



Atypische Verläufe von Hand- Fuß-Mund-Krankheit bei Kindern und Erwachsenen

Dr. med. Sabine Diedrich
Nationales Referenzzentrum für
Poliomyelitis und Enteroviren



Was Sie heute hören werden...

- Allgemeine Informationen zu Enteroviren
 - Taxonomie, Struktur
 - Klinik

- Hand-Fuß-Mund Krankheit (HFMK)
 - Epidemiologie
 - Diagnostik
 - Typische Erreger, Erregerwandel
 - KBV Abrechnungsdaten zu HFMK

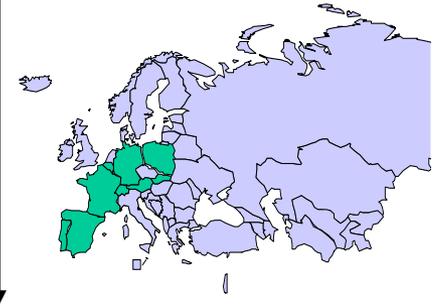


NRZ Poliomyelitis und Enteroviren

National

Regional (WHO/Europa)

POR, SPA
 FRA, SWI
 POL, HUN
 BEL, LUX
 GER



EV – Zirkulation (EVSurv)

PCR/Sequenzierung, Anzucht/Typisierung

Molekulare Epidemiologie

EV-A71, Cox A6, Echo 30, EV-D68

Seroprevalenzstudien

KIGGS, DEGS

Intratypische Differenzierung

Polio Wild-/Impfvirus

Trainings etc.



Taxonomie der Picornaviren

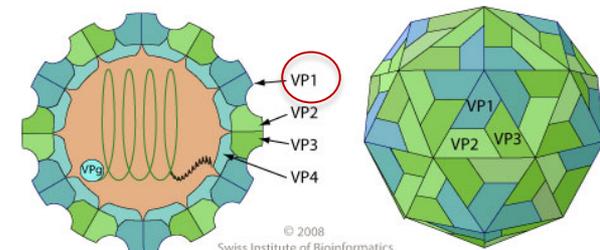
- Picornavirales
 - Familie **Picornaviridae** (derzeit 29 Genera, 50 Spezies)
 - Genus **Enterovirus** (12 Spezies)
 - EV- A (human)
 - EV- B (human)
 - EV- C (human)
 - EV- D (human)
 - EV- E (bovine)
 - EV- F (bovine)
 - EV- G (porcine)
 - EV- H (simian)
 - EV- J (nicht klassifizierte simian)
 - Rhinovirus A
 - Rhinovirus B
 - Rhinovirus C
 - Parechovirus
 - Cosavirus
 - Cardiovirus
 - Aphthovirus
 - Hepatovirus
 - Erbo-, Tescho-, Sapelo-, Seneca-, Tremo-, Avihepadnavirus u.a.



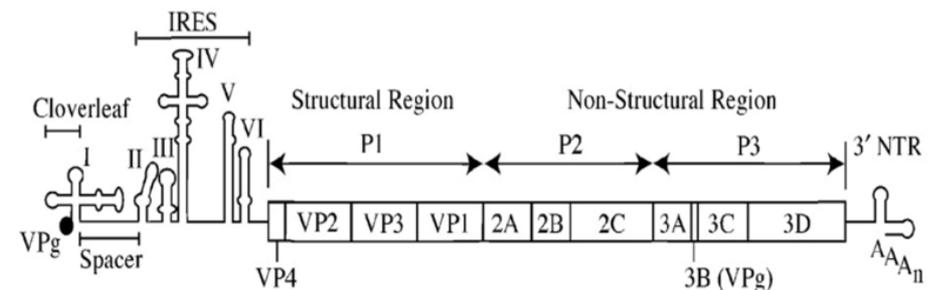
Eigenschaften und Struktur der Enteroviren (EV)

	pH	Wachstum	Detergent	Übertragung	Replikation
Enteroviren	3 -10	37°C	resistent	fäkal-oral	Darm
Rhinoviren	6 - 8	33°C		aerogen	oberer Respirationstrakt

- kleine unbehüllte Viren: ca. 30 nm, 7.500 Nukleotide
- Positivstrang RNA
- vier Strukturproteine (P1 Kapsidregion)
- VP1-3: Oberflächenproteine (VP1- Serotyp)
- VP4: innen (RNA assoziiert)



- Nicht-Strukturproteine P2/P3
- u.a. RNA-Replikation, Polyprotein-processing





Molekulare Klassifikation humaner Enteroviren

Genus Enterovirus				
Enterovirus A EV-A	Enterovirus B EV-B		Enterovirus C EV-C	Enterovirus D EV-D
Cox A2	Cox A9	Echo 1	Polio 1	Enterovirus 68
Cox A3	Cox B1	Echo 2	Polio 2	Enterovirus 70
Cox A4	Cox B2	Echo 3	Polio 3	Enterovirus 94
Cox A5	Cox B3	Echo 4	Cox A1	Enterovirus 111
Cox A6	Cox B4	Echo 5	Cox A11	
Cox A7	Cox B5	Echo 6	Cox A13	
Cox A8	Cox B6	Echo 7	Cox A17	
Cox A10	Enterovirus 69	Echo 9	Cox A19	
Cox A12	Enterovirus 73	Echo 11	Cox A20	
Cox A14	Enterovirus 74	Echo 12	Cox A21	
Cox A16	Enterovirus 75	Echo 13	Cox A22	
Enterovirus 71	Enterovirus 77	Echo 14	Cox A24	
Enterovirus 76	Enterovirus 78	Echo 15	Enterovirus 95	
Enterovirus 89	Enterovirus 79	Echo 16	Enterovirus 96	
Enterovirus 90	Enterovirus 80	Echo 17	Enterovirus 99	
Enterovirus 91	Enterovirus 81	Echo 18	Enterovirus 102	
Enterovirus 92	Enterovirus 82	Echo 19	Enterovirus 104	
Enterovirus 114	Enterovirus 83	Echo 20	Enterovirus 105	
Enterovirus 119	Enterovirus 84	Echo 21	Enterovirus 109	
(Enterovirus 120)	Enterovirus 85	Echo 24	Enterovirus 113	
	Enterovirus 86	Echo 25	Enterovirus 116	
	Enterovirus 87	Echo 26	Enterovirus 117	
	Enterovirus 88	Echo 27	Enterovirus 118	
	Enterovirus 93	Echo 29		
	Enterovirus 97	Echo 30		
	Enterovirus 98	Echo 31		
	Enterovirus 100	Echo 32		
	Enterovirus 101	Echo 33		
	Enterovirus 106			
	Enterovirus 107			
	(Enterovirus 110)			

