Erreger

Hantaviren gehören zur Familie der Bunyaviridae, Genus Hantavirus.

Vorkommen

Hantaviren sind weltweit verbreitet. Entsprechend der Verbreitung Reservoirwirte sind die verschiedenen Hantavirus-Spezies geografisch unterschiedlich verteilt. Das bedeutendste Hantavirus Asiens ist das Hantaanvirus (HTNV), das im Südosten Chinas, in Nord- und Südkorea sowie im Osten Russlands vorkommt. Im europäischen Teil Russlands, in den Balkanländern und Mitteleuropa findet man das Puumalavirus (PUUV) und das Dobravavirus (DOBV), während in Nord- und Westeuropa fast ausschließlich PUUV vorkommt. Das Seoulvirus (SEOV) soll weltweit vorkommen, seine wirkliche Verbreitung ist jedoch unbekannt. Hantaviren, die auf amerikanischen Kontinenten vorkommen, werden entsprechend Reservoirwirten als "Neuwelt"-Hantaviren bezeichnet. Darunter fallen die Virustypen Sin Nombre (SNV), New York (NYV), Black Creek Canal (BCCV) und Bayou (BAYV) und das in Südamerika vorkommende Andesvirus (ANDV).

Die endemischen Gebiete in Österreich liegen hauptsächlich in der Steiermark und in Kärnten. Immer wieder finden sind auch Fälle, bei denen die Infektion in Burgenland, Oberösterreich, Salzburg und Niederösterreich erfolgt ist. Da das Wirtstier, die Rötelmaus, in ganz Österreich vorkommt, ist es sehr wahrscheinlich, dass auch *Puumalavirus*-Infektionen in ganz Österreich auftreten können. Die Anzahl der Fälle schwankt sowohl zwischen den Jahren als auch regional beträchtlich, wobei es im Jahr 2007, 2012 und 2014 zu einer Häufung mit 78, 264 und 72 Erkrankungsfällen gekommen ist. Hinter den unterschiedlichen Fallzahlen stehen regionale und jährliche Schwankungen der Rötelmauspopulation; vor allem in den Regionen West-, Süd- und Oststeiermark sind die *Puumalavirus*-Fälle stark gestiegen. Im Jahr 2011, 2012 und 2013 konnten erstmals auch vier in Österreich erworbene Fälle von Infektionen mit dem *Dobravavirus* nachgewiesen werden.

Reservoir

Im Unterschied zu den übrigen Bunyaviren (*Orthobunya-, Nairo-, Phlebovirus*) erfolgt die Infektion mit Hantaviren nicht durch Arthropoden (Sandflöhe, Zecken und Mücken), sondern der Erreger wird über Tierausscheidungen von lebenslang asymptomatisch infizierten Nagetieren (vor allem Mäuse und Ratten) auf den Menschen übertragen.

Quelle: Steir. Seuchenplan 2016 Seite 1 Stand: 17.07.2017

Das Auftreten von Hantaviren ist an die Verbreitungsgebiete der entsprechenden Nagetierwirte gebunden. So findet man in Amerika humanpathogene Hantaviren, die von Vertretern der Unterfamilie "Neuweltmäuse" (Sigmodontinae) übertragen werden. In Europa und Asien bilden Vertreter der "Echten Mäuse" (Murinae), die auch als "Altweltmäuse" bezeichnet werden, und "Wühlmäuse" (Arvicolinae) das Reservoir für Hantaviren. Jede Hantavirus-Spezies hat ihren eigenen spezifischen Reservoirwirt, der nur eine oder mehrere eng verwandte Nagerspezies umfasst. Das Reservoir des Puumalavirus ist die Rötelmaus, von Dobravavirus die Brandmaus, die Gelbhalsmaus (Apodemus flavicollis) und wahrscheinlich Schwarzmeerwaldmaus (Apodemus ponticus), von Hantaanvirus die Brandmaus, von Seoulvirus verschiedene Rattenarten (Rattus norvegicus, Rattus rattus), von Sin-Nombre-Virus die Hirschmaus (Peromyscus maniculatus) und von Andesvirus die Reisratte (Oligoryzomys longicaudatus).

Infektionsweg

Die Viren werden von infizierten Nagetieren über Speichel, Urin und Kot ausgeschieden und können darin einige Zeit infektiös bleiben. Die Übertragung auf den Menschen erfolgt durch die Inhalation virushaltiger Aerosole, durch den Kontakt der verletzten Haut mit kontaminiertem Staub oder durch Bisse.

Inkubationszeit

Beträgt üblicherweise 2-4 Wochen, in Ausnahmefällen kann sie 5-60 Tage betragen.

