

Norovirusinfektionen in Deutschland

Hintergrund und Taxonomie

Obwohl erste Berichte über Magen-Darm-Erkrankungen (Gastroenteritiden) bereits vor mehr als 5000 Jahren in Hieroglyphenschriften auf Papyrus verfasst wurden, konnten erst seit dem vergangenen Jahrhundert enteropathogene Viren als potenzielle Erreger diagnostisch eingegrenzt werden. Diesbezüglich war der immunelektronenmikroskopische Nachweis von ca. 30 nm großen Partikeln 1972 durch Kapikian et al. [1] in Stuhlproben von Freiwilligen, die mit Stuhlfiltrat aus einem Gastroenteritisausbruch von 1968 in der Stadt Norwalk im Bundesstaat Ohio/USA infiziert wurden, ein Durchbruch für die Aufklärung nicht bakteriell verursachter akuter Gastroenteritiden. In der Folge wurden dann weitere Viren als ätiologisches Agens epidemischer und sporadischer Gastroenteritiden identifiziert. Heute ist das zunächst nach dem Herkunftsort benannte Norwalkvirus (bzw. die Norwalk-like-Viren) neben dem Rotavirus das beherrschende virale Agens infektiöser Gastroenteritis [2]. Gemäß einer Festsetzung des International Committee on Taxonomy of Viruses erfolgte Ende 2002 eine Umbenennung der Norwalk-like-Viren in Noroviren (NV).

Obwohl das Norovirus nicht die charakteristische Calicivirusmorphologie zeigt, wie sie z. B. für das Sapovirus (vormals Saporo-like-Virus) bekannt ist (■ **Abb. 1**), wurde es doch aufgrund seiner Genomstruktur und -organisation der Familie der Caliciviridae zugeordnet. Heute differenziert man in dieser Virusfamilie zwischen 4 Genera (■ **Tabelle 1**), den Noro-, Sapo-,

Vesi- und Lagoviren [3]. Auf der Grundlage phylogenetischer Studien (Nukleinsäuresequenzvergleichsanalysen) gehören zu dem Genus Norovirus auch 2 nicht-humanpathogene Viren, das Jenavirus (JV) [4] und das kürzlich entdeckte Mausnorovirus (MNV) [5].

Virologie

Noroviren werden aufgrund ihrer Morphologie als kleine, runde strukturierte Viren (small round structured viruses) bezeichnet. Sie besitzen eine lineare, 3'-terminal polyadenylierte Einzelstrang-RNA positiver Polarität (Größe: ca. 7,5 Kb). Das 5'-Ende des Genoms wird von einem viruskodierten Protein (VPg) flankiert. Die virale RNA kodiert über 3 differente offene Leserahmen (ORF1, 2 und 3) die Nichtstruktur- und Strukturproteine (■ **Abb. 2**) [6, 7]. Der erste offene Leserahmen (ORF1, ca. 5100–5300 Nk umfassend) kodiert ein Polyprotein, das nach proteolytischer Spaltung in 6 Nichtstrukturproteine prozessiert wird. Über die Funktion der Nichtstrukturproteine im viralen Replikationszyklus gibt es derzeit nur begrenzte Informationen. Die funktionelle Bedeutung der Nichtstrukturproteine wird mehr oder weniger in Analogie, z. B. zu Picornaviren, postuliert. So werden 2C-Helikase-, 3C-Protease- oder aber auch 3D-RNA-abhängige RNA-Polymerase-Aminosäuremotife durch den ORF1 kodiert. Der zweite offene Leserahmen (ORF2, ca. 1600 Nk lang) kodiert das Kapsidprotein, das quasi die virale Nukleinsäure umschließt und auch als virales Protein VP1 bekannt ist. Die

erstmalige Kenntnis hoch auflösender Strukturen eines Calicivirus resultierte aus Röntgenkristallstrukturanalysen des rekombinanten Norovirus-Kapsidproteins [8]. So konnte mehrfach gezeigt werden, dass sich nach Expression des Kapsidproteins im Baculovirussystem quasi leere (RNA-freie) Kapsidstrukturen ausbilden, die morphologisch und antigenetisch authentischen Noroviruspartikeln entsprechen. Derartige so genannte rekombinante Virus-like-Partikel (VLPs), die kürzlich auch nach Expression des ORF2 unter einem Beta-Actin-Promotor in humanen endothelialen Nierenzelllinien (HEK 293-T) erhalten wurden (■ **Abb. 3**) [9], haben wesentlich dazu beigetragen, unsere Kenntnisse zur Molekularbiologie, Struktur, Viruszell-Interaktion/Rezeptorerkennung und Immunologie humaner Caliciviren zu vertiefen. Innerhalb des Kapsidproteins differenziert man zwischen 3 verschiedenen Domänen, der hochkonservierten shell (S) Domäne, sie bildet quasi das strukturelle Gerüst des Kapsidproteins, der hypervariablen P2-Subdomäne, die in Verbindung mit der Wirtszellerkennung steht [10], und der moderat konservierten P1-Subdomäne, lokalisiert zwischen S und P2, die möglicherweise die P2-Funktion bezüglich Attachment des Virus an den Wirtszellrezeptor unterstützt.

Der dritte offene Leserahmen (ORF3, ca. 630–800 Nk lang) kodiert für ein basisches Protein, das nach derzeitigem Kenntnisstand als Adapterprotein zwischen Kapsid und viraler RNA fungiert. Für dieses Protein konnten Interaktionen mit dem Kapsidprotein gezeigt werden [11].

Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz 2005 · 49:296–309
Gesundheitsschutz 2006 · 49:296–309
© Springer Medizin Verlag 2006

J. Koch · T. Schneider · K. Stark · E. Schreier

Norovirusinfektionen in Deutschland

Zusammenfassung

Noroviren verursachen einen Großteil der weltweit auftretenden akuten viralen Gastroenteritiden. Sie verbreiten sich über kontaminierte Lebensmittel und Wasser, als Schmierinfektion oder über Aerosole, die beim Erbrechen entstehen. Aufgrund der hohen Viruskonzentration im Stuhl oder Erbrochenen, ihrer hohen Umweltstabilität, der niedrigen infektiösen Dosis sowie dem Fehlen einer längerfristigen Immunität führen Noroviruserkrankungen neben sporadischen Einzelerkrankungen überwiegend in Gemeinschaftseinrichtungen wie Krankenhäusern und Altenheimen zu Ausbrüchen von beachtlichem Ausmaß. Die Bewältigung dieser Krank-

heitsgeschehen erfordert ein striktes Hygienemanagement. Kinder und alte Menschen sind von der Erkrankung, die durch plötzlich einsetzendes häufig schwallartiges Erbrechen gekennzeichnet ist, besonders betroffen. Kennzeichnend für Noroviren ist die extreme Genomvariabilität, durch die fortlaufend neue Virusvarianten mit einem unterschiedlich stark ausgeprägten pathogenen Potenzial entstehen. Abhängig von der zirkulierenden Virusvariante differiert dadurch vor allem der Wintergipfel der saisonal verlaufenden Erkrankung deutlich. Für die Diagnostik stehen neben dem elektronenmikroskopischen Nachweis insbesondere der virale RNA-

Nachweis in der PCR bzw. des viralen Antigens im Antigen-Enzymimmunoassay (EIA) zur Verfügung. Die Genomsequenzierung liefert wertvolle Informationen zur Identifikation der Virusvariante und zur Aufklärung von Infektionsketten. Erst nach Umsetzung des Infektionsschutzgesetzes (IfSG) im Januar 2001 mit Einführung der Meldepflicht von Norovirusinfektionen ist es möglich, einen detaillierten Überblick zur bundesweiten Epidemiologie dieser Erkrankung in Deutschland zu erhalten.

Schlüsselwörter

Norovirus · Virale Gastroenteritis · Epidemiologie · Surveillance · Hygiene

Norovirus infections in Germany

Abstract

Noroviruses are responsible for the majority of acute viral gastroenteritis infections worldwide. Transmission may be faecal-oral or through contaminated food and water or airborne by virus-containing aerosols. Characteristics of noroviruses that facilitate their spread are their high concentration in stool and vomitus, their extreme environmental stability, their low infectious dose as well as the lack of long-lasting immunity. The majority of norovirus infections occur in large outbreaks among persons living in institutional settings, such as hospitals and nursing homes, although sporadic cases

also occur. Children and elderly persons are most often affected. Illness is characterized by acute onset of projectile vomiting. For prevention and control of norovirus outbreaks strict control management is necessary. Based on the high genomic variability new variant noroviruses with different pathogenic factors can arise. Depending on the circulating variant the extent of the usual winter peak can vary enormously. Available diagnostic methods include RT-PCR assays for detection of viral RNA, electron microscopy and enzyme immunoassays (EIA) for detection of viral antigens. The implicated virus can be

subtyped through nucleotide sequencing and linked to a specific outbreak. With the enactment of the Protection against Infection Act in January 2001 a mandatory reporting system of norovirus infections was established. Analysis of surveillance data from this system permits a detailed overview of the nationwide epidemiology of this disease in Germany.

Keywords

Norovirus · Viral gastroenteritis · Epidemiology · Surveillance · Infection control measures

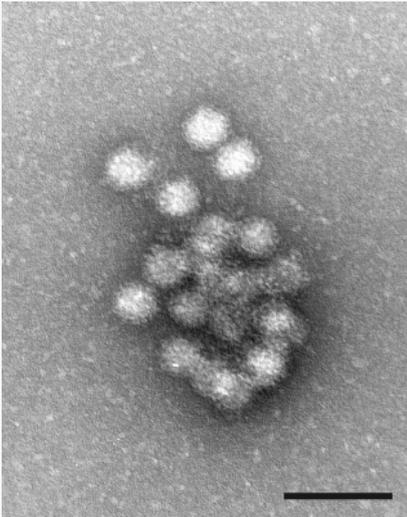


Abb. 1 ▲ Elektronenmikroskopische Darstellung humaner Noroviren; Negativkontrastierung mit 1% Uranylacetat; Balken=100 nm. (Aufnahme: A. Kurth, Robert Koch-Institut, Berlin)

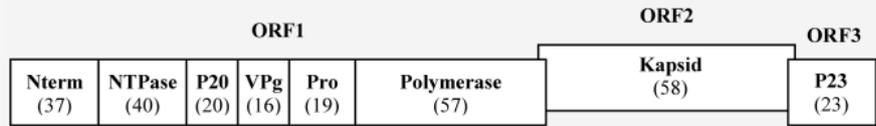


Abb. 2 ▲ Norovirus-Genomorganisation der offenen Leserahmen [in Klammern das Molekulargewicht (KD) der Genprodukte] [6, 7]

