

sozial MINISTERIUM

Nationale Referenzzentrale für Noroviren - Jahresbericht 2017

IMPRESSUM

Medieninhaber und Herausgeber: Bundesministerium für Arbeit, Soziales, Gesundheit und Konsumentenschutz, Stubenring 1, 1010 Wien ▪ **Verlags- und Herstellungsort:** Wien

Alle Rechte vorbehalten: Jede Verwertung (auch auszugsweise) ist ohne schriftliche Zustimmung des Medieninhabers unzulässig. Dies gilt insbesondere für jede Art der Vervielfältigung, der Übersetzung, der Mikroverfilmung, der Wiedergabe in Fernsehen und Hörfunk, sowie für die Verbreitung und Einspeicherung in elektronische Medien wie z.B. Internet oder CD-Rom.

ANSPRECHPERSONEN:

Mag. Dr. Ingeborg Lederer

Mag. Dr. Sandra Köberl-Jelovcan

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

ZUSAMMENFASSUNG

Im Jahr 2017 wurden in Österreich 1172 Norovirus-Infektionen an die zuständigen Gesundheitsbehörden gemeldet (Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten, vorläufiger Jahresbericht 2018, Stand 30.01.2018). An der Nationalen Referenzzentrale für Noroviren in Graz wurden im Jahr 2017 insgesamt 293 Untersuchungen auf Noroviren durchgeführt. Nach Abzug der Mehrfacheinsendungen ergeben sich daraus 285 untersuchte PatientInnen. Insgesamt wurden 128 Norovirus-Infektionen nachgewiesen (44,9%). Wie in den Vorjahren, zeigen die Norovirus-Erkrankungen auch im Jahr 2017 eine deutliche Wintersaisonalität. Die Genogruppe II stellte mit 84% die häufigste Genogruppe dar. Innerhalb der Genogruppe II dominierte die Variante GII.P16 das epidemiologische Geschehen.

SUMMARY

In 2017 a total of 1172 norovirus infections were notified to the Austrian public health authorities (Statistics of infectious diseases, Preliminary annual report 2017). The National Reference Centre in Graz tested 293 specimens for norovirus, accounting for 285 initial patient-samples. Norovirus was detected in 128 of the initial samples (44.9%). 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 84% of the cases diagnosed by the National Reference Centre. Within genogroup II, the genosubtype GII.P16 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 2017 wurden in Österreich 1172 Fälle von Infektionen mit Noroviren gemeldet (Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten, vorläufiger Jahresbericht 2017 - Stand per 30.01.2018). Basierend auf den vorliegenden Meldedaten ergibt sich hieraus für 2017 eine Inzidenz von 13,4/100.000 EinwohnerInnen (berechnet nach Bevölkerung im Jahresdurchschnitt 2016).

Im Jahr 2017 wurden an der Nationalen Referenzzentrale für Noroviren in Graz 293 Untersuchungen auf Noroviren durchgeführt. Nach Abzug der Mehrfacheinsendungen ergeben sich daraus 285 untersuchte Patientinnen und Patienten. Beim eingesandten Untersuchungsmaterial handelte es sich um 167 Stuhlproben, 117 RNA Proben und einmal um Erbrochenes. In 128 Proben konnten Noroviren nachgewiesen werden (44,9%). Abbildung 1 zeigt die Norovirus Nachweise der an die Referenzzentrale geschickten Patientenproben sowie die Anzahl der gemeldeten Fälle gemäß EMS (Stand per 30.01.2018) für den Zeitraum September 2011 bis Dezember 2017.

