

10. Hantaviren in Mitteleuropa - Hantaviruses in Central Europe

Drewes, S. und Ulrich, R.G.

Summary

During the years 2001-2021 a total of 15,955 human hantavirus cases were registered by the Robert Koch-Institut (Robert Koch-Institut: SurvStat@RKI 2.0, <https://survstat.rki.de>, data as of 16.05. 2022). The number of recorded cases shows strong oscillations between the years with major peaks in 2007, 2010, 2012, 2017, 2019 and 2021. At least five rodent-borne hantavirus species are present in Germany: Human infections by the striped field mouse-associated Dobrava-Belgrade orthohantavirus (DOBV), genotype Kurkino, were documented in northern, north-eastern and eastern Germany. Tula orthohantavirus (TULV) was detected by molecular analysis in the reservoir, the common vole *Microtus arvalis*, but frequently also in other vole species. Little is known about potential human infections with this virus; in 2021 a human disease case due to TULV infection was molecularly detected. Traemmersee virus was detected in a field vole (*Microtus agrestis*) from Brandenburg; this virus is highly related to Rusne virus discovered in the root vole (*Microtus oeconomus*) from Lithuania and field vole-associated Tatenale virus in Great Britain. In addition, a human infection with Seoul orthohantavirus (SEOV) was identified that was transmitted by a pet rat (*Rattus norvegicus*). The majority of human cases are caused by Puumala orthohantavirus (PUUV) with the bank vole (*Clethrionomys glareolus* syn. *Myodes glareolus*) as reservoir. The heterogeneous occurrence of human PUUV cases in Germany depends on the distribution of the Western bank vole lineage as carrier of Central European PUUV. The current northern and eastern distribution range of PUUV is in Lower Saxony, Saxony-Anhalt and Thuringia. In addition to the rodent-borne hantaviruses further hantaviruses have been identified in Germany in shrews and mole; their pathogenicity to human is still unknown.

Zusammenfassung

In den Jahren 2001-2021 wurde durch das Robert Koch-Institut eine Gesamtzahl von 15.955 humanen Hantavirus-Erkrankungen erfasst (Robert Koch-Institut: SurvStat@RKI 2.0, <https://survstat.rki.de>, Abfragedatum: 16.05. 2022). Die Anzahl der gemeldeten Fälle zeigte starke Schwankungen mit den höchsten Fallzahlen in den Jahren 2007, 2010, 2012, 2017, 2019 und 2021. In Deutschland kommen mindestens fünf Nagetier-assoziierte Hantavirus-Arten vor: Humane Infektionen mit dem Brandmaus-assoziierten Dobrava-Belgrad-Orthohantavirus (DOBV), Genotyp Kurkino, wurden in Nord-, Nordost- und Ostdeutschland gefunden. Das Tula-Orthohantavirus (TULV) wurde bei molekularen Analysen im Reservoirwirt, der Feldmaus *Microtus arvalis*, aber auch in verwandten Wühlmausarten nachgewiesen. Zu humanen Infektionen mit diesem Virus ist bisher wenig bekannt; im Jahr 2021 wurde in einem humanen Erkrankungsfall molekular eine TULV-Infektion detektiert. Das Traemmerseevirus wurde in einer Erdmaus (*Microtus agrestis*) aus Brandenburg entdeckt; dieses Virus ist eng verwandt mit dem in der nördlichen Wühlmaus (*Microtus oeconomus*) in Litauen gefundenen Rusnevirus und mit dem in Großbritannien vorkommenden, Erdmaus-assoziierten Tatenalevirus. Darüber hinaus wurde eine humane Infektion mit dem Seoul-Orthohantavirus (SEOV) in Deutschland entdeckt; die Übertragung erfolgte durch eine Heimratte (*Rattus norvegicus*). Die Mehrzahl der humanen Erkrankungen wird durch das Puumala-Orthohantavirus (PUUV) verursacht, das von der Rötelmaus (*Clethrionomys glareolus* syn. *Myodes glareolus*) übertragen wird. Die heterogene Verteilung humaner PUUV-Fälle in Deutschland ist auf die Assoziation der mitteleuropäischen Linie dieses Hantavirus mit der westlichen evolutionären Linie der Rötelmaus zurückzuführen. Die gegenwärtige nördliche und östliche Verbreitungsgrenze des

PUUV verläuft durch Niedersachsen, Sachsen-Anhalt und Thüringen. Neben den Nagetier-assoziierten Hantaviren kommen in Deutschland auch weitere Hantaviren bei Spitzmäusen und Maulwurf vor, über deren Humanpathogenität jedoch bisher nichts bekannt ist.

