

# Nationale Referenzzentrale für Noroviren

## Jahresbericht 2016

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 Köberl-Jelovcan

### Zusammenfassung

Im Jahr 2016 wurden in Österreich 804 Norovirus-Infektionen an die zuständigen Gesundheitsbehörden gemeldet (Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten, vorläufiger Jahresbericht 2016 - Stand per 20.01.2017). An der Nationalen Referenzzentrale für Noroviren in Graz wurden im Jahr 2016 insgesamt 219 Untersuchungen auf Noroviren durchgeführt. Nach Abzug der Mehrfacheinsendungen ergeben sich daraus 211 untersuchte PatientInnen. Insgesamt wurden 48 Norovirus-Infektionen nachgewiesen (22,74%). Wie in den Vorjahren, zeigen die Norovirus-Erkrankungen auch im Jahr 2016 eine deutliche Wintersaisonalität. Die Genogruppe II stellte mit 96% die häufigste Genogruppe dar. Innerhalb der Genogruppe II dominierte die Variante GII.P17 das epidemiologische Geschehen.

### Summary

In 2016 a total of 804 norovirus-infections were notified to the Austrian public health authorities (Statistics of infectious diseases, Preliminary annual report 2016). The National Reference Centre in Graz tested 219 specimens for norovirus, accounting for 211 initial patient-samples. Norovirus was detected in 48 of the initial samples (22.74%). 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 96 % of the cases diagnosed by the National Reference Centre. Within genogroup II, the genosubtype GII.P17 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

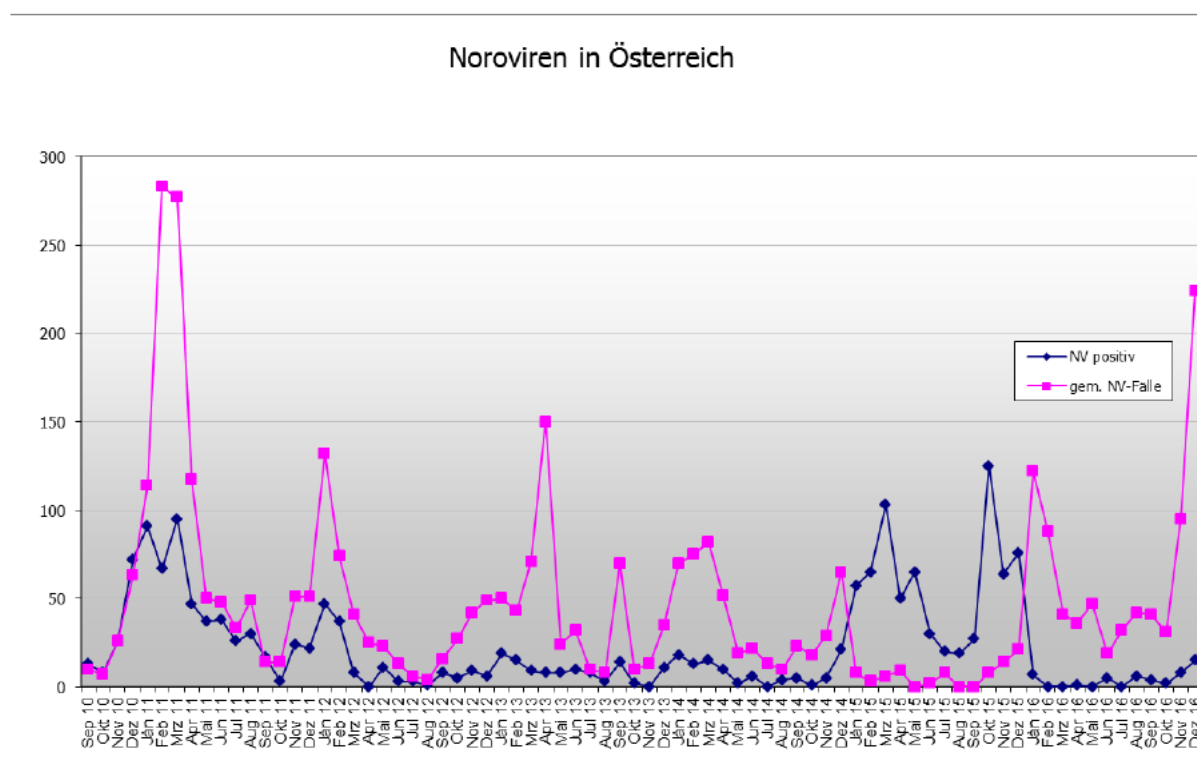
Im Jahr 2016 wurden in Österreich 804 Fälle von Infektionen mit Noroviren gemeldet (Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten, vorläufiger Jahresbericht 2016 - Stand per 20.01.2017). Basierend auf den vorliegenden Meldedaten ergibt sich hieraus für 2016 eine Inzidenz von 9,3/ 100.000 EinwohnerInnen (berechnet nach Bevölkerung im Jahresdurchschnitt 2015).