Die Meldungen der Norovirus-Fälle in den einzelnen Bundesländern sind in Tabelle 1 ersichtlich. Insgesamt wurden bisher 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 BMSGK im Jahresverlauf, Österreich Sept. 2011 - Dez. 2017

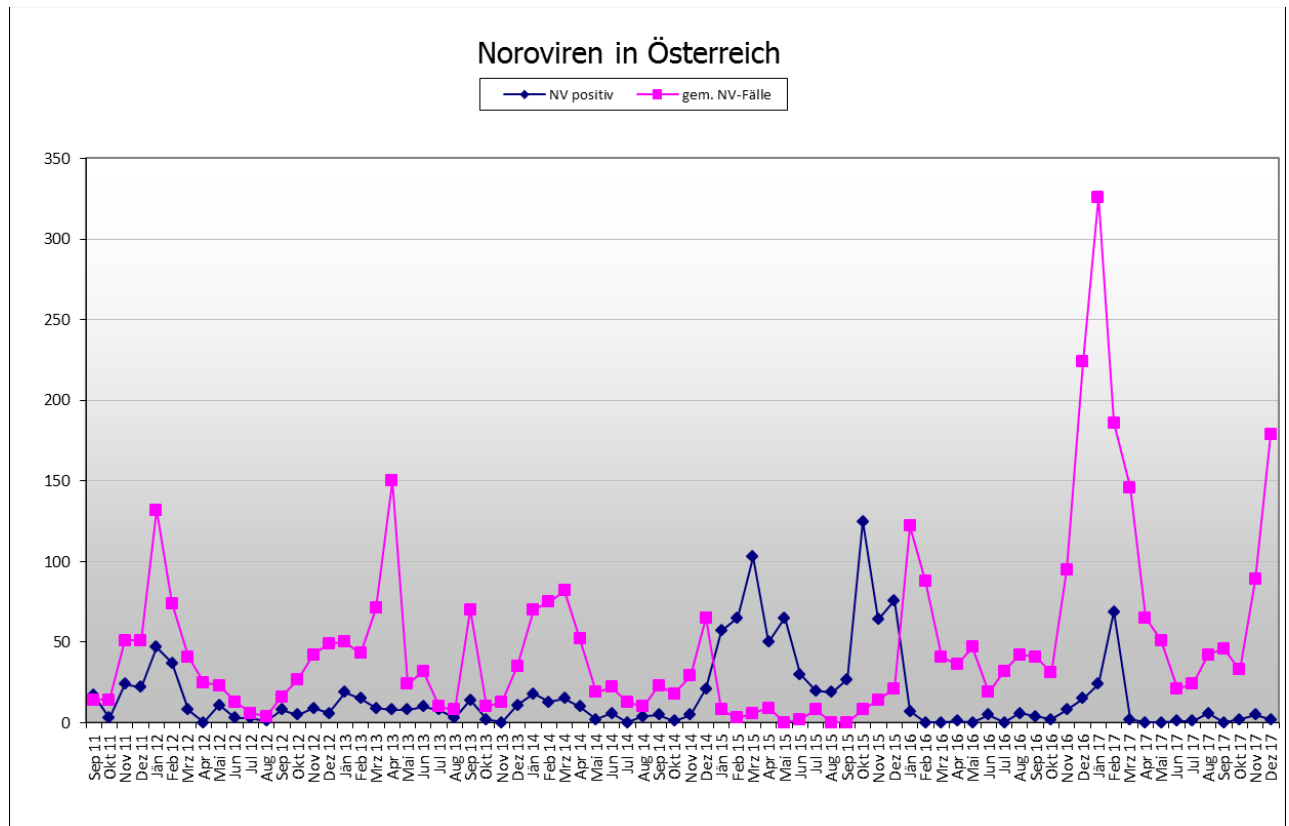


Tabelle 1: Anzahl der gemeldeten Norovirus-Fälle, Bundesländer (Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten des BMSGK, endgültige Jahresberichte)

Jahr	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014*	2015	2016	2017**
B	12	15	37	87	48	24	7	0	8	22	89
K	18	39	8	42	8	8	12	222	0	7	29
N	159	386	139	9	97	47	17	0	199	259	378
O	392	537	315	44	680	279	387	0	362	325	434
S	255	97	265	10	60	36	9	0	80	55	23
ST	54	290	132	441	72	39	8	0	16	80	81
T	0	0	74	0	4	0	14	86	14	38	52
V	54	181	232	131	139	1	2	0	3	2	9
W	2	1	8	64	52	44	17	0	19	15	77

