

Norovirus-Infektionen in Deutschland, ein Rückblick auf das Jahr 2019

Einleitung

Noroviren sind die Hauptverursacher für nicht bakterielle akute Gastroenteritiden.¹ Sie sind weltweit verbreitet und können alle Altersgruppen infizieren, allerdings werden Infektionen meist von Kindern unter fünf Jahren und älteren Personen berichtet. Typischerweise werden Norovirus-Infektionen gehäuft in den Wintermonaten (November bis März) registriert, treten aber das ganze Jahr über auf. Die Magen-Darm-Erkrankung manifestiert sich meist durch wässrige Durchfälle mit schwallartigem Erbrechen und Übelkeit. Die Infektion ist selbstlimitierend, nach etwa 72 Stunden klingen die Symptome vollständig ab, nur bei immunsupprimierten Patienten können häufiger persistente, zum Teil symptomatische Norovirus-Infektionen, beobachtet werden.² Die Übertragung der Viren erfolgt fäkal-oral oder über Aerosole, die sehr häufig in Verbindung mit Erbrechen entstehen. Personen können sich durch den direkten Kontakt zu betroffenen Patienten, durch den Kontakt mit kontaminierten Oberflächen oder über kontaminierte Lebensmittel infizieren. In Deutschland sind Infektionen mit Noroviren nach dem Infektionsschutzgesetz (IfSG) § 6 und § 7 meldepflichtig. Noroviren zählen neben den Influenzaviren zu den am häufigsten in Deutschland gemeldeten Erregern. In den Jahren 2010 bis 2019 wurden jedes Jahr durchschnittlich 94.000 Norovirus-Infektionen durch die Gesundheitsämter über die jeweiligen Landesgesundheitsbehörden an das Robert Koch-Institut (RKI) übermittelt.

Noroviren werden in Genogruppen und weiter in Genotypen unterteilt. Im Jahr 2019 erfolgte eine Vereinheitlichung der Nomenklatur von Noroviren.³ Basierend auf der Sequenz des Oberflächenproteins (VP1), werden zehn verschiedene Genogruppen (GI bis GX) mit insgesamt 49 Genotypen unterschieden. Humanpathogene Noroviren sind in den Genogruppen GI, GII, GIV, GVIII und GIX mit insgesamt 35 Genotypen vertreten. Die Population der Noroviren ist ständigen Veränderungen unterworfen, die Anhäufung von Mutationen im Genom führt dazu, dass sich die Viren so weit voneinander

unterscheiden können, dass neue Varianten entstehen. Diese sogenannte *antigenic drift* wird vor allem bei dem Genotyp GII.4 weltweit beobachtet. Neben dieser genetischen Drift, verändern sich Noroviren durch Rekombination (*antigenic shift*). Hierbei werden Genomabschnitte zwischen verschiedenen Noroviren ausgetauscht. Es sind sowohl intra- als auch intergenotypische Rekombinationen beschrieben worden. Diese genetischen Veränderungen der Viren werden durch die etablierte molekulare Surveillance am Konsiliarlabor für Noroviren (KL Noroviren) am RKI erfasst und publiziert. Neben diesen genetischen Veränderungen der Viren selbst, können aber auch Veränderungen innerhalb der Norovirus-Population zum Beispiel durch das vermehrte Auftreten von bislang nur selten nachgewiesenen Genotypen durch die molekulare Surveillance sicher erfasst werden.

Durch die Ergebnisse der Genotypisierung von Ausbrüchen können die Gesundheitsämter feststellen, ob bei einer Häufung von Norovirus-Infektionen innerhalb eines Ausbruchs von einer gemeinsamen Infektionsquelle auszugehen ist und ob verschiedene Ausbrüche eine gemeinsame Infektionsquelle haben. Zusätzlich können mithilfe der am KL Noroviren etablierten PCR-basierten Methoden Infektionsketten aufgeklärt werden um Ursachen von Ausbrüchen besser zu analysieren und das Ausbruchmanagement zu verbessern. Die Kenntnis über Veränderungen innerhalb der Population der zirkulierenden Noroviren dient weiterhin den Diagnostiklaboren, der Entwicklung und Optimierung von Norovirus-Nachweissystemen und der Entwicklung von Impfstoffen.