Erreger/Epidemiologie

Bei den Vertretern der Familie *Hantaviridae*, Ordnung *Bunyavirales*, handelt es sich um behüllte Viren mit einem segmentierten Negativstrang-RNA-Genom. Hantaviren sind ursprünglich vor allem in unterschiedlichen Nagetierarten, aber in den vergangenen Jahren auch in Insektenfressern (Spitzmäuse und Maulwürfe) und Fledermäusen sowie Reptilien und Fischen entdeckt worden; deren Humanpathogenität ist jedoch bisher unklar. Die bei Säugetieren vorkommenden Hantaviren (Unterfamilie *Mammantavirinae*) werden vier Gattungen zugeordnet: Die Gattung *Orthohantavirus* umfasst Nagetier-, Spitzmaus- und Maulwurf-assoziierte Hantaviren, während die anderen Gattungen *Thottimvirus*, *Mobavirus* und *Loanvirus* Hantaviren von Spitzmäusen, Maulwürfen und Fledermäusen beinhalten.

Verschiedene Nagetiere bilden das Reservoir für humanpathogene Hantaviren. Die persistent infizierten Reserviertiere scheiden das Virus mit Speichel, Kot und Urin aus. Das Virus scheint außerhalb des Wirtes über mehrere Wochen stabil zu sein. Entsprechend kann eine indirekte Übertragung durch aerogene Aufnahme von Virus-kontaminiertem Staub erfolgen. Bei humanen Infektionen kann es zu unterschiedlich schweren Krankheitsverläufen kommen, die durch Fieber, grippale Symptome, akutes Nierenversagen und/oder schwere Lungenfunktionsstörungen gekennzeichnet sind (siehe „Steckbrief ‘Hantavirus-Infektionen’“). Die geografische Verbreitung der Viren folgt in der Regel dem Vorkommen des jeweiligen Reservoirs.

Humane Hantavirus-Infektionen wurden erstmals in den 1980er Jahren in Deutschland beschrieben (siehe Ulrich *et al.*, 2004). Seit der Einführung der

Meldepflicht wurden dem Robert Koch-Institut für den Zeitraum 2001-2021 insgesamt 15.955 Hantavirus-Erkrankungen gemeldet, wobei die Zahl der gemeldeten Fälle zwischen den Jahren stark schwankte (Tabelle 1; Robert Koch-Institut: SurvStat@RKI 2.0, <https://survstat.rki.de>, Abfragedatum: 16.05. 2022). Im Jahr 2021 wurde erneut eine im Vergleich zum Vorjahr deutlich erhöhte Zahl von gemeldeten Hantavirus-Erkrankungen registriert (Tabelle 1). Die Mehrzahl der gemeldeten Fälle ist auf autochthone Infektionen mit dem Puumala-Orthohantavirus (PUUV) zurückzuführen und wurde in Baden-Württemberg, Bayern, Nordrhein-Westfalen, Niedersachsen und Hessen registriert. Die geografische Verteilung der gemeldeten Fälle zeigt Landkreise mit sehr hohen Inzidenzen, während in einigen Landkreisen bisher keine oder nur wenige Hantavirus-Infektionen gemeldet wurden.

Die Ungleichverteilung des PUUV in Deutschland ist wahrscheinlich auf die nacheiszeitliche Besiedlung Deutschlands mit der westlichen evolutionären Linie der Rötelmaus zurückzuführen. Die umfangreichen molekularen Studien zeigten eine Assoziation des mitteleuropäischen PUUV mit der westlichen Linie der Rötelmaus; die vermutliche nördliche und östliche Verbreitungsgrenze des Virus verläuft durch Niedersachsen, Sachsen-Anhalt und Thüringen (Drewes *et al.*, 2017). In Regionen mit einem gleichzeitigen Auftreten der östlichen bzw. karpatischen Linie der Rötelmaus konnte PUUV auch in diesen Linien nachgewiesen werden.

Gemeinsame Studien des Nationalen Konsiliarlabors für Hantaviren (Humanmedizin) der Charité - Universitätsmedizin Berlin, dem Nationalen Referenzlabor für Hantaviren (Veterinärmedizin) am Friedrich-Loeffler-Institut (FLI) zusammen mit Kliniker*innen und Labormediziner*innen, lokalen und regionalen Gesundheitsbehörden zeigten eine autochthone humane SEOV-Infektion, die durch eine Heimratte (*Rattus norvegicus*) übertragen worden ist (Hof-

mann *et al.*, 2020), sowie den molekularen Nachweis einer durch TULV verursachten Hantavirus-Erkrankung (Hofmann *et al.*, 2021). Umfangreiche Untersuchungen zum Vorkommen des TULV in Deutschland bestätigten die Feldmaus als Reservoirwirt und führten zur Identifizierung von Faktoren, die die Durchseuchung in den Feldmauspopulationen beeinflussen (Schmidt *et al.*, 2021; Jeske *et al.*, 2021).