* im Jahr 2014 wurden nur die bestätigten lebensmittelassoziierten Fälle in den endgültigen Jahresausweis aufgenommen

** vorläufiger Jahresbericht

Im Jahr 2017 war der Hauptteil der an der Referenzzentrale diagnostizierten humanen Noroviren der Genogruppe II (GII) zuzuordnen (108 Nachweise – 84%). In zwanzig diagnostischen Proben (15,6 %) konnten Noroviren der Genogruppe I (GI) nachgewiesen werden. Im Jahr 2016 betrug der Anteil an Noroviren der GII 96%, der Anteil an Noroviren der GI machte 4% aus. Noroviren gelten als häufigste Ursache für akute Gastroenteritis-Ausbrüche, vor allem in Gemeinschaftseinrichtungen wie Seniorenheimen, Krankenhäusern und Gemeinschaftseinrichtungen wie Kindergärten und Schulen. Im Jahr 2017 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). Alters-/Pflege-/Seniorenheime gefolgt von Krankenhäusern bzw. Kuranstalten und Restaurants waren die am häufigsten betroffenen Einrichtungen. Durch Noroviren der Genogruppe II wurden 13 Ausbrüche verursacht. Weiters konnten bei sechs Ausbrüchen Noroviren der Genogruppe I nachgewiesen werden. Bei 2 Gastroenteritis Ausbrüchen konnte das ätiologische Agens nicht identifiziert werden.

Nukleinsäure Sequenz-Vergleichsanalysen der Norovirus-Isolate aus dem Jahr 2017 ergaben, dass die Genotyp Variante GII.P16 am häufigsten vorkam.

Die Abteilung Infektionsepidemiologie der AGES hat im Jahr 2017 einen Noroviren-Ausbruch, der in der Mensa einer Landwirtschaftsschule in der Steiermark seinen Ursprung hatte, analytisch epidemiologisch abgeklärt. Neben der Landwirtschaftsschule waren noch 2 Gymnasien betroffen. Es wurden insgesamt 16 Stuhlproben von Schülern untersucht. Obwohl die klinischen Symptome der Infizierten bereits abgeklungen waren, konnten noch in 7 von 16 Stuhlproben Noroviren mittels RT-PCR nachgewiesen werden. Die nach deskriptiver epidemiologischer Abklärung erstellte Hypothese, nach der von einer lebensmittelbedingten Übertragung nach Konsumation des Mittagessens am 9. November in der besagten Mensa auszugehen war, wurde durch eine analytisch epidemiologische Untersuchung mittels retrospektiver Kohorten Studie abgeklärt.

