



ÖGACH-Tagung: Update Virus-Infektionen „Gut hilft, wer schnell hilft“

Aufgrund der laufenden Veränderungen der Interventionen in der Virologie fand unter der Leitung der Österreichischen Gesellschaft für antimikrobielle Chemotherapie im November 2007 eine Fortbildungsveranstaltung zum Thema „Update Virus-Infektionen“ statt. Hierbei wurden neue praktische Aspekte der klinischen Virologie besprochen. In einem Punkt waren sich die Referenten einig: Nur eine effiziente Diagnose und ein schneller Therapiebeginn gewährleisten eine effiziente Genesung!

Virusdiagnostik

Virusnachweis

Zum Virusnachweis stehen der Labor-diagnostik Antigen-Nachweis-Schnelltests, Virusisolierung, das ELMI sowie die PCR zur Verfügung. Verglichen mit den anderen Methoden stellt die PCR mit hoher analytischer Sensitivität (100–500 Kopien/ml) die momentan sicherste und schnellste, aber auch etwas teurere Variante dar. Mittels Real-Time-PCR kann die Höhe der Viruslast effizient bestimmt werden: je früher das Erkennungssignal, desto höher die Viruslast im Ausgangsmaterial. Jedoch besteht auch ein Kontaminationsrisiko, welches nur durch einen strikten Ablauf verringert werden kann. Wird ohne bestimmtes Ziel mittels PCR untersucht, kann leicht etwas nachgewiesen werden, dass nicht unbedingt kausal mit dem Krankenhausgeschehen in Verbindung steht. Weiters gibt es häufig unspezifische Hemmungen bei der Untersuchung durch nicht natives Material (z.B. heparinisertes Blut/Knochenmark, Formalin-fixiertes Gewebe, Abstriche in Gel), daher bevorzugt Univ.-Prof. Dr. Stephan Aberle vom Klinischen Institut für Virologie der Medizinischen Universität Wien natives Material in eher kleinen Volumina im Zuge der Virusdiagnostik.

Antikörpernachweis

Fällt ein Antikörpernachweis negativ aus, ist die Interpretation einer möglichen Infektion abhängig von:

1. Virusinfektion: lokal begrenzter Virusinfekt (z.B. Warzen durch Papillomaviren)
2. diagnostisches Fenster: noch keine Antikörper gebildet
3. Ergebnis nach Symptomen korrelieren
4. Sensitivität des durchgeführten Tests: z.B. Komplementbindungsreaktion nicht geeignet zur Immunitätsbestimmung
5. Immunsuppression; Dialyse (nur Virusnachweis sinnvoll)

Ist der Antikörpernachweis positiv, so handelt es sich entweder um eine rezente, akute Infektion, eine zurückliegende, durchgemachte Infektion, eine chronische, persistierende und latente Infektion oder um eine Immunisierung infolge einer Impfung. Allerdings können auch mütterliche Antikörper oder Immunglobulingabe Ursache für das Ergebnis sein. Weiters können falsch positive Reaktionen unspezifischer oder spezifischer Art das Resultat verfälschen. Ursachen für spezifische falsch positive Reaktionen sind meist kreuzreaktive Antikörper. So etwa beim Flavivirus (FSME), welches nah verwandt ist mit den Viren des Gelbfiebers,

des Dengue- oder West-Nil-Virus und der Japan-B-Enzephalitis, wodurch bei einem FSME-ELISA-Test falsch positive Ergebnisse möglich sind. Diese Kreuzreaktivität ist nur gering ausgeprägt bei einem IgM-Antikörper-ELISA und nicht nachweisbar beim Neutralisationstest.

Virus- oder Antikörpernachweis?

Liegt eine akute selbstlimitierende, lokale Infektion vor, ist die Virusnachweismethode sinnvoll: z.B. respiratorische Infektionen (Antigentests, PCR, VIS = Virusisolierung), gastrointestinale Infekte (PCR, Antigentests), Augeninfektionen (Konjunktivalabstrich, PCR, VIS). Die Serologie erfolgt 2 Wochen nach Krankheitsbeginn zum Nachweis eines Antikörperanstiegs.

