

Nationale Referenzzentrale für Noroviren

Jahresbericht 2015

AGES – IMED Graz
Zentrum für lebensmittelbedingte
Infektionskrankheiten
Beethovenstraße 6
A-8010 Graz
Tel. 050555-61217
E-Mail: humanmed.graz@ages.at oder ingeborg.lederer@ages.at

Ansprechpersonen:
Mag. Dr. Ingeborg Lederer
Mag. Dr. Sandra Jelovcan

Zusammenfassung

Im Jahr 2015 wurden in Österreich 701 Norovirus-Infektionen an die zuständigen Gesundheitsbehörden gemeldet (laborbestätigte Erkrankungs- und Todesfälle, Daten aus dem Elektronischen Meldesystem (EMS), Stand 23.02.2016). An der Nationalen Referenzzentrale für Noroviren in Graz wurden im Jahr 2015 insgesamt 255 Untersuchungen auf Noroviren durchgeführt. Nach Abzug der Mehrfacheinsendungen ergeben sich daraus 244 untersuchte PatientInnen. Insgesamt wurden 79 Norovirus-Infektionen nachgewiesen (32,4%). Wie in den Vorjahren, zeigen die Norovirus-Erkrankungen auch im Jahr 2015 eine deutliche Wintersaisonalität. Die Genogruppe II stellte mit 95% die häufigste Genogruppe dar. Innerhalb der Genogruppe II dominierte die Variante GII.Pe (GII.4 Sydney 2012) das epidemiologische Geschehen.

Summary

In 2015 a total of 701 norovirus-infections were notified to the Austrian public health authorities (laboratory confirmed cases and deaths, epidemiological notification system (EMS)). The National Reference Centre in Graz tested 255 specimens for norovirus, accounting for 244 initial patient-samples. Norovirus was detected in 79 of the initial samples (32.4%). As in previous years, the distribution of norovirus infections showed a distinct winter peak. Genogroup II was the most common genogroup and was responsible for 95 % of the cases diagnosed by the National Reference Centre. Within genogroup II, the genosubtype GII.Pe (GII.4 Sydney 2012) dominated.

Einleitung

Noroviren sind für den Großteil der nicht bakteriell bedingten Gastroenteritiden im Kindes- und Erwachsenenalter verantwortlich. Noroviren werden über den Stuhl und über Erbrochenes ausgeschieden. Bereits geringe Virusmengen (10-100 Virionen) reichen für eine Infektion des Menschen aus, daher ist das Risiko eine Infektion zu akquirieren sehr hoch. Bei

Norovirus-Ausbrüchen ist meistens mehr als eine Übertragungsart involviert, wodurch sie sich häufig als so genannte gemischte Ausbrüche präsentieren: der Ausbruch beginnt als Punktquellen-Ausbruch, z.B. bedingt durch ein mit Noroviren kontaminiertes Lebensmittel oder einen Erkrankten, kann sich als verlängerter gemeinsamer Quellen-Ausbruch, z.B. verursacht durch Umweltkontamination mit Noroviren, fortsetzen und als propagierter Quellen-Ausbruch, in dem sich der Erreger von Person zu Person ausbreitet, enden [1]. Das Ausmaß der oft explosionsartigen Ausbreitung der Erkrankung in Gemeinschaftseinrichtungen wie Altenheimen, Schulen, Kindergärten und Krankenhäusern kann durch eine frühzeitige Diagnostik und die Durchführung geeigneter Hygienemaßnahmen eingedämmt werden.

Die Ansteckungsfähigkeit besteht während der Erkrankung und zumindest für weitere 48 Stunden nach Abklingen der Symptome. Darüber hinaus kann das Virus noch 2-3 Wochen im Stuhl nachgewiesen werden, länger andauernde Ausscheidungen sind eher die Ausnahme. Ein positiver Befund besagt nicht in jedem Fall, dass noch infektiöse Viruspartikel vorhanden sind, es kann sich auch um nicht mehr infektiöse Virus RNA Fragmente handeln. Andererseits gibt es auch asymptomatische Ausscheider von Noroviren, die – in Zusammenhang mit Lebensmitteln und im Pflegebereich – Ausbrüche verursachen können. Eine kausale antivirale Therapie und ein Impfstoff stehen derzeit nicht zur Verfügung. Die Behandlung ist symptomatisch und beschränkt sich vornehmlich auf adäquaten Flüssigkeitsersatz.