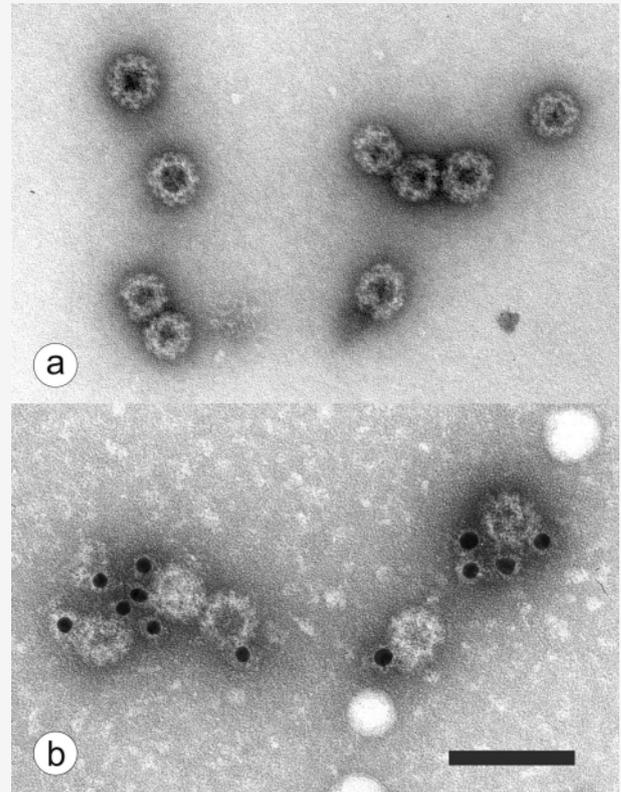


Abb. 3a, b ► Gereinigte rekombinante Norovirus-like-Partikel (rNV-VLP) aus HEK-293T-Zellen.
a Elektronenmikroskopische Aufnahme gereinigter rNV-VLPs (negative-stain),
b immunoelektronenmikroskopische Aufnahme gereinigter rNV-VLPs (negative-stain). Die VLPs wurden mit einem polyclonalen GGII-spezifischen Peptidantikörper (K59) sowie einem 10 nm Gold-konjugierten Sekundärantikörper inkubiert; Balken=100 nm [9]

Variabilität

Eine für RNA-Viren nicht untypische Eigenschaft ist die ausgeprägte Genomvariabilität des Norovirus. Diese erklärt sich zum einen durch Mutationen (antigenic drift) während der RNA-Neusynthese. Die virale RNA-abhängige RNA-Polymerase ist nicht in der Lage, die Nukleotidmutationen zu reparieren, wie es DNA-Polymerasen können (keine Proof-reading-Aktivität). Zum anderen entstehen neue Virusvarianten durch insbesondere intertypische Rekombinationsereignisse (antigenic shift), die gerade für Plusstrang-RNA-Viren bereits öfter publiziert wurden [12]. Hinzu kommt, dass auch intratypische Rekombinationen zur Variabilität beitragen können. Generelle Voraussetzung für die Entstehung rekombinanter Noroviren ist die Doppelinfektion einer Zelle mit unterschiedlichen Genotypen (in-

tertypische Rekombination) bzw. Virusvarianten eines Genotyps (intratypische Rekombination). Aufgrund der genetischen Unterschiede zwischen humanen Norovirus-„Isolaten“ aus verschiedenen Ausbrüchen bzw. unterschiedlichen geographischen Regionen differenziert man derzeit im Genus Norovirus wenigstens 3 Genogruppen (GGI, GGII, GGIV) und eine Vielzahl von Genotypen [13, 14]. Die Unterschiede ergeben sich durch Nukleinsäure-Sequenzvergleichsanalysen insbesondere in ORF1- bzw. ORF2-Sequenzabschnitten. Die Zuordnung von Norovirusisolaten in die Genogruppen und deren Genotypen erfolgt durch paarweisen Sequenzvergleich. Danach bestehen Nukleinsäure-Sequenzunterschiede von >12% zwischen 2 unterschiedlichen Genotypen einer Genogruppe und von über 40% zwischen Genotypen, die unterschiedlichen Genogruppen zugeordnet wurden. GGI wird repräsentiert

u. a. durch das eigentliche Norwalkvirus (GGI.1) aus dem Jahr 1968, das Southampton-Virus (GGI.2) oder das Desert-Shield-Virus (GGI.3). In der Genogruppe GGI werden derzeit wenigstens 7 Genotypen differenziert. Zur Genogruppe GGII gehören u. a. die Grimsby-like-Viren (GGII.4) und die Jamboree-like-Viren (auch GGII.4). In der Genogruppe GGII kann zwischen wenigstens 15 Genotypen unterschieden werden. Die Genogruppe IV wird u. a. durch das Virusisolat Alphantron/1998/NL repräsentiert. Bisher differenziert man in dieser Genogruppe zwischen 2 Genotypen. Generell muss gesagt werden, dass in Abhängigkeit vom untersuchten Genombereich (ORF1 bzw. ORF2) die Anzahl der Genotypen leicht differiert. Nach dem gegenwärtigen Stand der Feincharakterisierung untersuchter humaner Norovirusisolate existiert also eine enorme Vielfalt, die durch nachgewiesene und auch zirkulierende

rende rekombinante Noroviren noch verstärkt wird [15, 16]. Bei der Etablierung von Methoden zum Virusnachweis, auf Antigen- oder RNA-Ebene, muss dieser ausgeprägten Variabilität Rechnung getragen werden.

Das Norovirus vom Kalb, auch bezeichnet als Jenavirus (JV) [4], und das kürzlich entdeckte Mausnorovirus (MNV) [5] bilden die Genogruppen GGIII bzw. GGV. Nach heutigem Kenntnisstand kann nicht ausgeschlossen werden, dass einige animale Caliciviren durchaus die Speziesbarriere Tier-Mensch überwinden können [17]. Inwieweit ein gewisses zoonotisches Potenzial zur enormen Variabilität unter den Noroviren bereits beigetragen hat oder erst beitragen wird, bleibt weiteren molekulargenetischen Untersuchungen vorbehalten. Nicht zuletzt gilt der weltweiten Überwachung der Zirkulation von Noroviren und deren molekularer Feinanalyse (molekulare Epidemiologie) unsere große Aufmerksamkeit. Die bisherigen molekulargenetischen Untersuchungen im Konsiliarlabor für Noroviren am Robert Koch-Institut zeigen, dass in Deutschland bisher primär Genotypen der Genogruppe GGII kozirkulierten. Allerdings fiel in den Wintermonaten 2002/2003 und 2004/2005 auf, dass sich jeweils fast ausschließlich eine mutierte GGII.4-Virusvariante durchgesetzt hatte, die zu einem enormen Anstieg an Gastroenteritiden in Deutschland und anderen europäischen Staaten führte. Zum Jahreswechsel 2002/2003 zirkulierte ausschließlich eine mutierte Grimsby-Variante [18], zum Jahreswechsel 2004/2005 ausschließlich eine Variante mit der Bezeichnung Jamboree (■ **Abb. 4**). Inwieweit diese mutierten GGII.4-Virustypen möglicherweise virulenter oder umweltresistenter sind oder aber eine gewisse Immunität in der Bevölkerung gegenüber Noroviren unterlaufen haben, bleibt weiteren Untersuchungen vorbehalten. Erwähnenswert ist, dass man diese Norovirusvarianten zeitgleich im Rahmen von Untersuchungen in Oberflächengewässern nachweisen konnte [19].

Diagnostik

Prinzipiell kommen für den direkten Virusnachweis die Elektronenmikroskopie (EM), der Nachweis über virales Antigen

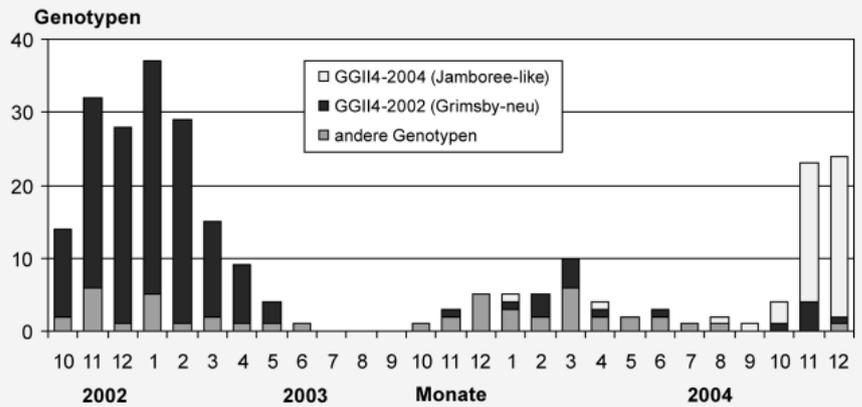


Abb. 4 ▲ Übermittelte Noroviruserkrankungen nach dem Infektionsschutzgesetz (IfSG) in Verbindung mit der Zirkulation von Norovirusvarianten (2002–2004, Deutschland)

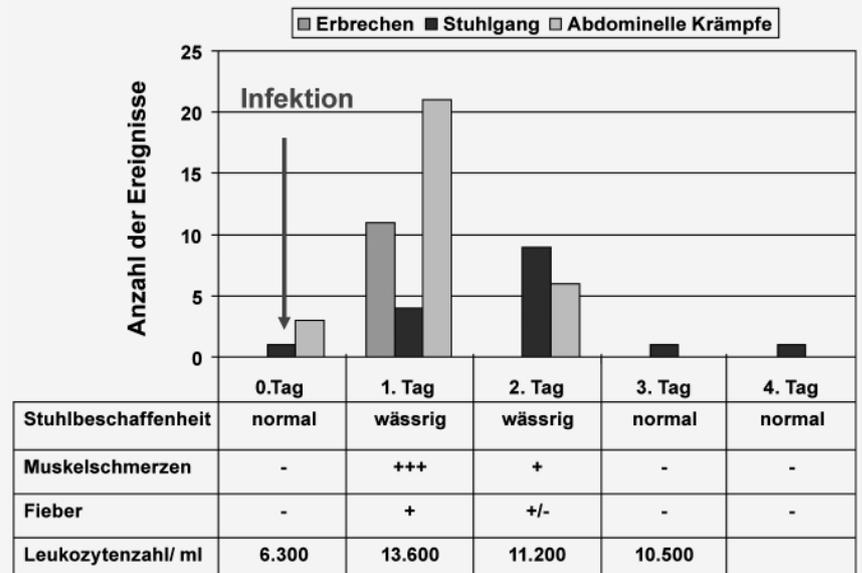


Abb. 5 ▲ Typischer Verlauf einer Norovirusinfektion bei Immunkompetenten

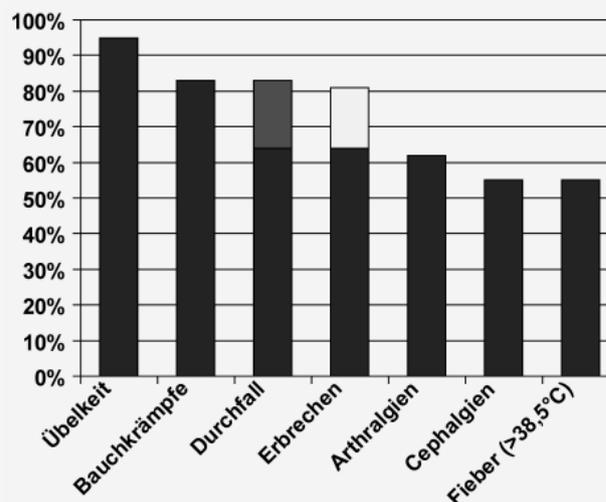


Abb. 6 ◀ Verteilung der klinischen Symptome im Rahmen des Ausbruchs 2002/2003 (n=42). Die helleren Bereiche in den Balken Durchfall und Erbrechen zeigen an, welche Patienten ausschließlich nur das eine der beiden Symptome aufwiesen

