



Epidemiologisches Bulletin

12. April 2018 / Nr. 15

AKTUELLE DATEN UND INFORMATIONEN ZU INFektionsKRANKHEITEN UND PUBLIC HEALTH

Hantavirus-Infektionen in Deutschland – ein Rückblick auf das Ausbruchsjahr 2017

Neues aus dem Konsiliarlaboratorium für Hantaviren

Im Jahr 2017 hat das Robert Koch-Institut (RKI) 1.713 Fälle von Hantavirus-Infektionen in Deutschland registriert (Stand: Februar 2018). Damit lag die Fallzahl um ein Mehrfaches über den jährlichen Durchschnittszahlen seit Einführung der Meldepflicht im Jahr 2001. Lediglich in den Jahren 2007 (1.687 Fälle), 2010 (2.016 Fälle) und 2012 (2.825 Fälle) gab es ähnlich hohe oder noch höhere Fallzahlen. (<https://survstat.rki.de>).

Hantavirus-Infektionen sind Zoonosen.¹ Die Viren werden von infizierten kleinen Säugetieren auf den Menschen übertragen. Bei infizierten Säugetieren (z. B. Mäusen) können im Speichel, Urin und Kot Hantaviren nachgewiesen werden bzw. darin mehrere Tage, auch in getrocknetem Zustand, infektiös bleiben. Die Übertragung auf den Menschen erfolgt durch die Inhalation virus-haltiger Aerosole (z. B. aufgewirbelter Staub), oder (selten) durch Bisse infizierter Labortiere. Auch eine Übertragung durch Lebensmittel, die mit Ausscheidungen infizierter Nagetiere kontaminiert wurden, wird als möglich erachtet.

Ein großer Teil der Hantavirus-Infektionen verläuft asymptomatisch bzw. mit unspezifischen Symptomen, so dass häufig keine diagnostische Abklärung veranlasst wird. Bei erkrankten Personen sind die initialen klinischen Leitsymptome plötzlich auftretendes, hohes Fieber sowie massiver Kopf-, Bauch- und Flankenschmerz, gastrointestinale Beschwerden, oft auch Sehstörungen. Nach einer hypotensiven Phase kann es zum Organversagen kommen, insbesondere der Niere oder (vor allem bei Infektion durch in Amerika zirkulierenden Hantaviren) der Lunge. In dieser Phase können Hämodialyse und/oder extrakorporale Oxygenierung lebensrettend sein. Die Schwere des klinischen Bildes hängt wesentlich vom Typ des Hantavirus ab (s. nachfolgend), durch das die Infektion erfolgt² (www.rki.de/ratgeber > Hantaviren).

Für die Auslösung von Hantavirus-Infektionen sind in Deutschland zwei Hantavirus-Typen verantwortlich: das Puumalavirus und das Dobrava-Belgrad-Virus (Genotyp Kurkino). Während die Fallzahlen durch Kurkinovirus-Infektionen über die Jahre auf gleichem Niveau nachweisbar bleiben, sind Infektionen mit dem Puumalavirus für die massive Fallzahlerhöhung in den Ausbruchsjahren verantwortlich (s. unten).

Warum kommt es in bestimmten Jahren zu einem deutlichen Ansteigen der Hantavirus-Infektionen? „Ausbruchsjahre“ des Hantavirus sind solche, in denen in bestimmten Gebieten Deutschlands eine hohe Dichte an infizierten Rötelmäusen vorliegt und somit die Übertragungswahrscheinlichkeit auf den Menschen steigt. Die Voraussetzungen dafür werden u. a. witterungsabhängig schon im jeweiligen Vorjahr geschaffen: Bei guter Fruktifikation der Bäume gibt es eine gute Ernährungs- und Vermehrungsgrundlage für Nagetiere

Diese Woche 15/2018

Hantavirus-Infektionen in Deutschland – ein Rückblick auf das Ausbruchsjahr 2017

Drei Deutsche nach Aufenthalt in Brasilien an Gelbfieber erkrankt

Aktuelle Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten
12. Woche 2018

Zur aktuellen Situation bei ARE/Influenza in der 14. KW 2018



(„Buchenmast“). Die Witterungsbedingungen des nachfolgenden Winters haben zudem einen Einfluss darauf, wie viele paarungsfähige Tiere überleben und das folgende Jahr („Ausbruchsjahr“) erreichen. Diese Zusammenhänge machen auch verständlich, warum der Laubwald-Anteil in einem geografischen Gebiet einen Einfluss auf die Nahrungsverfügbarkeit für die Nager, die Nagerdichte und schließlich das Infektionsrisiko des Menschen hat.³