Charakterisierung der eingesendeten Proben

Im Jahr 2019 wurden an das KL Noroviren 990 Stuhlproben von Patienten mit einer Norovirus-Infektion zur Genotypisierung eingesandt. Von diesen Proben stammten 669 Proben (67,6%) aus insgesamt 203 Norovirus-assoziierten Ausbrüchen, pro

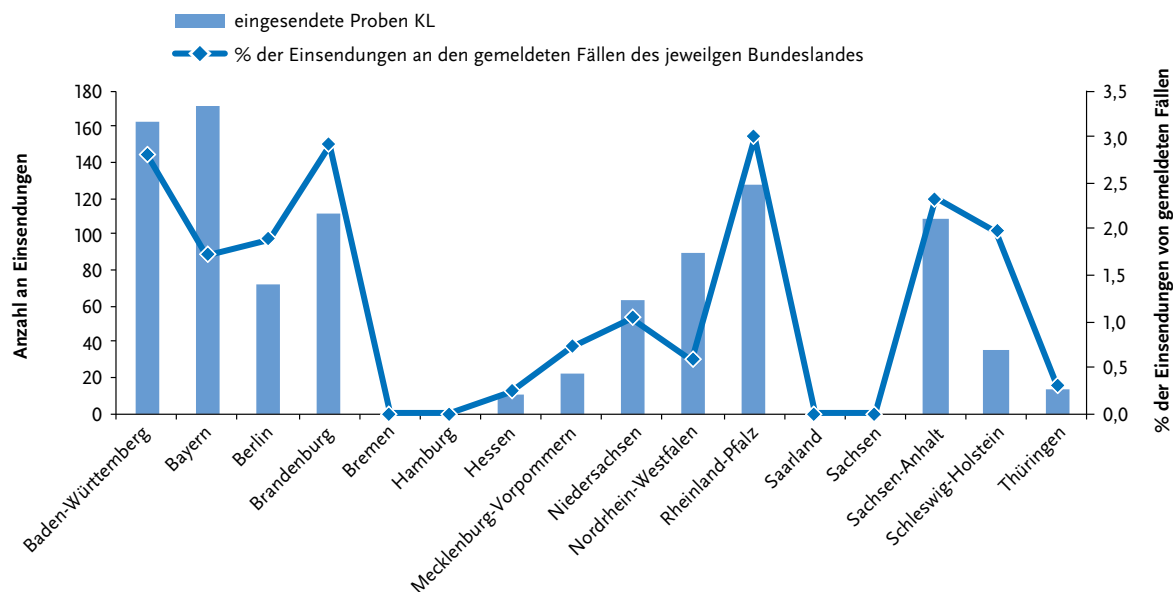


Abb. 1 | Anzahl der aus den einzelnen Bundesländern an das Konsiliarlabor (KL) Noroviren eingesendeten Proben und Anteil (%) der eingesendeten Proben in Bezug zu den übermittelten Norovirus-Fällen des entsprechenden Bundeslandes, Deutschland, 2019, Datenstand: 15.04.2020 (<https://survstat.rki.de>)

Ausbruch werden bis zu 5 Proben an das KL Noroviren gesendet. Für die Surveillance von Norovirus-Genotypen wurden weiterhin 294 Proben (29,7%) von vier verschiedenen Universitätskliniken aus Berlin, Bonn, Heidelberg und Würzburg eingesendet. Die restlichen 27 Proben (2,7%) wurden aus diversen Gründen an das KL Noroviren gesendet, wie zum Beispiel zur Bestätigungsanalyse bei unklaren Norovirus-Nachweisen oder Proben von Patienten mit persistenter Norovirus-Infektion im zeitlichen Verlauf. Die an das KL Noroviren eingesendeten Proben werden zunächst genotypisch charakterisiert, um die Population der in Deutschland zirkulierenden Noroviren beschreiben zu können.

Regionale Verteilung der Einsendungen

Um einen möglichst umfassenden Überblick über die zirkulierenden Noroviren in Deutschland zu erhalten, arbeitet das KL eng mit einer großen Anzahl an regionalen Gesundheitsämtern, mit Landesuntersuchungsämtern und mit verschiedenen Universitätskliniken zusammen. Diese Zusammenarbeit ermöglicht es, aus dem gesamten Bundesgebiet Proben zu analysieren und regionale Unterschiede der zirkulierenden Noroviren zu erkennen.

