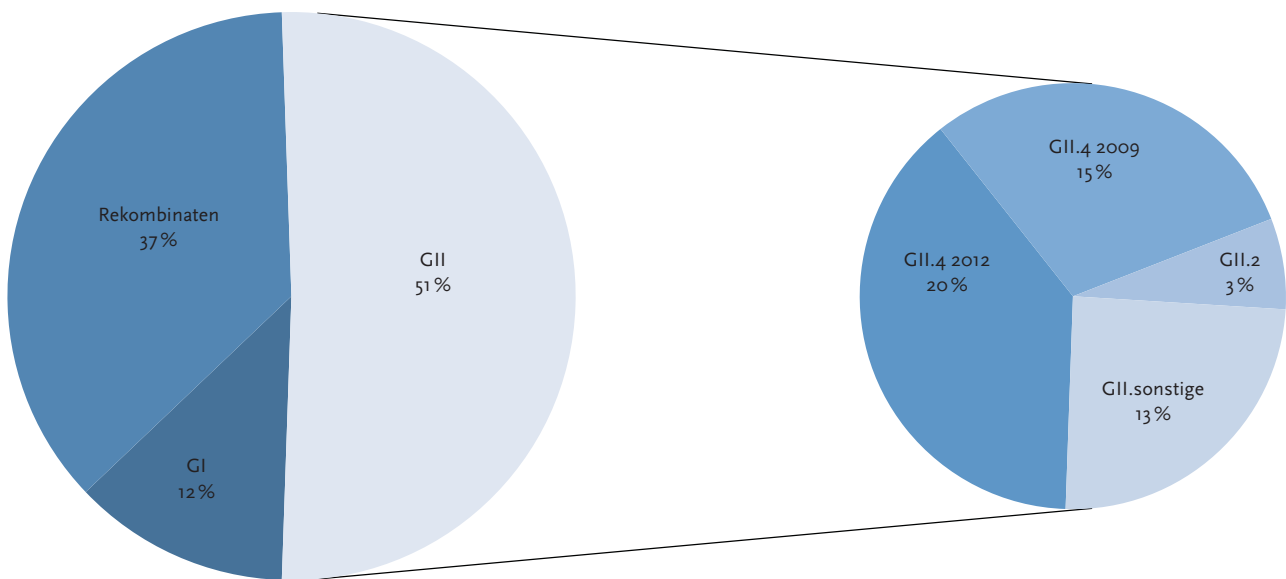


Abb. 3: Zusammensetzung der zirkulierenden Norovirus-Population in den Jahren 2011 bis 2014

am häufigsten detektierten Viren. Im KL NV wurde der Genotyp GII.4 ebenfalls am häufigsten nachgewiesen, wobei in den Jahren 2011 und 2012 die Driftvariante GII.4 2009 dominant war. Diese wurde ab dem Jahr 2013 durch die 2012 erstmalig detektierte neue Driftvariante GII.4 2012 fast vollständig verdrängt (s. Abb. 3).

Aus 129 Ausbrüchen im Jahr 2015 konnten bei 126 die Genotypen der auslösenden NV bestimmt werden (s. Abb. 4). Mit 53% wurden die meisten Ausbrüche durch Viren der Genogruppe GII ausgelöst. Der Anteil der Rekombinanten war 2015 rückläufig und lag bei 29%, hingegen ist der Anteil an Ausbrüchen, die durch Viren der Genogruppe GI ausgelöst wurden mit 18% im Vergleich zu den letzten Jahren leicht gestiegen. Hervorzuheben ist, dass der Genotyp GII.4 2012 der mit Abstand am häufigsten detektierte Genotyp ist, in 35% (n=44) der Ausbrüche konnte er als auslösendes Agens identifiziert werden. Es wurden 11% der untersuchten Ausbrüche vom Genotyp GI.3 ausgelöst

(n=14). Die am häufigsten detektierten Rekombinanten waren GII.P7_GII.6 sowie die seit Herbst 2012 zirkulierende Rekombinante GII.P4 2009_GII.4 2012, die aus den beiden GII.4 Driftvarianten entstanden ist. Beide Rekombinanten wurden in jeweils 9% (n=11) der Ausbrüche als auslösendes Agens bestimmt. Bemerkenswert ist zudem, dass ein neuer Genotyp GII.17 im Jahr 2015 erstmals in Deutschland nachgewiesen werden konnte.