Molekularepidemiologie des Puumalavirus

Das **Puumalavirus** kann in der **Rötelmaus** (*Myodes glareolus*), die zu den Wühlmäusen gehört, nachgewiesen werden. Ausbruchgebiete mit humanen Krankheitsfällen sind der Westen und Süden Deutschlands einschließlich des Bayerischen Waldes. Im Norden und Osten des Landes treten dagegen Puumalavirus-Infektionen in der Regel nicht auf. Dies ist offensichtlich dadurch bedingt, dass hier andere genetische (östliche und karpatische) Linien der Rötelmaus existieren, welche kein Puumalavirus beherbergen. Im Gegensatz dazu ist die sogenannte westliche genetische Linie der Rötelmaus, die im Westen und Süden des Landes lebt, mit dem Puumalavirus infiziert und stellt somit eine Infektionsquelle für Menschen dar.⁴

Molekularepidemiologische Untersuchungen der viralen Nukleinsäure-Sequenzen, die in den verschiedenen Ausbruchgebieten im Westen und Süden Deutschlands aus Patienten und Rötelmäusen amplifiziert und charakterisiert wurden, zeigen eine hohe Übereinstimmung aller Sequenzen innerhalb eines bestimmten geografischen Gebietes und eine klare molekulare Abgrenzbarkeit zu Viren aus den anderen Regionen. Die Puumalavirus-Genome bilden also verschiedene molekularphylogenetische Cluster entsprechend der Haupt-Ausbruchgebiete Bayerischer Wald, Schwäbische Alb, Spessart, Nordost-Hessen, Teutoburger Wald und Münsterland. Innerhalb eines Ausbruchgebietes lassen sich die Virusstämme weiter differenzieren, so dass am Ende der Infektionsort eines Menschen an Hand des Vergleiches der molekulargenetischen Signatur seines Virus mit denen der lokalen Rötelmäuse relativ genau definierbar ist.⁵

Molekularepidemiologie des Dobrava-Belgrad-Virus, Genotyp Kurkino

Hantavirus-Erkrankungen durch Infektionen mit dem Dobrava-Belgrad-Virus kommen im Norden und Osten Deutschlands vor, die Fallzahlen sind jedoch deutlich geringer verglichen mit Puumalavirus-Infektionen. Nach bisherigen Erkenntnissen kommt es auch nicht zu ausgesprochenen „Ausbruchsjahren“; die Zahl der registrierten Fälle in den Bundesländern Mecklenburg-Vorpommern, Berlin, Brandenburg, Schleswig-Holstein, Hamburg, Bremen sowie den nördlichen Landkreisen von Niedersachsen ist über die Jahre weitgehend konstant (<https://survstat.rki.de>). Die wenigen registrierten Fälle aus anderen Regionen Deutschlands sind sehr wahrscheinlich durch vorangegangene Aufenthalte in den genannten Bundesländern bedingt; in mehreren Fällen konnte dies durch Befragung der Patienten (von Gesundheitsämtern oder dem Konsiliarlabor) bestätigt werden.

Die taxonomische Spezies **Dobrava-Belgrad-Virus** umfasst 3 humanpathogene Genotypen, die von verschiedenen Mäuse-reservoirs (die alle dem Genus *Apodemus* angehören) beherbergt werden und eine unterschiedliche Humanvirulenz aufweisen.⁶ In Zentraleuropa tritt der **Genotyp Kurkino** auf, der mit der **Brandmaus** (*Apodemus agrarius*) assoziiert ist. Humane Infektionen mit dem Kurkinovirus verlaufen überwiegend mild bis moderat, und damit klinisch ähnlich wie die durch Puumalavirus.⁷ Die Brandmaus kommt in Asien und Osteuropa vor, in Mitteleuropa bildet Nordost-Deutschland ihr westlichstes Ausbreitungsgebiet. Dies erklärt, warum Kurkinovirus-Infektionen bisher im Süden und Westen Deutschlands nicht auftreten.

