

Das Hantavirus – eine Zoonose mit wechselnder Inzidenz

The Hantavirus – a Zoonosis with Varying Incidence

Stephan Heberger

Hintergrund: Nach einer Warnung des Robert Koch-Instituts im Sommer 2012 bezüglich eines neuen Höchststands der gemeldeten Hantavirusfälle sowie entsprechenden Medienberichten kam es auch zu Anfragen verunsicherter Patienten.

Methode: Literaturrecherche bei Google Scholar und PubMed mit Schwerpunkt „narrative und systematic Reviews“ und „Primary Care“ zum Thema Hantaviren sowie statistische Abfrage bei SurfStat des Robert Koch-Institutes (RKI) bezüglich der Inzidenz in Deutschland. Die Ergebnisse und die für den Hausarzt wichtigsten Fakten zum Thema Erkrankungen durch Hantaviren sollen hier vorgestellt werden.

Ergebnisse: Die Inzidenz gemeldeter Hantavirus-Erkrankungen fluktuiert in Deutschland von 0,1 bis aktuell 2,88 Fälle auf 100.000 Bewohner. Die häufigsten Fälle werden aus Baden-Württemberg gemeldet. Wirte der Viren sind Mäuse. Die in Deutschland vorherrschende Form des hämorrhagischen Fiebers mit renalem Syndrom ist die Nephropathia epidemica. Trotz vereinzelter Todesfälle hat die Erkrankung in Deutschland in der Regel einen milden Verlauf.

Zusammenfassung: Das hämorrhagische Fieber mit renalem Syndrom (Nephropathia epidemica) ist in Deutschland weiterhin eine seltene Erkrankung, die in der Regel milde verläuft. Schwerste Verläufe mit epidemischem Charakter sind auf Osteuropa, Asien und den amerikanischen Kontinent beschränkt. Gerade wegen der Seltenheit und dem weiten Spektrum an Verläufen von sehr leicht bis tödlich stellt das die Nephropathia epidemica eine Differenzialdiagnose dar, an die gedacht werden sollte.

Schlüsselwörter: Hantavirus; hämorrhagisches Fieber mit renalem Syndrom; HFRS; Nephropathia epidemica

Background: Following a warning issued this summer by the German Robert Koch-Institute regarding a new peak of notified cases of Hantavirus infections and corresponding media reports there were also inquiries by anxious patients.

Methods: A Google Scholar and PubMed literature search was performed. Facts about Hantavirus diseases considered to be the most relevant to family doctors in Germany were collected and a statistical query about incidence of the disease in Germany was performed at SurfStat (Robert Koch-Institute).

Results: Despite a rather fluctuating incidence between 0,1 and 2,8 per 100 000 hemorrhagic fever with renal syndrome (nephropathia epidemica) remains a fairly rare disease in Germany. Serious outcomes with epidemic character are restricted to Eastern Europe, Asia and the Americas.

Conclusions: The low incidence together with a wide range of outcomes from very mild to lethal makes this zoonosis a differential diagnosis we should have on our list.

Keywords: NE; Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome; Zoonosis

Hintergrund

Im Sommer 2012 berichtete das Robert-Koch-Institut einen Höchststand bei den gemeldeten Hantavirusfällen. So gab es bis zur Mitte des Jahres 2012 bereits wesentlich mehr Fälle als im gesamten Vorjahr. Die Medien griffen diese Nachricht im Sommerloch dankbar auf und veröffentlichten beispielsweise folgende Meldungen:

- „Virus-Alarm in Deutschland. Tödliches Hantavirus breitet sich aus!“
- „Mäuse gelten als Überträger. Es gibt keinen Impfstoff!“ [Bild.de 15.8.2012]
- „2012 bereits fast 6-mal mehr Infektionen als im kompletten Vorjahr.“
- „Ein Spaziergang durch den Wald reicht aus, um sich zu infizieren!“ [ZDF Heute]

Auch Berichte über den Ausbruch von Erkrankungen mit mehreren Todesfällen bei Besuchern des Yosemite-Nationalparks in Kalifornien, die dort in Hütten übernachtet hatten, ließen aufhorchen.

Nun ist es sicherlich nicht die Aufgabe eines Haus- und Familienarztes und schon gar nicht der ZFA, jedem medialen Katastrophenszenario, gleichgültig wie schlecht recherchiert, aufklärerisch entgegenzutreten. Andererseits kam es aufgrund der Berichte auch zu besorgten Anfragen von Patienten. Es ist anzunehmen, dass dieses Thema in den Medien bleiben wird. Aus diesem Grund erscheint es sinnvoll, einen aktuellen Überblick über das Thema Hantaviren zu geben, um als Haus und Familienärzte möglichen Patientenfragen kompetent gegenüberzutreten zu können.

Folgende Fragen sollen dabei beantwortet werden:

- Um welche Viren handelt es sich in Deutschland?
- Welche Erkrankungen werden in Deutschland durch Hantaviren verursacht und wie ist ihr Verlauf?
- Wie häufig sind diese Erkrankungen?
- Welche Zeichen, Symptome und Befunde sollten Haus- und Familienärzten/innen kennen?
- Welche Therapieoptionen gibt es?