Die 990 Norovirus-positiven Proben, die im Jahr 2019 an das KL eingesendet wurden, stammten aus 12 von 16 Bundesländern, wobei 69% aller Einsen-

dungen aus den Bundesländern Bayern (n=171), Baden-Württemberg (n=163), Rheinland-Pfalz (n=128), Brandenburg (n=111), und Sachsen-Anhalt (n=109) erfolgte (s. Abb. 1).

Damit wurden im Jahr 2019 1,26% der an das RKI übermittelten Norovirus-Fälle durch das KL genotypisch charakterisiert. Die regionale Verteilung der Einsendungen zeigt deutliche Schwankungen an.

Saisonalität der Norovirus-Infektionen

Infektionen mit Noroviren können das ganze Jahr über auftreten, werden aber hauptsächlich in den Wintermonaten nachgewiesen. Diese Saisonalität spiegelt sich auch in den Einsendungen von Proben an das KL wider. Das Abnahmedatum wurde bei 957 der 990 Proben übermittelt. 57% der Einsendungen entfielen auf die Monate November bis Februar. In den Monaten Mai bis August hingegen gingen nur 14% der Proben im KL ein (s. Abb. 2).

Altersgruppenverteilung der eingesendeten Proben

Infektionen mit Noroviren können alle Altersgruppen betreffen. Die dem RKI übermittelten Infektionszahlen zeigen deutlich, dass mehr Infektionen bei Kleinkindern (unter 5 Jahren) und bei Älteren (> 80 Jahre) gemeldet werden. Die Einsendungen, die 2019 im KL eingegangen sind, konnten diese

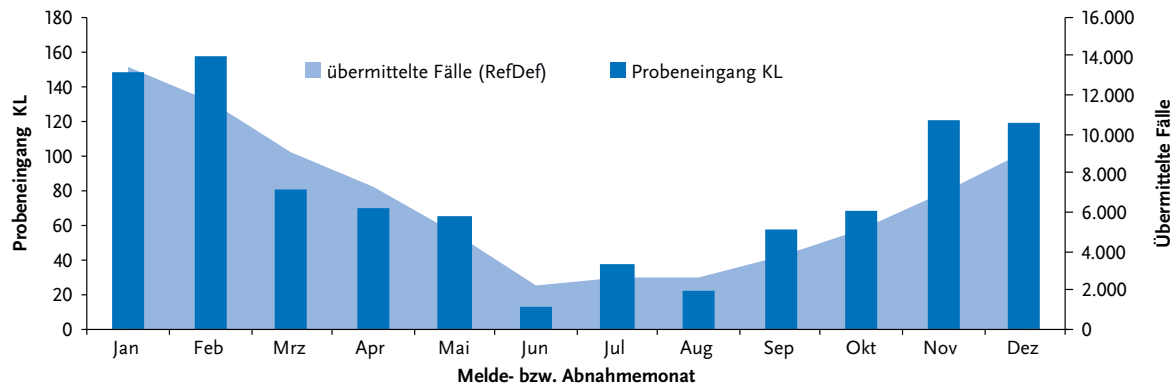


Abb. 2 | Verteilung der am Konsiliarlabor (KL) Noroviren analysierten Norovirus-positiven Proben nach Abnahme- bzw. Melde- und der an das RKI übermittelten Norovirus-Fälle, Deutschland, 2019, Datenstand: 01.04.2020 (<https://survstat.rki.de>)