Im Jahr 2016 wurden an der Nationalen Referenzzentrale für Noroviren in Graz 219 Untersuchungen auf Noroviren durchgeführt. Nach Abzug der Mehrfacheinsendungen ergeben sich daraus 211 untersuchte Patientinnen und Patienten. In 48 Proben konnten Noroviren nachgewiesen werden (22,74%).

Abbildung 1 zeigt die Norovirus Nachweise der an die Referenzzentrale geschickten Patientenproben sowie die Anzahl der gemeldeten Fälle gemäß EMS (Stand per 20.01.2017) für den Zeitraum September 2010 bis Dezember 2016.

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 BMG im Jahresverlauf, Österreich Sept. 2010 – Dez. 2016



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

Jahr	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014*	2015	2016**
B	12	15	37	87	48	24	7	0	8	23
K	18	39	8	42	8	8	12	222	0	6
N	159	386	139	9	97	47	17	0	199	259
O	392	537	315	44	680	279	387	0	362	326
S	255	97	265	10	60	36	9	0	80	55
St	54	290	132	441	72	39	8	0	16	80
T	0	0	74	0	4	0	14	86	14	38
V	54	181	232	131	139	1	2	0	3	2
W	2	1	8	64	52	44	17	0	19	15

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

\*\* vorläufiger Jahresbericht

Im Jahr 2016 war der Hauptteil der an der Referenzzentrale diagnostizierten humanen Noroviren der Genogruppe II (GII) zuzuordnen (46 Nachweise – 96%). In zwei diagnostischen Proben (4%) konnten Noroviren der Genogruppe I (GI) nachgewiesen werden. Im Jahr 2015 betrug der Anteil an Noroviren der GII 95%, der Anteil an Noroviren der GI machte 4,8 aus. Noroviren gelten als häufigste Ursache für akute Gastroenteritis-Ausbrüche, vor allem in Gemeinschaftseinrichtungen wie Seniorenheimen, Krankenhäusern, Kinderheimen und Schulen. Im Jahr 2016 wurden an der Referenzzentrale für Noroviren 15 zeitliche und örtliche Cluster von Gastroenteritis-Fällen mit Verdacht auf Norovirus-Infektion aus dem ganzen Bundesgebiet untersucht (Tab. 2). Alters-/Pflege-/Seniorenheime und Gaststätten/Restaurants bzw. Hotels waren die am häufigsten betroffenen Einrichtungen. Durch Noroviren der Genogruppe II wurden 14 Ausbrüche verursacht. Weiters konnten bei einem Ausbruch Noroviren der Genogruppe I nachgewiesen werden.

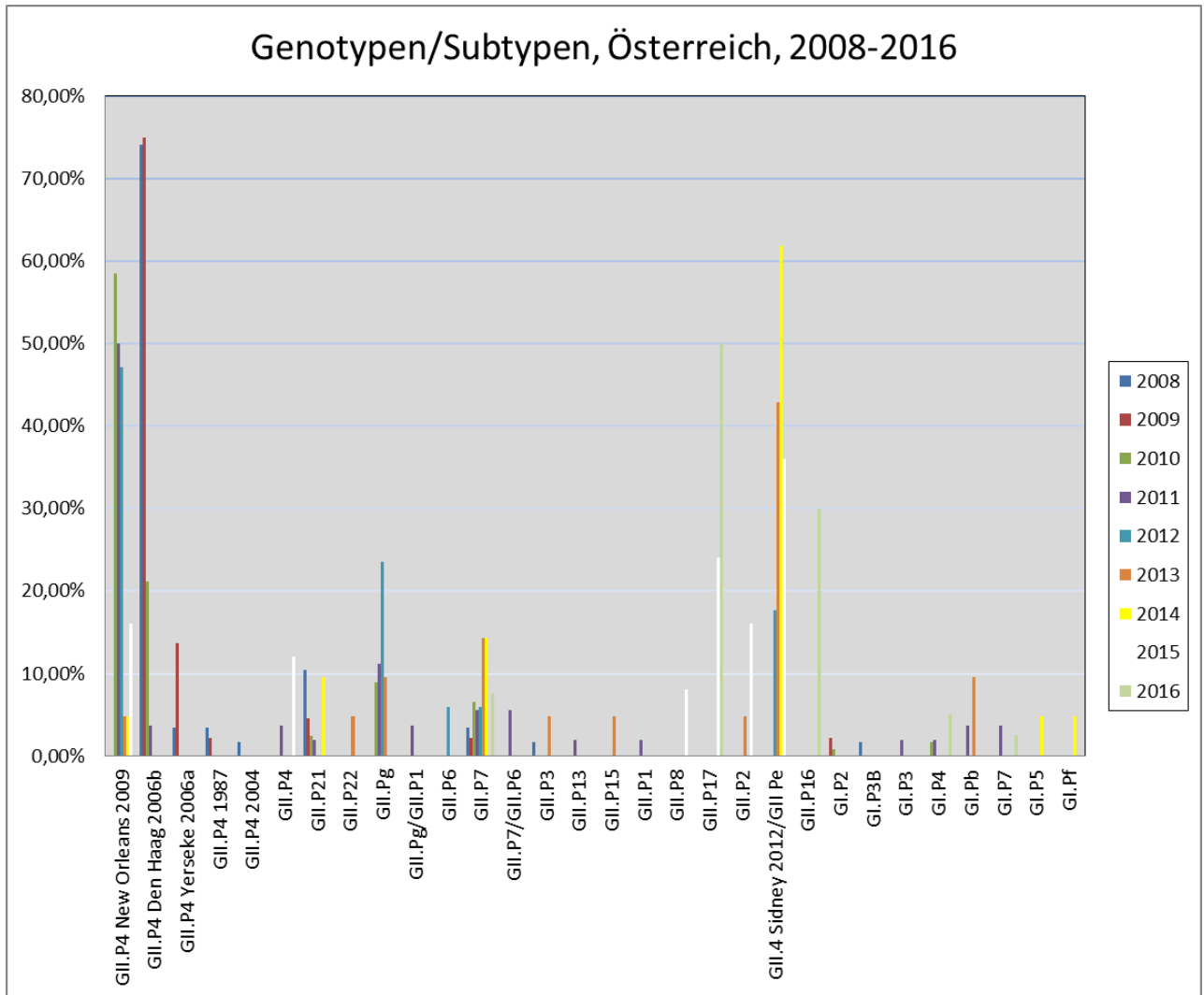
Nukleinsäuresequenz-Vergleichsanalysen von humanen Norovirus-Isolaten, welche aus an die Referenzzentrale übermittelten Proben stammen, ergaben, dass im Jahr 2016 unter den Noroviren die Genotypvariante GII.P17am häufigsten vorkam.