Ca. 120 Sero-/Genotypen



Übertragung der Enteroviren

hohe Kontagiosität
geringe klinische Manifestationsrate (10-20%)



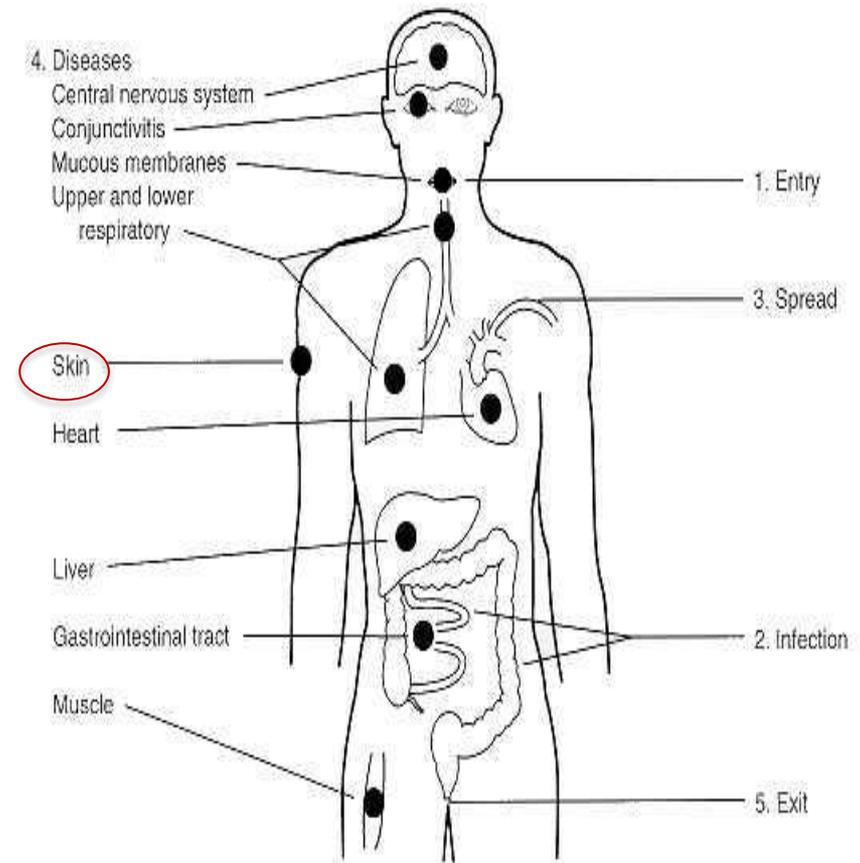
- direkt von Mensch zu Mensch
 - fäkal-oral (kontaminierte Hände!)
 - Körperflüssigkeiten (Nasen- und Rachensekrete, Speichel, Sekrete aus Bläschen)
- indirekt
 - kontaminierte Oberflächen
 - Badegewässer
- nosokomiale Infektionen
- intrafamiliäre Übertragung





Klinische Manifestation der Enterovirusinfektion

- Unspezifisches Fieber („Sommergrippe“)
 - Respiratorische Erkrankung
 - Herpangina
 - Aseptische Meningitis / Enzephalitis
 - Akute hämorrhagische Konjunktivitis
 - Gastroenteritis
 - Pleurodynie
 - Perikarditis, Myokarditis
 - Akute schlaffe Paresen (Poliomyelitis)
 - **Hand-Fuß-Mund Krankheit (HFMK)**
-
- Mögliche Assoziation
 - Diabetes Mellitus Typ 1
 - Chronische Myositis
-
- Keine strikte Assoziation Klinik / EV Serotyp





Epidemiologie der Hand-Fuß-Mund Krankheit (HFMK)

- Inkubationszeit 3 - 5 Tage
- meist milder, selbstlimitierender Verlauf (7-10 Tage, nur symptomatische Behandlung)
- Mehrzahl der Infektionen (> 80 %) asymptomatisch unter Ausbildung neutralisierender typspezifischer Antikörper
- ganzjähriges Vorkommen (Häufungen im Spätsommer, Herbst)
- große Epidemien in Südostasien

... in Deutschland

- keine IfSG – Meldepflicht
- keine epidemiologischen Daten
- keine validen Labordaten
- sporadische Labordiagnostik (u.a. am NRZ PE, kostenlos) und im Rahmen von Ausbruchsuntersuchungen (z. B. Stuttgart 2008) oder Studien (z.B. Oberschleißheim 2013)



Klinik der HFMK

Typischer Verlauf

- unspezifischer Beginn (Fieber, Halsschmerzen)
- nach 1 -2 Tagen: Enanthem
- fleckige Effloreszenz im Mund- u. Rachenbereich (Mundschleimhaut, Zunge, Zahnfleisch)

- fast gleichzeitig: juckender Hautausschlag
- ebene oder erhöhte kleine, rote Flecken an Handflächen, Fußsohlen mit Bläschenbildung

- Komplikationen selten
- aseptische Meningitis/Enzephalitis
- Myokarditis
- Paresen

- in der Regel keine Labordiagnostik



Fotos: privat



Atypischer Verlauf der HFMK

seit einigen Jahren Informationen über

- stärkere Ausprägung der Symptome
- hohes Fieber
- sehr stark juckender Ausschlag
- schmerzhaftes Bläschenbildung

- andere Lokalisation
- Gesäß, Genitalbereich
- Knie, Ellenbogen

- teilweise (nachfolgende) Onycholyse
- Ablösen der Finger-, Zehennägel (nach 1-2 Wochen)

- oft Erwachsene betroffen - 25% in den USA
- z.T. schwererer und längerer Verlauf