Methode

Im Rahmen einer Literaturrecherche (Google Scholar und PubMed) wurde dabei der Schwerpunkt auf narrative

und systematische Übersichtsarbeiten sowie auf Artikel aus dem Bereich der Primärversorgung gelegt. Über eine Freitextsuche wurde nach „hemorrhagic fever with renal syndrome“, „Nephropathia epidemica“, „Diagnosis“, und „Symptoms“ gesucht. Konnten Fragen nicht ausreichend beantwortet werden, wurden gezielt Primärliteratur hinzugezogen und in drei Fällen Autoren direkt angeschrieben. Um aktuelle Daten zur Inzidenz zu erhalten, wurde eine Abfrage bei SurfStat auf der Internetseite des Robert-Koch-Instituts durchgeführt (www.rki.de).

Ergebnisse

Um welchen Erreger handelt es sich?

Während des Koreakrieges erkrankten 1951–1954 am Fluss Hantan-Gang ca. 3200 Soldaten an einem hämorrhagischen Fieber, das als „Korean hemorrhagic fever“ bezeichnet wurde. Die Letalität unter den hospitalisierten Soldaten betrug damals 7 % [1]. 25 Jahre später wurde der Erreger dieser Erkrankung erstmals identifiziert und in Anlehnung an den Fluss als „Hantavirus“ bezeichnet.

Es handelt sich um ein umhülltes Einzelstrang-RNA-Virus, das weltweit vorkommt (Familie: Bunyviridae, Genus: Hantavirus) [1, 2]. Mehr als dreißig Subtypen wurden mittlerweile identifiziert. Über zwanzig davon sind humanpathogen [3]. Natürliche Wirte dieser Viren sind spezifische Nagetiere bzw. Insektenfresser. In Europa zirkulieren verschiedene humanpathogene Subtypen. Für Deutschland relevant sind aber nur die Virus-Spezies Puumala und deutlich weniger häufig Dobrava-Belgrad mit seinem Genotyp Dobrava-Aa, das demnächst in Genotyp Kurkino umbenannt wird [4].

Ein dritter in Deutschland vorkommender Subtyp (Tula) wurde nur einmal mit einer Erkrankung in Verbindung gebracht [5]. Die Wirte, die selbst nicht erkranken, sind beim Puumalavirus die Rötelmaus (*Myodes glareolus*) und bei Dobrava-Aa die Brandmaus sowie die Gelbhalsmaus (*Apodemus agrarius*) und *Apodemus flavicollis* [4]. Die Mäuse scheiden das Virus mit Speichel, Urin und Kot aus. Das Puumala-Virus bleibt unter trockenen Bedingungen und bei

Raumtemperatur, aber auch bei kühleren Temperaturen zwei Wochen infektiös. Mangel an UV-Strahlung (Innenräume) scheint das Überleben der Viren ebenfalls zu fördern [18]. (Cave: Ausräumen von Speichern und Kellern, die längere Zeit nicht betreten wurden und deren Boden sichtbar mit Mäusekot bedeckt ist.)

Die Übertragung auf den Menschen erfolgt direkt aerogen, also durch Inhalation des virushaltigen Staubs (Aerosol) [1, 3]. Im Gegensatz zu Nord- und Südamerika erfolgt eine Übertragung der Hantaviren von Mensch zu Mensch in Europa nicht [18].

Um welche Erkrankungen handelt es sich?

Zwei Erkrankungen werden beim Menschen durch Hantaviren verursacht [1–3, 6–9, 17, 18].

1. HCPS – Hantavirus Cardiopulmonary Syndrome (oder auch nur HPS genannt)

- Endemisch ausschließlich in Nord und Südamerika; mehrere hundert Fälle pro Jahr (2007: 465 Fälle)
- Erreger-Typ: Andes und Sin Nombre (Erreger der Fälle im Yosemite-Park)
- Verlauf mit Lungenödem und einem akuten respiratorischen Distresssyndrom (ARDS) sowie Herzversagen
- Letalität 35–43 %

2. HFRS – Hemorrhagic fever with renal syndrome: Europa und Asien

- Letalität je nach Erreger bis 12 %
- In Deutschland kommt vorwiegend eine milde Form des HFRS vor, das durch das Puumala-Virus ausgelöst wird und auch als Nephropathia epidemica (NE) bezeichnet wird.
- Die mittleren bis schweren Verläufe, finden sich vor allem in Osteuropa und werden durch andere als die in Deutschland vorkommenden Genotypen des Dobrava-Belgrad-Virus ausgelöst. Dennoch gibt es auch in Deutschland vereinzelte Todesfälle.
- Das HFRS hat in Deutschland eine Letalität von 0,1–0,4 %.

Wie häufig sind Erkrankungen in Deutschland?