Für die Diagnostik von Noroviren im Stuhl gibt es derzeit drei unterschiedliche Nachweismethoden:

1. Nachweis viraler RNA mittels Reverse Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion (RT-PCR)
2. Nachweis viraler Proteine (Antigen-EIA)
3. Elektronenmikroskopischer Nachweis von Viruspartikeln

Aufgrund der hohen Sensitivität und Spezifität der RT-PCR gilt diese als diagnostischer Goldstandard (Nachweisgrenze: $\geq 10^2$ RNA Kopien / ml). In der AGES wird die Diagnostik von Noroviren mittels RealTime RT-PCR und Elektronenmikroskopie durchgeführt. Die Elektronenmikroskopie gestattet in Kombination mit molekularen Techniken die Suche nach neuen genetischen Varianten; die Sensitivität der Elektronenmikroskopie ist im Vergleich zur RT-PCR jedoch niedrig (Nachweisgrenze: $\geq 10^5 - 10^7$ Viruspartikel/ml). Häufig werden zur Diagnostik von Norovirus-Infektionen kommerziell verfügbare Antigen-Enzymimmunoassays (EIA) eingesetzt, die jedoch den diagnostischen Anforderungen bezüglich Sensitivität und Spezifität nur bedingt genügen. In Ausbruchssituationen werden im Regelfall bis zu fünf Stuhlproben von betroffenen Personen mittels RT-PCR untersucht. Eine Stuhluntersuchung bei allen betroffenen Personen ist aufgrund des epidemiologischen Geschehens meist nicht notwendig. An der Nationalen Referenzzentrale für Noroviren der AGES werden Ausbruchstämme durch Nukleinsäuresequenzierung und anschließender Datenbankanalyse der für die Polymerase kodierenden Region in Genotypen subtypisiert.

Resultate

Im Jahr 2015 wurden in Österreich 701 Fälle von Infektionen mit Noroviren gemeldet (laborbestätigte Erkrankungs- und Todesfälle, EMS Stand 23.02.2016). Basierend auf den vorliegenden Meldedaten ergibt sich hieraus eine Inzidenz von 8,2 / 100.000 EinwohnerInnen (berechnet nach Bevölkerung im Jahresdurchschnitt 2014).

Im Jahr 2015 wurden an der Nationalen Referenzzentrale für Noroviren in Graz 255 Untersuchungen auf Noroviren durchgeführt. Nach Abzug der Mehrfacheinsendungen ergeben sich daraus 244 untersuchte Patientinnen und Patienten. In 79 Proben konnten Noroviren nachgewiesen werden (32,4%). Abbildung 1 zeigt die Norovirus Nachweise der an die Referenzzentrale geschickten Patientenproben sowie die Anzahl der gemeldeten Fälle gemäß EMS (Stand 23.02.2016) für den Zeitraum August 2009 bis Ende 2015.

Die gemeldeten Norovirus-Fälle werden entsprechend den einzelnen Bundesländern in Abbildung 2 wiedergegeben, die dazugehörigen Meldedaten sind in Tabelle 1 ersichtlich. Die Daten für die Jahre 2007/2008/2009/2010 stammen aus den endgültigen Jahresausweisen, jene für die Jahre 2011, 2012, 2013, 2014 und 2015 wurden dem EMS entnommen (Stand 26.04.2012, 06.02.2013, 21.02.2014, 19.02.2015 und 23.02.2016). Insgesamt wurden in diesem Zeitraum sechs Todesfälle in Zusammenhang mit Norovirus-Infektionen gemeldet: 2007: drei Todesfälle, 2008: ein Todesfall, 2011: zwei Todesfälle.