Dauer der Ansteckungsfähigkeit

Eine Übertragung von Hantaviren von Mensch zu Mensch findet bei den in Europa und Asien prävalenten Virustypen nicht statt. Bisher gibt es nur bei dem hochvirulenten, in Südamerika vorkommenden *Andesvirus* einen Hinweis auf eine mögliche Übertragung von Mensch zu Mensch.

Klinik

In Abhängigkeit vom verursachenden Virustyp können Hantaviren verschieden schwere Krankheitsbilder hervorrufen. Die Erkrankung beginnt meist mit abrupt einsetzendem Fieber, das über 3-4 Tage anhält. Begleitend treten unspezifische grippeähnliche Symptome wie Kopfschmerzen und Myalgien auf. Virustypen, die in Europa und Asien prävalent sind, rufen ein hämorrhagisches Fieber mit renalem Syndrom (HFRS) hervor.

Quelle: Steir. Seuchenplan 2016 Seite 2 Stand: 17.07.2017

Die eher milde Verlaufsform des HFRS wird auch als *Nephropathia epidemica* (NE) bezeichnet, die vom Virustyp *Puumala* und Vertretern des *Dobraravirus* verursacht wird. Hantaviren aus Nord- und Südamerika verursachen das Hantavirus Cardiopulmonary Syndrome (HCPS). Eine überstandene Infektion führt wahrscheinlich zu einer Virus- typ-spezifischen Immunität.

Das gemeinsame Auftreten mehrerer der folgenden Symptome kann auf eine mögliche Hantavirus-Infektion (HFRS) hinweisen:

- Akuter Krankheitsbeginn mit Fieber > 38,5 °C
- Rücken- und/oder Kopf- und/oder Abdominalschmerz
- Proteinurie und/oder Hämaturie
- Serumkreatinin-Erhöhung
- Thrombozytopenie
- Oligurie beziehungsweise nachfolgend Polyurie.

Der Verdacht sollte serologisch abgeklärt werden.

Hämorrhagisches Fieber mit renalem Syndrom (HFRS)

Die Erkrankung beginnt meist abrupt mit hohem Fieber, das über 3-4 Tage anhält. Zunächst stehen unspezifische Allgemeinsymptome wie Schüttelfrost, Glieder- und Kopfschmerzen, Lichtscheue, Sehstörungen, Rachenrötung und Husten Vordergrund. Nach wenigen Tagen treten bei den meisten Patienten ausgeprägte Lumbalgien, abdominale Schmerzen, Schwindel und Erbrechen auf. Diese Phase ist durch eine Hypotension bis hin zum Schock und weitere hämostatische Störungen gekennzeichnet, die sich beispielsweise im Auftreten von konjunktivalen Einblutungen und Petechien der Haut manifestieren können. Im weiteren Verlauf kommt es zum Anstieg der Nierenretentionswerte bis hin zur dialysepflichtigen Niereninsuffizienz. Die polyurische Phase leitet die Rekonvaleszenz ein. Diese kann mehrere Wochen anhalten und von einer renalen Hypertonie begleitet sein. Die Letalität der moderaten bis schweren Formen des HFRS beträgt 5-15%. In einigen Fällen lassen sich bei HFRS-Patienten auch extrarenale Manifestationen beobachten, z.B. eine Begleithepatitis sowie vereinzelt Myokarditis, Thyreoiditis oder ZNS-Beteiligung. Auch pulmonale Symptome können beim HFRS auftreten. Die mildere Verlaufsform des HFRS, Nephropathia epidemica, zeigt die oben genannten klassischen HFRS-Stadien weniger ausgeprägt.

Quelle: Steir. Seuchenplan 2016 Seite 3 Stand: 17.07.2017

Sie verläuft eher als grippeähnliche Erkrankung mit Nierenbeteiligung. Die Nierenfunktionsstörung präsentiert sich mit Hämaturie, Proteinurie und Nierenversagen. Hämorrhagien treten nur sehr selten auf, die zum Schock führende schwere Hypotension fehlt meist. Die Letalität liegt unter 1%.

Hantavirus-induziertes kardiopulmonales Syndrom (HCPS)

Das HCPS zeichnet sich aus durch einen abrupten, hoch fieberhaften Beginn mit unspezifischen Symptomen wie Übelkeit, Erbrechen, Myalgien, Schwäche, Schwindel, abdominale Schmerzen. In einer späteren Phase (4-10 Tage nach Symptombeginn) treten Husten, Tachy- und Dyspnoe auf. Es kommt zur kardiopulmonalen Dekompensation mit Lungeninfiltration (pulmonales Ödem) und Entwicklung eines rapid progredienten Atemnotsyndroms (ARDS). Die Letalität liegt bei dieser Verlaufsform zwischen 40 und 50%.