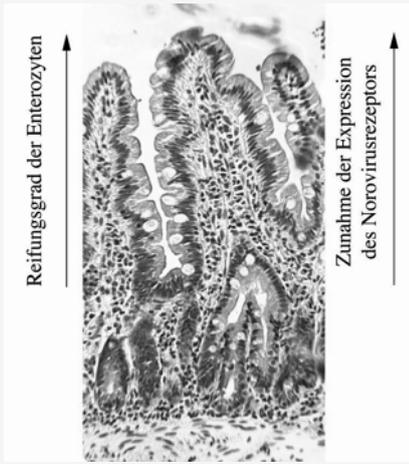


Abb. 7 ▲ Histologischer Schnitt einer Biopsie aus dem Duodenum nach Formalinfixierung, Paraffineinbettung und HE-Färbung. Enterozyten zeigen eine zunehmende Differenzierung von der Kryptenbasis zur Zottenspitze. Die Expression von Blutgruppenantigenen, die als Rezeptoren für Noroviren diskutiert werden, nimmt ebenfalls mit dem Reifungsgrad der Enterozyten zu. Somit sind bevorzugt reife Enterozyten an der Zottenspitze als Zielzellen für Noroviren zu betrachten [28]

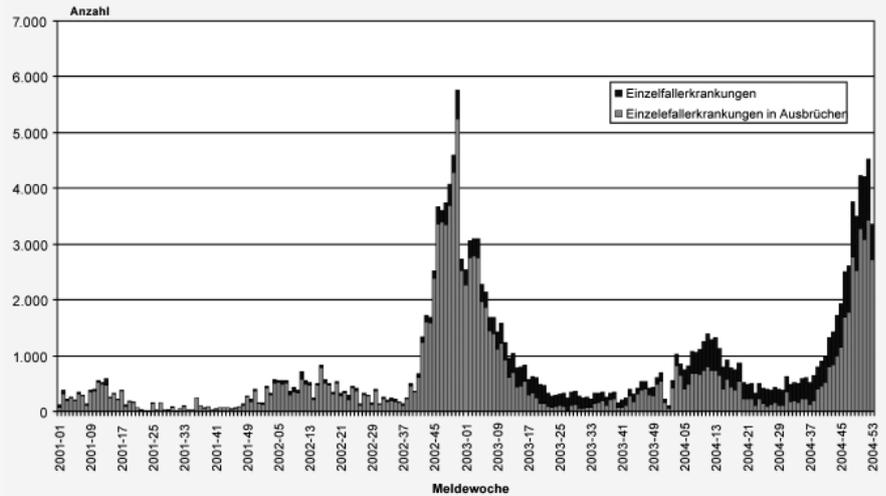
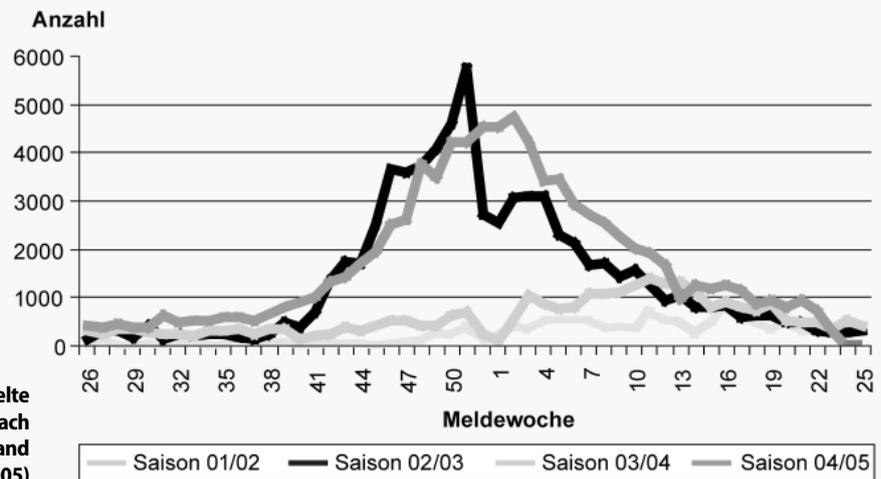


Abb. 8 ▲ Übermittelte Norovirus-Gastroenteritiden nach Meldewoche, dargestellt für Herd- und Einzelfälle. Deutschland, 2001–2004

Abb. 9 ► Übermittelte Norovirus-Astroenteritiden nach Meldewoche. Deutschland (Saison 2001/2002–2004/2005)



(Antigen EIA) bzw. virale Nukleinsäure (Amplifikation durch PCR) oder aber der Nachweis über die Virusanzucht auf Zellkulturen in Frage. Die zuletzt genannte Methode steht für das Norovirus nicht zur Verfügung, da es trotz großer Anstrengungen bisher nicht gelungen ist, das Virus auf Zellkulturen zu vermehren [20]. Hinsichtlich der Bewertung einer Methode werden nicht nur an die Sensitivität und Spezifität hohe Anforderungen gestellt, die Methode muss auch unter Routinebedingungen praktikabel sein. Aufgrund der hohen Noroviruslast (in der Regel $>10^6$ Viruspartikeln pro Gramm Stuhl) in Stuhlproben bei akuter Gastroenteritis [21] sollten prinzipiell alle 3 verbleibenden Methoden hinsichtlich der Sensitivität geeignet sein. Geht es um den Virusnachweis im Rahmen einer Untersuchung von Umwelt-

proben oder z. B. in Lebensmitteln, so ist die Amplifikation der viralen RNA durch PCR nach reverser Transkription der RNA (RT-PCR) generell angezeigt. Im Kontext der Norovirusprimärdiagnostik bei akuter Gastroenteritis werden gegenwärtig fast ausschließlich Enzymimmunoassays (Antigen EIAs) oder aber die RT-PCR eingesetzt. Die EM unterstützt quasi als „Catchall“-System molekulare Techniken in Verbindung mit der Suche nach neuen genetischen Norovirusvarianten.

Gegenwärtig ist aus der Sicht der Autoren der molekulare Nachweis der viralen RNA durch die RT-PCR der Goldstandard in der Norovirusdiagnostik. Die Methode, die z. B. am Robert Koch-Institut als klassische nested PCR [15, 22] oder praktikabler als Real-time-PCR [19, 21] geführt werden kann, ist hoch sensitiv

und spezifisch. Selbst neue Genotypen konnten über diesen Weg gefunden werden. Die Real-time-PCR wurde unlängst insoweit verbessert, als die Genotypen der Genogruppe GG1 und GGII über eine multiplex Real-time-PCR nachgewiesen werden. Durch den Einsatz der nested PCR in Verbindung mit der Nukleinsäuresequenzierung in differenten Genomregionen wurden seit 1998 erstmals für Deutschland Aussagen zur Zirkulation von Norovirusvarianten getroffen und im Kontext phylogenetischer Analysen (Verwandtschaftsanalysen) intertypische rekombinante Noroviren nachgewiesen [15, 19, 21]. Neben der Primärdiagnostik und Überwachung der Zirkulation von Norovirusvarianten können über die RT-PCR und Sequenzierung wertvolle Informationen zur Aufklärung von Ausbrü-

chen und Übertragungswegen geliefert werden.

Neben dem molekularen Norovirus-RNA-Nachweis kommen derzeit in Deutschland 2 Antigen-EIAs in der Routine zur Anwendung. Dies betrifft den IDEIA™-Norovirus von DakoCytomation und den RIDASCREEN®-Norovirus von r-Biopharm. Eine Differenzierung nach GGI und GGII in der Routinediagnostik ist nicht erforderlich. Hinsichtlich Sensitivität und Spezifität wurden die Antigen-EIAs mehrfach in verschiedenen Laboren mit der RT-PCR verglichen [23, 24, 25, 26]. Allerdings wurden die Daten nur selten publiziert. Beide EIAs müssen aus unserer Sicht unbedingt verbessert werden und können derzeit nicht die einzige Stütze der Norovirusdiagnostik sein. Insbesondere bei Einzeluntersuchungen und schwerwiegenden Entscheidungen (z. B. vorübergehende Schließung einer Klinik/Station oder anderen Einrichtungen, potenzieller Dauerausscheider) ist der molekulare Virusnachweis angezeigt. Zudem sollte man bei der Einleitung einer Norovirusdiagnostik stets das klinische Bild der Norovirusinfektion im Auge behalten.

Eine Indikation zur Norovirusdiagnostik besteht z. B. bei Patienten mit Erbrechen (mit oder ohne Diarrhöe), sofern keine andere Ursache für die Symptome bekannt ist. Insbesondere bei Häufungen von Durchfall und Erbrechen in Gemeinschaftseinrichtungen jeglicher Art sollte frühzeitig eine Diagnose angestrebt werden. In diesen Fällen sollten Stuhlproben von maximal 5 betroffenen Personen untersucht werden. Bei spezifischen Fragen zur Norovirusdiagnostik kann man sich an das Konsiliarlabor für Noroviren am Robert Koch-Institut wenden.

Klinik

Die klassische Klinik dieser Infektionserkrankung besteht in einer kurzen meist heftigen Episode einer Gastroenteritis. In der Regel tritt plötzliches zum Teil schwallartiges Erbrechen gefolgt von wässriger Diarrhöe auf (■ Abb. 5). In einzelnen Fällen kann die Symptomatik auch auf Erbrechen ohne Diarrhöe oder auf Diarrhöe ohne Erbrechen beschränkt sein. Die Erkrankung wird in vielen Fällen von einem schweren Krankheitsgefühl, häufig von

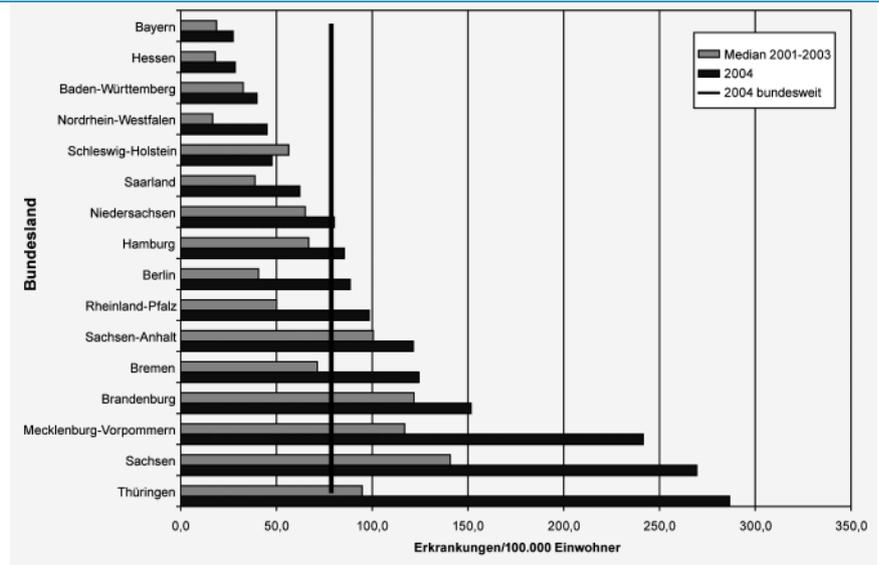


Abb. 10 ▲ Übermittelte Norovirus-Gastroenteritiden pro 100.000 Einwohner nach Bundesland, Deutschland, 2004 im Vergleich mit den Vorjahren