Abbildung 1: Anzahl der Norovirus Nachweise an der Nationalen Referenzzentrale sowie Anzahl der laborbestätigten Fälle gemäß Monatsausweisen des Bundesministeriums für Gesundheit im Jahresverlauf, Österreich 2009 - 2015

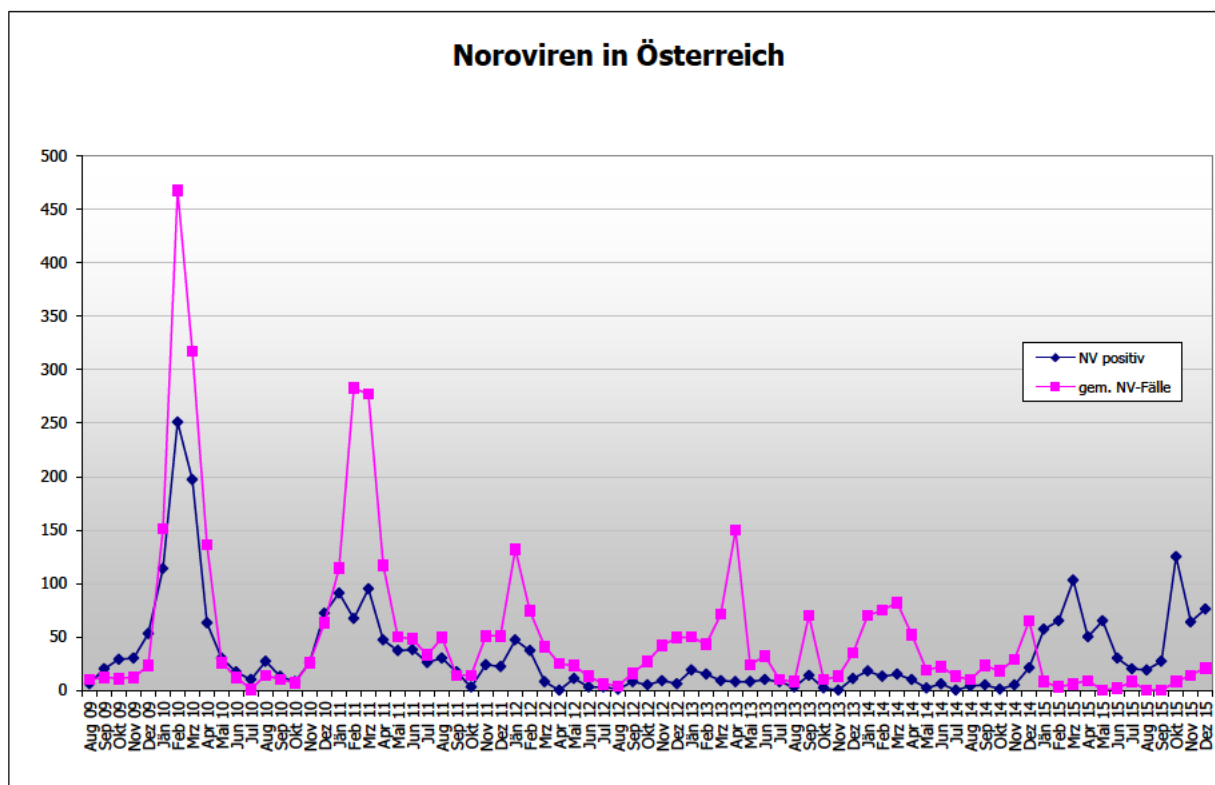
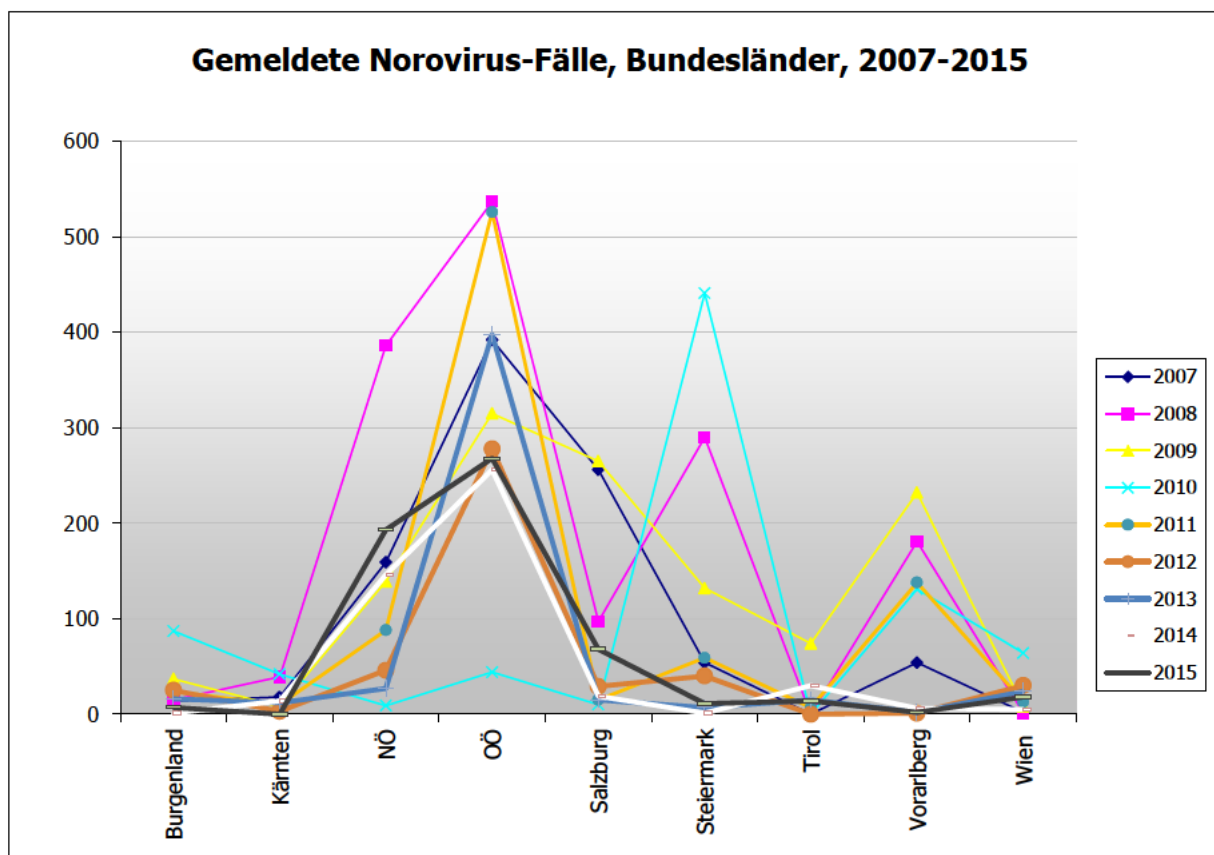