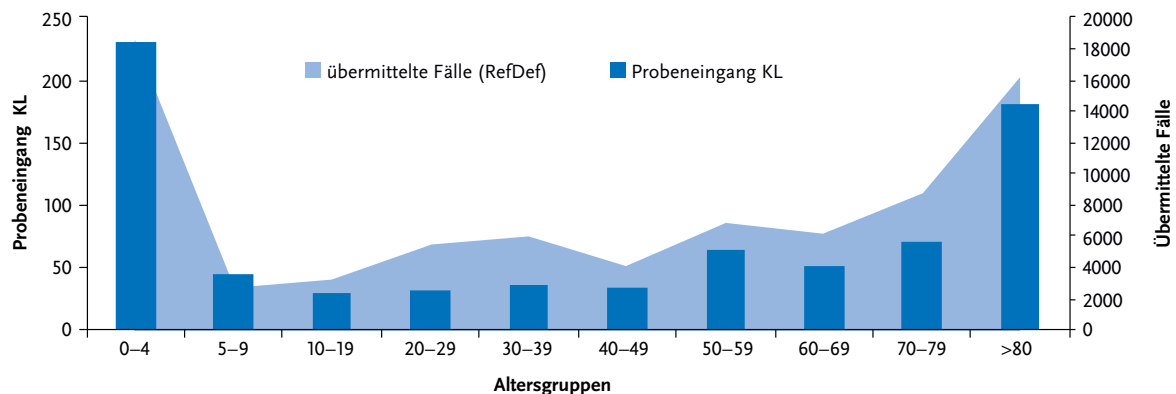


Abb. 3 | Verteilung der am Konsiliarlabor (KL) Noroviren analysierten Norovirus-positiven Proben und der an das RKI übermittelten Norovirus-Fälle nach Altersgruppen, Deutschland, 2019, Datenstand: 01.04.2020 (<https://survstat.rki.de>)

Verteilung in den beiden besonders betroffenen Altersgruppen widerspiegeln. Über 41% aller Einsendungen stammt von Patienten dieser beiden Altersgruppen (s. Abb. 3).

Ausbruchsetting

Von 183 der 203 analysierten Norovirus-assoziierten Ausbrüchen wurden Informationen über die Einrichtung, in der der Ausbruch stattfand, übermittelt. Dabei waren besonders häufig Alten- und Pflegeheime ($n=71$), gefolgt von Kindereinrichtungen wie beispielsweise Schulen, Horte und Kindertagesstätten ($n=69$) betroffen. Hinzu kamen Proben von 26 Norovirus-Ausbrüchen in Krankenhäusern und Reha-Einrichtungen, sowie zehn Norovirus-Ausbrüche in Restaurants und vier Ausbrüche in Hotels (s. Abb. 4).

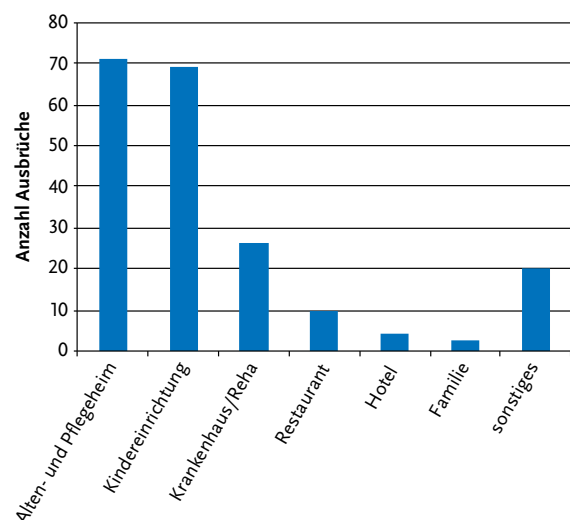


Abb. 4 | Anzahl der Norovirus-assoziierten Ausbrüche 2019 in verschiedenen Einrichtungen ($n=203$), basierend auf den Einsendungen an das Konsiliarlabor (KL) Noroviren

Molekulare Charakterisierung der eingesendeten Proben

Die eingesendeten Proben wurden molekularbiologisch analysiert und mittels phylogenetischer Analyse entsprechenden Genotypen zugeordnet. In die Auswertung wurden folgende Proben eingeschlossen: Norovirus-assoziierte Ausbrüche ($n=203$) und vollständig charakterisierte Proben aus den Universitätskliniken ($n=217$), sodass die Gesamtzahl 420 betrug. Um eine Verzerrung der Ergebnisse zu Gunsten der Ausbrüche zu verhindern, wurde von jedem der 203 analysierten Ausbrüche nur eine Probe in die Auswertung der Genotypisierung einbezogen.

Insgesamt wurden im Jahr 2019 in den eingesendeten Proben 26 verschiedene Norovirus-Genotypen detektiert, die in Deutschland zirkulieren.

Wie bereits in den letzten Jahren beobachtet, nahm der Anteil der rekombinanten Viren deutlich zu. Im Jahr 2019 wurden 92 % der analysierten Proben ($n=387$) als rekombinante Viren identifiziert. In 375 Proben wurden rekombinante Viren aus der Genogruppe II und in 12 Proben aus der Genogruppe I festgestellt.

Nicht rekombinante Viren der Genogruppe I wurden in 20 Proben (4,8 %) und nicht rekombinante Viren der Genogruppe II in 13 Proben (3,1 %) nachgewiesen.

