

ROBERT KOCH INSTITUT



Bedeutung von Hantaviren für den Menschen

Übersicht

- Einleitung
 - Geschichte
 - Erreger, Vorkommen + Übertragungsweg
 - Krankheitsbild
- Situation in Deutschland
 - Meldedaten
 - Fall-Kontroll-Studie
- Präventionsempfehlungen

Krankheitsbild Kriegsnephritis

- 1. Erwähnung in chinesischen Schriften des 1. Jahrhunderts n. Chr. (McKee et al.; 1991)
- Russische Berichte von 1913 beschrieben die Erkrankung im östlichen Sibirien (Casals et al.; 1970)
- Alliierte und deutsche Truppen erkrankten während des 1. Weltkrieges in Flandern (Bradford et al., 1916; Arnold et al., 1944)
- Japanische Soldaten erkrankten nach der Invasion in der Mandschurei 1930 (Kitano et al., 1944)
- Während des 2. Weltkrieges erkrankten deutsche Soldaten in Lappland und Jugoslawien (Stuhlfauth et al., 1943; Hortling et al., 1944; Gajdusek et al., 1956 und 1983)

Hantaan Koreakrieg

- Koreakrieg 1951 -1953
- > 3.000 UN-Soldaten erkrankt
- Fluss Hantan
- Nord- und Südkorea
- Nierenversagen, generalisierten Hämorrhagien und Schock
- Letalität: 10-15%
- 1978: Ho Wang Lee; Isolierung des Hantaan-Virus aus Lungengewebe der Brandmaus
- neugeschaffener Genus Hantavirus in Familie Bunyaviridae

*Lee HW et al. *J Infect Dis* 1978;**137**(3):298-308

Sin Nombre-Ausbruch 1993

- Four Corners Area
- Reservat der Navajo-Indianer
- HCPS (Hantavirus cardio-pulmonales Syndrom)
- Sin Nombre Virus
- *Peromyscus maniculatus*
- Letalität: 50%

Science 1994



Hantavirus - Struktur

- Familie „Bunyaviridae“
- Genus Hantavirus
- Negativ-Einzelstrang-RNA-Genom
- 3 Segmente
- L-Segment: virale Polymerase
- M-Segment: zwei virusspezifische Glykoproteine
- S-Segment: virales Nukleokapsid-Strukturprotein

Vorkommen + Übertragungsweg

- Weltweite Verbreitung
- Asymptomatisch infizierte Nagetiere scheiden das Virus über Speichel, Urin und Fäzes aus
- Reservoirwirte: Mäuse- und Ratten
- Aerogene Übertragung oder durch Tierbisse oder Hautverletzungen
- Ca. 20 verschiedene Hantavirustypen mit jeweils verschiedenen Wirtstieren unterschiedlichen Krankheitsausprägungen
- geographische Verteilung von Hantavirusinfektionen entspricht den natürlichen Lebensräumen des jeweiligen Wirtstieres
- Inkubationszeit: 2 – 4 Wochen (5 - 60 Tage)
- China: 150.000 Erkrankungen jährlich (Chen et al., 1986)
- Skandinavien, Russland und Zentraleuropa: >1.000 Fälle jährlich (Brummer-Korvenkontio et al., 1980; Niklasson et al., 1987; Plyusnin et al., 1996)

Klinisches Bild: Nephropathia epidemica

- HFRS (Hämorrhagisches Fieber mit renalem Syndrom)
- Nephropathia epidemica
- 3 - 4 Tage hohes Fieber
- Myopie, Husten, Lumbalgien und Myalgien
- Übelkeit und Erbrechen
- Anstieg der Nierenretentionswerte (Krea-Anstieg, Proteinurie)
- Thrombozytopenie
- Nierenmanifestation
 - verminderte Harnausscheidung (Oligurie)
 - dialysepflichtigen Niereninsuffizienz
 - Blutdruckabfall oder Schock bei HFR
 - Vermehrung der Harnmenge (Polyurie)
- Keine spezifische Therapie, keine Impfung