- Todesfall 2013 (NRZ PE, mit Virusnachweis auch bei asymptomatischen Familienmitgliedern)

- z. T. (Differenzial) Diagnostik



Fotos: privat



Differenzialdiagnose HFMK

- Stomatitis herpetica (Stomatitis aphthosa -Mundfäule) → HSV-1
 - Windpocken → VZV
 - Herpangina → Cox A
 - Ekzema herpeticatum → HSV-1
 - (MKS , bei Melkern → Aphthovirus)
- Diagnostik z. T. wichtig für Therapieentscheidung (Herpesviren)



Enterovirus Diagnostik am NRZ PE bei HFMK

Material: Stuhl, Bläscheninhalt

Molekular



- ▶ PCR (5' NCR, VP1)
- ▶ Sequenzierung (VP1)

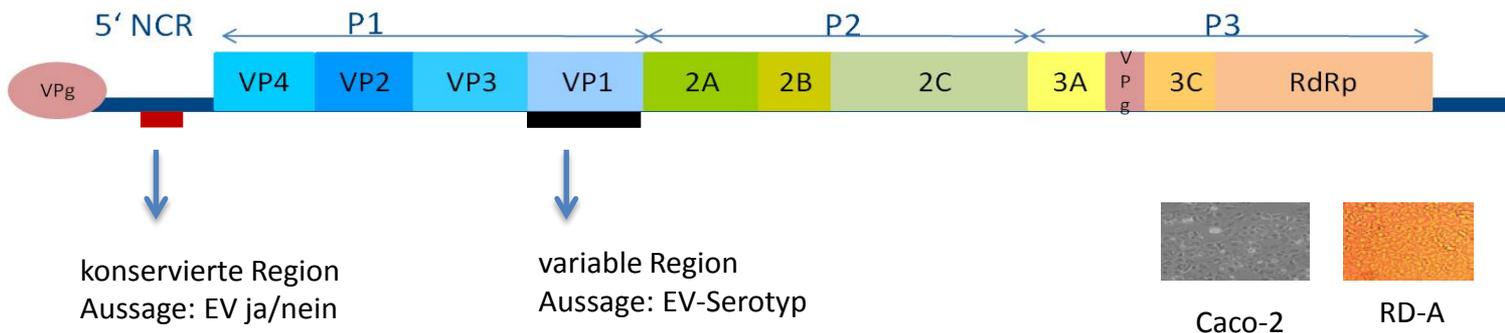
Dauer: 2-5 Tage

Virologisch



- ▶ Anzucht
- ▶ Typisierung

Dauer: 2-5 Wochen



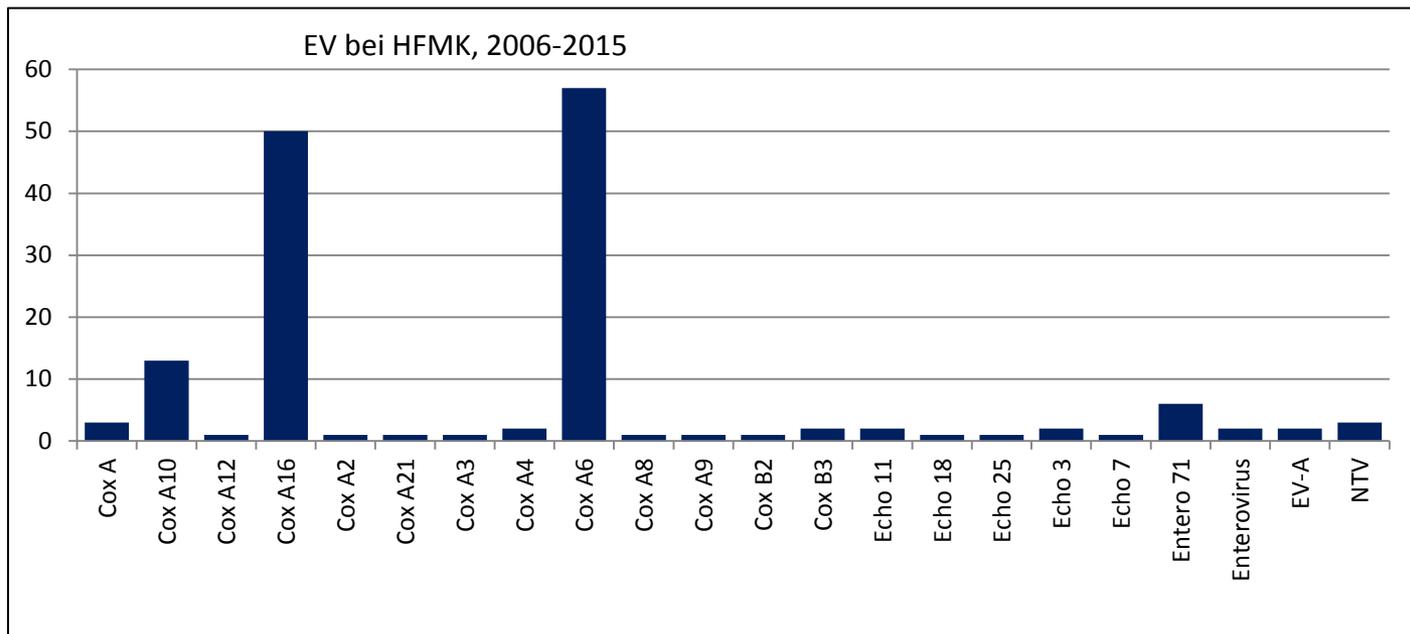
Serologie ist keine geeignete Methode zum EV-Nachweis