Die Zahl der Erkrankungen korreliert mit Zahl und Ausbreitung der spezifischen Wirte (in Deutschland Rötel-,

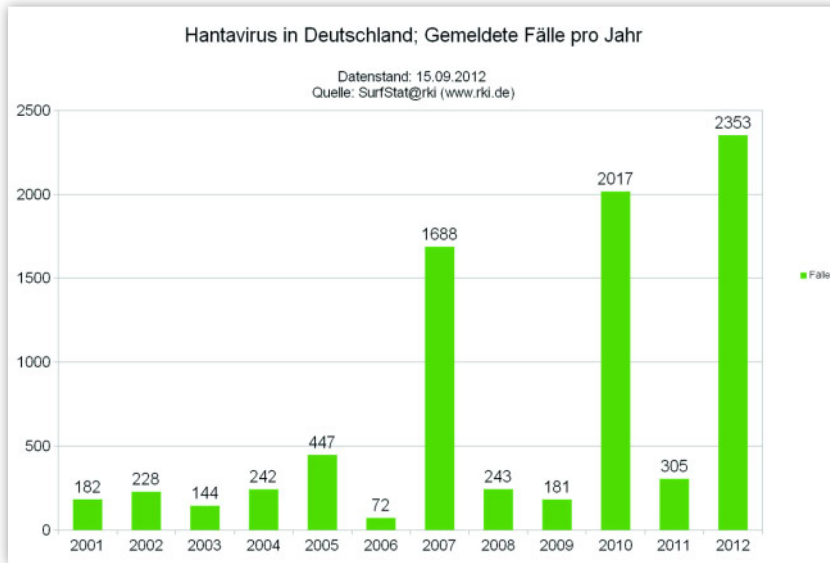


Abbildung 1 Hantavirus in Deutschland: gemeldete Fälle pro Jahr (Datenstand: 15.09.2012)
[Quelle SurfStat@rki, www.rki.de]

Brand- und Gelbhalsmaus). Diese wiederum hängen regional unterschiedlich von komplexen Witterungsverhältnissen ab. Warme Sommer führen z.B. zu reichem Ertrag an Eicheln und Bucheckern, die für die Rötelmaus im Winter als Nahrungsquelle dienen. Das wiederum führt im Folgejahr zu einem Anstieg der Zahl der Mäuse. Andererseits treiben sehr kalte Monate mit schlechter Nahrungssituation die Mäuse in die Behausungen der Menschen, wodurch ebenfalls das Ansteckungsrisiko steigt [1, 2]. Als Risikofaktoren gelten: Rauchen, Arbeiten in Räumen, die seit Längerem nicht bewohnt wurden, sowie Waldarbeiten. In Asien tragen vor allem Soldaten ein hohes Risiko. In Europa werden ca. 10.000 Fälle pro Jahr, mit einem Maximum in Finnland, gemeldet [3]. Hantavirus-Antikörper (AK) lassen sich in Europa bei bis zu 5 % der Bevölkerung (Finnland) nachweisen [2]. In Deutschland liegen die Werte bei 1–2 % [6]. Dies würde bedeuten, dass ein beträchtlicher Teil von Erkrankungen, wahrscheinlich wegen eines milden Verlaufs, gar nicht diagnostiziert wird [2].

Im Folgenden werden die aktuellen Zahlen der dem Robert Koch-Institut (RKI) 2012 bisher gemeldeten Infektionsfälle mit Hantaviren dargestellt.

Von den insgesamt 8102 seit 2001 beim RKI gemeldeten Fällen betrafen 71,6 % Männer und 28,4 % Frauen (Datenstand 15.09.2012). Bis zum

15.09.2012 wurden dem RKI 2353 Fälle für 2012 gemeldet, wovon 2022 Fälle (86 %) auf das Puumala-Virus und 9 Fälle auf Dobrava-Aa (künftig Kurkino) fielen. Ein Fall mit Subtyp Hantaan (ein Virus aus Asien) war möglicherweise importiert. Bei 321 Fällen konnte kein Subtyp differenziert werden.

Europaweit wurde eine Zunahme der gemeldeten Fälle registriert. Die stark fluktuierenden Zahlen mit Höchstständen 2007, 2010 und 2012 in Deutschland (Abb. 1) gelten als außergewöhnlich und sind in den Nachbarländern so nicht zu verzeichnen. Der Einfluss verbesserter Diagnostik bzw. des Meldeverhaltens sowie klimatischer Veränderungen auf diese Zahlen ist nicht klar [17]. Auffallend ist auch das Süd/Nordgefälle innerhalb Deutschlands (Abb. 2 und 3). Baden-Württemberg ist hier Spitzenreiter. Die Letalität konnte gesichert nur für das Jahr 2010 ermittelt werden. 2017 gemeldeten Fällen im Jahr 2010 standen 4 Verstorbene (3 Männer und 1 Frau, ICD10: A985) gegenüber. Das entspricht einer Letalität von 0,2 % (Quelle: Destatis Todesursachen 2010). Die Inzidenz lag für Deutschland in den letzten zehn Jahren zwischen 0,1 und 2,1, im Jahr 2012 bis September bereits bei 2,8 Fällen auf 100.000 Bewohner (Datenstand 15.9.2012).