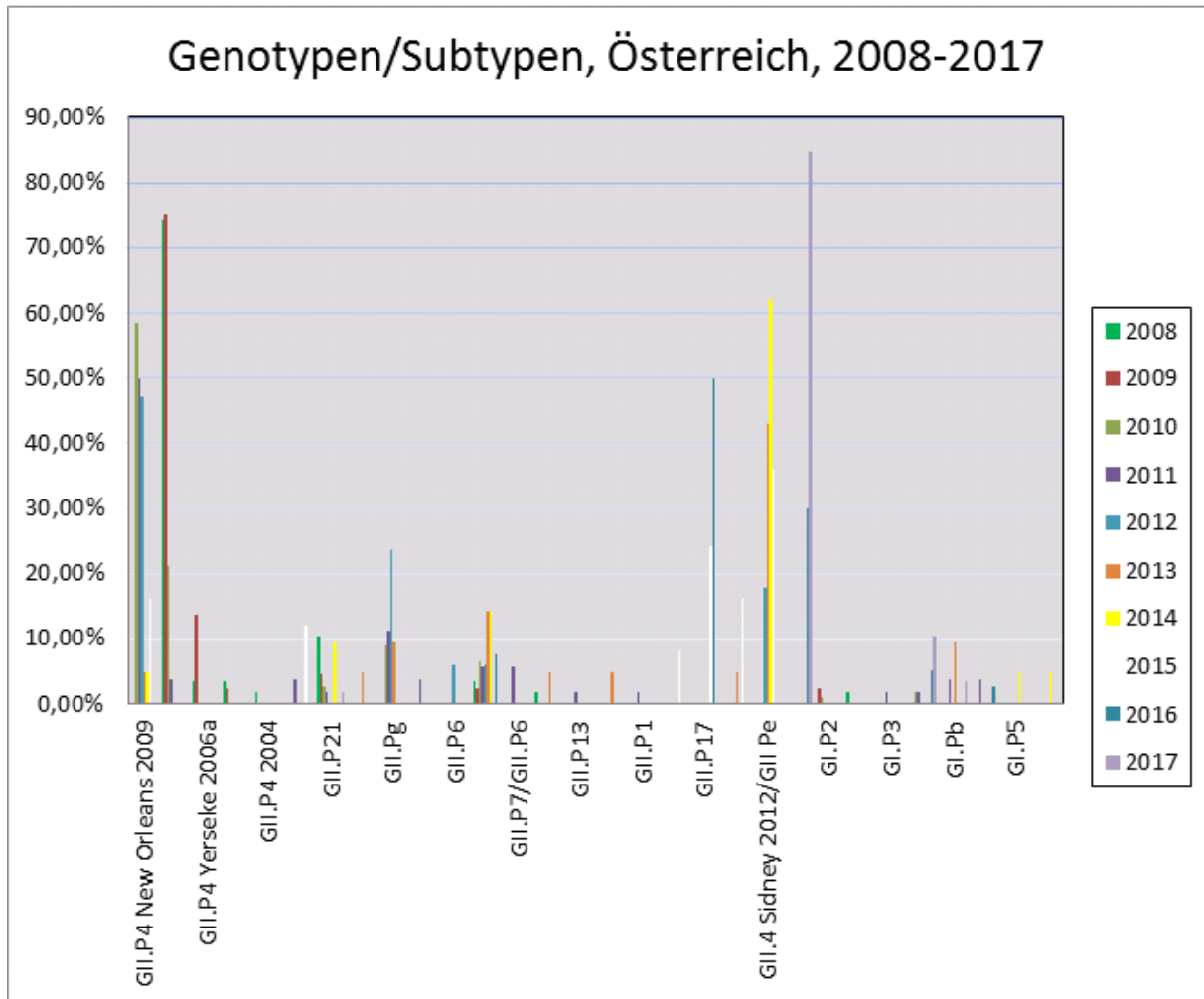
Die gesamte Befallsrate betrug 26%. In Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Mittagspause (vor 14:00 oder um 14:00) wurden sowohl unterschiedliche Befallsraten als auch unterschiedliche Lebensmittel als vermutliche Infektionsquelle eruiert (Mittagspause vor 14:00 / Kaspressknödel; Mittagspause um 14:00 / Rote Rüben Salat, Kopfsalat).

Beim Küchenpersonal und Lebensmittelhändler konnten im Stuhl keine Noroviren nachgewiesen werden. Ein Nachweis von Noroviren in den Lebensmitteln konnte aufgrund fehlender Restbestände nicht durchgeführt werden.

Tabelle 2: Laborbestätigte Cluster/Ausbrüche (Daten aus der Referenzzentrale) in Österreich, 2017

NV Cluster/ Ausbrüche 2017	
Einrichtungen	Anzahl
Alters-/Pflege-/Seniorenheim	6
Krankenhaus	4
Kuranstalt	4
Gaststätte/Restaurant	4
Schule	1
Jugendheim	1
Pension	1
Gesamt	21

Abbildung 2: Genotypen/Subtypen bei Norovirus-Cluster/Ausbrüchen in Österreich, 2017



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 relativ hohe Unempfindlichkeit gegenüber Umwelteinflüssen sind für die rasche Verbreitung der Noroviren verantwortlich.