Diagnose

Die Diagnose einer Hantavirus-Infektion wird in der Regel anhand des klinischen Bildes und der serologischen Untersuchungsergebnisse gestellt, die bereits einen Hinweis auf den Serotyp geben. Für die serologische Diagnostik werden heute der IgM- sowie der IgG-ELISA empfohlen. In der Regel weisen Patienten bei Beginn der klinischen Symptomatik IgM-Antikörper, IgA-Antikörper und meist auch schon IgG-Antikörper auf. Für eine sichere serologische Diagnose ist der Nachweis von IgM- und im weiteren Verlauf von IgG-Antikörpern oder der IgG-Titeranstieg in Serumpaaren notwendig. Auch Immunoblots können zur Diagnostik eingesetzt werden. In spezialisierten Labors wird zudem die Immunfluoreszenz für den Antikörpernachweis Bestätigung von zweifelhaften ELISA-Ergebnissen durch genutzt. Die unabhängiges Verfahren zum Antikörpernachweis (Immunoblot, IFA) wird empfohlen. IgM-Antikörper können in der Regel bis etwa 1-3 Monate nach Krankheitsbeginn nachgewiesen werden, in Einzelfällen aber auch mehrere Jahre. IgG-Antikörper persistieren wahrscheinlich lebenslang. Mittels Virusneutralisationstests, die im Speziallabor (Sicherheitsstufe 3) durchgeführt werden, ist eine spezifische Serotypisierung möglich. Die endgültige Einordnung des infizierenden Virusstammes basiert auf der Nukleotidsequenzanalyse von Genomabschnitten. Aufgrund der kurzen virämischen Phase von nur wenigen Tagen ist der RNA-Nachweis im Blut mittels PCR jedoch wenig Erfolg versprechend. Zudem existieren meist keine adäquat tiefgekühlt aufbewahrten Rückstellproben, aus denen Nukleinsäure amplifiziert werden könnte. Es ist empfehlenswert, bei klinischem Verdacht auf eine Hantavirus-Infektion sofort Material für eine mögliche PCR-Analyse zu asservieren.

Quelle: Steir. Seuchenplan 2016 Seite 4 Stand: 17.07.2017

Therapie

Die *Hantavirus*-Erkrankung wird in erster Linie rein symptomatisch behandelt. Dies umfasst eine intensivmedizinische Betreuung zur Beherrschung von Blutungen und zur Stabilisierung des Kreislaufs sowie die Therapie der akuten Niereninsuffizienz mittels Dialyse oder die Intubation und maschinelle Beatmung zur Therapie des ARDS. In einzelnen Fällen erwies sich die frühzeitige antivirale Chemotherapie mit Ribavirin als erfolgreich.

Präventions- und Bekämpfungsmaßnahmen

Präventive Maßnahmen

Aktuell stehen weder ein zugelassener Impfstoff noch eine spezifisch gegen den Erreger gerichtete Therapie zur Verfügung. Daher ist die Expositionsprophylaxe die wichtigste Maßnahme zur Verhütung von *Hantavirus*-Infektionen.

Der wirksamste Schutz vor Infektionen besteht im Vermeiden von Kontakten mit den Ausscheidungen von Nagetieren. Im Umfeld menschlicher Wohnbereiche (insbesondere Keller, Dachböden, Schuppen etc.) sollten Mäuse und Ratten intensiv bekämpft werden und die allgemeinen Hygienemaßnahmen eingehalten werden. Wichtig ist vor allem die sichere Aufbewahrung von Lebensmitteln, damit Nagetiere sich nicht im Umfeld von Häusern oder Wohnungen aufhalten. Beim Umgang mit toten Nagetieren oder beim Aufenthalt in von Mäusen verunreinigten Räumen sollen bestimmte Schutzmaßnahmen eingehalten werden, z.B. kann eine mögliche Staubentwicklung in kontaminierten Bereichen durch Befeuchten vermieden werden. Bei zu erwartender Staubentwicklung sollten Atemschutzmasken und Handschuhe getragen werden. Mäusekadaver und Exkremente sollten vor der Entsorgung mit Desinfektionsmittel benetzt werden.

Infektionsgefährdet sind insbesondere Personen, deren Lebens- und Arbeitsbedingungen einen Kontakt zu infizierten Nagern und deren Exkrementen begünstigen oder die in direktem Kontakt mit dem Virus stehen, z.B. Waldarbeiter, Beschäftigte in der Landwirtschaft und Laborpersonal. Sie sollten besonders über Übertragungswege und Schutzmaßnahmen informiert sein.