Die mit 49,8 % ($n=209$) am häufigsten detektierte Norovirus-Variante ist die Rekombinante GII.P16-GII.4 Sydney, die in der Saison 2016/2017 zum ersten Mal in Deutschland nachgewiesen wurde. In 9,3 % der Proben wurde die Rekombinante GII.P7-GII.6, in 6,9 % die Rekombinante GII.P31-GII.4 Sydney, in 6 % die Rekombinante GII.P16-GII.2 und in 5 % der Proben die Rekombinante GII.P12-GII.3 detektiert (s. Abb. 5).

Von 203 am Konsiliarlabor analysierten Ausbrüchen stammte ein großer Anteil aus Alten- und Pflegeheimen und Kindereinrichtungen. Die Analyse dieser Ausbrüche zeigt einen deutlichen Unterschied in der Verteilung der nachgewiesenen Genotypen. In Einrichtungen zur Altenpflege wurden insgesamt 12 unterschiedliche Genotypen in 71 Ausbrüchen nachgewiesen. In Kindereinrichtungen konnten 14 verschiedene Norovirus-Genotypen detektiert werden ($n=69$ Ausbrüche). Auch in diesen Einrichtungen werden die Ausbrüche fast ausschließlich von rekombinanten Viren verursacht. In den Alten- und Pflegeheimen werden 93 % (66 von 71) und in den Kindereinrichtungen 91 % (63 von 69) der Ausbrüche von rekombinanten Viren verursacht. Ausbrüche in Alten- und Pflegeheimen wurden im Jahr 2019 von der Rekombinante GII.P16-GII.4 Sydney dominiert. 66,2 % aller Ausbrüche in Alten- und Pflegeheimen wurden von dieser Rekombinante ausgelöst. In deutlich geringerer Anzahl wurden rekombinante Viren der Typen GII.P7-GII.6 (2,8 %; $n=2$) und GII.P16-GII.2 (5,6 %; $n=4$) identifiziert.

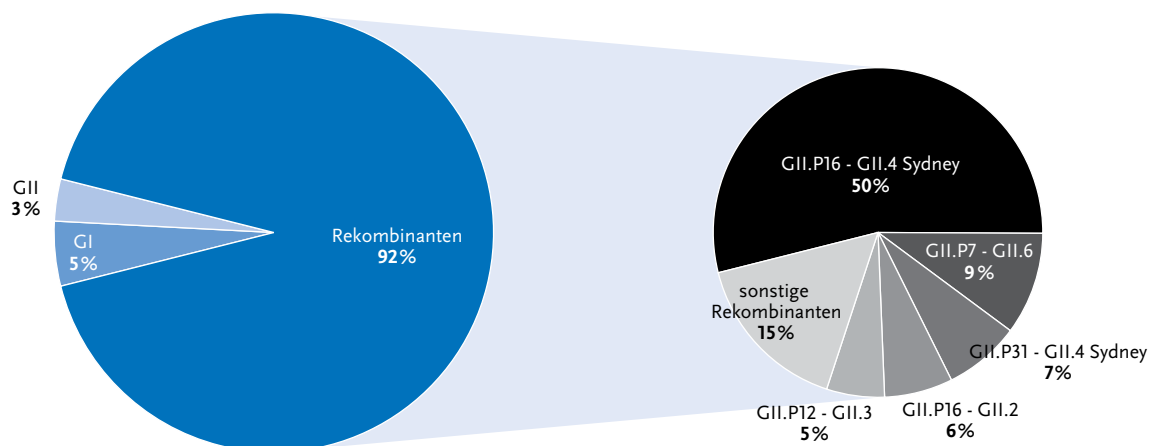


Abb. 5 | Zusammensetzung der zirkulierenden Norovirus-Population im Jahr 2019 in ($n=420$) untersuchten Proben am Konsiliarlabor