Zum Vergleich: Die Inzidenz für die FSME lag 2001 bis 2011 zwischen 0,29

und 0,66, für Campylobacter bei 58–87 Fällen, für Salmonellen bei 31–91 Fällen und für den Myokardinfarkt bei etwa 300 Fällen jeweils auf 100 000 Bewohner.

Für eine Infektion gilt Meldepflicht!

Mit welchem klinischen Bild muss man bei Erkrankten rechnen?

Da das Hantavirus Cardiopulmonary Syndrome (HCPS) in Deutschland nicht vorkommt und das hämorrhagische Fieber mit renalem Syndrom (HFRS) bzw. die Nephropathia epidemica (NE) letztlich ein Kontinuum darstellen, beschränkt sich diese Zusammenfassung auf das HFRS und auf die im hausärztlichen Setting relevanten Symptome und Befunde.

Zeichen und Befunde im Verlauf

Das HFRS ist eine systemische Erkrankung, die Nieren, Lungen, Herz und ZNS, das endokrine System sowie die Augen in variabler Kombination und Ausprägung betreffen kann. Bemerkenswert ist, dass dem Virus selbst, auch wenn es sich in humanen Zellen vermehrt, keine Zytopathogenität zugeschrieben wird. Die Erkrankung ist einerseits Folge der sich entwickelnden Thrombozytopenie und Gerinnungsstörung (vascular leak) andererseits wahrscheinlich einer T-Zell vermittelten Immunreaktion. Die Literatur spricht von milden (z.B. Nephropathia epidemica), moderaten und schweren Verläufen. Eine genaue klinische Festlegung, worin sich diese Formen unterscheiden, fehlt allerdings.

Das HFRS verläuft bei voller Ausprägung in fünf Stadien [1, 3, 7]:

1. febriles Stadium,
2. hypotensives Stadium,
3. oligurisches Stadium,
4. diuretisches (polyurisches) Stadium,
5. Rekonvaleszenzstadium.

Die Inkubationsphase wird einheitlich mit 2–4 Wochen angegeben.

1. Stadium: Das febrile Stadium beginnt plötzlich mit hohem Fieber, Kopf- und Gliederschmerzen. Diesen folgen nach dem zweiten Tag Bauchschmerzen mit Erbrechen. [1, 7]. Dieses Stadium dauert 3–7 Tage an. Gegen Ende der febrilen Phase können Petechien (bes. Konjunktiven!) als Zeichen einer gestörten Thrombozytenfunktion sowie Flanken-

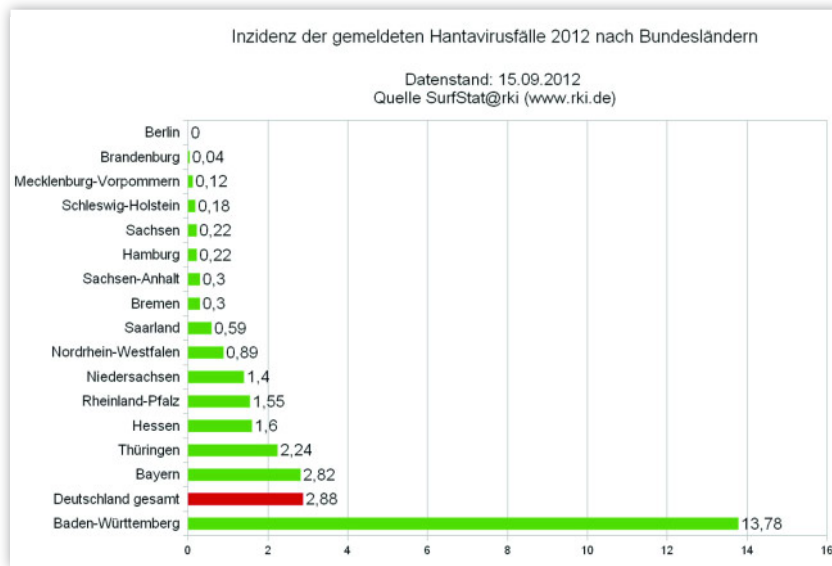


Abbildung 2 Inzidenz der gemeldeten Hantavirusfälle 2012 nach Bundesländern (Datenstand: 15.09.2012) [Quelle SurfStat@rki, www.rki.de]

schmerz, Nierenschwellung (Sonografie!), (gelegentlich massive) Proteinurie sowie Hämaturie als Zeichen der Nierenbeteiligung (interstitielle tubuläre Nephritis) auftreten. Ausschließlich beim Puumala-Virus können in dieser Phase auch ZNS-Symptome auftreten. Als Ursachen

sind hier sowohl eine Enzephalitis als auch zerebrale Hämorrhagien, besonders in der Hypophyse, zu betrachten [8]. Über die Häufigkeit einer ZNS-Beteiligung bei NE konnten keine Zahlen recherchiert werden. Junge Männer scheinen aber besonders betroffen zu sein [8].