EV-Serotypen bei Patienten mit HFMK, 2006 - 2015

Nachweis mehrerer EV-Serotypen

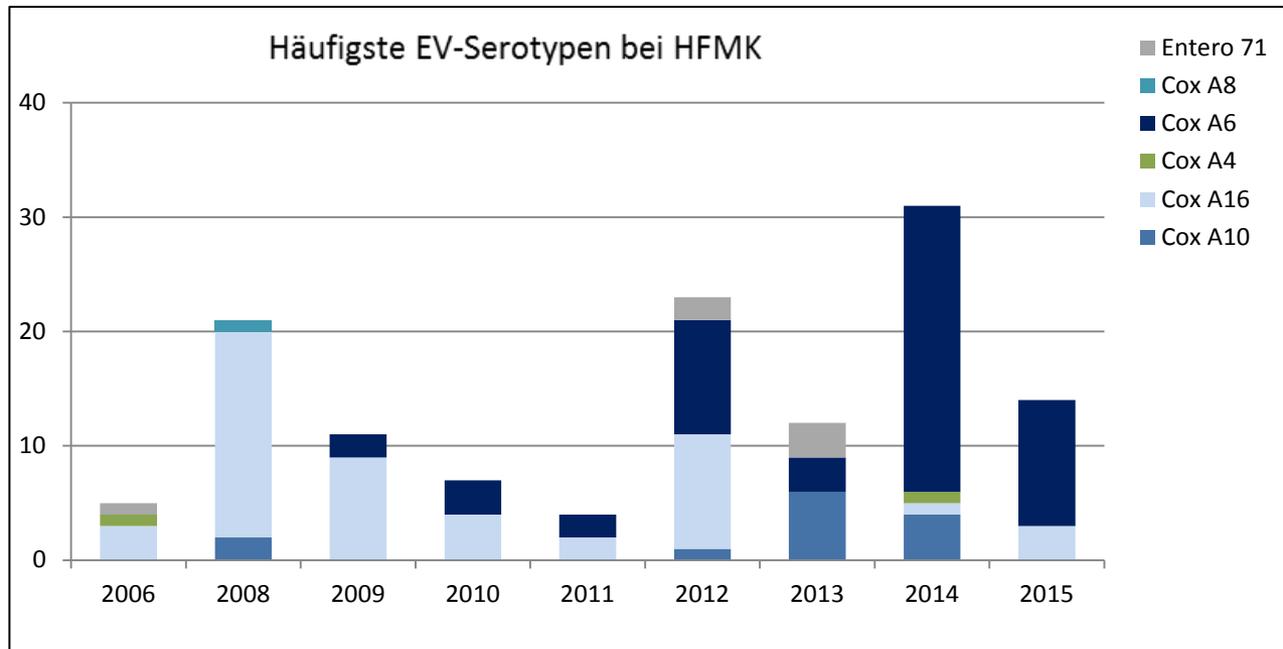
- vorwiegend EV-A → Dominanz von Cox A
- Cox A16
- Cox A6
- Cox A10
- selten EV-A71
- sehr selten EV-B (Echoviren, Cox B)





Erregerwechsel bei HFMK seit 2012

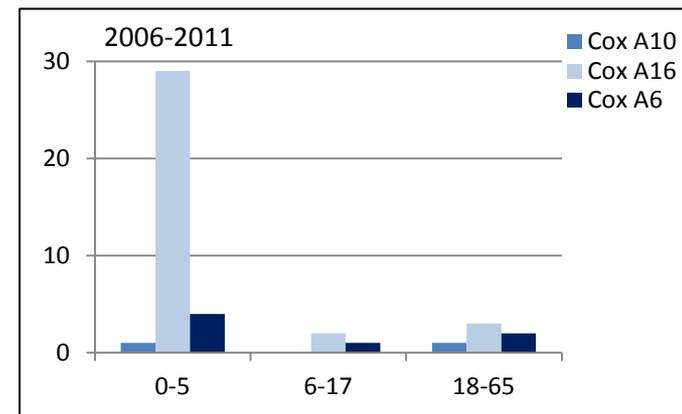
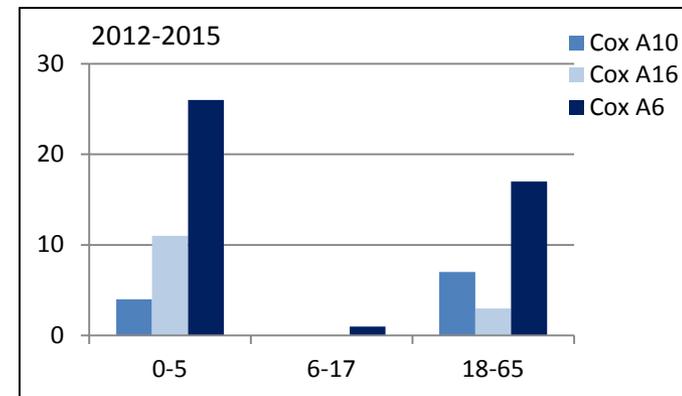
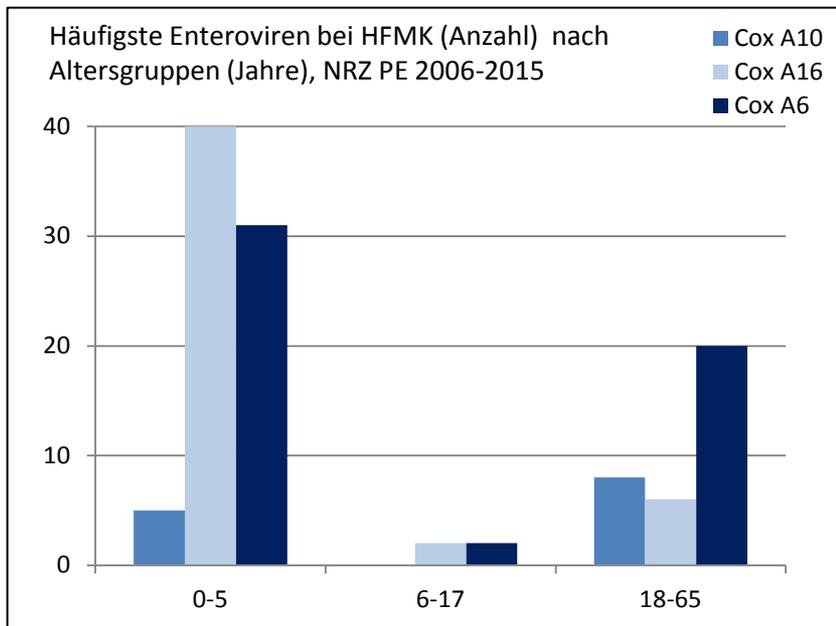
- **selten nachgewiesen:** klassischer Erreger
 - Cox A16 in 2012 - 2015: 15% der Proben (vs. 2006 - 2011: 56%)
- **häufig(er) nachgewiesen:** andere EV-A
 - Cox A6 (neuer Haupterreger) in 2012-2015: 56% (vs. 2006 - 2011: 11%)
 - Cox A10, EV-A71