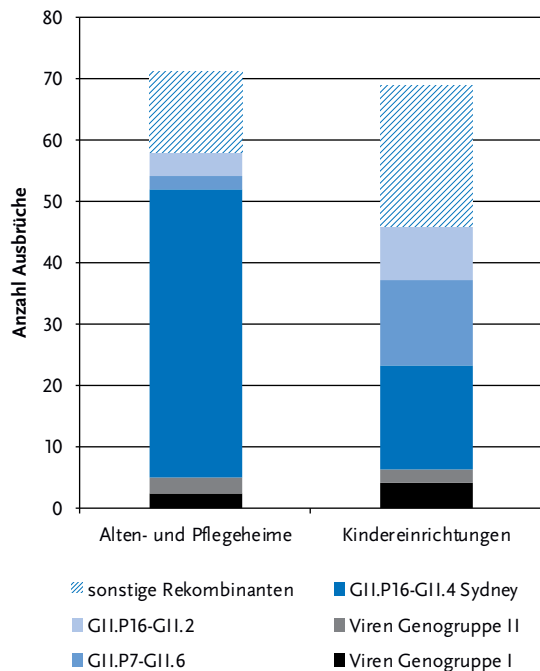


Abb. 6 | Verteilung der Norovirus-Genotypen in eingesandten Proben aus Ausbrüchen in Alten- und Pflegeheimen, sowie aus Ausbrüchen in Kindereinrichtungen im Jahr 2019

Im Gegensatz dazu zeigt die Verteilung der Viren, die zu Ausbrüchen in Kindereinrichtungen führte, ein deutlich divergenteres Bild. Rekombinante Viren des Typs GII.P16-GII.4 Sydney wurden in nur 17 der 69 Ausbrüche (24,6 %) als auslösendes Agens bestimmt. In 14 Ausbrüchen wurden rekombinante Viren des Typs GII.P7-GII.6 (20,3 %) und in 9 Ausbrüchen des Typs GII.P16-GII.2 identifiziert (s. Abb. 6).

Infektketten-Analyse am Beispiel eines Norovirus-Ausbruches in einem Krankenhaus

Neben der Genotypisierung von Ausbrüchen und anderen Proben, wird das KL des öfteren um Hilfe bei der Aufklärung von Infektketten gebeten. Hierfür hält das KL PCR-basierte Methoden bereit, mit deren Hilfe Aussagen getroffen werden können, ob in einem Ausbruch eine gemeinsame Infektionsquelle vorgelegen hat. Die Nukleotidsequenzen des hochvariablen Bereichs, der sogenannten P2-Domäne des Norovirus-Kapsides werden von verschiedenen Ausbruchproben in einem Ausbruch untereinander verglichen.

In der Zeit vom 27.12.2018 bis 1.3.2019 wurde eine Häufung von Norovirus-Infektionen in einem Krankenhaus mit insgesamt 85 nosokomialen Infektionen, 13 gemeldeten Mitarbeiter-Erkrankungen und fünf mit der Erkrankung assoziierten Todesfällen über den gesamten Zeitraum des Ausbruchs auf drei verschiedenen Stationsbereichen (SB) dem Gesundheitsamt Märkisch-Oderland gemeldet.

Während des Ausbruchs haben alle Akteure, insbesondere Gesundheitsamt und eine „Task-Force“ bestehend aus der Leitung des Krankenhauses und Krankenhaushygiene, u. a. in gemeinsamen vor-Ort-Gesprächen, Risikobeurteilungen und umfassende Maßnahmenpakete erarbeitet und deren Umsetzung forciert und kontinuierlich begleitet und neu bewertet.