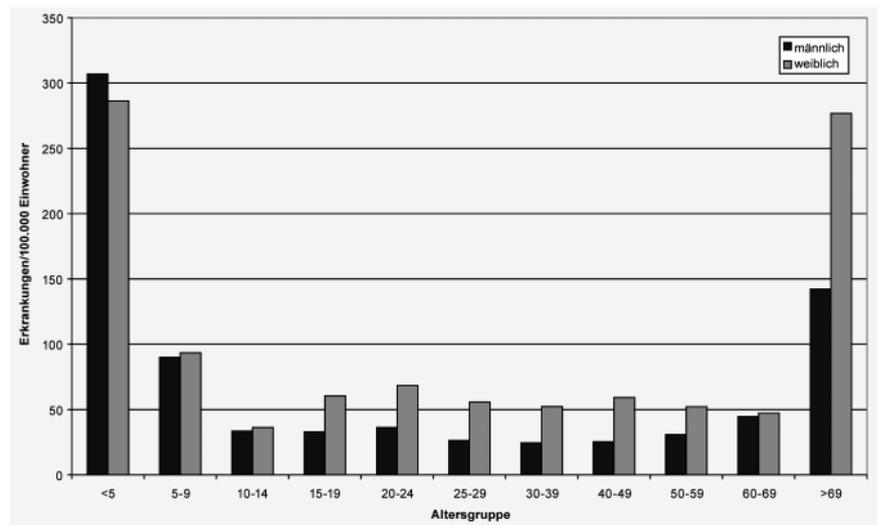


Abb. 11 ▲ Übermittelte Norovirus-Gastroenteritiden pro 100.000 Einwohner nach Altersgruppen und Geschlecht. Deutschland 2004

Glieder- und Muskelschmerzen, abdominalen Krämpfen und von Fieber begleitet. Im Blutbild kommt es in der Regel zu einem Leukozytenanstieg. Auch der Virusstamm (Grimsby-like-Virus), der für die Pandemie zum Jahreswechsel 2002/2003 verantwortlich war und möglicherweise über eine höhere Infektiosität verfügte [18], führte bei den Betroffenen zu den bekannten typischen Symptomen (■ Abb. 6) mit einer geringgradig längeren Erkrankungs-dauer von im Mittel 69 h [27]. Die Inkubationszeit beträgt im Mittel 6–48 h [28]. Epidemiologische Studien deuten darauf hin, dass Erbrechen häufiger bei Kindern und

Diarrhöe häufiger bei Erwachsenen auftritt [29]. Die Erkrankung dauert in der Regel nur 12–60 h und heilt in den meisten Fällen folgenlos aus. Allerdings sind ältere Menschen und Kinder durch den manchmal sehr ausgeprägten Flüssigkeits- und Elektrolytverlust lebensbedrohlich gefährdet. Bei Kleinkindern und sehr alten Menschen kann es durch die Induktion von Erbrechen beim Essen zu schwerwiegenden Aspirationspneumonien kommen.

In jüngster Zeit wurden auch atypische Verläufe einer Norovirusinfektion besonders bei Immungeschwächten und Menschen in besonderen Stresssituatio-

nen beschrieben [30]. Patienten, die unter einer immunsuppressiven Therapie stehen, können eine chronische Diarrhöe entwickeln, die sich erst bessert, wenn die Immunsuppression zurückgenommen wird [31]. In Fällen von Norovirusinfektionen bei Soldaten im Kriegseinsatz wurden auch ungewöhnliche Symptome wie Nackensteifigkeit, Lichtempfindlichkeit und Verwirrtheit beschrieben [30]. Patienten, die bereits unter einer schweren Mukositis nach Chemotherapie leiden, sind durch eine zusätzliche Norovirusinfektion besonders gefährdet, da sie zu schweren Komplikationen bis hin zu einem akuten Abdomen führen kann. In diesen Fällen ist eine konservative Therapie mit Nahrungskarenz bei parenteraler Ernährung und ausreichender Flüssigkeitssubstitution angezeigt.

Pathogenese

Untersuchungen zum Pathomechanismus der Norovirusinfektion werden vor allem dadurch erschwert, dass sich die humanpathogenen Viren nicht in Organ- oder Zellkulturen kultivieren lassen. Darüber hinaus gibt es für diese Erkrankung kein etabliertes Tiermodell. Molekularbiologische Techniken haben zu ersten Fortschritten hinsichtlich der Identifizierung des Virusrezeptors geführt. Es konnte gezeigt werden, dass Noroviren über spezifische Kohlenhydrate, die in ABH- und Lewis-Blutgruppenantigenen vorkommen, an die Epithelzellen binden [28, 32]. Diese Antigene werden unter anderem von reifen Enterozyten im oberen Bereich der Darmzotten exprimiert. Eine Infektion in diesem Bereich der Dünndarmschleimhaut würde einen Teil der Pathogenese erklären (■ **Abb. 7**).

Interessant ist die unterschiedliche Suszeptibilität für die Infektion mit diesem Erreger. Der Schutz einiger Personen vor der Erkrankung wird mit dem Fehlen des Rezeptors für Noroviren in Verbindung gebracht. In einer Belastungsstudie mit freiwilligen Probanden konnte gezeigt werden, dass Sekretor-negative Individuen, die aufgrund einer Mutation im Gen für die $\alpha(1,2)$ -Fucosyltransferase die entsprechenden Blutgruppenantigene nicht exprimieren, gegenüber einer Infektion mit einem bestimmten Norwalkvirusstamm vollständig resistent waren [33]. Obwohl

etwa 20% der Menschen europäischen Ursprungs zur Gruppe der Sekretor-negativen Personen gehören, kann man bei ihnen dennoch nicht von einem sicheren Schutz ausgehen, da unterschiedliche Norovirusstämme offenbar verschiedene Antigene für die Anheftung verwenden [34]. Diese Vermutung wurde durch weitere Untersuchungen bestätigt. Es zeigt sich von Virusstamm zu Virusstamm eine hohe Variabilität in der Rezeptor-Virus-Interaktion mit unterschiedlichen Epitopen für unterschiedliche Rezeptoren [34]. Zukünftige Untersuchungen werden zeigen müssen, ob ein geeigneter Angriffspunkt für antivirale Substanzen gefunden werden kann, der es erlaubt, möglichst viele Norovirusstämme in ihrer Interaktion mit den zellulären Rezeptoren zu blockieren.

Mittlerweile wurde in der Maus ein Infektionsmodell mit einem dem humanen Norovirus sehr verwandten Virus etabliert [5]. Die mit diesem Virus infizierten Mäuse werden normalerweise nicht krank. Sie erkranken nur, wenn besondere immunologische Störungen vorliegen. Allerdings entwickeln diese Mäuse keine Diarrhöe, sondern neurologische Symptome [5]. Sie sind daher kein ideales Modell für die Pathologie der humanen Norovirusinfektion, können aber evtl. dazu dienen, die Virus-Rezeptor-Interaktion in vivo zu studieren und mögliche Virustatika zu testen.

Therapie

Die Therapie ist in erster Linie symptomatisch und konzentriert sich wie bei anderen Durchfallerkrankungen auf die ausreichende Flüssigkeits- und Elektrolytsubstitution. Der Flüssigkeitsbedarf und die Elektrolytentgleisungen können in der Akutphase der Erkrankung erheblich sein und durch die stationäre Aufnahme auf eine Infektionsstation erforderlich machen. Patienten mit solchen auch aerogen übertragbaren Infektionen sollten nur auf hierfür eingerichteten Stationen untergebracht werden.

Bei Immungeschwächten, die eine chronische Diarrhöe durch die Norovirusinfektion entwickeln [31], muss überlegt werden, ob die immunsuppressive Therapie zurückgenommen werden kann. Der Einsatz von Antiemetika bei starkem anhaltendem Erbrechen zeigt nach ersten klinischen Erfahrungen keinen Vorteil. Ei-

ne spezifische virusstatische Therapie gibt es bisher nicht. Denkbar wäre die Entwicklung von Medikamenten, die den Rezeptor der Viren auf den Enterozyten blockieren könnten.

Übertragungswege

Die Viren werden über den Stuhl und über Erbrochenes ausgeschieden. Die Erregerausscheidung beginnt bereits etwa 12 Stunden vor Symptomeintritt und hält danach in der Regel 7–14 Tage an. In manchen Fällen kann sie wesentlich länger dauern [20]. Die Infektion erfolgt durch orale Aufnahme der Erreger entweder direkt von Mensch zu Mensch (fäkal-oral oder über – aerosolisiertes – Erbrochenes) oder indirekt durch kontaminierte Lebensmittel, Wasser oder die Umwelt (z. B. Einrichtungsgegenstände). Noroviren zeichnen sich durch eine sehr hohe Infektiosität (minimale Infektionsdosis 10–100 Viruspartikel) und eine relativ hohe Umweltresistenz (Tenazität) aus. Daraus resultiert eine hohe Attackrate (d. h. eine große Anzahl sekundärer Fälle bei den Kontaktpersonen Infizierter). In Gemeinschaftseinrichtungen erreicht die Attackrate leicht 30–50%, kann aber auch noch höher liegen [36].

Der Erreger ist in verschiedenen Nahrungsmitteln nachgewiesen worden. Größere Ausbrüche waren durch kontaminierte Backwaren, Austern oder gefrorene Himbeeren bedingt [37, 38, 39]. Die Kontamination von Nahrungsmitteln kann z. B. durch Wasser oder Kopfdüngung erfolgen oder über Beschäftigte im Lebensmittelbereich, die den Erreger ausscheiden. Kontaminierte Nahrungsmittel, die weiträumig vertrieben werden, führen unter Umständen zu geografisch weit gestreuten Ausbrüchen.

In einigen Studien wurde versucht, den Anteil der lebensmittelbedingten Norovirusgastroenteritiden zu schätzen. Für die USA wurde ein Anteil von 32–42% berechnet [2]. Untersuchungen in anderen Ländern ergaben eine niedrigere Rate, unterstreichen jedoch ebenfalls die Bedeutung der Norovirusübertragung durch Lebensmittel. Diese variierenden Ergebnisse erklären sich wahrscheinlich aus Unterschieden in den nationalen Surveillancesystemen, in der Diagnostik (z. B. geringere Sensitivität der Elektronenmikroskopie) bzw. in der epidemiologischen Situation bei lebensmittelbeding-

Tabelle 1

Genera in der Familie der Caliciviridae			
Genus	Vertreter z. B.	Natürlicher Wirt	Ausgelöste Krankheit
Norovirus	• Norwalk-Virus • Jena-Virus (JV) • Maus-Norovirus (MNV)	• Mensch • Kalb • Maus	• Akute Gastroenteritis • Diarrhö
Sapovirus	• Sapporo-Virus	• Mensch	• Akute Gastroenteritis
Vesivirus	• Katzen-Calicivirus (FCV) • Vesiculare exanthema of swine virus (VESV)	• Katze, Hund • Schwein	• Pneumonie • Vesikuläres Exanthem
Lagovirus	• Virus (RHDV)	• Kaninchen	• Leberdystrophie durch Hämorrhagie

Tabelle 2

Übermittelte Fälle nach Kategorie der Falldefinition, Deutschland, 2001–2004		
Kategorie	2001–2004	
	Anzahl	Anteil [%]
Klinisch-epidemiologisch (B)	105.757	61
Klinisch-labordiagnostisch (C)	61.817	36
Labordiagnostisch bei nicht erfülltem klinischem Bild (D)	4.190	2
Labordiagnostisch bei unbekanntem klinischem Bild (E)	1.268	1
Alle	173.032	100
Referenzdefinition (B+C)	167.574	97

ten Ausbrüchen. In anderen Studien wurde der durch Noroviren verursachte Anteil an allen lebensmittelbedingten Ausbrüchen geschätzt [40]. Er variierte in den Studien, die über 100 Ausbrüche in die Auswertung einbezogen, zwischen 6% (Großbritannien, Diagnose durch Elektronenmikroskopie) und 50% (USA, Diagnose durch RT-PCR).