Nachweis des neuen Genotyps GII.17

Im Jahr 2015 sorgten Publikation aus den USA und Japan weltweit für Aufsehen, in denen über das gehäufte Auftreten des bis dahin selten detektierten Genotyps GII.17 berichtet wurde.^{5,6} In China hat dieser Genotyp den zuvor dominanten GII.4 bereits verdrängt und ist mittlerweile der prädominante Genotyp.^{7,8} Erste Untersuchungen aus Südkorea zeigen, dass die Infektion mit dem neuen GII.17 Genotyp symptomatisch nicht von Infektionen mit dem GII.4 Genotyp unterscheidbar ist,⁹ allerdings scheinen von dem

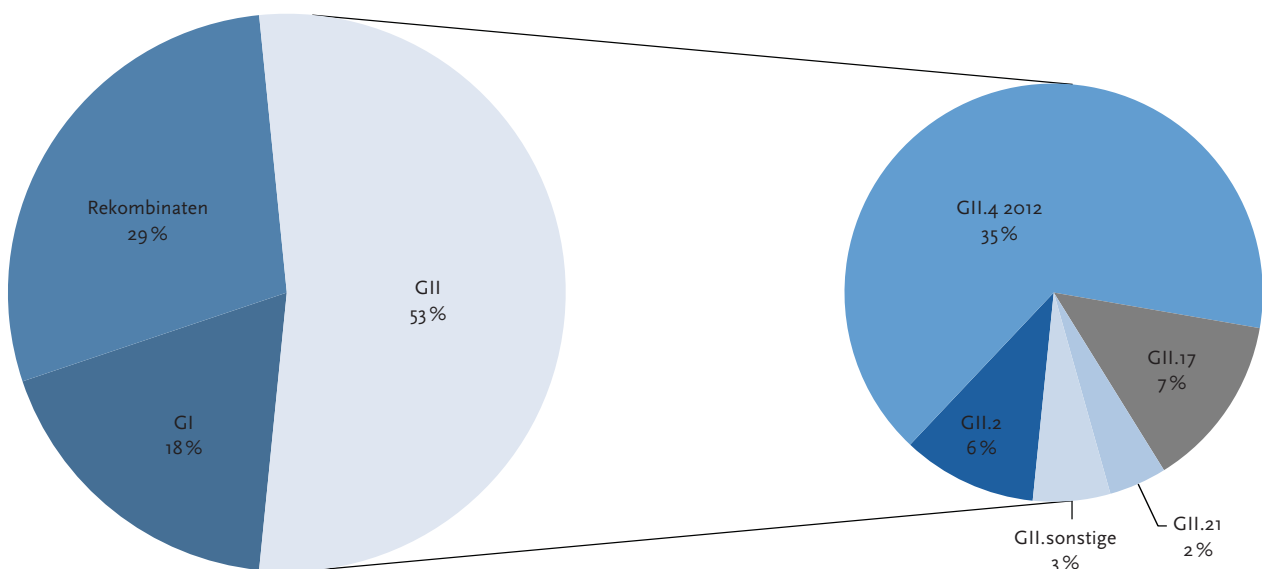


Abb. 4: Zusammensetzung der zirkulierenden Norovirus-Population im Jahr 2015 (n=126)