Altersverteilung HFMK

- Vorwiegend Kinder unter fünf Jahren betroffen
- Anstieg der Erkrankungsfälle auch bei Erwachsenen seit 2012 (absolute Zahlen)
- insbesondere mit Cox A6 Nachweis (39% in 2012-2015)

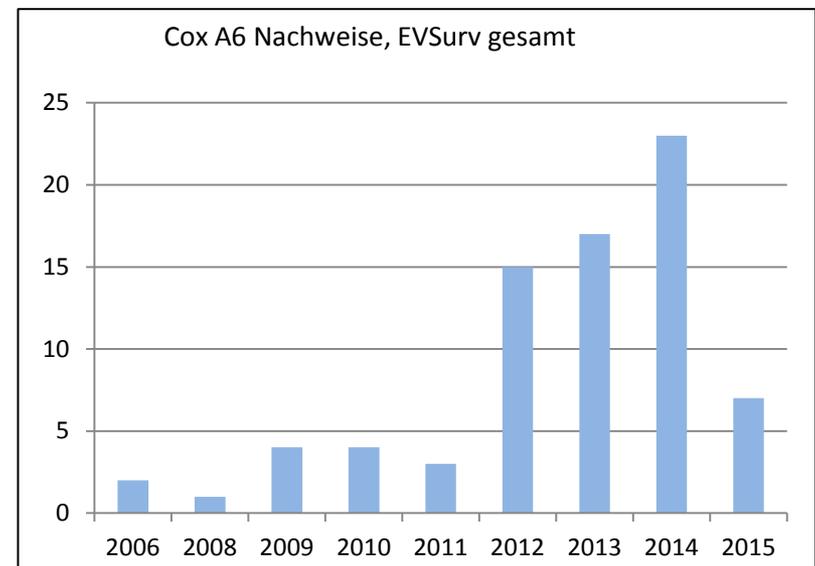
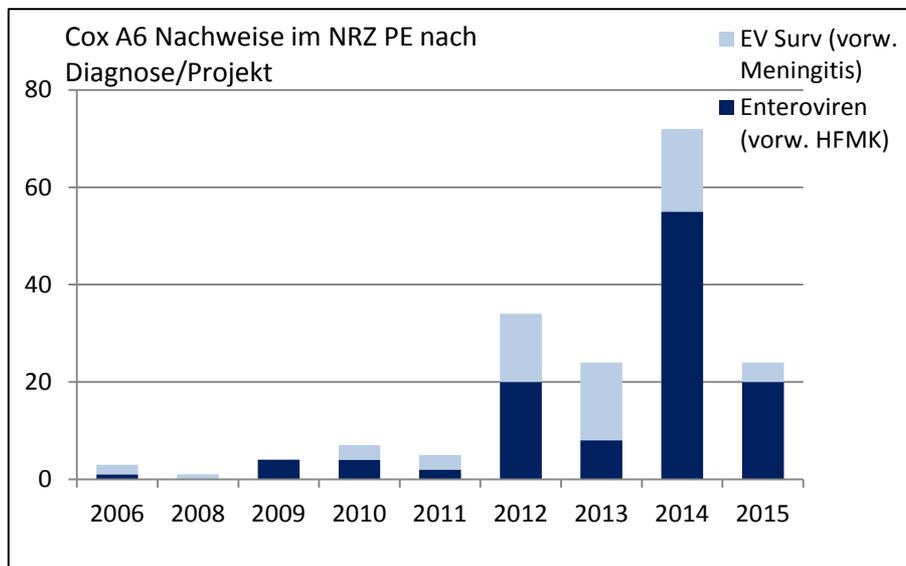




Coxsackievirus A6

- meist mit Herpangina assoziiert
- seit 2008 HFMK-Ausbrüche (Finnland, Spanien, Frankreich, Taiwan, Japan, USA) mit starker klinischer Ausprägung
- periorale und perianale Bläschen
- hohes Fieber
- Onycholyse
- Hospitalisierungen

- In DEU: Anstieg von Cox A6 Nachweisen auch bei Patienten mit aseptischer Meningitis seit 2012 (NRZ PE und EVSurv gesamt)



Assoziation Symptomatik mit VP1 Sequenz?



- Unterschied in der Cox A6 Sequenz bei Patienten mit HFMK und Meningitis?