Es ist davon auszugehen, dass die tatsächliche Inzidenz wesentlich höher ist als die aus den gemeldeten Fallzahlen für das Jahr 2017 berechnete Inzidenz von 13,4 / 100.000 EinwohnerInnen. Im Jahr 2016 lag die Inzidenz bei 9,3 / 100.000 EinwohnerInnen. Nach dem österreichischen Epidemiegesetz sind Erreger viraler Lebensmittelvergiftungen wie Noroviren meldepflichtig. Da es in Österreich noch keine Labormeldepflicht gibt, ist der Verlauf des in Abbildung 1 gezeigten Kurvendiagramms auch das Ergebnis der unterschiedlichen Melde- bzw. Stornier- Modi der verantwortlichen Institutionen.

Typischerweise beginnt die Noroviren-Saison im Oktober und dauert bis zum Monat April an. Der saisonale Verlauf der Norovirus-Infektionen lässt sich im Jahr 2017 deutlich erkennen.

Die Saison 2016/2017 hatte im Oktober 2016 mit einer im Vergleich zu den Vorjahren ungewöhnlich hohen Zahl an Fällen/Ausbrüchen begonnen. Grund dafür war das Auftreten neuer rekombinanter Genotyp-Varianten des ORF1 Genotyps GII.P16. In Österreich wurde im Jahr 2017 unter den zur Typisierung eingesandten Noroviren des ORF1 Genotyps GII.P16 die Rekombinante GII.P16/GII.4 2012 am häufigsten detektiert (rund 90%), die Rekombinante GII.P16/GII.2 nur zu 10%.

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 2017 dominierte in Österreich die Genogruppe II mit einem ermittelten Anteil von 84% der an der Referenzzentrale untersuchten Norovirus-Isolate. Innerhalb der Genogruppe II dominierte der Genotyp GII.P16. Dieser Genotyp wird durch Sequenzierung des Norovirengenoms in der Polymeraseregion (ORF1) detektiert. Durch weitere Sequenzanalysen des GII.P16 Norovirus Genotyps im ORF2 (Capsidgen: durchgeführt am Robert Koch Institut, Konsiliarlabor für Noroviren, Dr. Sandra Niendorf) hat sich gezeigt, dass dieser Stamm durch Rekombination zusätzlich in zwei Varianten unterteilt werden kann: Genotyp-Variante GII.P16/GII.4 2012 und GII.P16/GII.2 [4].

Ausbrüche in institutionellen Einrichtungen sind kaum völlig zu verhindern. Die wichtigste Aufgabe liegt daher in der schnellstmöglichen 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 Ausbruchsaufklärung und Ausbruchseindämmung. Ein wesentliches Problem in Ausbruchssituationen ist oft 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 [5].

DANKSAGUNG

Die Nationale Referenzzentrale dankt allen einsendenden Laboratorien sowie den beteiligten Behörden für die gute Zusammenarbeit. Besonders bedanken möchten wir uns bei Frau Dr. Sandra Niendorf vom Konsiliarlabor für Noroviren am Robert Koch Institut in Berlin für die Bereitstellung der ORF2 Sequenzdaten und 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] Niendorf S, Jacobsen S, Faber M, Eis-Hübinger AM, Hofmann J, Zimmermann O, Höhne M, Bock CT (2017) Steep rise in norovirus cases and emergence of a new recombinant strain GII.P16-GII.2, Germany, winter2016. Eurosurveillance, Rapid Communication 26 January 2017.
- [5] Informationsfolder „Noroviren“ der AGES – Österreichische Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit. 2. Auflage, 2009
<http://www.ages.at/ages/gesundheit/mensch/noroviren/noroviren-folder/>