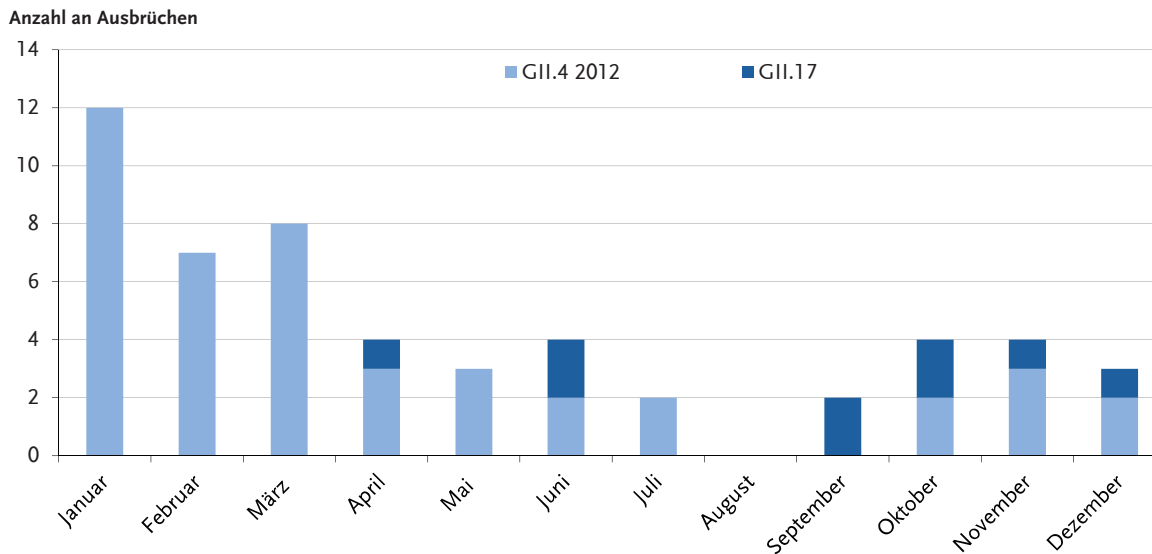


Abb. 5: Nachweise des prädominanten Genotyps GII.4 2012 und des neuen Genotyps GII.17 im Konsiliarlabor für Noroviren 2015

neuen GII.17 Genotyp häufiger Erwachsene betroffen zu sein.^{7,10} Auch aus europäischen Ländern wurde mittlerweile eine Vielzahl an NV GII.17 an das NoroNet, einem globalen Netzwerk zur Erfassung der zirkulierenden Noroviren, gemeldet, unter anderem aus Frankreich, Russland, Belgien, Italien, den Niederlanden, Ungarn und Slowenien.

Im April 2015 wurde dieser Genotyp im KL NV zum ersten Mal in einem Ausbruch in einem Pflegeheim in Niedersachsen nachgewiesen. Seit September 2015 wurde dieser Genotyp in weiteren 9 Ausbrüchen nachgewiesen und scheint auch weiterhin in 2016 zu zirkulieren (s. Abb. 5). Die in Deutschland analysierten GII.17 Viren sind genetisch mit den Virusvarianten aus Asien eng verwandt.

Nachweis des neuen NV-Genotyps GII.17 – Auswirkung auf die diagnostischen Nachweissysteme

Der Nachweis von NV aus Stuhlproben erfolgt in der Regel entweder durch den Nachweis der viralen RNA mittels RT-PCR (*Reverse Transkriptase Polymerase-Kettenreaktion*), durch den Nachweis der viralen Antigene im ELISA (*Enzyme Linked Immunosorbent Assay*) oder mit Hilfe von immunochromatographischen Testmethoden (Schnelltests). Auf Grund der weltweiten Veränderungen innerhalb der NV-Population, wurden verschiedene Studien veröffentlicht, in denen kommerziell erhältliche Testsysteme auf die Detektion des neuen GII.17 Genotyps untersucht wurden.^{11,12} Diese Studien zeigten, dass die Sensitivität der verwendeten Nachweissysteme gegenüber GII.17 deutlich reduziert sein kann. Erste Untersuchungen aus dem KL NV bestätigen die Ergebnisse, dass die Sensitivität des GII.17-Nachweises mit Hilfe von ELISA und immunochromatographischen Methoden deutlich vermindert ist. Dies könnte unter anderem an der spezifischen Antikörper-Antigenbindung der kommerziellen Testsysteme liegen, die für die neue Virusvariante weniger sensitiv ist. Auf Grund dieser Limitation der Testsysteme könnte dies perspektivisch zu einer erhöhten Falsch-Negativ-Rate in den GII.17 positiven Patientenproben führen.