Es scheint, dass die Patienten mit Kurkinovirus-Infektion eine sehr kurze Virämie haben und dass der Virustiter im Blut nur gering ist. (Bei Infektionen mit den Dobrava-Belgrad-Genotypen Dobrava und Sochi werden dagegen Virämien von bis zu 40 Tagen und Viruslasten bis zu 1 Million Kopien/ml berichtet.) In vielen Fällen sind Patienten mit einer Kurkinovirus-Infektion zum Zeitpunkt der Hospitalisierung bereits wieder avirämisch. Dennoch gelang es bei einigen der Patienten, virale Nukleinsäure zu amplifizieren und zu charakterisieren. Wie im Falle des Puumalavirus gibt es eine sehr enge genetische Verwandtschaft zwischen Kurkinoviren von lokalen Brandmäusen auf der einen Seite und im jeweiligen geografischen Gebiet infizierten Patienten auf der anderen Seite sowie eine molekulare Unterscheidbarkeit zu Kurkinovirus-Nukleotidsequenzen aus weiter entfernten Orten. Dies spricht wie im Falle der Puumalavirus-Epidemiologie für eine räumliche Divergenz der Nukleotidsequenzen.⁷

Weitere und neu entdeckte Hantaviren in Deutschland

Neben dem Puumalavirus und dem Dobrava-Belgrad-Virus (Genotyp Kurkino) ist in Deutschland das **Tulavirus** verbreitet, das von der **Feldmaus** (*Microtus arvalis*) beherbergt wird. Es gibt in Deutschland und Europa vereinzelte Beschreibungen von Hantavirus-Erkrankungen nach Infektion mit dem Tulavirus, aber insgesamt wird das Virus bisher eher als apathogen und humanmedizinisch nicht relevant eingeschätzt.

In den letzten Jahren wurde das Dogma, dass Nagetiere die üblichen Wirte für Hantaviren seien, aufgebrochen. Inzwischen sind neue phylogenetische Gruppen von Hantaviren entdeckt worden, die mit Spitzmäusen (dies sind keine Nagetiere, sondern Insektenfresser), Maulwürfen und Fledermäusen assoziiert sind. Etliche der in Europa vorkommenden „Nicht-Nager-Hantaviren“ wurden auch in Deutschland detektiert.³ Das Seewisvirus wurde in der Waldspitzmaus an verschiedenen Orten in Deutschland nachgewiesen. In der Zwergspitzmaus kommt das Asikkalavirus vor, das an einem Fangort in Sachsen gefunden wurde. In Brandenburg wurde das Brugesvirus (Wirt: Europäischer Maulwurf) nachgewiesen. Es ist davon auszugehen, dass auch Fledermaus-assoziierte Hantaviren in Deutschland vorkommen. So wurde kürzlich in der

benachbarten Tschechischen Republik im Großen Abendsegler ein Fledermaus-assoziiertes Hantavirus identifiziert. Es ist bisher nicht bekannt, inwiefern die mit Insektenfressern (Spitzmaus, Maulwurf) und Fledermäusen assoziierten Hantavirus-Typen humane Infektionen und Erkrankungen verursachen können. In Afrika haben wir erste Ergebnisse zu humanen Infektionen durch Spitzmaus-assoziierte Hantaviren erhoben, die auf spezifischen serologischen Untersuchungen basieren.⁸ Der klare Beweis einer Humanpathogenität solcher Viren durch Nachweis entsprechender Virusgenome im Patienten steht aber noch aus.

Diagnostik von Hantavirus-Infektionen

Die Basisdiagnostik wird mit serologischen Methoden zum Nachweis von IgG- und IgM-Antikörpern durchgeführt. Zahlreiche Enzymimmunoassay-(EIA-), Immunfluoreszenztest-(IFT-) und Blot-Assays sind kommerziell verfügbar. INSTAND e.V. bietet seit 2009 zweimal jährlich Ringversuche zur Qualitätssicherung der Hantavirus-Serologie an. Eine detaillierte Auswertung der erhobenen Daten zeigt, dass die Diagnostik und die Interpretation der Ergebnisse in den letzten Jahren zuverlässiger geworden sind.⁹ Molekulardiagnostische Testungen sind in der Regel nicht notwendig, sollten aber insbesondere bei hoch positiven oder isolierten IgM-Befunden die Frage nach einer ganz frischen Hantavirus-Infektion beantworten und dienen zur molekularen Virustypisierung. Für diese Untersuchungen wird das konservierte Polymerasegen (L-Segment) als Target genutzt.¹⁰