Virus - Reservoirwirt - Verbreitung

Virus	Reservoir	Verbreitung	Krankheitsbild
Puumala	Rötelmaus (<i>Myodes glareolus</i>)	Nord-, West- und Mitteleuropa	HFRS (NE)
Dobrava	Gelbhalsmaus (<i>Apodemus flavicollis</i>) Brandmaus (<i>Apodemus agrarius</i>)	Mittel- und Osteuropa, Balkan	HFRS
Seoul	Verschiedene Rattenarten (<i>Rattus norvegicus</i> , <i>Rattus rattus</i>)	Weltweit	HFRS
Hantaan	Brandmaus (<i>Apodemus agrarius</i>)	Südostasien, östliches Russland, Südeuropa	HFRS
Sin Nombre	Hirschmaus (<i>Peromyscus maniculatus</i>)	USA, Kanada	HCPS
Andes	Reisratte (<i>Oligoryzomys longicaudatus</i>)	Südamerika (Argentinien, Chile)	HCPS

HFRS=Hämorrhagisches Fieber mit renalem Syndrom

NE=Nepropathia epidemica

HCPS=Hantavirus-induziertes kardiopulmonales Syndrom

Hantavirus-Meldepflicht in Deutschland

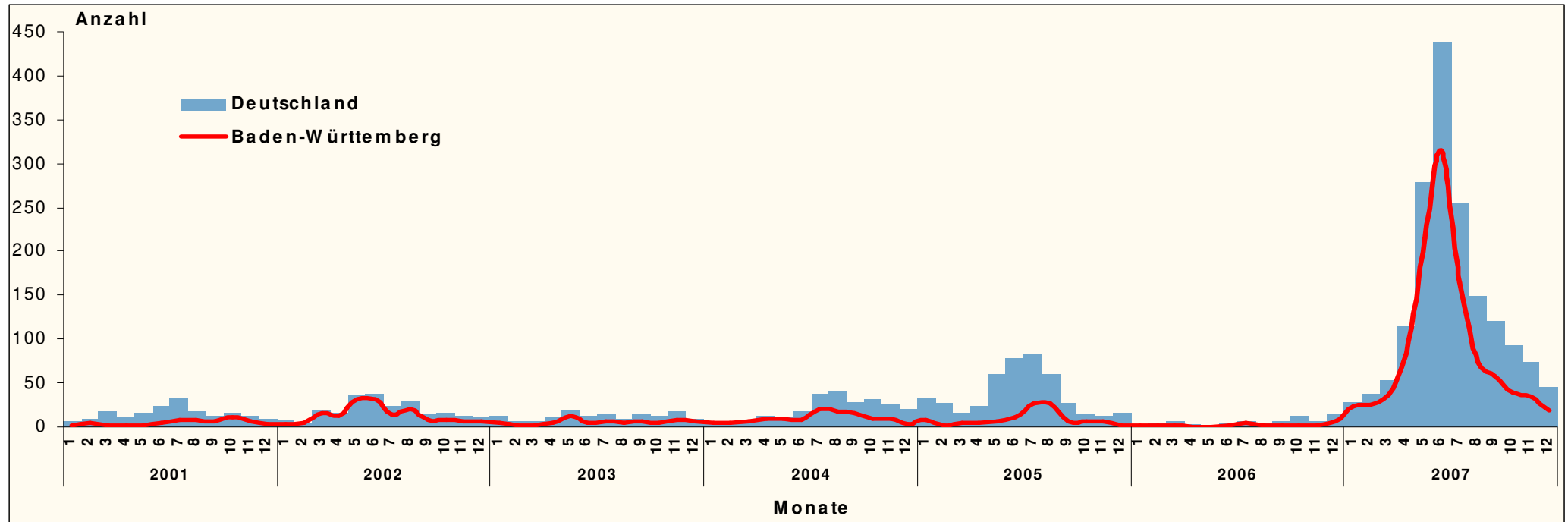
- 2001 meldepflichtig nach Infektionsschutzgesetz (Falldefinition)
- Referenzdefinition: Klinisch-labordiagnostisch, Klinisch-epidemiologisch
- Klinik: Fieber, Nierenfunktionsstörungen, Kopfschmerzen, Myalgien, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Husten, Myopie, Husten, ...
- Labordiagnostischer Nachweis
 - Direkte Erregernachweis
 - Virusisolierung
 - Nukleinsäure-Nachweis
 - Indirekte Erregernachweis
 - IgG, deutliche Änderung zwischen zwei Proben
 - IgM oder IgA, bestätigt durch IgG