Die Abteilung Infektionsepidemiologie der AGES hat zwei Noroviren-Ausbrüche aus dem Jahr 2016 bearbeitet. Einer der beiden Ausbrüche ereignete sich im Juni in einer Bank in Oberösterreich. Betroffen waren 26 von 50 Mitarbeitern des Finanz Management Teams. Die epidemiologischen Analysen ergaben, dass selbstgemachter Beerenkuchen einer Mitarbeiterin die wahrscheinliche Ursache des Ausbruchs war. Der zweite Ausbruch ereignete sich in einer Schule in Salzburg. Die Untersuchungen zu diesem Ausbruch sind mit Stand Februar 2017 noch nicht abgeschlossen. Es soll mittels retrospektiver Kohorten Analyse geklärt werden, ob es sich um einen lebensmittelassoziierten Noroviren-Ausbruch handelt.

**Tabelle 2: Laborbestätigte Cluster/Ausbrüche (Daten aus der Referenzzentrale) in Österreich, 2016**

<b>NV Cluster/ Ausbrüche 2015</b>	
<b>Einrichtungen</b>	<b>Anzahl</b>
Alters-/Pflege-/Seniorenheim	3
Gaststätte/Restaurant	3
Hotel	3
Krankenhaus	2
Schule	2
Haushalt	1
Kindergarten	1
<b>Gesamt</b>	<b>15</b>

**Abb.3:** Genotypen/Subtypen bei Norovirus-Cluster/Ausbrüchen in Österreich, 2016



## 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. Typischerweise beginnt die Noroviren-Saison im Oktober und dauert bis zum Monat April an. Der saisonale Verlauf der Norovirus-Infektionen lässt sich im Jahr 2016 deutlich erkennen. Die Saison 2016/2017 hat im Oktober mit einer im Vergleich zu den Vorjahren ungewöhnlich hohen Zahl an Fällen/Ausbrüchen begonnen. Grund dafür war das Auftreten einer neuen rekombinanten Genotyp-Variante: GII.16/GII.2 [4].

Es ist davon auszugehen, dass die tatsächliche Inzidenz wesentlich höher ist als die aus den gemeldeten Fallzahlen für das Jahr 2016 berechnete Inzidenz von 9,3 / 100.000 EinwohnerInnen. Im Jahr 2015 lag die Inzidenz bei 8,2 / 100.000 EinwohnerInnen. Nach dem österreichischen Epidemiegesetz sind Erreger viraler Lebensmittelvergiftungen wie Noroviren meldepflichtig.

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 2016 dominierte in Österreich die Genogruppe II mit einem ermittelten Anteil von 96% der an der Referenzzentrale untersuchten Norovirus-Isolate. Innerhalb der Genogruppe II dominierte der Subtyp GII.P17. Gegen Ende des Jahres begann sich ein rekombinanter Virusstamm durchzusetzen, der für die hohen Inzidenzen und Ausbruchszahlen bereits ab Oktober mitverantwortlich war: GII.16/GII.2 [4]. Die Rekombination lässt sich nicht allein durch die Typisierung des Genoms in der Polymerase-Region der Noroviren erkennen, deshalb müssen alle Noroviren des Genotyps GII.P16 auch in der Capsid-Region analysiert werden. Es ist jedoch davon auszugehen, dass es sich bei allen bisher an der Referenzzentrale als GII.P16 identifizierten Noroviren um die Rekombinante GII.16/GII.2 handelt.

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 Ausbruchsauflärung 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. Des Weiteren danken wir Frau Dr. Sandra Niendorf 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] 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/>