Eine Übertragung durch Wasser ist über kontaminierte (Trink-)Wasserquellen, durch Baden und Schwimmen in kontaminierten Gewässern, im Zusammenhang mit Überflutungen und durch Eiswürfel möglich.

Prävention

Die hohe Umweltresistenz von Noroviren, die damit einhergehende eingeschränkte Empfindlichkeit gegenüber üblichen Desinfektions- und Reinigungsmitteln sowie die geringe infektiöse Dosis bilden die Ursachen für die erschwerte Kontrolle von Krankheitshäufungen durch Norovirusinfektionen in Gemeinschaftseinrichtun-

gen und können auch in Zukunft nicht sicher verhindert werden. Die rasche klinische Abgrenzung von Norovirusinfektionen gegenüber anderen, z. B. durch Lebensmitteltoxine verursachten Gastroenteritiden, ist die Grundlage einer effektiven Ausbruchsprävention. Die Verdachtsdiagnose sollte aufgrund der typischen Symptomatik und der epidemiologischen Merkmale gestellt werden (■ **Übersicht 1**) [41]. Die Einleitung eines adaptierten Hygieneregimes sollte unmittelbar erfolgen (s. Abschnitt Hygiene), ohne die Bestätigung durch virologische Untersuchungen abzuwarten. Die durch zeitweilige Schließungen von Stationen und die Freistellung von Mitarbeitern verursachten ökonomischen Belastungen sind dabei in Relation zu den vielfach höheren Kosten eines unkontrollierten Ausbruchs zu sehen. Die Kosten nosokomialer Gastroenteritisausbrüche belaufen sich nach einer englischen Studie aufgrund von Mindereinnahmen durch nicht belegte Betten und krankheitsbe-

Übersicht 1

Kaplan-Kriterien zur klinischen Erfassung von Norovirusinfektionen

- Erbrechen (häufig explosiv) in >50% der Fälle,
- wässrige akute Diarrhöe,
- Dauer der Erkrankung 12–60 Stunden,
- Inkubationszeit 6–48 Stunden,
- Personal und Betreute betroffen.

dingte Abwesenheit des Pflegepersonals auf 1,01 Millionen \$ pro 1000 Krankenhausbetten. Der Anteil an norovirusbedingten Ausbrüchen liegt demnach bei 63%. Eine frühzeitige Stationsschließung innerhalb der ersten 3 Tage nach Ausbruchbeginn kann die Ausbruchsdauer und damit die entstehenden Kosten signifikant/deutlich senken [42].

Sollten Norovirusinfektionen auf Stationen mit erheblich immungeschwächten Patienten (z. B. KMT-Stationen) auftreten, empfiehlt sich eine rasche Verlegung der betroffenen Patienten und deren Kontaktpatienten auf eine Isolierstation, um die Infektionskette zu unterbrechen. Bei zu spätem Eingreifen bleibt nur die zeitweise Schließung der betroffenen Station. Gerade bei hämatologisch/onkologischen Patienten ist es oft sehr schwierig, eine Norovirusinfektion klinisch von den Nebenwirkungen einer Chemotherapie abzugrenzen.

Impfung

Erste Schritte zur Entwicklung eines Impfstoffs gegen Noroviren konnten durch die rekombinante Herstellung virusähnlicher Partikel (VLP) gemacht werden. Nach oraler oder intranasaler Verabreichung dieser VLP konnte eine spezifische humorale und zelluläre Immunantwort induziert werden [43, 44]. Ob solche Ansätze tatsächlich zu einem Schutz gegen immer wieder neu auftretende Varianten des Norovirus führen werden, ist bisher unklar.

Verbreitung

Norovirusinfektionen sind weltweit verbreitet [37, 45] und verursachen sowohl sporadische Infektionen als auch Gastro-

Tabelle 3

Meldepflichtige Gastroenteritiserreger nach IfSG, Deutschland, 2001–2004

Meldekategorie	2001		2002		2003		2004	
	n	[%]	n	[%]	n	[%]	n	[%]
Salmonellose	77.081	37	72.425	29	63.068	29	56.963	24
Campylobacteriose	54.472	26	56.409	22	47.908	22	55.777	24
Rotavirusgastroenteritis	47.681	23	52.360	21	46.096	21	37.780	16
Norovirusgastroenteritis	9.280	4	51.606	20	41.716	19	64.969	28
Yersiniose	7.196	3	7.534	3	6.573	3	6.183	3
E.-coli-Enteritis	5.075	2	5.358	2	5.475	3	5.590	2
Giardiasis	3.855	2	3.099	1	3.216	1	4.626	2
Shigellose	1.612	1	1.183	0	793	0	1.150	0
EHEC-Erkrankung	946	0	1.133	0	1.137	1	927	0
Kryptosporidiose	1.475	1	814	0	885	0	935	0
Gesamt	208.673	100	251.927	100	216.867	100	234.900	100

Tabelle 4

Übermittelte Häufungen von Norovirus-Gastroenteritiden mit dazugehörigen Fällen, Deutschland 2001–2004

	2001		2002		2003		2004	
	Häufungen n/%	Fälle n/%	Häufungen n/%	Fälle n/%	Häufungen n/%	Fälle n/%	Häufungen n/%	Fälle n/%
Häufungen mit	91	267	567	1567	460	1249	624	1.665
<5 Fällen	22%	3%	25%	3%	31%	5%	25%	4%
Häufungen mit	321	8549	1516	47.035	1019	26.036	1570	40.869
≥5 Fällen	78%	97%	75%	97%	69%	95%	75%	96%
Alle Häufungen	412	8816	2083	48.602	1479	27.285	2.194	42.534

enteritisausbrüche, die insbesondere in großen Gemeinschaftseinrichtungen (wie z. B. Alten- und Pflegeheime, Krankenhäuser, Hotels, Kreuzfahrtschiffe, Militäreinrichtungen) erhebliche Ausmaße annehmen können [46, 47]. Die meisten Ausbrüche haben eine Dauer von etwa 1–2 Wochen. In Einrichtungen mit hoher Fluktuation können diese jedoch selbst bei Durchführung umfassender Hygienemaßnahmen länger andauern oder erneut aufflammen. Es sind sowohl die Bewohner/Klienten der Einrichtungen als auch das Personal betroffen. Da bei diesen großen Ausbrüchen häufig mehrere Übertragungswege eine Rolle spielen, sind sie unter Umständen schwer zu kontrollieren. So können die Viren initial über akut erkrankte Personen oder über kontaminierte Lebensmittel in die Einrichtung eingeschleppt werden und sich dann direkt von Mensch zu Mensch oder über sekundär kontaminierte Lebensmit-

tel oder Gegenstände rasch weiter verbreiten. Bei Norovirusausbrüchen in Gemeinschaftseinrichtungen ist nicht selten infiziertes Personal aufgrund der hohen Mobilität und der zahlreichen Personkontakte innerhalb der Einrichtung für die effektive Weiterverbreitung des Erregers von Bedeutung, insbesondere dann, wenn striktes Hygieneverhalten in der Alltagsroutine nicht immer gewährleistet ist.

Infektionen mit Noroviren können das ganze Jahr über auftreten, wobei eine saisonale Häufung in den Wintermonaten zu beobachten ist. Bei älteren Kindern und bei Erwachsenen in Industrieländern stellen sie die häufigste Ursache für nicht bakteriell bedingte akute Gastroenteritiden dar. Bei Säuglingen und Kleinkindern sind sie nach den Rotaviren die zweithäufigste Ursache dieser Erkrankungen. Seroprävalenzstudien (Nachweis von Antikörpern gegen Noroviren) deuten da-

rauf hin, dass in Industrieländern mindestens 70–80% der Kinder bis zum Alter von 5 Jahren eine Norovirusinfektion durchgemacht haben [48].

Bevölkerungsbezogene Studien in England und den Niederlanden ergaben, dass 13% bzw. 17% aller sporadischen akuten Gastroenteritisfälle durch Caliciviren (und dabei überwiegend durch Noroviren) verursacht werden [49, 50]. Der Anteil Norovirus-bedingter Ausbrüche an allen Gastroenteritisausbrüchen liegt in verschiedenen Ländern mit zum Teil unterschiedlichen Surveillancesystemen bei etwa 50% [2, 51].

Epidemiologie von Norovirusinfektionen in Deutschland

Meldepflicht

Seit Einführung des Infektionsschutzgesetzes (IfSG) [52] am 1.1.2001 ist der direk-

Tabelle 5

Setting der Norovirusausbrüche mit ≥ 5 Fällen, Deutschland 2004

Ausbruchssetting	2004	
	n	[%]
Alten- und Pflegeeinrichtung	479	42
Krankenhaus	350	30
Kinderbetreuungseinrichtung	178	16
Andere/sonstige	141	12
Gesamt	1148	100

Übersicht 2

Falldefinitions-kategorien für die Übermittlung und Veröffentlichung von Norovirus-Erkrankungen

B:	Klinisch-epidemiologisch bestätigte Erkrankung: Klinisches Bild einer akuten Norovirusgastroenteritis, ohne labordiagnostischen Nachweis, aber mit epidemiologischer Bestätigung.
C:	Klinisch-laboriagnostisch bestätigte Erkrankung: Klinisches Bild einer akuten Norovirusgastroenteritis und labordiagnostischer Nachweis.
D:	Labordiagnostisch nachgewiesene Infektion bei nicht erfülltem klinischen Bild: Labordiagnostischer Nachweis bei bekanntem klinischen Bild, das die Kriterien für eine akute Norovirusgastroenteritis nicht erfüllt. Hierunter fallen auch asymptomatische Infektionen.
E:	Labordiagnostisch nachgewiesene Infektion bei unbekanntem klinischen Bild: Labordiagnostischer Nachweis bei fehlenden Angaben zum klinischen Bild (nicht ermittelbar oder nicht erhoben).

te Nachweis von Norovirus aus dem Stuhl, soweit er auf eine akute Infektion hinweist, durch die Leiter von Laboratorien gemäß § 7 Abs. 1 Nr. 34 IfSG namentlich meldepflichtig. Zusätzlich sind der Krankheitsverdacht und die Erkrankung an einer akuten infektiösen Gastroenteritis durch den behandelnden Arzt gemäß § 6 Abs. 1 Nr. 2 IfSG namentlich meldepflichtig, wenn eine Person betroffen ist, die eine Tätigkeit im Sinne des § 42 Abs. 1 IfSG (Herstellung, Behandlung oder Inverkehrbringung bestimmter Lebensmittel) ausübt oder wenn 2 oder mehr gleichartige Erkrankungen auftreten, bei denen ein epidemischer Zusammenhang wahrscheinlich ist. Letztere Situation spielt in der Norovirus-surveillance vor allem für die Erfassung von Ausbrüchen eine wichtige Rolle.