Situation in Deutschland

- 150-250 gemeldete Fälle jährlich (2001-2004) mit durchschnittlicher Inzidenz von 0,25/100.000 Einwohner
- Inzidenzen variieren von Jahr zu Jahr
- Anstieg der Fallzahlen im Sommer/Herbst
- > 90% Puumala-Virusinfektionen
- Rötelmaus (*Myodes glareolus*)
- Lokale Häufungen in Endemiegebieten (z.B. Schwäbischen Alb, Unterfranken Eifel, Niederbayern)
- Seroprävalenz $\sim 1-1,7\%^*$

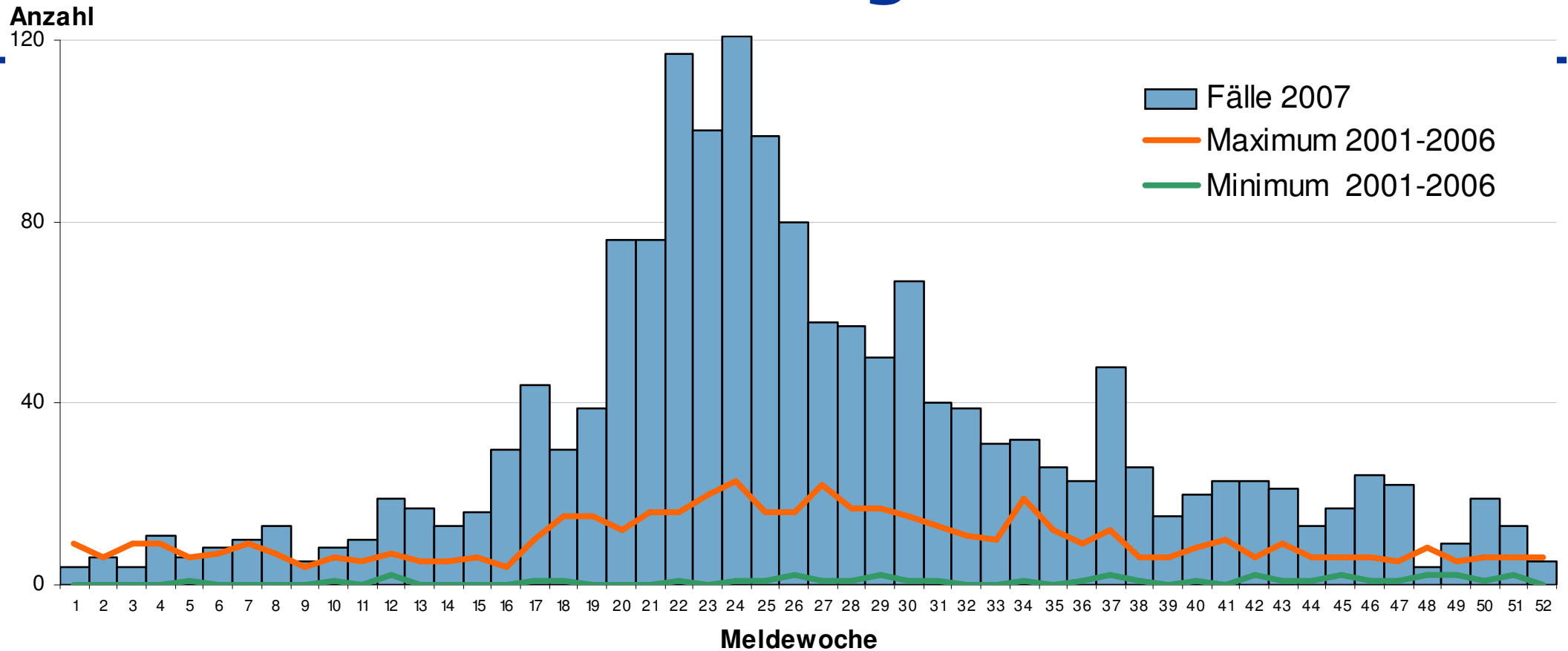
*Ulrich R et al., Bundesgesundheitsbl-Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 2004,47:661-670;
Zöller L et al., Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1995; 14:305-13