Forschung

Im Rahmen des vom Bundesministerium für Bildung und Forschung geförderten Zoonoseverbundes „RoBoPub“ wurde die seit 2005 laufende Longitudinalstudie zur räumlichen und zeitlichen Dynamik des PUUV in lokalen Populationen der Röteldmaus im Landkreis Osnabrück sowie im Landkreis Coesfeld, Hantavirus-Endemiegebiete in Niedersachsen und Nordrhein-Westfalen (Binder *et al.*, 2020), in Zusammenarbeit mit dem Niedersächsischen Landesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (LAVES), dem Niedersächsischen Landesgesundheitsamt (NLGA, Hannover), dem Julius Kühn-Institut (JKI, Münster) und der Justus Liebig-Universität Gießen fortgesetzt. Zur Aufklärung der aktuellen nördlichen und östlichen Verbreitungsgrenze des PUUV wurden Röteldmäuse von Transekten in Niedersachsen/Nordrhein-Westfalen und Thüringen sowie verschiedenen Regionen Bayerns untersucht. Erste Untersuchungsergebnisse zeigten die typische lokale Clusterung von PUUV-Sequenzen (Binder *et al.*, 2020). Interessanter Weise zeigte das Nichtstrukturprotein NSs, unabhängig von der Aminosäuresequenzvariabilität, *in vitro* eine Hemmung der angeborenen Immunität (Binder *et al.*, 2021).

Darüber hinaus wurde im Rahmen der gemeinsamen Untersuchungen mit dem Konsiliarlaboratorium für Hantaviren an der Charité in Berlin das Kataster von PUUV- und Dobrava-Belgrad-Orthohantavirus (DOBV)-Sequenzen aus Patienten und aus den Reservoirwirten weitergeführt (Krüger, 2012). Bei Untersuchungen von Erdmäusen aus Brandenburg sowie der nordischen Wühlmaus (*Microtus oeconomus*) aus

Litauen wurden neue Orthohantavirus-Stämme entdeckt: Traemmerseevirus und Rusnevirus besitzen eine große Ähnlichkeit mit dem in Großbritannien in der Erdmaus gefundenen Tatenalevirus (Jeske *et al.*, 2019; Drewes *et al.*, 2021).

Im Rahmen des RoBoPub-Verbundes und des Vernetzungsprojektes „ZooKolInfekt“ wurden Untersuchungen zu Hantavirus- und Leptospiren-Infektionen bei Nagetieren fortgeführt, um die Verbreitung dieser Erreger genauer zu kartieren und mögliche Koinfektionen beider Erregergruppen aufzudecken. In Thüringen konnten sehr häufig TULV-*Leptospira*-Koinfektionen nachgewiesen werden (Jeske *et al.*, 2021a), während bei einer Studie in Spanien Leptospiren bei Wühlmäusen gefunden wurden, jedoch kein TULV (Jeske *et al.*, 2021b). Bei einer weiteren Studie in Österreich konnte erstmals der DOBV-Genotyp Kurkino gefunden und genetisch charakterisiert sowie Koinfektionen mit anderen Erregern detektiert werden (Jeske *et al.*, 2021c).

Da für Hantaviren nach wie vor keine kausale Therapie und kein zugelassener Impfstoff zur Verfügung stehen, kommt der Expositionsprophylaxe weiterhin große Bedeutung zu (siehe „Hantavirus-Infektion-Informationsblatt“).

Ausblick

Die im Rahmen des Netzwerkes „Nagetier-übertragene Pathogene“ (Ulrich *et al.*, 2009) durchgeführten Untersuchungen zu Orthopockenviren, Rickettsien, und weiteren Erregern sollen mit den Untersuchungsergebnissen zur Hantavirus- und *Leptospira*-Durchseuchung zusammengeführt werden, um mögliche Effekte von Koinfektionen im Nagetierreservoir aufzudecken. Im Rahmen des RoBoPub-Verbundes werden darüber hinaus Umwelt-bezogene Aspekte der Erregerübertragung, Manifestation und Diagnose der humanen Erkrankung sowie soziale Aspekte der Sensibilisierung und Risikowahrnehmung der Bevölkerung und Ärzte untersucht. Darauf basierend soll durch Entwicklung von kleinräumigen Ge-

fahrenkarten, Risikomanagementplänen und Gesundheitsempfehlungen eine Translation der Erkenntnisse für den öffentlichen Gesundheitsdienst erfolgen.