Falldefinition für die Übermittlung von Norovirus-Meldungen an das RKI

Die Falldefinitionen des RKI [53] legen fest, welche Meldungen von den Gesund-

heitsämtern an die Landesstellen und von dort an das RKI übermittelt werden. Bei der Falldefinition für Noroviren werden die in der **Übersicht 2** genannten Fallkategorien unterschieden, die aufgrund des klinischen Bildes (Erbrechen oder Durchfall), des labordiagnostischen Nachweises [Nukleinsäurenachweis (PCR), Antigennachweis (ELISA), Elektronenmikroskopie] sowie der epidemiologischen Bestätigung (epidemiologischer Zusammenhang mit einer labordiagnostisch nachgewiesenen Infektion beim Menschen oder Verzehr eines Lebensmittels, in dessen Resten Norovirus labordiagnostisch nachgewiesen wurde) gebildet werden.

Referenzdefinition

Die übermittelten Fälle der verschiedenen Falldefinitions-kategorien werden vor der Auswertung und Veröffentlichung (z. B. im Epidemiologischen Bulletin) unter Zugrundelegung der Referenzdefinition gefiltert. Diese umfasst die Kategorien B „klinisch-

epidemiologisch bestätigt“ und C „klinisch-laboriagnostisch bestätigt“ und bezieht sich auf die unter Public-Health-Aspekten besonders relevanten Fälle mit klinischer Symptomatik, die entweder durch Labornachweis oder durch die oben genannten epidemiologischen Kriterien als Norovirusfälle bestätigt sind (**Table 2**).

Surveillancedaten

Im Zeitraum vom 1.1.2001–31.12.2004 wurden dem RKI insgesamt 167.574 Norovirusinfektionen übermittelt, die die Referenzdefinition erfüllten [54, 55, 56, 57]. Da Norovirusinfektionen häufig zu großen Gastroenteritisausbrüchen führen und der labordiagnostische Nachweis bei einigen wenigen Erkrankten ausreicht, um weitere Erkrankte mit charakteristischem Krankheitsbild dem Ausbruchsgeschehen zuzuordnen, ergibt sich ein hoher Anteil klinisch-epidemiologisch bestätigter Fälle.

Im Unterschied zu anderen meldepflichtigen Gastroenteritiden finden sich 63% der Fälle ($n=105.757$) in der Kategorie „klinisch-epidemiologisch bestätigt“, während dieser Anteil bei Salmonellosen mit 3% und bei Rotaviruserkrankungen mit 6% weit geringer ausfällt. Seit der Einführung von ELISAs zum Nachweis viralen Antigens (Antigen-EIA) ist der Anteil klinisch-epidemiologischer Fälle von 78% im Jahr 2002 auf 48% im Jahr 2004 zurückgegangen. Parallel dazu ist der Anteil der durch PCR bestätigten Fälle an allen labordiagnostisch bestätigten Fällen seit Einführung des IfSG kontinuierlich gesunken (2001: 79%, 2004: 22%), während der Anteil der Antigennachweise mittels EIA deutlich zugenommen hat (2001: 11%, 2004: 75%).

Norovirusinfektionen und andere meldepflichtige Gastroenteritiserreger

Norovirusinfektionen nehmen eine der führenden Positionen unter den meldepflichtigen bakteriellen und viralen Gastroenteritiserregern ein. Salmonellosen, Campylobacter-, Rota- und Noroviruserkrankungen haben unter den 200.000–250.000 jährlich übermittelten Gastroenteritiserkrankungen von 2001–2004 den höchsten Anteil (**Table 3**). Der Anteil der Norovirusinfektionen an allen übermittelten Gastro-

enteritiden ist in diesem Zeitraum von 4% auf 28% gestiegen. Dabei sind jahreszeitliche Schwankungen sowie erhebliche Inzidenzunterschiede zwischen einzelnen Jahren zu beobachten. Für die anfänglich niedrigen Meldezahlen sind vermutlich die zu jener Zeit noch nicht bundesweit greifenden diagnostischen Voraussetzungen, die geringere Aufmerksamkeit gegenüber Noroviren sowie zunächst auch ein gewisses Meldeversäumnis bei dieser erstmals für Deutschland meldepflichtigen Erkrankung verantwortlich. Im Jahr 2004 war die Norovirusinfektion mit fast 65.000 Erkrankungen die häufigste nach IfSG übermittelte Erkrankung.

Zeitlicher Verlauf der Noroviruserkrankungen in Deutschland

Noroviruserkrankungen treten während des gesamten Jahres auf. Der zeitliche Verlauf der wöchentlich übermittelten Norovirusinfektionen zeigt jedoch einen deutlichen saisonalen Trend mit unterschiedlich stark ausgeprägten Gipfeln in den Wintermonaten (■ Abb. 8). In den Wintern der Jahreswechsel 2002/2003 und 2004/2005 kam es zu einer viel stärkeren Zunahme als in den Wintern 2001/2002 und 2003/2004. In diesen Winter epidemien zwischen Oktober und März traten 5- bis 10-mal so viele Fälle wie in den anderen Wintern auf. Diese starke Zunahme wurde auch in einigen anderen europäischen Nachbarländern sowie in Nordamerika und Australien beobachtet. Die Verfügbarkeit neuer Nachweisverfahren oder eine veränderte Aufmerksamkeit dem Erreger gegenüber kann die dramatische Inzidenzzunahme nicht erklären. Es muss vielmehr von einer tatsächlichen Infektionszunahme ausgegangen werden. Molekularbiologische Untersuchungen weisen darauf hin, dass in den beiden Wintern mit sehr hoher Norovirusinzidenz jeweils eine neue Virusvariante der Genogruppe GGII.4 für das außergewöhnliche Infektionsgeschehen verantwortlich war. Während in den Wintern 2001/2002 und 2003/2004 mit mäßiger Norovirusaktivität bereits bekannte Virusstämme kozirkulierten, setzten sich im Winter 2002/2003 und im Winter 2004/2005 jeweils eine mutierte Virusvariante vom Genotyp GGII.4 durch (Grimsby-like bzw. Jamboree [18,

45, 58]). Als mögliche Erklärungen für eine größere Virulenz des Erregers werden eine gesteigerte Umweltresistenz, eine erhöhte Infektiosität sowie eine mangelnde erregerspezifische Reaktion der körpereigenen Immunabwehr diskutiert.

Aufgrund des ausgeprägten Wintergipfels ist es sinnvoll, für den Vergleich der Norovirus epidemien in den einzelnen Jahren die Anzahl der wöchentlichen Meldungen jeweils von der 26. Woche eines Jahres bis zur 25. Woche des Folgejahres zu betrachten (■ Abb. 9).

In den Wintern 2001/2002 und 2003/2004 nahm die Anzahl der wöchentlichen Meldungen ab Mitte November kontinuierlich zu und erreichte Mitte März ein Maximum. Bis Anfang Mai fielen die Zahlen auf vorsaisonale Werte ab. Das Maximum lag im Winter 2001/2002 bei $n=709$ und im Winter 2003/2004 bei $n=1338$ wöchentlich übermittelten Erkrankungen. Im Zeitraum von 10 Wochen vor und 10 Wochen nach dem Maximum traten 2001/2002 70% aller Erkrankungen dieser Saison auf und 2003/2004 63% aller Erkrankungen. Im Unterschied dazu begannen die Noroviruswintersaisons 2002/2003 und 2004/2005, die sich durch außergewöhnlich hohe Inzidenzen auszeichneten, wesentlich früher. Bereits ab Mitte Oktober nahmen die Infektionszahlen deutlich zu und erreichten schon um den Jahreswechsel die folgenden Maximalwerte: Im Winter 2002/2003 wurden in der 51. Meldewochen 5671 Erkrankungen übermittelt und 2004/2005 in der 2. Meldewoche 4737 Erkrankungen. Im Zeitraum von 10 Wochen vor und 10 Wochen nach dem Maximum traten 2002/2003 79% aller Erkrankungen dieser Saison auf und 2004/2005 75% aller Erkrankungen. Die Charakteristik dieser unterschiedlichen epidemiologischen Dynamik in den verschiedenen Saisons kann evtl. in Zukunft genutzt werden, um frühzeitig eine Prognose über den Verlauf der aktuellen Wintersaison geben zu können.

Geographische Verteilung

Während des Beobachtungszeitraums von 2001–2004 wurde bundesweit im Jahr 2004 die höchste Inzidenz mit 79 Erkrankungen/100.000 Einwohner registriert. Im Jahr 2001 lag sie mit 11 Erkrankungen/100.000 Einwohner am niedrigsten, 2002 war die In-

zidenz mehr als 5-mal so hoch (63 Erkrankungen/100.000 Einwohner), und 2003 traten 51 Erkrankungen pro 100.000 Einwohner auf. Die Inzidenz für Norovirusinfektionen zeigt große regionale Unterschiede. Bis auf wenige Ausnahmen werden in allen östlichen Bundesländern seit 2001 die höchsten Inzidenzen gemessen. Die Werte liegen jeweils 2- bis 3-mal oberhalb des bundesweiten Mittels. Die niedrigsten Inzidenzen weisen die Bundesländer Nordrhein-Westfalen, Baden-Württemberg, Hessen und Bayern auf (■ Abb. 10). In allen Bundesländern spiegeln die jährlich bestimmten Inzidenzraten die verschieden intensiv ausgeprägten Wintersaisons wider, allerdings auf anderem Niveau. Die meisten der nach IfSG häufig übermittelten verschiedenen Infektionskrankheiten haben im Osten höhere Inzidenzraten als im Westen. Dies betrifft vor allem akute Gastroenteritiden, deren Inzidenzen zum Teil 3-mal so hoch sind wie im Westen. Eine mögliche Erklärung wäre, dass im Osten schon vor Einführung des IfSG die Meldepflicht umfassender und erregerspezifischer realisiert war, sodass die Umstellung für Laboratorien, Ärzte und Gesundheitsämter gering war. Zusätzlich wäre es denkbar, dass insbesondere die Norovirusdiagnostik in den neuen Bundesländern früher etabliert wurde und intensiver genutzt wird.

Demographie der Norovirusinfektion

Norovirusinfektionen betreffen alle Altersgruppen. Die höchsten altersspezifischen Inzidenzraten wurden im Jahr 2004 bei den unter 5-jährigen Kindern und den über 69-jährigen Frauen und Männern gemessen (■ Abb. 11). Während im Kindesalter Jungen etwas häufiger betroffen waren als Mädchen, werden in allen anderen Altersgruppen bei Frauen höhere Inzidenzraten als bei Männern erfasst. Besonders große Unterschiede zwischen den Geschlechtern gab es bei den über 69-jährigen Menschen. Insbesondere durch die Unterschiede in dieser Altersgruppe sind die Inzidenzraten für Frauen mit 99 Erkrankungen/100.000 Einwohner nahezu doppelt so hoch wie für Männer (57 Erkrankungen/100.000 Einwohner). Die Ungleichverteilung bei den alten Menschen (≥ 70 Jahre) mit 277 Erkrankungen/

100.000 Einwohner bei Frauen gegenüber 144 Erkrankungen/100.000 Einwohner bei Männern erklärt sich vor allem dadurch, dass ältere Frauen in Alten- und Krankenpflegeeinrichtungen, in denen ein Großteil der Ausbrüche auftrat, überrepräsentiert sind. Aus der Pflegestatistik des Statistischen Bundesamtes geht hervor, dass im Dezember 2003 von den insgesamt 612.183 Personen in stationärer Dauerpflege 78% Frauen waren ($n=479.465$); 93% davon waren 70 Jahre und älter [59].