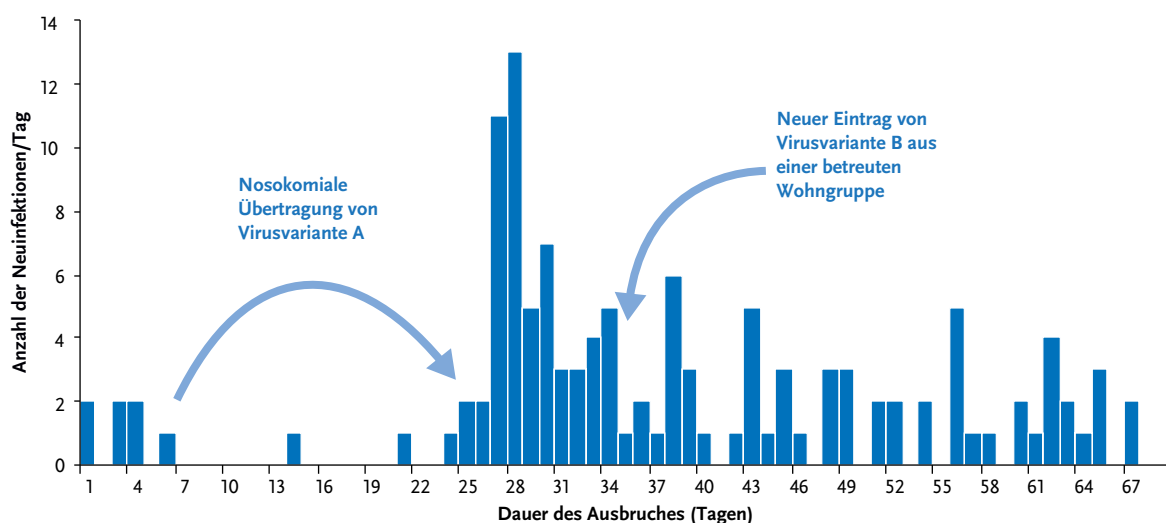


Abb. 7 | Schematische Darstellung eines Ausbruchs in einem Krankenhaus mit der Rekombinante GII.P16-GII.4 Sydney, ausgelöst durch zwei voneinander unabhängige Infektionsquellen

Bei einem Großteil der Proben wurde durch das Gesundheitsamt eine Genotypisierung der Noroviren inklusive einer Infektketten-Analyse beim KL Noroviren angefordert. Diese konnte in 25 Ausbruchsproben durchgeführt werden. In allen Proben wurde die Rekombinante GII.P16-GII.4 Sydney nachgewiesen. Die Sequenzanalyse der hochvariablen P2 Region zeigte zwei verschiedene Virusvarianten der Rekombinante GII.P16-GII.4 Sydney. Diese beiden Varianten unterschieden sich in 22 Positionen der insgesamt 794 Basenpaar langen Nukleotidsequenz. Damit deuten die Ergebnisse der genaueren Infektketten-Analyse auf zwei parallele Erkrankungshäufungen hin. Alle analysierten Proben des Ausbruchs in dem Krankenhaus sind eindeutig einer der beiden nachgewiesenen Norovirus-Rekombinanten GII.P16-GII.4 Sydney zuordenbar (s. Abb. 7).

Nach Beendigung des Ausbruchsgeschehens wurde durch das Gesundheitsamt eine detaillierte Analyse durchgeführt. Diese wurde in einer gemeinsamen Sitzung in dem betreffenden Krankenhaus mit der Geschäftsführung, der Belegschaft, inklusive Krankenhaushygiene ausgewertet. Insbesondere anhand der Ergebnisse der Infektketten-Analyse des KL Noroviren konnte der Verlauf, im Sinne der Verbreitung innerhalb der Einrichtung, während des Ausbruchs dargestellt werden.

Weiterhin wurden die Faktoren eruiert, welche diesen Ausbruch begünstigt haben und Verbesserungspotenzial erkannt, z. B. bei der Lagebeurteilung, der Anamneseerhebung, dem Verlegungsprozedere, der Umsetzung der erforderlichen bzw. angeordneten Hygienemaßnahmen, dem Zeitpunkt der Entisolierung, der Kommunikation zwischen den Berufsgruppen und den einzelnen Stationen, Information von Symptomatik beim Personal und Leasingpersonal oder Compliance-Erhöhung bei Patienten und Angehörigen.

Zusammenfassend wurde festgestellt, dass die Steigerung der Sensibilität bereits zu Beginn eines Aus-

bruches essenziell ist und die Schaffung bzw. die Beförderung des Verständnisses der Gesamtproblematik und der Eigenverantwortung ebenfalls wichtige Aspekte sind. Zudem müssen Konflikte zwischen infektionshygienischer Notwendigkeit und der Überlastung des Personals Beachtung finden und ausgeräumt werden.

Infolge der Auswertung wurden Festlegungen innerhalb des Hauses getroffen, um eine Wiederholung eines solchen Geschehens entgegen zu wirken.

Fazit

Die Population der zirkulierenden Noroviren ist ständigen Veränderungen unterworfen. Mithilfe der molekularen Surveillance können diese Veränderungen sehr gut erfasst und charakterisiert werden. So werden derzeit fast ausschließlich rekombinante Viren und allem voran die Viren des Typs GII.P16-GII.4 Sydney in Deutschland detektiert.