Hantaviren sind einsträngige RNA-Viren
Wirte sind asymptomatische Nagetiere (Mäuse, Ratten), die das Virus mit dem Speichel, Kot und Urin ausscheiden.
Die Übertragung erfolgt durch Inhalation von virushaltigem Staub.
Eine Übertragung von Mensch zu Mensch erfolgt in Europa nicht.
Wichtigster Subtyp in Deutschland ist das Puumala-Virus.
Erkrankungen: <ul style="list-style-type: none"> • HCPS – Hantavirus Cardiopulmonary Syndrome (Amerika) • HFRS – Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome (Europa und Asien)
Die milde Form des HFRS in Deutschland, vom Puumala-Virus ausgelöst, wird als Nephropathia epidemica (NE) bezeichnet.
Für die Diagnose wegweisend am Anfang sind: Kopf-, Bauch-, Gliederschmerzen mit hohem Fieber und einer Thrombozytopenie.
Pathognomonisch für das Puumala-Virus sind Augensymptome (plötzliche Myopie).
Später kommen eine Niereninsuffizienz evtl. mit Oligurie und später Polyurie hinzu.
Die Sicherung der Diagnose kann früh durch Anti-Hantavirus-Ak (IgM und IgG) erfolgen.
Die meisten Fälle der NE verlaufen milde. Bei schweren Verläufen sind Blutungen, Schock und Nierenversagen das Hauptproblem.
Eine kausale Therapie gibt es bisher nicht.

Tabelle 1 Was man sich als Hausarzt zum Thema Hantaviren merken sollte.

Als pathognomonisch für die NE (also Puumala-Virus) gilt eine plötzliche „erworbene“ Myopie (engl. myopic shift). In einer Grazer Studie war diese bei 9 von 18 Puumala-Fällen nachweisbar. Sie korrelierte aber nicht mit der Schwere der Erkrankung.[9]. Als Ursache wird eine Schwellung der Linse angesehen [7].

2. Stadium: Ein Abfall der Thrombozytenzahl und eine beginnende Schocksymptomatik bezeichnen den Übergang in die hypotensive Phase. Diese kann Stunden bis Tage andauern.

3. Stadium: Daran schließt sich die oligurische Phase an. Sie definiert die Schwere der Erkrankung. Die Nierenparameter steigen an und können eine vorübergehende Dialyse notwendig machen. Neben dem Kreatinin und dem Blutbild (reaktive Lymphozytose) sind die Gerinnungswerte und die Leberwerte auffällig. Wenn Patienten mit HFRS versterben, versterben sie in dieser Phase. Dauer 3–5 Tage.

4. Stadium: Der Beginn einer Polyurie leitet die sogenannte diuretische Phase und gleichzeitig auch die klinische Verbesserung ein. Bei einer Diurese von bis zu 6 Litern pro Tag kann es aber auch hier noch zu Komplikationen kommen. Dauer: Wochen bis Monate.

5. Stadium: Das Stadium der Rekonvaleszenz kann ebenfalls bis zur vollständigen Genesung über Wochen bis Monate von Schwäche und Polyurie gekennzeichnet sein.

Bemerkenswert erscheint, dass in einer großen Studie in Baltimore gezeigt werden konnte, dass für Hantaviren Seropositive signifikant häufiger eine hypertensive Nierenerkrankung aufweisen als Seronegative [2, 11, 19]. Man hat retrospektiv die Seroprävalenz in der Normalbevölkerung Baltimores (0,32 %) mit der Seroprävalenz von Patienten des John Hopkins Hospitals verglichen, die eine Proteinurie > 250mg/24h aufwiesen (1,46 %; OR 3,23; CI 1,35–7,44) bzw. einer Gruppe von Hämodialysepatienten der Region (2,76 %, OR 5,03; CI 1,5–17,68).

Eine bislang unveröffentlichte Studie aus Finnland zeigte ein erhöhtes Herzinfarktrisiko bei für Puumala seropositiven Männern, die älter als 50 Jahre alt waren [2]. In einer anderen Studie aus Finnland wurden 46 Patienten 3–5 Jahre nach diagnostizierter NE nachuntersucht. Diese hatten im Vergleich zu

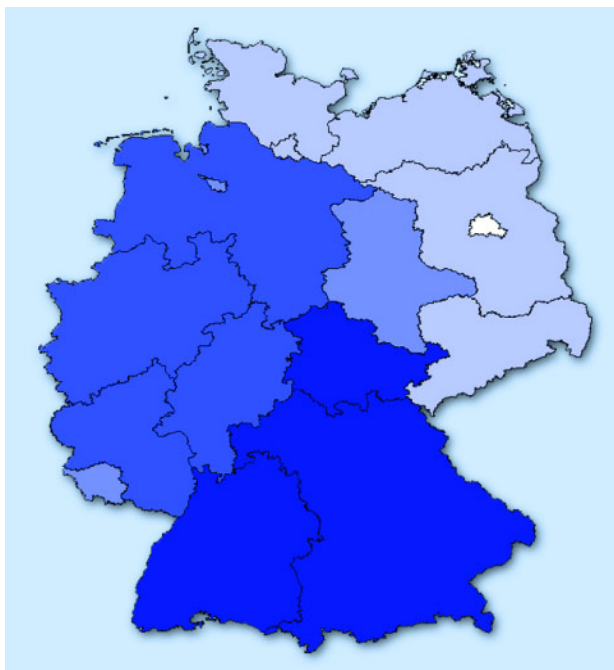


Abbildung 3 Geografische Darstellung der gemeldeten Hantavirusfälle 2012 nach Inzidenzen und Bundesländern (Datenstand: 15.09.2012)
[Quelle SurfStat@rki, www.rki.de]