Ausbrüche

Rund 75% ($n=125.463$) aller übermittelten Erkrankungen traten im Beobachtungszeitraum von 2001–2004 im Rahmen von Häufungen auf. Für die Auswertung der Daten zu Häufungen wird zwischen kleinen Ausbrüchen mit bis zu 4 Fällen und größeren Ausbrüchen mit 5 und mehr Fällen unterschieden (■ **Tabelle 4**). Im Durchschnitt gehörten 72% der Fälle, die während des 4-jährigen Beobachtungszeitraums übermittelt wurden, zu größeren Ausbrüchen. Die mittlere Größe pro Ausbruch mit ≥ 5 Fällen beträgt 28 Fälle. Die Anzahl der Betroffenen ist in einem Norovirusausbruch im Durchschnitt doppelt so hoch wie bei Rotavirusausbrüchen, bei denen durchschnittlich 14 Personen betroffen sind, oder bei Salmonellenausbrüchen mit 12 Erkrankten pro Ausbruch.

Zu 73% der Ausbrüche ($n=1148$) mit ≥ 5 Fällen aus dem Jahr 2004 liegen Angaben zum Herdort vor. Es spielten sich 42% der Ausbrüche in Alten- und Pflegeeinrichtungen ab, 30% in Krankenhäusern und 16% in Kinderbetreuungseinrichtungen (■ **Tabelle 5**). Insgesamt treten in diesen 3 Settings 80–90% der Ausbrüche mit Informationen zum Herdort auf.

Die vorliegende Auswertung macht die große Bedeutung der Noroviruserkrankung deutlich. Die Datenanalysen wären ohne eine fortlaufende standardisierte Erfassung, wie sie seit Einführung des IfSG durchgeführt wird, nicht möglich. Zur Erklärung der verschiedenen saisonalen Verläufe, der unterschiedlichen Inzidenzentwicklungen in den verschiedenen Altersgruppen sind noch weitere Untersuchungen, insbesondere molekularbiologische Analysen und Untersuchungen zur Norovirusimmunität notwendig.

Übersicht 3

Empfohlene Kontrollmaßnahmen zum Schutz vor Norovirusausbrüchen in Krankenhäusern und Altenpflegeeinrichtungen

- Information der Verantwortlichen für Krankenhaushygiene bei Auftreten von gehäuften ungeklärten akuten Gastroenteritisfällen,
- Einzelzimmer oder Kohortenisolierung symptomatischer Patienten,
- Aufklärung und Information der betroffenen Patienten zu Verhaltensmaßregeln (Händehygiene),
- sofortige Reinigung und Desinfektion kontaminierter Flächen und Bereiche,
- Verwendung viruswirksamer Desinfektionsmittel,
- Handschuh- und Kittelpflege betroffener Patienten; ggf. mit Mund-Nasen-Schutz,
- sorgfältige Händereinigung und Händedesinfektion nach Ablegen der Handschuhe und vor Verlassen des Patientenzimmers,
- ggf. häufigere Wischdesinfektion aller patientennahen Kontaktflächen und der meist betroffenen Stationsbereiche,
- Bett- und Leibwäsche als infektiöse Wäsche in einem geschlossenen Wäschesack transportieren und in einem chemo-thermischen Waschverfahren $\geq 60^\circ\text{C}$ reinigen,
- erkranktes Personal bis 48 h nach Auftreten der letzten Symptome freistellen,
- Personal, das in betroffenen Bereichen gearbeitet hat, frühestens 48 h nach Ende der letzten Schicht in anderen Bereichen einsetzen,
- Minimierung der Patienten-, Bewohner- und Personalbewegung zwischen den Bereichen/Stationen, um Ausbreitung innerhalb der Einrichtung zu verhindern,
- Verlegungen in nicht betroffene Bereiche möglichst vermeiden,
- Kontaktpersonen (z. B. Besucher, Familie) auf mögliche Übertragung hinweisen und in korrekter Händedesinfektion unterweisen,
- Stationen oder Bereiche, die aufgrund eines Norovirusausbruchs für Neuaufnahmen gesperrt waren, frühestens 72 h nach Auftreten des letzten Krankheitsfalles wieder öffnen,
- sorgfältige Abschlussreinigung nach Ende des Ausbruchs unter Berücksichtigung der verschiedenen Materialien (z. B. Wäsche, Teppiche),
- regelmäßige Schulung und Information von Pflegepersonal und Ärzten.

Hygienemanagement und Prävention von Norovirusausbrüchen

Es gibt grundsätzlich 3 Ansatzpunkte, um Ausbrüche von Norovirusinfektionen innerhalb von Gemeinschaftseinrichtungen wie Krankenhäusern und Altenpflegeheimen zu verhindern und zu kontrollieren [60, 61]:

- Vermeidung des Eintrags von Noroviren in die Institution,
- Kontrollmaßnahmen zur Eingrenzung des Infektionsgeschehens auf dem Stationsbereich oder der Betreuungseinheit,
- Maßnahmen zum Schutz vor Ausbreitung auf andere Bereiche der Einrichtung,

Patienten, bei denen bei Krankenhausaufnahme der Verdacht auf eine akute Noroviruserkrankung besteht, sollten bis zur diagnostischen Abklärung möglichst isoliert vom normalen Krankenhausbetrieb behan-

delt werden (■ **Übersicht 3**). Besonders schwierig ist es, die Infektionen zu verhindern, die durch das infektiöse Aerosol, das während des Erbrechens entsteht, übertragen werden. Im Falle eines Ausbruchs innerhalb des Stationsbereichs muss sofort eine Einzelzimmer- oder ggf. Kohortenisolierung eingeleitet werden. Bereiche, die durch Stuhl und Erbrochenes verunreinigt sind, müssen umgehend gereinigt und mit viruswirksamen Mitteln desinfiziert werden [62, 63]. Kittel, Handschuhe und ggf. Mundschutz sollten bei jedem Kontakt mit symptomatischen Patienten sowie bei Aufenthalt in kontaminierten Räumen getragen werden. Bei Verlassen des Zimmers verbleiben Kittel und Handschuhe innerhalb des Raumes. Nach jedem Kontakt mit dem Patienten oder kontaminierten Flächen und Gegenständen sowie vor Verlassen einer betroffenen Pflegeeinheit wird eine hygienische Händedesinfektion mit einem viruswirksamen Händedesinfektionsmittel durchgeführt [63]. Betroffenes Personal sollte bis 48 h nach Auftreten der letzten Symptome

von der Arbeit freigestellt werden. Um weitere Infektionen zu verhindern, sollte die Station/Einrichtung für Neuaufnahmen gesperrt werden und verzichtbares Personal die betroffene Station bis zum Ende des Infektionsgeschehens nicht betreten. Personal, das auf betroffenen Stationen gearbeitet hat, sollte bis 48 h nach Beendigung der letzten Schicht nicht in nicht betroffenen Bereichen eingesetzt werden. Ist eine ausschließliche Arbeitsbeschränkung auf einen betroffenen Bereich nicht möglich, so ist der Tagesablauf so einzuteilen, dass erst nicht betroffene und später die betroffenen Bereiche besucht werden. Patientenverlegungen von betroffenen Stationen in nicht betroffene Bereiche sind möglichst zu vermeiden. Sind diese aus klinischen Gründen unerlässlich, müssen entsprechende Isolier- und Schutzmaßnahmen getroffen werden. Entlassungen in andere Gemeinschaftseinrichtungen, insbesondere Alten- und Pflegeeinrichtungen, sollten erst erfolgen, wenn 72 h keine Noroviruserkrankung auf der Station aufgetreten ist oder wenn die Patienten erkrankt waren und die eigene Erkrankung überwunden wurde.

Besucher sollten über ein mögliches Infektionsrisiko sowie notwendige Präventionsmaßnahmen aufgeklärt werden. Allgemein gilt, dass in Ausbruchssituationen Besuche, insbesondere von Kindern, vermieden werden sollten.

Ist der Ausbruch beendet und 72 h keine neuer Fall aufgetreten, muss eine umfassende Abschlussreinigung der betroffenen Station durchgeführt werden. Zur Prävention von Norovirusausbrüchen sind insbesondere zu Beginn der Wintersaison (Anfang Oktober) regelmäßige Schulungen und Informationsveranstaltungen von Ärzten und Pflegepersonal über das notwendige Procedere bei Norovirusinfektionen durchzuführen. Das regelmäßige Hygienemonitoring im Bereich von Großküchen der Gemeinschaftseinrichtungen dient dem Schutz vor lebensmittelbedingten Ausbrüchen.

Hinweis

Folgende Autoren zeichnen für folgende Abschnitte verantwortlich: Prof. Schreier, Hintergrund und Taxonomie, Virologie, Variabilität, Diagnostik; Prof. Schneider: Klinik, Pathogenese, Therapie, Prävention, Impfung; Prof. Stark: Übertragungs-

wege, Verbreitung; Dr. Koch: Epidemiologie von Norovirusinfektionen in Deutschland, Hygienemanagement und Prävention von Norovirusausbrüchen.

Korrespondierender Autor

Dr. J. Koch

Abteilung für Infektionsepidemiologie,
Robert Koch-Institut, 650261, 13302 Berlin
E-Mail: kochj@rki.de

Literatur

- Kapikian AZ, Wyatt RG, Dolin R et al. (1972) Visualization by immune electron microscopy of a 27-nm particle associated with acute infectious nonbacterial gastroenteritis. *J Virol* 10:1075–1081
- Mead PS, Slutsker L, Dietz V et al. (1999) Food-related illness and death in the United States. *Emerg Infect Dis* 5:607–625
- Green KY, Ando T, Balayan MS et al. (2000) Taxonomy of the caliciviruses. *J Infect Dis* 181 [Suppl 2]:322–330
- Liu BL, Lambden PR, Günther H et al. (1999) Molecular characterization of a bovine enteric calicivirus: relationship to the Norwalk-like viruses. *J Virol* 73:819–825
- Karst SM, Wobus CE, Lay M et al. (2003) STAT1-dependent innate immunity to a Norwalk-like Virus. *Science* 299:1575–1578
- Clarke IN, Lambden PR (1997) The molecular biology of caliciviruses. *J Gen Virol* 78:291–301
- Belliot G, Sosnovtsev SV, Mitra T et al. (2003) In vitro proteolytic processing of the MD145 norovirus ORF1 nonstructural polyprotein yields stable precursors and products similar to those detected in calicivirus-infected cells. *J Virol* 77:10957–10974
- Prasad BVV, Hardy ME, Dokland T et al. (1999) X-ray crystallographic structure of the Norwalk virus capsid. *Science* 286:287–290
- Taube S, Kurth A, Schreier E (2005) Generation of recombinant Norovirus-like particles (VLP) in the human endothelial kidney cell line 293T. *Arch Virol* 150:1425–1431
- Lochridge VP, Jutila KL, Graff JW, Hardy ME (2005) Epitopes in the P2 domain of Norovirus VP1 recognized by monoclonal antibodies that block cell interactions. *J Gen Virol* 86:2799–2806
- Glass PJ, White LJ, Ball JM et al. (2000) Norwalk virus open reading frame 3 encodes a minor structural protein. *J Virol* 74:6581–6591
- Driesel G, Diedrich S, Künkel U, Schreier E (1995) Vaccine-associated cases of poliomyelitis over a 30-year period in East Germany. *Eur J Epidemiol* 11:647–654
- Katayama K, Shirato-Horikoshi H, Kojima S et al. (2002) Phylogenetic analysis of the complete genome of 18 Norwalk-like Viruses. *Virology* 299:225–239
- Vinje J, Hamidjaja RA, Sobsey MD (2004) Development and application of a capsid VP1 (region D) based reverse transcription PCR assay for genotyping of genogroup I and II noroviruses. *J Virol Methods* 116:109–117
- Schreier E, Döring F, Künkel U (2000) Molecular epidemiology of outbreaks of gastroenteritis associated with small round-structured viruses in Germany. *Arch Virol* 145:443–453
- Jiang X, Espul C, Zhong WM et al. (1999) Characterization of a novel human calicivirus that may be a naturally occurring recombinant. *Arch Virol* 144:2377–2387