Die Genotyp-Analysen zeigen Unterschiede bei der Verteilung von rekombinanten Viren in den unterschiedlichen Einrichtungen von Kindern und Älteren bei Ausbrüchen. Weitere Ausbrüche sollen sowohl retrospektiv als auch zukünftig ausgewertet werden, um die Dominanz einzelner Genotypen (regional und national) besser zu verstehen und mehr über die Evolution der rekombinanten Viren zu erfahren. Um auch regionale Unterschiede, zum Beispiel zwischen den einzelnen Bundesländern sicher analysieren zu können, ist die Erweiterung der molekularen Surveillance der zirkulierenden Noroviren notwendig. Dazu ist es wichtig, eine repräsentative Stichprobe von ca. 1,5 bis 2 % der bundesweit übermittelten Norovirus-Infektionen zu charakterisieren. Wir wünschen uns daher mehr Proben von Gesundheitsämtern, Laboren und Ärzten aus den Bundesländern Deutschlands mit bislang wenigen Einsendungen, um ein vollumfängliches Bild der Population der zirkulierenden Noroviren in Deutschland aufzeigen zu können.

Literatur

- 1 Ahmed SM, Hall AJ, Robinson AE et al.: Global prevalence of norovirus in cases of gastroenteritis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2014, 14, (8): 725–730

Schorn R, Höhne M, Meerbach A et al.: Chronic norovirus infection after kidney transplantation: molecular evidence for immune-driven viral evolution. *Clin Infect Dis*. 2010, 51(3): 307–314

Chhabra P, de Graaf M, Parra GI et al.: Updated classification of norovirus genogroups and genotypes. *J Gen Virol* 2019, 100, (10), 1393–1406

Autorinnen und Autoren

^(a) Dr. Sandra Niendorf | ^(b) Dr. Mirko Faber | ^(c) Andrea Tröger | ^(c) Christin Noack | ^(a) Dr. Sonja Jacobsen

^(a) Robert Koch-Institut | Abt. 1 Infektionskrankheiten | Konsiliarlabor für Noroviren

^(b) Robert Koch-Institut | Abt. 3 Infektionsepidemiologie | FG35 Gastrointestinale Infektionen, Zoonosen und tropische Infektionen

^(c) Gesundheitsamt Märkisch-Oderland | Fachdienst Hygiene und Umweltmedizin

Vorgeschlagene Zitierweise

Niendorf S, Faber M, Tröger A, Noack C, Jacobsen S: Norovirus-Infektionen in Deutschland, ein Rückblick auf das Jahr 2019

Epid Bull 2020;24:3–9 | DOI 10.25646/6885

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Danksagung

Das Konsiliarlabor für Noroviren bedankt sich ausdrücklich bei allen einsendenden Ärzten, Laboren, und Gesundheitsämtern. Ein besonderer Dank geht dabei an das gesamte Team des Gesundheitsamtes Märkisch-Oderland, insbesondere Herr Riffer (ehemaliger Leiter Fachdienst Hygiene und Umweltmedizin) und Herr Hampel (Amtsarzt) für die Unterstützung und der Erstellung dieses Berichtes.

Wir bitten darum, dass uns viele Einsender weiterhin bei unserer Arbeit mit Proben von Norovirus-assoziierten Ausbrüchen unterstützen.

Konsiliarlabor für Noroviren

Institution Robert Koch-Institut
Fachgebiet 15
Seestraße 10 · 13533 Berlin

Homepage www.rki.de/kl-noroviren

Ansprechpartnerinnen Dr. Sandra Niendorf
Dr. Sonja Jacobsen

Telefon 030 18754–2375

Telefax 030 1871054–2617

E-Mail KL-noroviren@rki.de

Hinweis **Vor Einsendung von Untersuchungsmaterial wird um telefonische Absprache mit dem Labor gebeten.**

Leistungsübersicht

- ▶ Molekularbiologischer Nachweis von Norovirus-RNA mittels qualitativer und quantitativer Nukleinsäure-Amplifikationstechniken aus Stuhlproben und Erbrochenem
- ▶ Molekulare Feincharakterisierung im Rahmen von Ausbrüchen (Genotyppufferenzierung) mittels Sequenzierung in verschiedenen Genomregionen,
- ▶ Aufklärung von Infektketten
- ▶ Aufbau und Optimierung von molekularen Methoden zur Diagnostik viraler Gastroenteritis-Erreger
- ▶ Beratung und Unterstützung zur Diagnostik weiterer viraler Gastroenteritis-Erreger
- ▶ Molekularbiologischer Nachweis von Sapovirus-, Astrovirus-, Aichi- und Bocaviren aus Stuhlproben
- ▶ Beratung zu Anforderungen an das Untersuchungsmaterial und Versandbedingungen
- ▶ Bereitstellung von Referenzmaterial