Tabelle 1: Anzahl der gemeldeten Norovirus-Fälle, Bundesländer (2007-2010: Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten des BMG, endgültige Jahresberichte / 2011: EMS, Stand 26.04.2012 / 2012: EMS, Stand 06.02.2013 / 2013: EMS, Stand 21.02.2014 / 2014: EMS, 19.02.2015 / 2015: EMS, Stand 23.02.2016)

Jahr	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Burgenland	12	15	37	87	24	25	16	1	7
Kärnten	18	39	8	42	10	3	12	14	0
Niederösterreich	159	386	139	9	88	46	27	146	193
Oberösterreich	392	537	315	44	526	278	398	256	268
Salzburg	255	97	265	10	15	29	15	19	68
Steiermark	54	290	132	441	59	40	7	1	11
Tirol	0	0	74	0	7	0	15	30	14
Vorarlberg	54	181	232	131	138	1	2	6	2
Wien	2	1	8	64	13	30	94	5	18

Abbildung 2: Gemeldete Norovirus-Fälle, Bundesländer (2007-2010: Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten des BMG, endgültige Jahresberichte / 2011: EMS, Stand 26.04.2012 / 2012: EMS, Stand 06.02.2013 / 2013: EMS, Stand 21.02.2014 / 2014: EMS, Stand 19.02.2015 / 2015: EMS, Stand 23.02.2016)