nicht erkrankten Personen in der ambulanten Blutdruck-Langzeitmessung einen höheren Blutdruck (123 ± 13 mm Hg versus 117 ± 9 mmHg) und eine höhere glomeruläre Filtrationsrate (GFR) (als Zeichen einer persistierenden Hyperfiltration) sowie Proteinausscheidung [13].

Eine weitere Studie aus Finnland soll hier näher erläutert werden, da sie von Haus- und Familienärzten durchgeführt wurde. Von 456 eingeschlossenen Patienten mit Nephropathia epidemica wurden 174 Fälle (38 %) im Verlauf stationär behandelt. Die durchschnittliche Liegezeit betrug sechs Tage. Die Höhe des CRP, männliches Geschlecht und Alter waren am stärksten mit Hospitalisierung assoziiert.

253 Patienten, also 56 % aller Fälle, wurden nur vom Hausarzt behandelt. Obwohl das Serumkreatinin in einigen Fällen bis auf 1000 mcmol/l (umgerechnet mit Korrekturfaktor: $11,4 \text{ mg/dl}$) anstieg, benötigte nur ein Patient vorübergehend eine Dialyse. Zwei Patienten verstarben an Multiorganversagen (Letalität 0,4 %) [14].

Was sollte uns in der Praxis an eine NE denken lassen und wie sichert man die Diagnose?

Wegweisend für die Diagnose einer Nephropathia epidemica im Frühstadium sind:

- Plötzliche grippeartige Symptome mit hohem Fieber und Bauchschmerzen in Verbindung mit einer Thrombozytopenie. Im Gegensatz zu viralen Erkältungen fehlen in der Regel Symptome wie Husten oder Schnupfen.
- ZNS-Beteiligung und besonders Augensymptome im Sinne einer neu aufgetretenen Myopie gelten als pathognomonisch.
- Anti-Hantavirus-IgM lassen sich schon im Prodromalstadium (febriles Stadium) praktisch immer nachweisen und sichern somit die Diagnose. Normalerweise wird in Deutschland im Labor auf Puumala-Virus und Hantaan-Virus getestet. Letzterer kommt in Deutschland zwar nicht vor, zeigt aber eine starke Kreuzreaktion mit dem in Deutschland vorkommenden Dobrava-Aa-Virus.
- Der Virusnachweis mittels RT-PCR aus Serum oder Urin gelingt nur im Frühstadium (7–15 Tage) [3] und wird für die Diagnosestellung deshalb oft als verzichtbar dargestellt. Andererseits gilt eine hohe Viruslast am Anfang als prognostisch ungünstig.
- Das CRP kann (besonders bei Erwachsenen) sehr hohe Werte erreichen, weshalb Antibiotikagabe und Hospitalisierung damit korrelieren [14]. Andererseits scheint aber ein hohes CRP mit einem besseren Verlauf (d.h. geringerer Nierenschädigung) verknüpft zu sein [2].

Erkranken auch Kinder?

Unter den 8101 in Deutschland gemeldeten Fällen seit 2001 (Datenstand 15.09.2012) waren auch 140 Kinder zwischen 0–14 Jahren (1,73 %). 45 davon fielen alleine auf den Zeitraum Januar bis September 2012. Generell gilt, dass die NE bei Kindern milder verläuft als bei Erwachsenen. Schwere Verläufe mit Todesfolge treten nur bei Erwachsenen auf. Eine systematische Übersicht aus Finnland der Literatur der letzten 40 Jahre ergab, dass abdominelle Beschwerden bei Kindern häufiger sind als bei Erwachsenen, Unterschiede bei der vorübergehenden Dialysepflichtigkeit waren unterhalb des Signifikanzniveaus (2,5 % bei Kindern und 7,5 % bei Erwachsenen). Im Gegensatz zu einigen Erwachsenen benötigt kein Kind eine Beatmung [12].

Wie wird HFRS/NE behandelt?

Eine kausale Therapie existiert für diese Viruserkrankung nicht. Die Behandlung beschränkt sich auf die Therapie der Komplikationen, bei schweren Verläufen auch mit Dialyse und intensivmedizinischer Behandlung. Ribavirin als antivirale Therapie hat in China die Letalität in Studien reduziert, wenn es früh genug angewendet wurde, hat aber bei späterem Einsatz keinen Nutzen gezeigt [3, 18].