Literaturhinweise

Binder, F., Ryll, R., Drewes, S., Jagdmann, S., Reil, D., Hiltbrunner, M., Rosenfeld, U.M., Imholt, C., Jacob, J., Heckel, G., Ulrich, R.G. (2020). Spatial and Temporal Evolutionary Patterns in Puumala Orthohantavirus (PUUV) S Segment. *Pathogens*, 9: 548.

Binder, F., Gallo, G., Bendl, E., Eckerle, I., Ermonval, M., Luttermann, C., Ulrich, R.G. (2021). Inhibition of interferon I induction by non-structural protein NSs of Puumala virus and other vole-associated orthohantaviruses: phenotypic plasticity of the protein and potential functional domains. *Arch. Virol.*, 166(11): 2999-3012.

Drewes, S., Ali, H.S., Saxenhofer, M., Rosenfeld, U.M., Binder, F., Cuypers, F., Schlegel, M., Röhrs, S., Heckel, G., Ulrich, R.G. (2017). Host-associated absence of human Puumala Virus infections in northern and eastern Germany. *Emerg. Infect. Dis.* 23: 83-86.

Drewes, S., Jeske, K., Straková, P., Balčiauskas, L., Ryll, R., Balčiauskienė, L., Kohlhaase, D., Schnidrig, G.A., Hiltbrunner, M., Špakova, A., Insodaitė, R., Petraitytė-Burneikienė, R., Heckel, G., Ulrich, R.G. (2021). Identification of a novel hantavirus strain in the root vole (*Microtus oeconomus*) in Lithuania, Eastern Europe. *Infect. Genet. Evol.*, 90: 104520.

Hofmann, J., Heuser, E., Weiss, S., Tenner, B., Schoppmeyer, K., Esser, J., Klier, C., Drewes, S., Ulrich, R.G., Krüger, D. (2020). Autochthonous Rat-borne Seoul Virus Infection in Woman with Acute Kidney Injury. *Emerg. Infect. Dis.*, 26: 3096-3099.

Hofmann, J., Kramer S., Herrlinger, K.R.; Jeske, K., Kuhns, M., Weiss, S., Ulrich, R.G., Krüger, D.H. (2021). Tula Virus as Causative Agent of Hantavirus Disease in Immunocompetent Person, Germany. *Emerg. Infect. Dis.*, 27: 1232-1234.

Jeske, K., Hiltbrunner, M., Drewes, S., Ryll, R., Wenk, M., Špakova, A., Petraitytė-Burneikienė, R., Heckel, G., Ulrich, R.G. (2019). Field vole-associated Traemmersee hantavirus from Germany represents a novel hantavirus species. *Virus Genes*, 55: 848-853.

Jeske, K., Jacob, J., Drewes, S., Pfeffer, M., Heckel, G., Ulrich, R.G., Imholt, C. (2021a). Hantavirus-*Leptospira* coinfections in small mammals from central Germany. *Epidemiol. Infection*, 149: e97.

Jeske, K., Emirhar, D., Garcia, J. T., Gonzalez-Barrio, D., Olea, P. P., Fons, F. R., Schulz, J.; Mayer-Scholl, A.; Heckel, G., Ulrich, R. G. (2021b) Frequent *Leptospira* spp. Detection but Absence of Tula Orthohantavirus in *Microtus* Spp. Voles, Northwestern Spain. *J. Wildlife Dis.*, 57(4): 733-742.

Jeske, K., Herzig-Straschil, B., Raileanu, C., Kunec, D., Tauchmann, O., Emirhar, D., Schmidt, S., Trimpert, J., Silaghi, C., Heckel, G., Ulrich, R.G., Drewes, S. (2021c). Zoonotic pathogen screening of striped field mice (*Apodemus agrarius*) from Austria. *Transbound. Emerg. Dis.*

Krüger, D.H. (2012). Molekulare Unterscheidbarkeit der zirkulierenden Hantavirus-Stämme in den verschiedenen Ausbruchsregionen Deutschlands. *Epidemiol. Bulletin des Robert Koch-Instituts*, 25: 228-231.

Schmidt, S., Reil, D., Jeske, K., Drewes, S., Rosenfeld, U.M., Fischer, S., Spierling, N.G., Labutin, A., Heckel, G., Jacob, J., Ulrich, R.G., Imholt, C. (2021). Spatial and Temporal Dynamics and Molecular Evolution of Tula orthohantavirus in German Vole Populations. *Viruses*, 13: 1132.