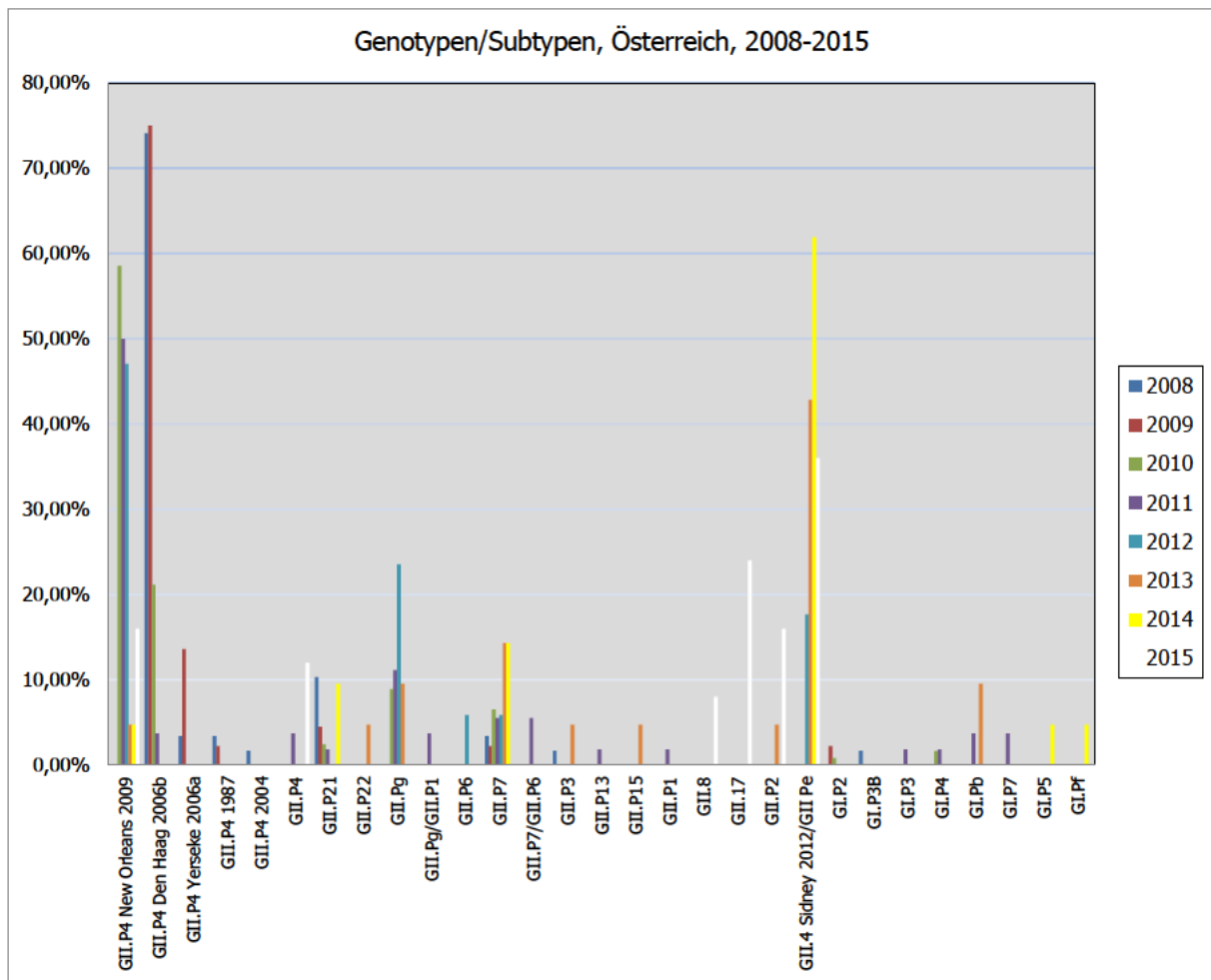
Im Jahr 2015 war der Hauptteil der an der Referenzzentrale diagnostizierten humanen Noroviren der Genogruppe II (GII) zuzuordnen (75 Nachweise = 95%). In 4 diagnostischen Proben (4,8%) konnten Noroviren der Genogruppe I (GI) nachgewiesen werden. Im Jahr 2014 betrug der Anteil an Noroviren der GII 85%, und der Anteil an Noroviren der GI machte 20,6% aus. Noroviren gelten als häufigste Ursache für akute Gastroenteritis-Ausbrüche, vor allem in Gemeinschaftseinrichtungen wie Seniorenheimen, Krankenhäusern, Kinderheimen und Schulen. Im Jahr 2015 wurden an der Referenzzentrale für Noroviren 21 zeitliche und örtliche Cluster von Gastroenteritis-Fällen mit Verdacht auf Norovirus-Infektion aus dem ganzen Bundesgebiet untersucht (Tab. 2). Im Jahr 2015 waren Alters-/Pflege-/Seniorenheime die am häufigsten betroffenen Einrichtungen, gefolgt von Krankenhäusern. Durch Noroviren der Genogruppe II wurden 16 Ausbrüche verursacht. Weiters konnten bei einem Ausbruch Noroviren der Genogruppe I nachgewiesen werden. In vier Häufungen von Gastroenteritis-Fällen konnte der Verdacht auf Noroviren diagnostisch nicht bestätigt werden. Nukleinsäuresequenz-Vergleichsanalysen von humanen Norovirus-Isolaten, welche aus an die Referenzzentrale übermittelten Proben (im Zusammenhang mit Häufungen von Gastroenteritis-Fällen eingesandt) stammen, ergaben, dass im Jahr 2014 unter den Noroviren die Genotypvariante