Aus hausärztlicher Sicht erwähnenswert sind folgende drei Sachverhalte:

1. Ob Steroide letztlich einen Nutzen bringen, ist nicht gesichert.
2. Von der Gabe von NSAR bei HFRS wird allgemein abgeraten, da dies die Nierenschädigung verstärken kann. So war in einer deutschen Studie die Einnahme von Ibuprofen und Diclofenac während des febrilen Stadiums zur Symptomlinderung bei NE auch nach Bereinigung für Störfaktoren mit einem höheren Kreatinin-Maximum assoziiert als in der Vergleichsgruppe. Der Outcome am Ende war aber letztlich gleich gut [10]. Hier zeigt sich das typische hausärztliche Dilemma im Umgang mit therapeutischer Unsicherheit. Der Rat, auf NSAR zu verzichten, kann dann schwer umzusetzen sein, wenn neben Flankenschmerzen typische Stigmata einer Hantavirus-Infektion fehlen.

Stephan Heberger ...



... ist niedergelassener Arzt für Allgemeinmedizin in Weyarn Landkreis Miesbach in Oberbayern. Er würde sich über Fallberichte von Kollegen mit Fällen von Nephropathie epidemica aus der eigenen Praxis freuen.

3. Eine Studie aus Russland sah eine Verstärkung und Verlängerung der Symptome bei HFRS, wenn zusätzlich Antibiotika eingenommen wurden (da nur das Abstract in englischer Sprache vorlag, der Artikel aber nur auf Russisch, ist nicht klar, um welche Antibiotika es sich dabei handelte) [15].

Impfstoffe werden in Asien verwendet, sind wohl gut verträglich und auch wirksam, sie sind in Deutschland aber nicht zugelassen.

Ob eine Schutzimpfung in Europa für Risikogruppen sinnvoll sein könnte, ist nicht bekannt, da Kosten/Nutzen-Analysen fehlen [1, 2]. Die Inzidenz des HFRS liegt in Deutschland zwar in der Größenordnung der FSME, Letalität und die Rate bleibender Schäden sind in Deutschland bei der FSME allerdings deutlich höher. So erreicht die FSME in Deutschland eine Letalität von über 1 % und anhaltende oder bleibende Schäden wurden in einer Studie aus Deutschland mit 23 % der Fälle angegeben [16].

Schwächen dieser Übersichtsarbeit

Die Übersichtsarbeit wurde von nur einem Autor durchgeführt. Ein striktes Protokoll der Ein- bzw. Ausschlusskriterien für die Auswahl von Artikeln wurde vorab nicht erstellt. Ein Selektions-Bias ist somit nicht auszuschließen. Die Zahl der gefundenen Arbeiten aus der primärärztlichen Versorgung war zu gering, um daraus hausarzt spezifische Handlungsempfehlungen abzuleiten.

Schlussfolgerungen

Infektionen mit Hantaviren verlaufen in Deutschland, auch wenn vereinzelt Todesfälle gemeldet werden, in der Regel milde. Die Inzidenz liegt stark wechselnd zwischen 0,2 und 2,1 (aktuell sogar 2,8) auf 100.000 Bewohner. Die Ansteckung erfolgt aerogen durch Kontakt mit dem Kot bestimmter Mäuse. Eine Ansteckung von Mensch zu Mensch ist bisher in Europa nicht nachgewiesen. Bei voller Ausprägung verläuft das HFRS entspre-

chend den Stadien eines akuten Nierenversagens zusätzlich mit ZNS-Komplikationen. Diagnostisch wegweisend ist im Frühstadium neben Fieber und Kopfschmerzen eine Thrombozytopenie. Pathognomonisch für das Puumala-Virus ist eine plötzlich auftretende Kurzsichtigkeit.

Gerade wegen ihrer Seltenheit und dem letztlich weiten Spektrum an möglichen Verläufen stellen das Hämorrhagische Fieber mit renalem Syndrom und die Nephropathia epidemica gerade in Jahreszeiten mit hoher Inzidenz an fieberhaften Infekten neben der Influenza und bakteriellen Superinfektionen eine Differenzialdiagnose dar, an die wir heute wenigstens denken sollten.

Interessenkonflikte: keine angegeben.

Danksagung: Besonderer Dank gilt Prof. D.H. Krüger, M.D. Ph.D., (Leiter des Nationalen Konsiliarlaboratoriums für Hantaviren, Charité Berlin), Prof. Antti Vaheri, MD, PhD (Department of Virology Haartman Institute 282 University of Helsinki, Finland) sowie Dr. Alette Brorstad (Cederkliniken Piteå Schweden) für die Beantwortung meiner Fragen und Bereitstellung von zusätzlicher Literatur.