Quelle: Steir. Seuchenplan 2016 Seite 5 Stand: 17.07.2017

Maßnahmen für Patienten und Kontaktpersonen

Eine Absonderung von erkrankten Personen ist nicht erforderlich. Für Kontaktpersonen sind ebenfalls keine besonderen Maßnahmen erforderlich.

Maßnahmen bei Ausbrüchen

Die Erkrankung mehrerer Personen aus dem gleichen Wohn- oder Arbeitsumfeld lässt auf eine gemeinsame Infektionsquelle, insbesondere Mäuseexposition, schließen, die intensiv saniert werden sollte.

Aufgaben der Amtsärztin bzw. des Amtsarztes

Anamneseerhebung, zahlenmäßige Erfassung (Surveillance), Eintragung ins EMS, ggf. Beratung.

Meldepflicht

Erkrankung und Todesfall an die zuständige Bezirksverwaltungsbehörde (Gesundheitsamt).

Falldefinition im epidemiologischen Meldesystem

(akkordiert mit der Referenzzentrale für Hantaviren am Zentrum für Virologie, MedUni Wien)

Klinische Kriterien

Klinisches Bild einer akuten *Hantavirus*-Erkrankung, definiert als mindestens eines der drei folgenden Kriterien:

- Fieber,
- hämorrhagische Verlaufsform (Hämorrhagisches Fieber mit renalem Syndrom (HFRS))
- Nierenfunktionsstörung

mindestens zwei der neun folgenden Kriterien:

- Durchfall,
- Dyspnoe (Atemstörung),
- Herz-/Kreislaufversagen; (Hantavirus-induziertes kardio-pulmonales Syndrom (HCPS)),
- Husten,
- Lungeninfiltrate (Hantavirus-induziertes pulmonales Syndrom (HPS)),
- Kopfschmerzen,
- Muskel-, Glieder- oder Rückenschmerzen,
- neu aufgetretene Myopie ("Verschwommensehen"),
- Übelkeit oder Erbrechen
- oder krankheitsbedingter Tod.

Laborkriterien

Positives Ergebnis mit mindestens einer der vier folgenden Methoden:

- Nachweis von Hantavirus Nukleinsäure in einer klinischen Probe
- Isolierung von Hantavirus aus einer klinischen Probe
- Nachweis einer Serokonversion / eines deutlichen Anstiegs von Hantavirus spezifischen IgG-AK in gepaarten Serumproben
- Nachweis von Hantavirus spezifischen IgM AK od. IgA AK bestätigt durch den Nachweis von Hantavirus spezifischen IgG-AK in einer singulären Serumprobe

Epidemiologische Kriterien

Epidemiologische Bestätigung, definiert als mindestens einer der beiden folgenden Nachweise unter Berücksichtigung der Inkubationszeit:

- epidemiologischer Zusammenhang mit einer labordiagnostisch nachgewiesenen Infektion beim Menschen durch
 - gemeinsame Expositionsquelle (z.B. Tierkontakt),
- Kontakt mit einem labordiagnostisch nachgewiesen infizierten Tier (z.B. Mäuse in Endemiegebieten, Labortiere) oder seinen Ausscheidungen.

<u>Inkubationszeit</u>: 5 – 60 Tage, gewöhnlich 2 – 4 Wochen.

Fallklassifizierung

Möglicher Fall

Entfällt.

Wahrscheinlicher Fall

Jede Person, die die klinischen Kriterien erfüllt und einen epidemiologischen Zusammenhang aufweist.

Bestätigter Fall

Jede Person, die die klinischen und die Laborkriterien erfüllt.

Referenzzentrum/-labor

Referenzzentrum für Arbovirus-Infektionen beim Menschen Department für Virologie der Medizinischen Universität Wien Kinderspitalgasse 15 1090 Wien

Tel.: 01/40160-0

Quelle: Steir. Seuchenplan 2016 Seite 8 Stand: 17.07.2017

¹ Falldefinitionen des Robert Koch-Instituts zur Übermittlung von Erkrankungs- oder Todesfällen und Nachweisen von Krankheitserregern

Ausgabe 2015, gemäß § 4 Abs. 2 des Gesetzes zur Verhütung und Bekämpfung von Infektionskrankheiten beim Menschen (Infektionsschutzgesetz – IfSG)ISSN 2363-7897, Herausgeber Robert Koch-Institut, Postfach 65 02 61, 13302 Berlin,