- eigene und publizierte Sequenzdaten ausgewertet

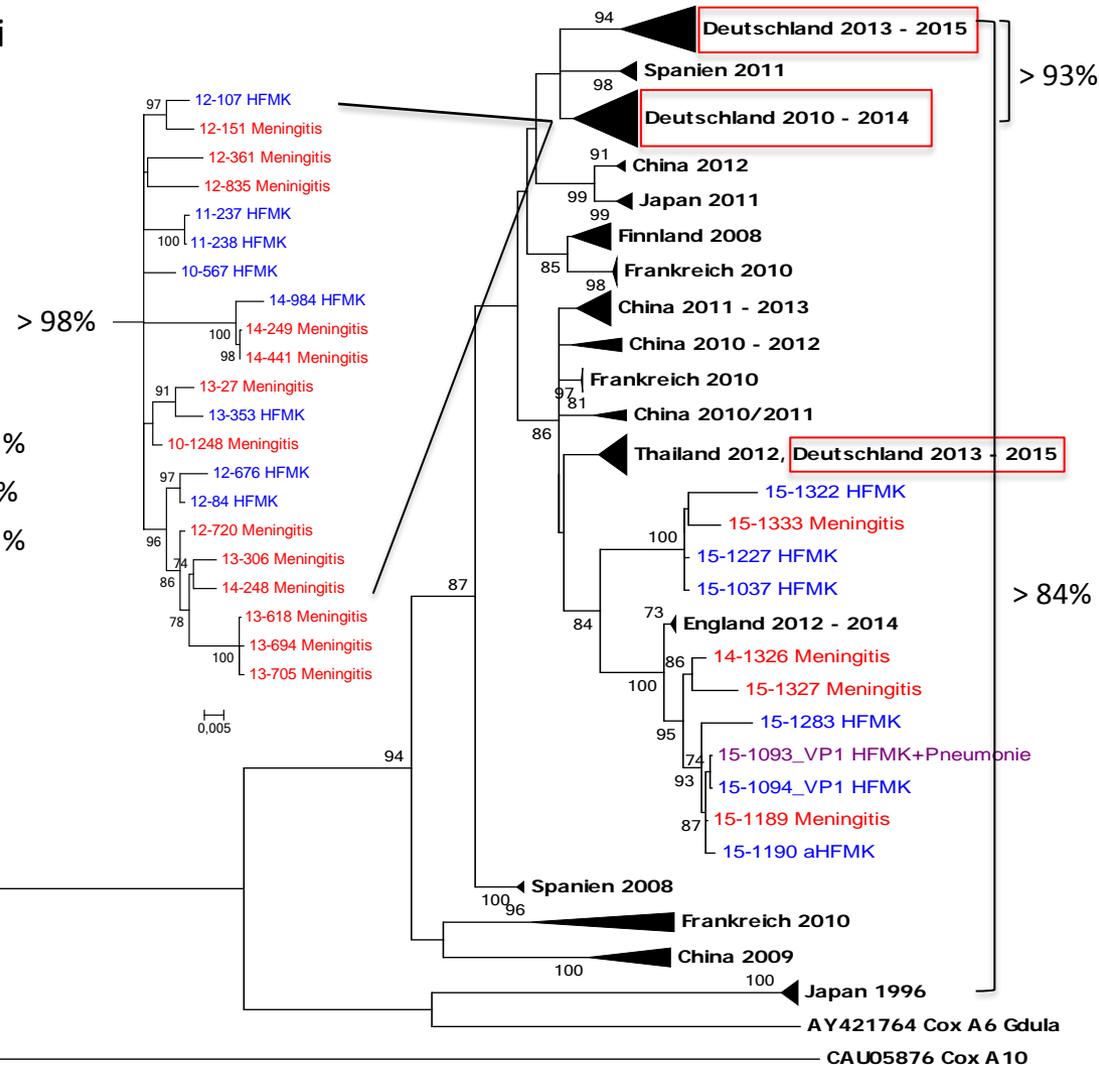
➤ Ergebnis: Keine Aussage möglich

— Sequenzen alle sehr ähnlich

- innerhalb eines Clusters: > 98 %
- zwischen den Clustern (ab 2008): > 93%
- zu Cox A6-Stämmen vor 2008: > 84 %

— andere Genombereiche (Rekombinationen?)

— zu wenig klinische Information

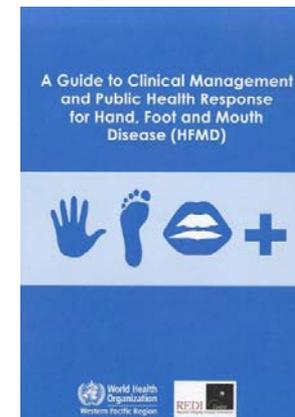




Enterovirus 71 (EV-A71), global

- schwere Erkrankungen des ZNS (M/E, AFP)
- HFMK, Herpangina, Konjunktivitis
- erste HFMK-Ausbrüche durch EV-A71 in 1973, 1978 (Japan)
- in Europa sporadische HFMK-Fälle
- jährlich große HFMK-Epidemien in Südostasien
 - fatale Verläufe (kardiopulmonales Versagen)
- Meldepflicht in Südostasien

Jahr	Land	Fälle	Todesfälle
2008	China	~ 1,5 Mio	126
2010	China	1,5 Mio	> 530
2011	Vietnam	150000	> 160
2012	China	2,2 Mio.	> 560
2014	China	2,7 Mio	384
2015	China	2,0 Mio	124



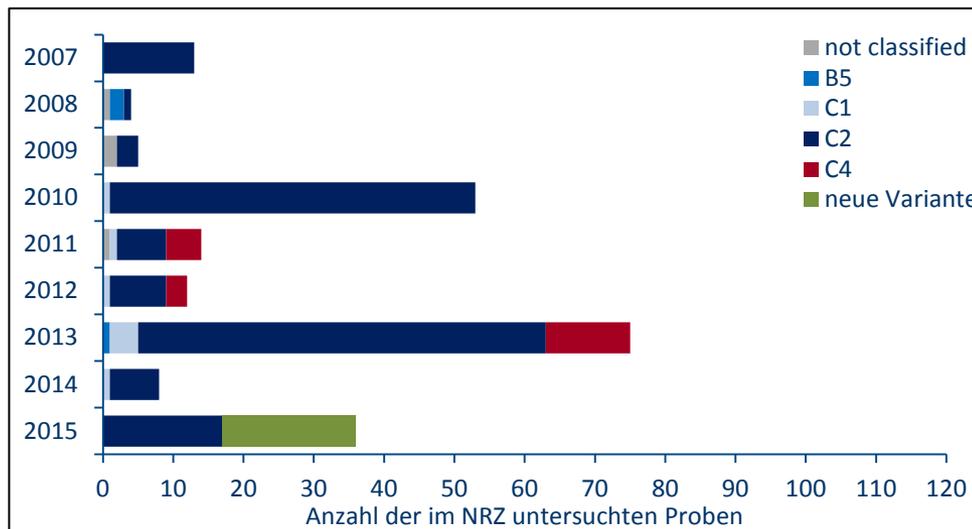
- Impfstoffentwicklung
 - Inaktivierter EV-A71 Impfstoff (Phase III erfolgreich - China, Taiwan, Singapur)
 - Weitere in Entwicklung (u.a. VLP, VP1 rekombinante Vakzine, VP1 DNA Vakzine)



EV-A71 in Deutschland

- vor 2007 selten nachgewiesen
- 2010, 2013 (EVSurv): Anstieg EV-A71 (zweithäufigster Serotyp mit 12% bzw. 9%)
- 2012, 2013: Nachweis bei zwei Patienten mit AFP