Kontaktadresse

Stephan Heberger
Bgm. Panzer Straße 24, 83629 Weyarn
weaskyou2003@yahoo.de

Literatur

1. Maes P, Clement J, Garilovskaya I, Van Ranst M. Hantaviruses immunology, treatment, and prevention. *Viral Immunol* 2004; 17: 481–97
2. Vaheri A, Henttonen H, Voutilainen L, Mustonen J, Sironen T, Vapalahti O. Hantavirus infections in Europe and their impact on public health. *Rev Med Virol* 2013; 23: 35–49
3. Bi Z, Formenty PB, Roth CE. Hantavirus infection: a review and global update. *J Infect Dev Ctries* 2008; 2: 3–23
4. Persönliche Mitteilung: Prof. D H Krüger M.D. Ph.D. Leiter des Nationalen Konsiliarlaboratoriums für Hantaviren am 4.10.2012
5. Klempa B, Meisel H, Räh S, Bartel J, Ulrich R, Krüger DH. Occurrence of renal and pulmonary syndrome in a region of northeast Germany where Tula hantavirus circulates. *J. Clin. Microbiol* 2003; 41: 4894–97
6. Ulrich R G, Schlegel M, Schmidt-Chanasit J, et al. Hantaviren und Nagetiere in Deutschland: Das Netzwerk „Nagetier-übertragene Pathogene“. *Mitt. Julius Kühn-Inst.* 2009; 421: 76–92
7. Sargianou M, Watson DC, Chra P et al. Hantavirus infections for the clinician: from case presentation to diagnosis and treatment. *Crit Rev Microbiol* 2012; 38: 317–29
8. Hautala T, Hautala N, Mähönen S M, et al. Young male patients are at elevated risk of developing serious central nervous system complications during acute Puumala hantavirus infection. *BMC Infect Dis* 2011; 11: 217
9. Theiler G, Langer-Wegscheider B, Zollner-Schwetz I, et al. Blurred vision and myopic shift in Puumalavirus infections are independent of disease severity. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18: 435–37
10. Wagner R, Leicht-Biener U, Mucsi I, Seitz K. Ibuprofen or diclofenac is associated with more severe acute kidney injury in nephropathia epidemica. *Scand J Urol Nephro* 2012; 46: 65–69

11. Vaheri A, Vapalahti O, Plyusnin A. How to diagnose hantavirus infections and detect them in rodents and insectivores. *Rev Med Virol* 2008; 18: 277–288
12. Huttunen NP, Mäkelä S, Pokka T, Mustonen J, Uhari M. Systematic literature review of symptoms, signs and severity of serologically confirmed nephropathia epidemica in paediatric and adult patients. *Scand J Infect Dis* 2011; 43: 405–410
13. Mäkelä S, Ala-Houhala I, Mustonen J, et al. Renal function and blood pressure five years after Puumala virus-induced nephropathy. *Kidney Int* 2000; 58: 1711–1718
14. Brorstad A, Bergstedt C, Ahlm O, Ahlm C. Early diagnosis of Hantavirus infection by family doctors can reduce inappropriate antibiotic use and hospitalization. *Scand J Prim Health Care* 2010; 28: 179–184
15. Sidel'nikov I, Martinenku A. Outcome of antibiotic therapy in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome. *Ter Arkh.* 2001; 73: 78–81
16. Kaiser R. The clinical and epidemiological profile of tick-borne encephalitis in southern Germany 1994–1998: a prospective study of 656 patients. *Brain* 1999; 122: 2067–2078
17. Heyman P, Ceianu CS, Christova I et al. A five-year perspective on the situation of haemorrhagic fever with renal syndrome and status of the hantavirus reservoirs in Europe, 2005–2010. *Euro Surveill.* 2011; 16(36): pii: 19961
18. Jonsson CB, Figueiredo LT Vapalahti O. A global perspective on hantavirus ecology, epidemiology and disease. *Clin Microbiol Rev* 2010; 23: 412–41
19. Glass GE, Watson AJ, LeDuc JW, Kelen GD, Quinn TC, Childs JE. Infection with a ratborne hantavirus in US residents is consistently associated with hypertensive renal disease. *J Infect Dis* 1993; 167, 614–20



DEGAM-Leitlinien frei im Netz

Die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) stehen ab sofort frei im Internet zur Verfügung. Die wissenschaftlich fundierten und vor der Veröffentlichung in Praxen erprobten DEGAM-Leitlinien richten sich nicht nur an Hausärzte, sondern auch an Patienten und Praxismitarbeiter. Neben der Langversion gibt es eine Kurzfassung als Kitteltaschenkarte. Mehrere tausend Leitlinien-Sets werden in Praxen und Universitäten in der täglichen Arbeit mit Patienten eingesetzt. Alle Module können nun auf der DEGAM-Leitlinien-Homepage (<http://leitlinien.degam.de>) oder auf der Homepage der AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, <http://leitlinien.net/>) bei Bedarf heruntergeladen und ausgedruckt werden.

Pressekontakt:

Philipp Gehring
DEGAM-Bundesgeschäftsstelle
Johann Wolfgang Goethe-Universität
Theodor-Stern-Kai 7
60590 Frankfurt am Main
Telefon: 069 65007245
Fax: 069 68974602
E-Mail: presse@degam.de
Homepage: www.degam.de