GII.Pe am häufigsten vorkam. Diese Polymerase-Region Variante entspricht in der Capsid-Region der Genotypvariante GII.4 Sidney 2012. Im Jahr 2015 wurden in Zusammenarbeit der jeweils zuständigen Behörden mit der AGES, Abteilung Surveillance und Infektionsepidemiologie, zwei Noroviren Ausbrüche epidemiologisch abgeklärt. Ein Ausbruch ereignete sich im Mai 2015 bei einer zweitägigen Veranstaltung für Jugendliche in Wien (27.05.-28.05.) mit 155 Teilnehmern. An akutem Brechdurchfall erkrankten 33 Teilnehmer, drei der Erkrankungen wurden labordiagnostisch bestätigt. Die Typisierung der Stämme an der Nationalen Referenzzentrale für Noroviren ergab den Genotyp GII.P4. Zur analytisch epidemiologischen Abklärung wurde eine retrospektive Kohorten Studie durchgeführt. Innerhalb des für den Ausbruch in Frage kommenden Zeitraums waren drei verschiedene Catering Firmen für die Speisezubereitung verantwortlich. In den Stuhlproben der in der Küche dieser Firmen tätigen Personen konnten keine Noroviren nachgewiesen werden. Verdächtige Lebensmittelproben wurden untersucht, führten aber ebenso zu keinem positiven Ergebnis. Die Auswertung der retrospektiven Kohorten Analyse zeigte kein erhöhtes Risiko in Bezug auf einzelne Speisen der beteiligten Catering Firmen. Die Analysen ergaben, dass die Exposition zwischen 27.05. am Abend und 28.05. zu Mittag stattgefunden haben muss. Die Quelle des Ausbruchs konnte nicht eruiert werden.