- Genotypisierung
- Dominanz der Sub-Genogruppe C2
- Vereinzelt C4-Viren (schwere klinische Verläufe in Südostasien)
- C1 -Viren bei HFMK (n = 5, 2006 - 2015)
- 2015 (EVSurv): EV-A71 mit stark veränderter VP1 Sequenz
- Neue Variante (ca. 50 % aller Nachweise)
 - auch bei einem Fall schwer verlaufender Meningitis und Myokarditis nach HFMK

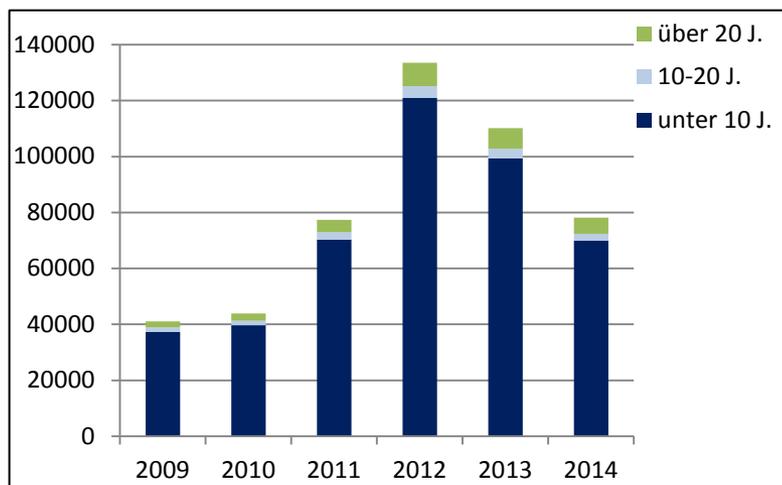




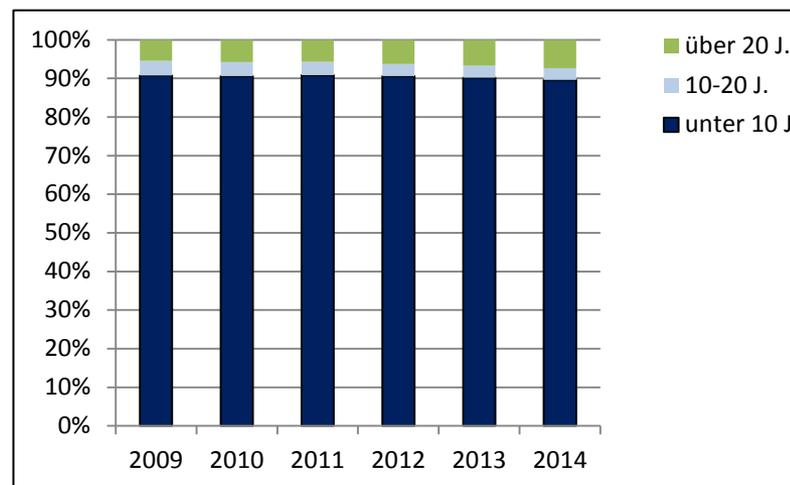
KBV-HFMK Abrechnungsdaten (ICD-10)

- Deutlicher Anstieg 2012 der HFMK-Fälle (Vesikuläre Stomatitis mit Exanthem durch EV)
- 90% der Fälle bei Kindern unter 10 Jahren
- Zunahme absoluter Zahlen auch bei Erwachsenen (jedoch prozentual keine Änderung)
- Interpretation schwierig (Verteilung der Basisbevölkerung)

ICD-10		2009-2014	
B08.4	Vesikuläre Stomatitis mit Exanthem durch EV	starker Anstieg	40-135.000
B08.5	Vesikuläre Pharyngitis durch (Herpangina)	konstant	80.000
B08.8	Sonstige näher bezeichnete Virusinfektionen (Haut- und Schleimhautläsionen)	konstant	25.000
B09	Nicht näher bezeichnete Virusinfektionen (Haut- und Schleimhautläsionen)	konstant	100.000
B34.1	EV-Infektion (nicht näher bezeichnete Lokalisation)	Anstieg	11-19.000
L60.1	Onycholysis	konstant	25.000
L60.8	Sonstige Krankheiten der Nägel	Anstieg	57-75.000



B08.4: Vesikuläre Stomatitis mit Exanthem durch EV, Meldezahlen absolut, nach Altersgruppen