Etwas kontrovers wird der Wert von serologischen Hantavirus-Schnelltesten diskutiert. Wie für viele andere Schnellteste gilt auch hier, dass eine eindeutig positive Reaktion bei einem Patienten mit entsprechender Symptomatik innerhalb eines Ausbruchsgeschehens einen hohen positiv-prädiktiven Wert aufweist. In der Klinik hingegen gibt es offenbar ein weiteres Argument für die Durchführung solcher Tests. Bei einem akuten thrombozytopenischen Nierenversagen sind die wichtigsten Differentialdiagnosen eine progressive Glomerulonephritis (z. B. Lupus-Nephritis), eine thrombotische Mikroangiopathie (z. B. hämolytisch-urämisches Syndrom) oder systemische Infektionen (z. B. Leptospirose oder Hantavirus-Infektion). In Endemiegebieten kann ein positiver Hantavirus-Schnelltest innerhalb von wenigen Minuten die Diagnose einer frischen Hantavirus-Infektion anzeigen, so dass den Patienten bei entsprechender Befundkonstellation eine Nierenpunktion mit den entsprechenden Risiken erspart werden kann. Obwohl zu erwartende Kreuzreaktionen zwischen verschiedenen Hantaviren klinisch keine Relevanz haben, sollte dennoch eine serologische und ggf. molekulare Bestätigungsuntersuchung in jedem Fall durchgeführt werden.

Einschleppung von Hantavirus-Infektionen nach Deutschland

Neben den Patienten mit Hantavirus-Infektionen durch einheimische Viren sehen wir auch immer wieder importierte Infektionen aus Gegenden, in denen andere Reservoirwirte und Hantaviren vorkommen. Da die entsprechen-

den Antikörper mit den Antigenen einheimischer Viren kreuzreagieren können, ist eine wirklich sichere Diagnose (Typisierung) solcher Infektionen nur durch Amplifikation und Sequenzanalyse viraler Genomabschnitte im akuten Stadium der Erkrankung möglich.

Ein 2014 beobachteter Fall betraf die Infektion einer 20-jährigen russischen Frau mit dem Sochi-Virus (dies ist ein Genotyp des Dobrava-Belgrad-Virus, der von der Schwarzmeereswaldmaus, *Apodemus ponticus*, beherbergt wird und beim Menschen zu schweren klinischen Verläufen mit hoher Letalität führt)¹¹. Die Patientin hatte sich im südlichen europäischen Russland (Gebiet Krasnodar am Schwarzen Meer) infiziert und wurde in Deutschland diagnostiziert und behandelt. Der klinische Verlauf war ausgesprochen schwer, die Patientin benötigte wegen ihrer progressiven respiratorischen Insuffizienz eine Intensivtherapie. Infolge des akuten Nierenversagens musste sie sechsmal hämodialysiert werden.¹²

Der zweite Fall betraf eine Erkrankung durch das Seoul-Virus. Dieses Hantavirus ist mit Ratten (*Rattus rattus*, *Rattus norvegicus*) assoziiert und kommt vor allem in Asien vor. Es wird postuliert, dass Ratten an Bord von Schiffen zur weltweiten Ausbreitung des Virus und damit zu menschlichen Infektionen beitragen. Wir haben 2017 den ersten Fall einer Seoulvirus-Infektion bei einem 70-jährigen Deutschen anhand molekularbiologischer Diagnostik nachgewiesen (mit serologischen Methoden war keine Abgrenzung des verursachenden Erregers gegenüber verwandten Hantaviren möglich). Der Erkrankte hatte sich mit hoher Wahrscheinlichkeit während seines Urlaubs in Indonesien infiziert. Die Erkrankung verlief, wie für Seoulvirus-Infektionen typisch, initial mit Fieber, schweren gastrointestinalen Beschwerden und Zeichen einer Leberbeteiligung. Die Nierenfunktionsstörung war eher leicht und es wurde keine Hämodialyse notwendig. Auffällig war ein protrahierter klinischer Verlauf über insgesamt sechs Wochen.¹³

Neues zur Übertragungsweise des Virus

Üblicherweise geht man davon aus, dass Hantaviren vom Reservoirtier auf den Menschen aerogen übertragen werden, also über virushaltige Aerosole (s. Einleitung). Deshalb bildet in den überwiegenden Fällen die menschliche Lunge die Eintrittspforte für das Virus. Ausschließlich im Falle des Andesvirus (Südamerika) sind in Einzelfällen Mensch-zu-Mensch-Übertragungen postuliert worden, außerdem sind Bisse durch infizierte Tiere als Infektionsursache bekannt.