Im KL NV erfolgt der Nachweis von NV mittels *real-time* PCR und RT-PCR.¹³⁻¹⁵ Diese publizierten Verfahren detektieren den neuen GII.17 Genotyp sicher auch in niedrigen Konzentrationen.

Fazit

Die Population der zirkulierenden NV ist ständigen Veränderungen unterworfen. Um diese Schwankungen der NV-Population erfassen zu können, ist eine umfassende molekulare Surveillance notwendig. Die Kenntnis der Verteilung zirkulierender NV-Genotypen ermöglicht es, bei Veränderungen schnellstmöglich die diagnostischen Verfahren anpassen zu können.

Das KL NV bedankt sich ausdrücklich bei allen einsendenden Ärzten, Laboren und Gesundheitsämtern. Wir bitten darum, uns auch weiterhin bei unserer Arbeit zu unterstützen und uns entsprechende Proben von NV-assoziierten Ausbrüchen zukommen zu lassen.

Literatur

- Ahmed SM, Hall AJ, Robinson AE, et al.: Global prevalence of norovirus in cases of gastroenteritis: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious diseases* 2014;14(8):725–30. doi: 10.1016/S1473-3099(14)70767-4. PubMed PMID: 24981041
- Schorh R, Hohne M, Meerbach A, et al.: Chronic norovirus infection after kidney transplantation: molecular evidence for immune-driven viral evolution. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2010;51(3):307–14. doi: 10.1086/653939. PubMed PMID: 20575662
- Vinje J: Advances in laboratory methods for detection and typing of norovirus. *Journal of clinical microbiology* 2015;53(2):373–81. doi: 10.1128/JCM.01535-14. PubMed PMID: 24989606; PubMed Central PMCID: PMC4298492
- Kroneman A, Vega E, Vennema H, et al.: Proposal for a unified norovirus nomenclature and genotyping. *Archives of virology* 2013;158(10):2059–68. doi: 10.1007/s00705-013-1708-5. PubMed PMID: 23615870
- Matsushima Y, Ishikawa M, Shimizu T, et al.: Genetic analyses of GII.17 norovirus strains in diarrheal disease outbreaks from December 2014

- to March 2015 in Japan reveal a novel polymerase sequence and amino acid substitutions in the capsid region. Euro surveillance : bulletin European sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin 2015;20(26). Epub 2015/07/15. PubMed PMID: 26159307
6. Parra GI, Green K: Genome of Emerging Norovirus GII.17, United States, 2014. Emerging infectious diseases 2015;21(8):1477–9. doi: 10.3201/eid2108.150652. PubMed PMID: 26196235; PubMed Central PMCID: PMC4517714
7. Chan MC, Lee N, Hung TN, et al.: Rapid emergence and predominance of a broadly recognizing and fast-evolving norovirus GII.17 variant in late 2014. Nat Commun 2015;6:10061. doi: 10.1038/ncomms10061. PubMed PMID: 26625712; PubMed Central PMCID: PMC4686777
8. Han J, Ji L, Shen Y, et al.: Emergence and predominance of norovirus GII.17 in Huzhou, China, 2014–2015. Virology journal 2015;12:139. doi: 10.1186/s12985-015-0370-9. PubMed PMID: 26362650; PubMed Central PMCID: PMC4566299
9. Dang Thanh H, Than VT, Nguyen TH, et al.: Emergence of Norovirus GII.17 Variants among Children with Acute Gastroenteritis in South Korea. PLoS one 2016;11(5):e0154284. doi: 10.1371/journal.pone.0154284. PubMed PMID: 27148739; PubMed Central PMCID: PMC4858242
10. Chen H, Qian F, Xu J, et al.: A novel norovirus GII.17 lineage contributed to adult gastroenteritis in Shanghai, China, during the winter of 2014–2015. Emerg Microbes Infect 2015;4(11):e67. PubMed PMID: 26975060; PubMed Central PMCID: PMC4661427
11. Chan MC, Kwok K, Hung TN, et al.: Reduced Diagnostic Performance of Two Norovirus Antigen Enzyme Immunoassays for the Emergent Genogroup II Genotype 17 Kawasaki 2014 Variant. Journal of clinical microbiology 2016. doi: 10.1128/JCM.00350-16. PubMed PMID: 27030486
12. Thery L, Bidlot M, Pothier P, et al.: Evaluation of immunochromatographic tests for the rapid detection of the emerging GII.17 norovirus in stool samples, January 2016. Euro surveillance: bulletin European sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin 2016;21(4). doi: 10.2807/1560-7917.ES.2016.21.4.30115. PubMed PMID: 26848594
13. Hohne M, Schreier E: Detection and characterization of norovirus outbreaks in Germany: application of a one-tube RT-PCR using a fluorogenic real-time detection system. Journal of medical virology 2004;72(2):312–9. doi: 10.1002/jmv.10573. PubMed PMID: 14695676
14. Hoehne M, Schreier E: Detection of Norovirus genogroup I and II by multiplex real-time RT-PCR using a 3-minor groove binder-DNA probe. BMC infectious diseases 2006;6:69. doi: 10.1186/1471-2334-6-69. PubMed PMID: 16606447; PubMed Central PMCID: PMC1524786
15. Hohne M, Niendorf S, Mas Marques A, Bock CT: Use of sequence analysis of the P2 domain for characterization of norovirus strains causing a large multistate outbreak of norovirus gastroenteritis in Germany 2012. Int J Med Microbiol 2015;305(7):612201–8. doi: 10.1016/j.ijmm.2015.08.010. PubMed PMID: 26341330