Ulrich, R.G., Meisel, H., Schütt, M., Schmidt, J., Kunz, A., Klempa, B., Niedrig, M., Pauli, G., Krüger, D.H., Koch, J. (2004). Verbreitung von Hantavirusinfektionen in Deutschland. *Bundesgesundheitsbl. - Gesundheitsforsch. - Gesundheitssch.*, 47: 661-670.

Ulrich, R.G., Heckel, G., Pelz, H.J., Wieler, L.H., Nordhoff, M., Dobler, G., Freise, J., Matuschka, F.R., Jacob, J., Schmidt-Chanasit, J., Gerstengarbe, F.W., Jäkel, T., Süss, J., Ehlers, B., Nitsche, A., Kallies, R., Johne, R., Günther, S., Henning, K., Grunow, R., Wenk, M., Maul, L.C., Hunfeld, K.P., Wölfel, R., Schares, G., Scholz, H.C., Brockmann, S.O., Pfeffer, M., Essbauer, S.S. (2009). Nagetiere und Nagetier-assoziierte Krankheitserreger - das Netzwerk „Nagetier-übertragene Pathogene“ stellt sich vor. Bundesgesundheitsbl. - Gesundheitsforsch. - Gesundheitssch., 52: 352-369.

https://www.openagrar.de/servlets/MCRFileNodeServlet/openagrar_derivate_00024165/Steckbrief_Hantavirus-Infektionen_2019-11-06.pdf = <https://bit.ly/2YvW27J>

https://www.openagrar.de/servlets/MCRFileNodeServlet/openagrar_derivate_00020232/Hantavirus-Informationsblatt_2019.pdf = <https://bit.ly/31ljyGB>

Tabelle 3: Zahl gemeldeter Hantavirusfälle beim Menschen in Deutschland seit Einführung des Infektionsschutzgesetzes am 01. Januar 2001
Fälle entsprechend der Referenzdefinition, Meldepflicht gemäß Infektionsschutzgesetz (IfSG)

Bundesland	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Baden-Württemberg	58	164	65	120	110	22	1.089	74	83	997	128	1.694	44	224	474	67	807	61	774	96	1.124
Bayern	29	17	18	61	40	12	296	41	21	437	46	438	53	65	134	28	375	31	313	32	309
Berlin	0	1	0	1	2	1	1	3	0	3	0	0	1	0	1	1	4	2	2	0	0
Brandenburg	0	0	1	0	3	0	4	3	0	2	6	7	3	4	5	0	8	2	2	2	2
Bremen	1	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	2	0	0	0	0	0	1	0	0	2
Hamburg	1	0	0	0	1	0	3	1	2	0	1	6	2	0	2	0	5	2	4	1	2
Hessen	21	8	13	5	34	4	27	12	4	174	13	122	5	8	54	7	103	5	58	5	41
Mecklenburg-Vorpommern	4	8	4	4	4	1	11	11	12	11	5	15	7	15	10	12	9	14	12	9	5
Niedersachsen	10	5	3	11	75	6	93	18	16	123	23	143	14	67	35	54	120	44	186	28	48
Nordrhein-Westfalen	51	19	30	29	143	18	124	61	32	156	62	199	22	161	62	95	200	44	233	44	97
Rheinland-Pfalz	2	2	3	3	10	2	11	4	1	28	7	82	1	6	11	7	49	3	33	4	25
Saarland	1	0	0	0	0	0	2	0	0	1	0	9	0	0	0	1	0	1	1	0	1
Sachsen	0	1	0	2	2	1	5	1	0	3	3	11	2	9	4	3	5	2	8	1	1
Sachsen-Anhalt	1	1	3	2	2	0	3	1	1	6	1	8	0	5	7	3	2	2	7	3	2
Schleswig-Holstein	0	1	1	2	7	5	10	6	9	11	6	14	1	8	6	2	14	9	17	4	8
Thüringen	3	1	3	1	14	0	8	7	0	63	4	73	6	2	24	1	30	12	22	1	3
Unbekannt	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Gesamt	2.183	2.230	2.147	2.246	2.452	2.078	3.694	2.251	2.190	4.026	2.316	4.837	2.174	2.588	2.844	2.297	3.748	2.253	3.691	2.250	3.691

Quelle: Robert Koch-Institut, SurvStat@RKI 2.0, <https://survstat.rki.de>, Abfragedatum: 16.05.2022