Hantavirus-Erkrankungen 2001-2007



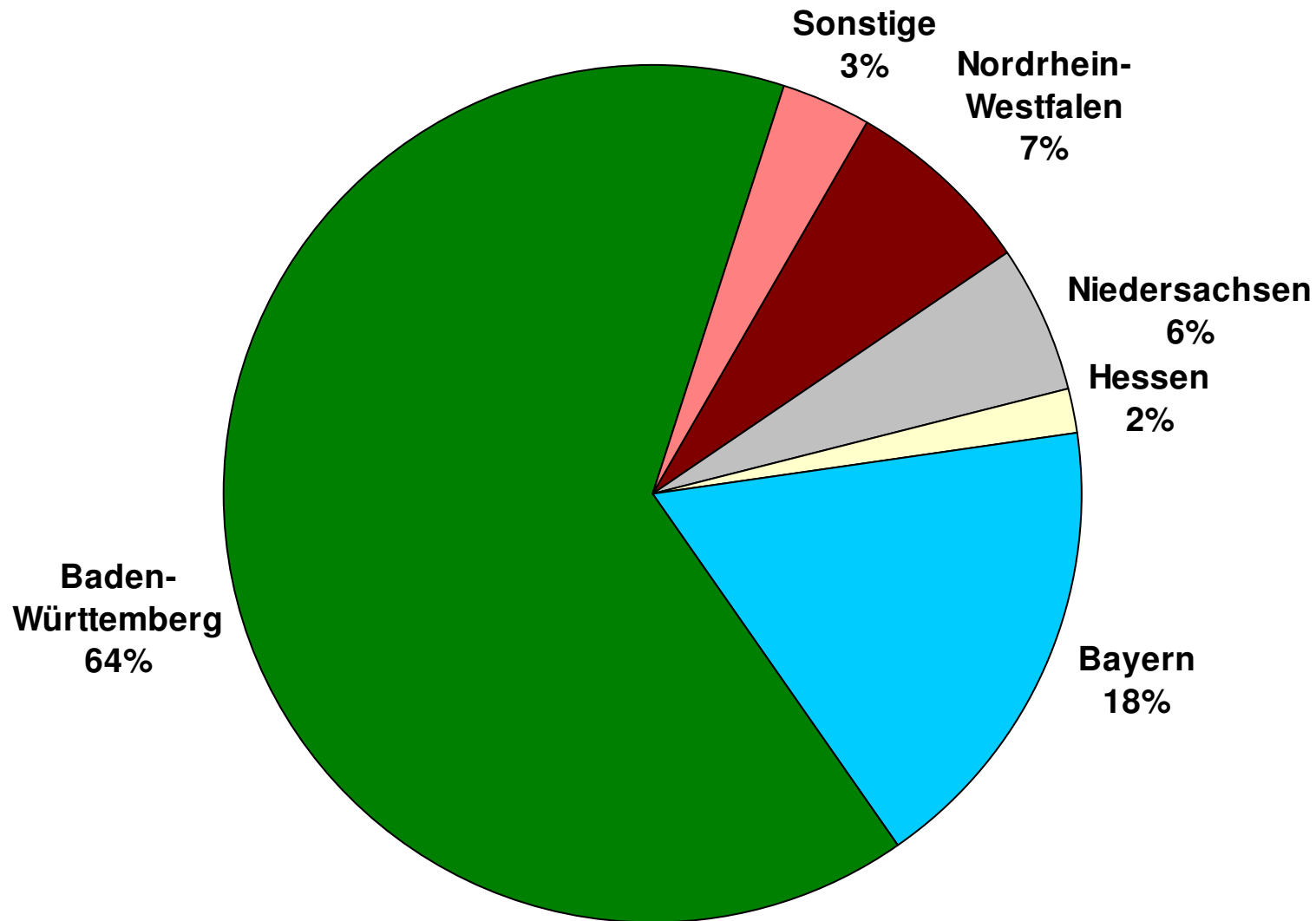
- Regionale Inzidenzzunahmen 2002, 2004, 2005 und 2007
- 53% der Hantavirus-Erkrankungen aus Baden-Württemberg