Für diesen Bericht danken wir Dr. Sandra Niendorf, Dr. Sonja Jacobsen und Prof. Thomas Bock (RKI; Fachgebiet 15). Als **Ansprechpartner** steht Dr. Niendorf (E-Mail: NiendorfS@rki.de) zur Verfügung.

Aktuelle Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten										Berichtsmonat: März 2016 (Datenstand: 1.6.2016)						
Nichtnamentliche Meldungen des Nachweises ausgewählter Infektionen gemäß § 7 (3) IfSG nach Bundesländern																
(Hinweise zu dieser Statistik s. <i>Epid. Bull.</i> 41/01: 311–314)																
Land	Syphilis			HIV-Infektion			Malaria			Echinokokkose		Toxoplasm., konn.				
	2016		2015	2016		2015	2016		2015	2016		2015		2016		2015
	März*	Jan. – März		März	Jan. – März		März	Jan. – März		März	Jan. – März	März	Jan. – März	März	Jan. – März	
Baden-Württemberg	-	-	-	26	109	94	5	12	16	2	7	4	0	0	0	
Bayern	-	-	-	32	138	138	4	28	22	1	13	3	0	0	0	
Berlin	-	-	-	24	83	89	5	23	20	0	1	1	0	0	0	
Brandenburg	-	-	-	3	10	8	0	3	2	0	0	0	0	0	0	
Bremen	-	-	-	3	7	10	0	5	6	1	1	0	0	0	0	
Hamburg	-	-	-	11	51	50	5	14	8	0	0	0	0	0	0	
Hessen	-	-	-	14	63	66	3	14	15	2	6	6	0	0	1	
Mecklenburg-Vorpommern	-	-	-	3	16	11	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Niedersachsen	-	-	-	12	53	48	4	10	5	1	3	1	0	0	0	
Nordrhein-Westfalen	-	-	-	50	184	181	9	37	28	2	5	4	0	0	0	
Rheinland-Pfalz	-	-	-	5	31	34	1	9	7	1	2	5	0	0	0	
Saarland	-	-	-	1	6	8	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
Sachsen	-	-	-	6	33	45	0	2	3	2	2	0	0	0	3	
Sachsen-Anhalt	-	-	-	4	14	19	1	1	1	0	0	0	0	0	0	
Schleswig-Holstein	-	-	-	1	12	18	0	2	4	0	0	0	0	0	0	
Thüringen	-	-	-	2	6	10	0	0	1	0	1	1	0	0	0	
Deutschland	-	-	-	197	816	829	37	160	139	12	41	25	0	0	4	

* Es stehen derzeit keine aktuellen Daten zur Syphilis zur Verfügung.