Der zweite epidemiologisch abgeklärte Ausbruch ereignete sich im Oktober auf einem Biobauernhof in Oberösterreich. Betroffen waren Volksschulkinder und Lehrer, die im Rahmen von Landschulwochen zu Gast an dem Bauernhof waren. Insgesamt erkrankten 80 Schulkinder und acht Betreuerinnen, sowie fünf Angestellte des Biobauernhofs, an akutem Brechdurchfall. Neun der 17 Angestellten waren positiv auf Norovirus, vier dieser neuen waren asymptomatisch infiziert. Die Typisierung des Ausbruchstammes ergab den Genotyp GII.P8. In den gezogenen Lebensmittelproben konnten keine Noroviren nachgewiesen werden. Auf eine analytisch epidemiologische Abklärung des Ausbruchs mittels Fragebogen wurde aufgrund des jungen Alters der hauptsächlich betroffenen Personen (6-10 Jahre) verzichtet. Die Analysen der deskriptiven epidemiologischen Untersuchungen ergaben, dass es sich ursprünglich um einen lebensmittelbedingten Ausbruch gehandelt haben muss, welcher sich dann über die Umwelt und erkrankte Personen weiter verbreitet hat. Dem Verlauf der Epidemie kurve nach zu schließen gab es über einen Zeitraum von zwei Wochen drei Punktquellen, von denen aus sich der Erreger verbreitet hat. Die Hypothese, dass sich die Noroviren bei diesem Ausbruch ursprünglich durch – von asymptomatischen Ausscheidern unter den Küchenmitarbeitern kontaminierte – Lebensmittel verbreitet haben, konnte durch die Untersuchungen nicht bewiesen werden.

Tabelle 2: Laborbestätigte Cluster/Ausbrüche (Daten aus der Referenzzentrale) in Österreich, 2015

NV Cluster/ Ausbrüche 2015	
Einrichtungen	Anzahl
Alters-/Pflege-/Seniorenheim	6
Krankenhaus	3
Gaststätte/Restaurant	2
Hotel/Pension	2
Catering	1
Schule	1
Rehabilitationszentrum	1
Biobauernhof	1
Gesamt	17

Abb.3: Genotypen/Subtypen bei Norovirus-Cluster/Ausbrüchen in Österreich, 2015 (Daten basierend auf Untersuchungen der Nationalen Referenzzentrale)



Diskussion

Noroviren sind weltweit die häufigste Ursache der akuten viralen Gastroenteritis. Dies gilt sowohl für sporadische Fälle als auch für Ausbrüche [2,3]. In der Vergangenheit wurde die Inzidenz der durch Noroviren verursachten Gastroenteritiden unterschätzt. Erst die Einführung neuer molekularbiologischer Diagnostikmethoden hat zu einem verstärkten Nachweis dieses Erregers geführt und damit wesentlich zur Erkennung der Bedeutung von Noroviren beigetragen. Eine hohe Kontagiosität und die Unempfindlichkeit gegenüber Umwelteinflüssen sind für die rasche Verbreitung der Noroviren verantwortlich. Typischerweise beginnt die Noroviren-Saison im Oktober und dauert bis zum Monat April an. Dieser Verlauf ist für die Wintersaisonen der Jahre 2008/2009, 2009/2010 sowie für 2011/2012 deutlich zu erkennen. Im Vergleich dazu zeigte sich für die gemeldeten Norovirus-Fälle der Saison 2010/2011 bis in den Mai hinein eine erhöhte Virusaktivität (Abb. 1). Der saisonale Verlauf der Norovirus-Infektionen lässt sich in den Jahren 2013 bis 2015 aufgrund zu geringer Probenzahlen/Meldezahlen nicht deutlich erkennen. Die großen Unterschiede in der Anzahl der gemeldeten Norovirus-Fälle in den einzelnen Bundesländern sind auch durch eine unterschiedliche Interpretation der Meldepflicht zu erklären.