- Smith AW, Skilling DE, Cherry N et al. (1998) Calicivirus emergence from ocean reservoir: zoonotic and interspecies movements. *Emerg Infect Dis* 4:13–20
- Lopman B, Vennema H, Kohli E et al. (2004) Increase in viral gastroenteritis outbreaks in Europe and epidemic spread of new norovirus variant. *Lancet* 363: 682–688
- Pusch D, Oh DY, Wolf S et al. (2005) Detection of enteric viruses and bacterial indicators in German environmental waters. *Arch Virol* PMID: 15645371
- Duizer E, Schwab KJ, Neill FH et al. (2004) Laboratory efforts to cultivate noroviruses. *J Gen Virol* 85:79–87
- Hoehne M, Schreier E (2004) Detection and characterization of norovirus outbreaks in Germany: application of a one-tube RT-PCR using a fluorogenic real-time detection system. *J Med Virol* 72:312–319
- Oh D, Gaeddicke G, Schreier E (2003) Viral agents of acute gastroenteritis in German children: Prevalence and molecular diversity. *J Med Virol* 71:82–93
- Rabenau HF, Sturmer M, Buxbaum S et al. (2003) Laboratory diagnosis of norovirus: which method is the best? *Intervirology* 46:232–238
- Burton-MacLeod JA, Kane EM, Beard RS et al. (2004) Evaluation and comparison of two commercial enzyme-linked immunosorbent assay kits for detection of antigenically diverse human noroviruses in stool samples. *J Clin Microbiol* 42:2587–2595
- Richards AF, Lopman B, Gunn A et al. (2003) Evaluation of a commercial ELISA for detecting Norwalk-like virus antigen in faeces. *J Clin Virol* 26:109–115
- Dimitriadis A, Marshall JA (2005) Evaluation of a commercial enzyme immunoassay for detection of Norovirus in outbreak specimens. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 24:615–618
- Jansen A, Beyer A, Brandt C et al. (2004) Norovirus-Epidemie in Berlin – Epidemiologische und klinische Aspekte. *Z Gastroenterol* 42:311–316
- Hutson AM, Atmar RL, Estes ME (2004) Norovirus diseases: changing epidemiology and host susceptibility factors. *Trends Microbiol* 12:279–287
- Gotz E, Ekdahl K, Lindback J et al. (2001) Clinical spectrum and transmission characteristics of infection with Norwalk-like virus: findings from a large community outbreak in Sweden. *Clin Infect Dis* 33:622–628
- CDC (2002) Outbreak of acute gastroenteritis associated with Norwalk-like viruses among British military personnel – Afghanistan. *MMWR* 51:477–479
- Kaufman SS, Chatterjee NK, Fuschino ME et al. (2003) Calicivirus enteritis in an intestinal transplant recipient. *Am J Transplant* 3:764–768
- Marionneau S, Ruvoen N, Le Moullac-Vaidye B et al. (2002) Norwalk virus binds to histo-blood group antigens present on gastrooduodenal epithelial cells of secretor individuals. *Gastroenterology* 122:1967–1977
- Lindesmith L, Moe C, Marionneau S et al. (2003) Human susceptibility and resistance to Norwalk virus infection. *Nat Med* 9:548–553
- Huang P, Farkas T, Marionneau S et al. (2003) Noroviruses bind to human ABO, Lewis, and secretor histo-blood group antigens: identification of 4 distinct strain-specific patterns. *J Infect Dis* 188:19–31
- Rockx BH, Vennema H, Hoebbe CJ et al. (2005) Association of histo-blood group antigens and susceptibility to norovirus infections. *J Infect Dis* 191:749–754
- Hedberg CW, Osterholm MT (1993) Outbreaks of food-borne and water-borne viral gastroenteritis. *Clin Microbiol Rev* 6:199–210
- Widdowson MA, Sulka A, Bulens SN et al. (2005) Norovirus and foodborne disease, United States, 1991–2000. *Emerg Infect Dis* 11:95–102

38. Dowell SF, Groves C, Kirkland KB et al. (1995) A multistate outbreak of oyster-associated gastroenteritis: implications for interstate tracing of contaminated shellfish. *J Infect Dis* 171:1497–1503
39. Ponka A, Maunula L, von Bonsdorff CH, Lyytikäinen O (1999) An outbreak of calicivirus associated with consumption of frozen raspberries. *Epidemiol Infect* 123:469–474
40. Fankhauser RL, Monroe SS, Noel JS et al. (2002) Epidemiologic and molecular trends of Norwalk-like viruses associated with outbreaks of gastroenteritis in the United States. *J Infect Dis* 186:1–7
41. Kaplan JE, Feldman R, Campbell DS et al. (1982) The frequency of a Norwalk-like pattern of illness in outbreaks of acute gastroenteritis. *Am J Public Health* 72:1329–1332
42. Lopman BA, Reacher MH, Vipond IB et al. (2004) Epidemiology and cost of nosocomial gastroenteritis, Avon, England, 2002–2003 *Emerg Infect Dis* 10:1827–1834
43. Nicollier-Jamot B, Ogier A, Piroth L et al. (2004) Recombinant virus-like particles of a norovirus (genogroup II strain) administered intranasally and orally with mucosal adjuvants LT and LT(R192G) in BALB/c mice induce specific humoral and cellular Th1/Th2-like immune responses. *Vaccine* 12:1079–1086
44. Tacket CO, Sztein MB, Losonsky GA et al. (2003) Humoral, mucosal, and cellular immune responses to oral Norwalk virus-like particles in volunteers. *Clin Immunol* 108:241–247
45. Lopman BA, Brown DW, Koopmans M (2002) Human caliciviruses in Europe. *J Clin Virol* 24:137–160
46. Lopman BA, Reacher MH, van Duijnhoven Y et al. (2003) Viral gastroenteritis outbreaks in Europe, 1995–2000. *Emerg Infect Dis* 9:90–96
47. Widdowson MA, Cramer EH, Hadley L et al. (2004) Outbreaks of acute gastroenteritis on cruise ships and on land: identification of a predominant circulating strain of norovirus – United States. *J Infect Dis* 190:27–36
48. Gray JJ, Jiang X, Morgan-Capner P et al. (1993) Prevalence of antibodies to Norwalk virus in England: detection by enzyme-linked immunosorbent assay by using baculovirus-expressed Norwalk virus capsid antigen. *J Clin Microbiol* 31:1022–1025
49. De Wit MA, Koopmans MP, Kortbeek LM et al. (2001) Gastroenteritis in sentinel general practices, The Netherlands. *Emerg Infect Dis* 7:82–91
50. Wheeler JG, Sethi D, Cowden JM et al. (1999) Study of infectious intestinal disease in England: rates in the community, presenting to general practice, and reported to national surveillance. *Br Med J* 318:1046–1050
51. Dedman D, Laurichesse H, Caul EO, Wall PG (1998) Surveillance of small round structured virus infection in England and Wales, 1990–1995. *Epidemiol Infect* 121:139–149
52. Bales S, Baumann HG, Schnitzler N (2003) Infektionsschutzgesetz, Kommentar und Vorschriften-sammlung, 2. Aufl. W. Kohlhammer, Berlin
53. Falldefinitionen des Robert Koch-Instituts zur Übermittlung von Erkrankungs- oder Todesfällen und Nachweisen von Krankheitserregern (2004) Robert Koch-Institut, Berlin, S 102–103
54. Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2001 (2002) Robert Koch-Institut, Berlin, S 95–97
55. Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2002 (2003) Robert Koch-Institut, Berlin, S 114–119
56. Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2003 (2004) Robert Koch-Institut, Berlin, S 122–127
57. Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2004 (2005) Robert Koch-Institut, Berlin, S 130–135
58. Lopman B, Adak G, Reacher M, Brown D (2003) Two epidemiologic patterns of norovirus outbreaks: Surveillance in England and Wales, 1992–2000. *Emerg Infect Dis* 1:71–76
59. Bericht zur Pflegestatistik 2003 – Deutschlandergebnisse (2005) Statistisches Bundesamt, Wiesbaden
60. Chadwick PR, Beards G, Brown D et al. (2000) Management of hospital outbreaks of gastro-enteritis due to small roundstructured viruses. *J Hosp Infect* 45:1–10
61. Caul EO (1989) Small round structured viruses: airborne transmission and hospital control. *Lancet* 343:1240–1241
62. Ho MS, Glass RI, Monroe SS et al. (1989) Viral gastroenteritis aboard a cruise ship. *Lancet* 2:961–965
63. Liste der vom Robert Koch-Institut geprüften und anerkannten Desinfektionsmittel und -verfahren (2003) Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 46:72–96

BVL schaltet Hotline und Internetseite für vertrauliche Hinweise frei

Bürger, Lieferanten und Mitarbeiter können dem Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit anonym Hinweise auf Verstöße gegen das Lebensmittelrecht geben

Vor dem Hintergrund der zahlreichen Skandale in den vergangenen Wochen hat das Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL) im Internet eine Seite eingerichtet, auf der Verstöße gegen das Lebensmittelrecht gemeldet werden können. Gleichzeitig hat das BVL eine Telefonnummer frei geschaltet, unter der der Behörde ebenfalls Hinweise über unhygienische Zustände oder illegale Praktiken gegeben werden können. Die gegebenen Informationen sollten bei einer Kontrolle durch die zuständigen Behörden vor Ort nachprüfbar oder auf andere Weise zu belegen sein. Personen, die persönliche Nachteile befürchten müssen, können ihre Informationen sowohl über das Internet wie auch über die Servicenummer anonym geben.

Das BVL hat bereits in der Vergangenheit regelmäßig Beschwerden und Hinweise von Kunden, Geschäftspartnern und Mitarbeitern erhalten, in denen auf Verstöße gegen das Lebensmittelrecht und unhygienische Zustände in der Gastronomie oder der Lebensmittelwirtschaft hingewiesen wurde. Um diese Hinweise gezielt und schneller bearbeiten zu können, hat das BVL nun die Internetseite und die Hotline eingerichtet. Die Hinweise werden unverzüglich an die für die Lebensmittelüberwachung zuständigen Landesbehörden weiter gegeben. Ferner will das BVL die gewonnenen Informationen für die Früherkennung von Problemen und Krisen einsetzen.

Hinweise nimmt das BVL unter www.bvl.bund.de/tipp entgegen oder telefonisch zum Ortstarif unter 01888/413-3555.