Hantavirus-Erkrankungen 2007

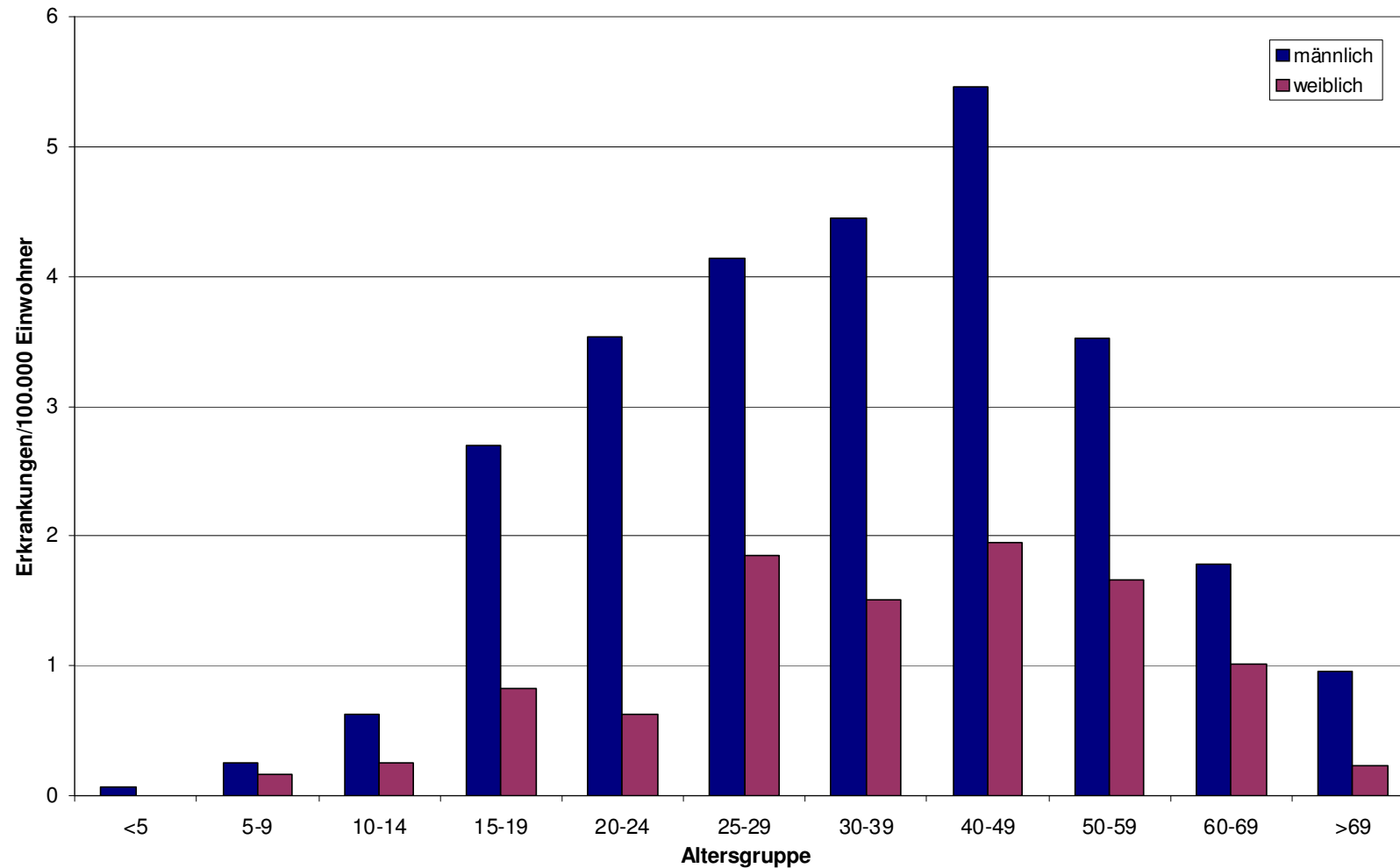


- 1.687 Erkrankungen/ Inzidenz 2007: 2,1 Erkr./100.000 Einw.
- 4-mal so viel wie bisheriges Maximum (2005: 448 Fälle)
- Saisonaler Gipfel Mai – Juli
- 97% der Erkrankungen in Deutschland erworben

Betroffene Bundesländer 2007



Hauptrisikogruppe



- 73% Männer (3,0 Erkr./100.000 Einw.)
- 27% Frauen (1,1 Erkr./100.000 Einw.)
- Höchste Inzidenzen im berufstätigen Alter
- Kinder nicht betroffen

Endemiegebiete

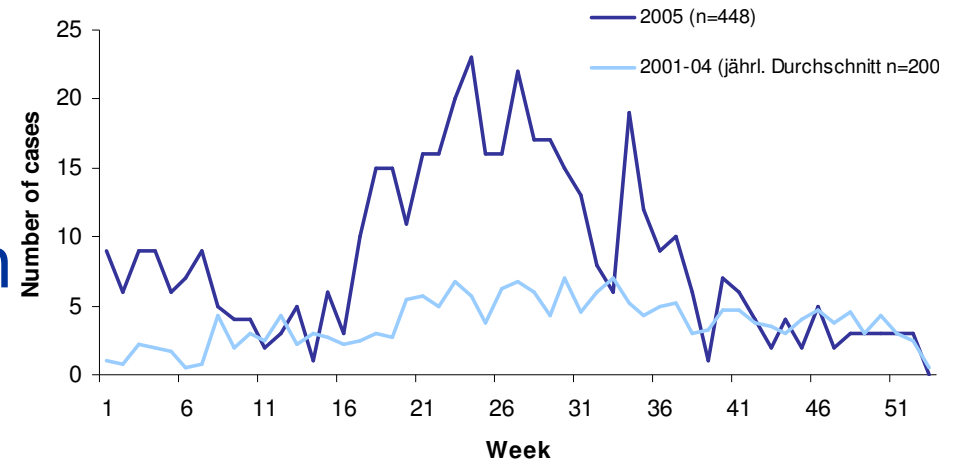
- Schwäbischen Alb
- Münsterland (LK Coesfeld + Borken)
- Raum Osnabrück
- Unterfranken
- Spessart
- Gebiet um Würzburg
- Odenwald (Nordbaden)
- Oberschwaben
- Fränkischen Alb
- Bayrischen Wald

Ursachen der Hantavirusepidemie 2007

- Zyklische Populationszunahme der Wirtsnagetiere führt zur Zunahme zirkulierender Viren
- Milde Wintersaison 2006/2007 ohne Schneedecke in den endemischen Regionen
- Gutes Futterangebot durch Buchenmast im Herbst 2006
- Hohe Überlebensraten der Nager und früher Beginn der Fortpflanzungsperiode
- Früher Beginn der Zunahme der Nagetierpopulation
- Hohe Hantavirus-Prävalenz in den Reservoirwirten