Es ist davon auszugehen, dass die tatsächliche Inzidenz wesentlich höher ist als die aus den gemeldeten Fallzahlen für das Jahr 2015 berechnete Inzidenz von 8,2 / 100.000 EinwohnerInnen. Im Jahr 2014 lag die Inzidenz bei 5,6 / 100.000 EinwohnerInnen. Die Inzidenzen der Noroviren Infektionen in Deutschland waren in den letzten Jahren im Vergleich zu jenen in Österreich um das 20- bis 30-fache. Dieser Unterschied ergibt sich aus den unterschiedlichen Meldesystemen in den beiden Ländern. In Österreich werden nur mehr lebensmittelassoziierte Fälle gemeldet, in Deutschland gibt es die Labormeldepflicht. Unterschiede in der Genomsequenz der Noroviren ermöglichen die Differenzierung in verschiedene Genogruppen, welche ihrerseits in verschiedene Genotypen unterteilt werden können. Noroviren der Genogruppen I, II und IV gelten als humanpathogen. Im Jahr 2015 dominierte in Österreich die Genogruppe II mit einem ermittelten Anteil von 95% der an der Referenzzentrale untersuchten Norovirus-Isolate. Innerhalb der Genogruppe II dominierte der Subtyp GII.Pe (entspricht GII.4 Sydney 2012) das Ausbruchsgeschehen. Die Noroviren Plattform NoroNet hat Änderungen in der Nomenklatur von Noroviren festgelegt. Es wird nun zwischen einer auf der Polymerase-Region basierenden und einer auf der Kapsid-Region basierenden Namensgebung unterschieden. Die Umbenennung der Norovirus-Varianten wurde rückwirkend für alle an der Referenzzentrale typisierten Stämme durchgeführt (Abb.3).

Ausbrüche in institutionellen Einrichtungen sind kaum völlig zu verhindern. Die wichtigste Aufgabe liegt in der Eindämmung derartiger Ausbrüche durch frühzeitige Diagnostik und verstärkte Hygienemaßnahmen. Die von der Nationalen Referenzzentrale für Noroviren herausgegebene Leitlinie „Vorgehen bei Gastroenteritis-Ausbrüchen durch Noroviren“ [1] gibt Ratschläge zur Ausbruchaufklärung und Ausbruchseindämmung. Ein wesentliches Problem in Ausbruchssituationen ist die adäquate und verständliche Information von Betroffenen und Angehörigen. Um hier eine Hilfestellung zu geben, hat die Referenzzentrale einen Informationsfolder erstellt, welcher seit November 2009 auch in den Sprachen Bosnisch/Kroatisch/Serbisch und Türkisch erhältlich ist [4].

Danksagung

Die Nationale Referenzzentrale dankt allen einsendenden Laboratorien sowie den beteiligten Behörden für die gute Zusammenarbeit. Des Weiteren danken wir Frau Dr. Marina Höhne vom Konsiliarlaboratorium für Noroviren am Robert Koch Institut in Berlin für die fachliche Unterstützung.

Literatur

- [1] Leitlinie der AGES – Österreichische Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit in Zusammenarbeit mit dem Bundesministerium für Gesundheit und Frauen. „Vorgehen bei Gastroenteritis-Ausbrüchen durch Norovirus in gesundheitsversorgenden Einrichtungen, auf Personenschiffen, Beherbergungsbetrieben, Schulen und in anderen Gemeinschaftseinrichtungen“ Erscheinungsdatum: Juni 2011
- [2] Rockx B, De Wit M, Vennema H, Vinjé J, De Bruin E, Van Duynhoven Y, Koopmans M (2002) Natural history of human calicivirus infection: a prospective cohort study. Clin Infect Dis. 35:246-253.

- [3] Spina A, Kerr K, Cormican M, Barbut F, Eigentler A, Zerva L, Tassios P, Popescu G, Rafila A, Eerola E, Batista J, Maass M, Aschbacher R, Olsen K, Allerberger F (2015) Spectrum of enteropathogens detected by FilmArray® GI Panel in a multi-centre study of community-acquired gastroenteritis. *Clin Microbiol Infect* 21:719-728.
- [4] Informationsfolder „Noroviren“ der AGES – Österreichische Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit. 2. Auflage, 2009
<http://www.ages.at/ages/gesundheit/mensch/noroviren/noroviren-folder/>