Kürzlich konnten wir am Beispiel des Puumalavirus zeigen, dass Hantaviren im menschlichen Magensaft überleben, sich in menschlichen Darmepithel-Zellen vermehren und entsprechende Zellverbände durchdringen können, sowie Versuchstiere nach gastraler Einbringung des Virus infiziert werden.¹⁴ Wenn es sich bestätigt, dass neben der Lunge auch der Darm als Eintrittspforte dient, also die Infektion des Menschen auch durch Verschlucken des Virus erfolgen kann, hätte dies weitreichende Auswirkungen auf die Empfehlungen zur Infektionsprophylaxe.

Neues zu Hantavirus-Infektionen bei Kindern

In Deutschland sind weniger als 2% der Patienten mit Hantavirus-Erkrankung im Kindesalter. Kinder sind also im Patientenkollektiv deutlich unterrepräsentiert (www.rki.de/jahrbuch). Dies ist auch in Russland der Fall, wo – wie in Deutschland – Infektionen mit dem Puumalavirus die epidemiologische Situation dominieren (<http://rosпотребнадзор.ru/activities/statistical-materials>). Außerdem ist bekannt, dass in Puumalavirus-endemischen Regionen in den (wenigen) betroffenen Kindern eine Hantavirus-Erkrankung klinisch milder verläuft als bei Erwachsenen.

Auf der anderen Seite konnte gezeigt werden, dass Infektionen mit höher virulenten Hantaviren (wie dem Genotyp Sochi des Dobrava-Belgrad-Virus im südlichen europäischen Russland, dem Sin-Nombre-Virus in Nordamerika und dem Andesvirus in Südamerika) zu einem weitaus höheren Anteil von Kindern unter den Patienten führen, außerdem verlaufen die entsprechenden Hantavirus-Erkrankungen ähnlich schwer wie bei Erwachsenen. Es scheint also, dass die Betroffenheit von Kindern durch Hantavirus-Infektionen vom Grad der Virulenz der entsprechenden Hantaviren abhängt. Die Hantavirus-Infektion sollte also auch bei Kindern in Fällen von unklarem Fieber und Nieren-/Lungenfunktionsstörung differentialdiagnostisch in Betracht gezogen werden.¹⁵