Ergebnisse der FKS 2005 zu Krankheitslast

- 73,4% stationärer Krankenhausaufenthalt
 - 9,5 Tage (1-40) durchschnittlich



- 64,5% veränderte Urinausscheidung
 - 66,4% Behandlung einer eingeschränkten Nierenfunktion
 - 6,6% Hämodialyse
- **Kein** hämorrhagischer Verlauf
- 13,4 Tage (2-60) Beschwerdedauer
- 22 Tage (2-98) Arbeitsunfähigkeit

Risikofaktoren aus der FKS

Exposition	Anzahl der exponierten Fälle (%)	Anzahl der exponierten Kontrollen (%)	disP	OR _{MH}	95%-KI	p-Wert
Mäuse bemerkt	75 (50,0)	48 (32,0)	66	2,5	1,4-4,5	< 0,01
Mäusekot bemerkt	43 (28,7)	21 (14,0)	49	2,5	1,3-5,0	< 0,01
< 100 m Waldrand oder Stadtwald/ Stadtpark	65 (43,3)	39 (26,0)	66	2,3	1,3-4,1	< 0,01
Betreten länger nicht genutzter Räumen	26 (17,3)	10 (6,7)	34	2,8	1,3-6,8	< 0,01
Holzschlagen, - stapeln	35 (23,3)	21 (14,0)	39	2,0	1,0-4,2	0,05
Gartenarbeiten	85 (56,7)	98 (65,8)	67	0,7	0,4-1,1	0,14
Bauwesen	17 (11,5)	5 (3,4)	20	4,0	1,3-16,4	0,01
Wald- und Forstwirtschaft	18 (12,1)	8 (5,4)	22	2,7	1,0-8,3	0,05

disP=diskordante Paare, OR_{MH}=Mantel-Haenszel Odds Ratio, 95%-KI=95%-ige Konfidenzintervall

Präventionsmaßnahmen

- Personen mit beruflichem Infektionsrisiko aufklären
- Vermeidung des Kontaktes mit Nagetieren oder deren Ausscheidungen
- Wohnumfeld frei von Nagetieren halten
- Nagetierbekämpfung durchführen
- Vorsichtige Entsorgung von Nagetierkadavern und Exkrementen
- Vermeidung von Staubentwicklung
in kontaminierten Bereichen durch vorheriges Befeuchten
- Bei nicht zu vermeidender Staubentwicklung Tragen von Atemschutzmasken und Handschuhen
- Kontaminierte Räume vor Reinigung gut lüften
- Abschließende sorgfältige Händereinigung

Feinstaubmasken

Partikelfiltrierende Halbmasken

FFP 1: Maximal erlaubte Leckage von Partikeln beträgt 22 %.

Masken eignen sich für den Aufenthalt in Tierräumen resp. den Umgang mit Tieren (Schutz vor Haaren etc.).