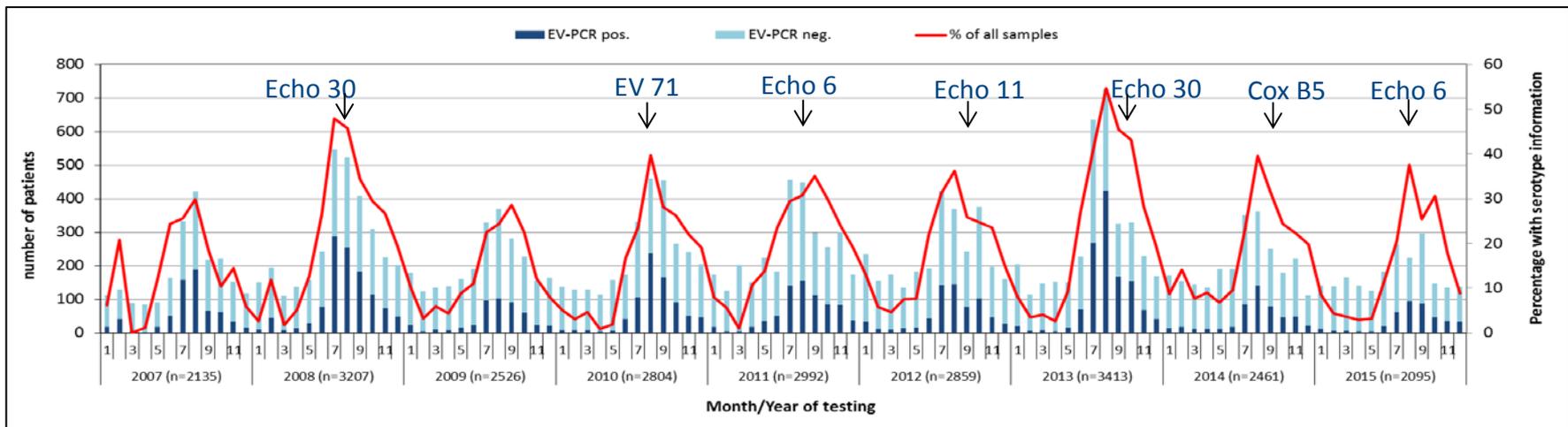
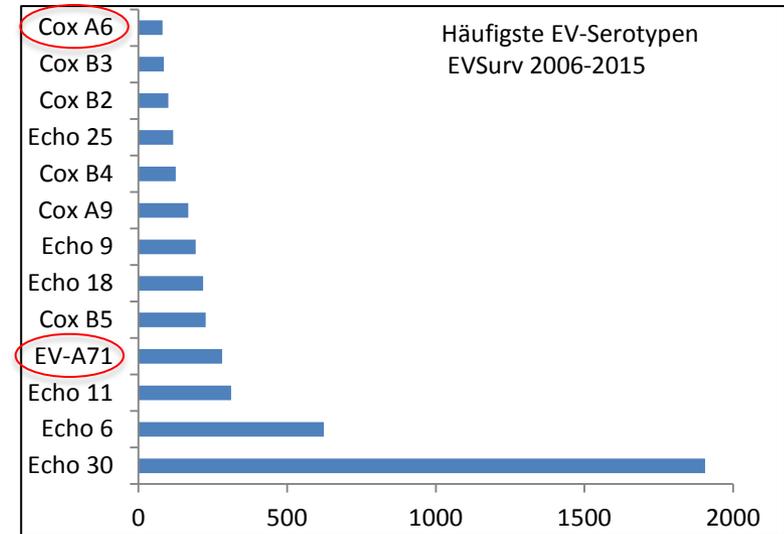
B08.4: Vesikuläre Stomatitis mit Exanthem durch EV, % Anteil Altersgruppen

Enterovirussurveillance (EVSurv) 2006 - 2015



Untersuchung von Patienten mit aseptischer Meningitis/Enzephalitis und AFP

- ca. 27.000 Proben insgesamt untersucht (200 Einsender)
- ca. 30% EV PCR positiv (→80 % mit Typisierung)
- 5500 EV-Typisierungen (→ca. 50 Serotypen)
- jährliche Änderung prädominanter Serotypen
- unter den häufigsten EV sind auch Erreger der HFMK





Enterovirusinfektionen in der Schwangerschaft

- (Fast) jede Schwangere hat Kontakt zu EV
- milde Symptome oder asymptomatisch
- keine klare Evidenz, dass eine mütterliche EV Infektion Folgen für die Schwangerschaft haben könnte (Abort, Todgeburt) – wenig Daten verfügbar
- unter der Geburt kann das Virus auf das Neugeborene übertragen werden → in sehr seltenen Fällen schwerer Verlauf (Leber, Herz)

Dauer der Ansteckungsfähigkeit

- Während der ersten Woche der Krankheit sind infizierte Personen hochkontagiös (Ulzeration)
- Viren können nach Abklingen der Symptome über mehrere Wochen im Stuhl weiter ausgeschieden werden



Zusammenfassung

- HFMK wird vorwiegend durch EV-A verursacht
- Klassischer Erreger Cox A16 wurde seit 2012 durch Cox A6 abgelöst
- Erregerwandel geht oft mit atypischer Symptomatik einher
- Berichte über schwere Krankheitsverläufe bei Erwachsenen
- Erregernachweis aus Stuhl (und Bläscheninhalt) kostenlos am NRZ PE möglich
- Weitere Informationen:
 - RKI-Ratgeber zu HFMK

ROBERT KOCH INSTITUT

Epidemiologisches Bulletin

11. März 2013 / Nr. 10 AKTUELLE DATEN UND INFORMATIONEN ZU INFektionsKRANKHEITEN UND PUBLIC HEALTH

RKI-Ratgeber für Ärzte

Die Herausgabe dieser Reihe durch das Robert Koch-Institut (RKI) erfolgt auf der Grundlage des § 4 Infektionsschutzgesetzes (IfSG). Praktisch bedeutsame Angaben zu wichtigen Infektionskrankheiten sollen aktuell und konzentriert der Orientierung dienen. Die Beiträge werden in Zusammenarbeit mit den Nationalen Referenzzentren, Konsiliarlaboratorien und weiteren Experten erarbeitet. Die Erstpublikation erfolgt im Epidemiologischen Bulletin und im Internet (<http://www.rki.de>). Eine Aktualisierung erfolgt nach den Erfordernissen, in der Regel im Internet, aktualisierte Fassungen ersetzen die älteren.

Hand-Fuß-Mund-Krankheit (HFMK)
Erstveröffentlichung im *Epidemiologischen Bulletin* 8/2013

Erreger
Die Hand-Fuß-Mund-Krankheit wird vorwiegend durch Enteroviren der Gruppe A (EV-A) verursacht. Hierzu gehören Coxsackie-A-Viren (A3–A8, A10, A12, A14, A16), Enterovirus 71 (EV71) und neuere Serotypen. Coxsackie-A16-Viren sind die häufigste Ursache der Hand-Fuß-Mund-Krankheit. Jedoch werden insbesondere auch Coxsackievirus A6 und Coxsackievirus A10 häufig mit der

Diese Woche 10/2013

SEITENZAHL AKTUALISIEREN

Hand-Fuß-Mund-Krankheit

- ▶ RKI-Ratgeber für Ärzte
- ▶ Atypische Verläufe mit Coxsackievirus-A6-Nachweis

Meldepflichtige Infektionskrankheiten

- ▶ Monatsstatistik nichtnamentlicher Meldungen des Nachweises ausgewählter Infektionen Dezember 2012
- ▶ Aktuelle Statistik 7. Woche 2013



Vielen Dank für die Aufmerksamkeit

Danke an:

Dr. Sindy Böttcher
Dr. Katrin Neubauer
Berit Lenz
Claudia Zymelka
Sandy Sonntag
Dr. Hermann Claus

Diana Kurch-Bek (KBV)