Literatur

1. Kruger DH, Figueiredo LT, Song JW, Klempa B: Hantaviruses – globally emerging pathogens. *J Clin Virol* 2015;64:128–36
2. Kruger DH, Ulrich RG, Hofmann J: Hantaviruses as zoonotic pathogens in Germany. *Dtsch Arztebl Int* 2013;110(27–28):461–7
3. Reil D, Binder F, Freise J, et al.: Hantaviren in Deutschland: Aktuelle Erkenntnisse zu Erreger, Reservoir, Verbreitung und Prognosemodellen. *Berl Münch Tierärztl Wochenschr*, Manuskript in Revision
4. Drewes S, Ali HS, Sachsenhofer M, et al.: Host-associated absence of human Puumala virus infections in Northern and Eastern Germany. *Emerg Infect Dis* 2017;23(1):83–6
5. Ettinger J, Hofmann J, Enders M, et al.: Multiple synchronous outbreaks of Puumala virus, Germany, 2010. *Emerg Infect Dis* 2012;18(9):1461–4
6. Klempa B, Avsic-Zupanc T, Clement J, et al.: Complex evolution and epidemiology of Dobrava-Belgrade hantavirus: definition of genotypes and their characteristics. *Arch Virol* 2013;158(3):521–9
7. Hofmann J, Meier M, Enders M, et al.: Hantavirus disease in Germany due to infection with Dobrava-Belgrade virus genotype Kurkino. *Clin Microbiol Infect* 2014;20(10):O648–O655
8. Heinemann P, Tia M, Alabi A, et al.: Human infections by non-rodent-associated hantaviruses in Africa. *J Infect Dis* 2016;15;214(10):1507–11
9. Hofmann J, Grunert HP, Donoso-Mantke O, et al.: Does proficiency testing improve the quality of hantavirus serodiagnostics? Experiences with INSTAND EQA schemes. *Int J Med Microbiol* 2015;305(7):607–11
10. Klempa B, Fichet-Calvet E, Lecompte E, et al.: Hantavirus in African wood mouse, Guinea. *Emerg Infect Dis* 2006;12(5):838–40
11. Kruger DH, Tkachenko EA, Morozov VG, et al.: Life-threatening Sochi virus infections, Russia. *Emerg Infect Dis* 2015;21(12):2204–8
12. Krautkramer E, Nussbag C, Baumann A, et al.: Clinical characterization of two severe cases of hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) caused by hantaviruses Puumala and Dobrava-Belgrade genotype Sochi. *BMC Infect Dis* 2016;14;16(1):675
13. Hofmann J, Weiss S, Kuhns M, et al.: Human Seoul virus infection in Indonesia imported to Germany. *Emerg Infect Dis* 2018;24(6):000–000 (in press)
14. Witkowski PT, Perley CC, Brocato RL, et al.: Gastrointestinal tract as entry route for hantavirus infection. *Front Microbiol* 2017;8:1721
15. Dzagurova TK, Tkachenko EA, Ishmukhametov AA, et al.: Severe hantavirus disease in children. *J Clin Virol* 2018;31;101:66–8

- *Prof. Jörg Hofmann | **Prof. Detlev H. Krüger | ***Dr. Martin Løyen
 *Institut für Virologie, Nationales Konsiliarlabor für Hantaviren, Charité
 **Klinik für Innere Medizin und Nephrologie/Dialyse, Herz-Jesu-Krankenhaus Münster-Hiltrup
 Korrespondenz: detlev.krueger@charite.de
 ■ Vorgeschlagene Zitierweise:
 Hofmann J, Krüger DH, Løyen M: Hantavirus-Infektionen in Deutschland – ein Rückblick auf das Ausbruchsjahr 2017.
Epid Bull 2018;15:143–146 | DOI 10.17886/EpiBull-2018-018

Konsiliarlabor für Hantaviren

Institution: Institut für Virologie
 Charité – Universitätsmedizin Berlin
 Charitéplatz 1
 10117 Berlin

Leitung: Prof. Dr. Jörg Hofmann
 Telefon: +49 (0)30 405 026–351
 Fax: +49 (0)30 405 026–616
 E-mail: joerg.hofmann@charite.de

Ansprechpartner: Prof. Dr. Detlev H. Krüger
 Telefon: +49 (0)30 450 525–092
 Fax: +49 (0)30 450 525–907
 E-mail: detlev.krueger@charite.de

Ansprechpartner: Dr. Sabrina Weiß
 Telefon: +49 (0)30 450 525–089
 Fax: +49 (0)30 450 525–907
 E-mail: sabrina.weiss@charite.de

Leistungsübersicht

- ▶ Antikörpernachweis bei Hantavirusinfektion einschließlich serologischer Bestätigungstests (IgM ELISA, IgG ELISA, IFT, Westernblot);
- ▶ Neutralisationstest zur Typisierung des Erregers (Serotypen Dobrava-Belgrad, Puumala, Hantaan; Seoul, Tula, SinNombre, Andes, Sangassou);
- ▶ Genomnachweis durch RT-PCR für Hantaviren allgemein (genuspezifisch) sowie für die einzelnen Virustypen (speziesspezifisch), Sequenzanalysen;
- ▶ Molekularepidemiologische Herkunftsanalyse von Ausbruchsstämmen;
- ▶ Voraussetzungen (Stufe-3-Sicherheitslaboratorium) zur Virusanzucht vorhanden;
- ▶ Beratung zu klinischen Verdachtsfällen und zur Bedeutung von virusdiagnostischen Untersuchungsergebnissen.
- ▶ Informationen zur epidemiologischen Situation, zur Virusbelastung von Nagerreservoirs sowie zur Infektionsprophylaxe