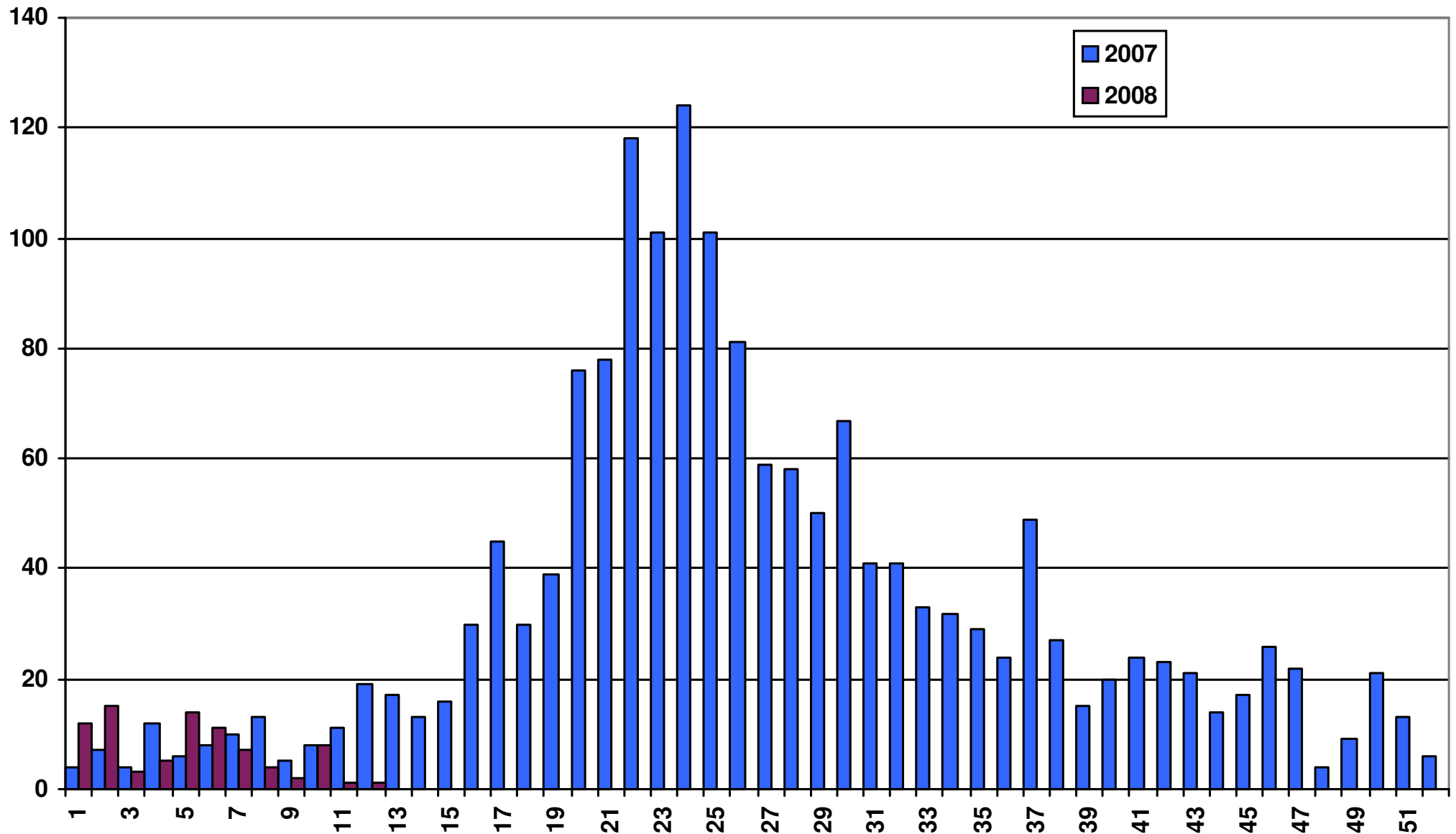
FFP 2: Maximal erlaubte Leckage von Partikeln beträgt 8 %. Dieser Typ ist wirksam gegen Bakterien.

FFP 3: Die maximal erlaubte Leckage von Partikeln beträgt 2 %. Dieser Typ ist wirksam gegen Viren.

Ausblick und weitere Forschungsvorhaben

- Zunahme von Dobrava-Infektionen
- Andere Risikogruppen?
- Betroffen nord-ostdeutsche BL
- Klinischer Verlauf schwerer
- Fragliche Folgeschäden
- Befragung und Langzeitbeobachtung Erkrankter geplant
- Nagetiermonitoring im Umfeld organisieren

Wie sieht die aktuelle Situation aus?



2008: bis zur 12. Woche 83 Hantavirus-Fälle