Bei einer akuten selbstlimitierenden systemischen Infektion mit Organmanifestationen fällt eine Serologie in der frühen Phase meist negativ aus. Hier kann dann eine Diagnostik mittels Virusnachweis durchgeführt werden (meist PCR). Ist das Krankheitsbild stark genug, wird die Serologie wiederholt, was meist zu positiven Ergebnissen führt. Hier fungiert der Virusnachweis additiv zur Abrundung des Ergebnisses, wobei er nicht immer notwendig ist, da die Symptomatik auch immunvermittelt sein kann. Bei einer chronischen persistierenden und

latentem Infektion geht es in der Labor-diagnostik darum, Reaktivität oder Aktivierung aufzuzeigen. Werden spezifische Antikörper gefunden, deutet das auf eine Infektion hin. Will man die Aktivität zeigen, so geht dies nur über einen möglichst quantitativen Virusnachweis, um die Viruslast zu bestimmen. Jedoch ist auch hier oft nicht klar, welche Werte als normal oder als krankheitsrelevant gelten (z. B. Herpesviren, persistierender Epstein-Barr-Virus). Auf jeden Fall sind IgM-Antikörper oder hohe IgG-Antikörper kein Beweis für eine Aktivität.

Herpes simplex und Varicella Zoster

Herpes labialis

Die Seroprävalenz dieser durch HSV-1 ausgelösten Erkrankung beträgt zwischen 20–44 Jahren 60–70%. Wird eine antivirale Therapie nicht bei den ersten Anzeichen gestartet, bilden sich Läsionen, die man nicht mehr wirkungsvoll verhindern kann – manchmal auch relativ tiefe Aphthen im Bereich der Mundschleimhaut oder pustulöse Läsionen. Eine seltene HSV-1-Manifestation stellt die Enzephalitis dar. Laut einer schwedischen populationsbezogenen Studie beträgt die Inzidenz 2–5 Fälle pro Million Einwohner. Weitere Manifestationen sind die Keratitis, die akute Retinaneurose, die es auch bei anderen Herpesviren gibt und eine akute Virushepatitis (meistens kann man hier auch HSV-2 nachweisen). Therapiert wird Herpes labialis relativ einfach mit dem Nucleosidanalogen Aciclovir, welches die Virus-DNS-Polymerase blockiert. Prof. Dr. Kern, Medizinische Universitätsklinik/Infektiologie der Albert Ludwigs-Universität in Freiburg, empfiehlt bei Herpes labialis eine Dosis von 3x400mg pro Tag. Bei der HSV-Enzephalitis muss die Blut-Hirn-Schranke durchbrochen werden und dementsprechend eine viel höhere Dosis von 3x10mg/kg iv pro Tag verabreicht werden. Bei Aciclovir-Unverträglichkeit kann Brivudin gegeben werden.

Herpes genitalis

Herpes genitalis wird meist durch HSV-2 verursacht (nur ca. 10% durch HSV-1). Bei rezidivierendem Herpes genitalis ist immer HSV-2 der Auslöser. Der H. genitalis bringt meistens schmerzhafte,

vesikulär-pustulöse Läsionen und Ulzera, genital, anal als auch perianal mit sich. Weiters kann es auch zu flächigen Entzündungen, Zervizitis, Proktitis und Urethritis kommen. Es ist eine der häufigsten Geschlechtskrankheiten und tritt gelegentlich als aseptische Meningitis vor allem bei Frauen im Zusammenhang mit einer Primärinfektion. Eine weitere Manifestation ist die primäre Hepatitis, die meist schwer verläuft. Daher empfiehlt Kern bei jeder fulminanten Hepatitis eine HSV-2-Bestimmung, um die Virämie dadurch sicher ausschließen zu können. Problematisch ist die hohe Virusausscheidung im ersten Jahr, auch in den asymptomatischen Intervallen, wodurch eine hohe Transmissions- und Infektionsrate gegeben ist. Weiters verdoppelt H. genitalis das Risiko einer HIV-Infektion in der entsprechenden Population deutlich. Afrikanische Studien zeigen, dass genitale Ul-



PCR-Genanalyse

zera durch HSV-2, aber auch durch andere Pathogene die HIV-Pandemie stark begünstigen. Auch die perinatale Übertragung auf Neugeborene birgt durch das Verursachen eines schweren Krankheitsbildes hohe Risiken, was bedeutet, dass man auch Schwangere auf eine mögliche HSV-2-Infektion untersuchen sollte. Behandelt wird H. genitalis mit Aciclovir (3x400mg/Tag) bei einer Primärinfektion, wobei allerdings Valaciclovir oder Famciclovir aufgrund der besseren oralen Verfügbarkeit von 70–80% (Aciclovir 20%) und der nur einmal täglichen Dosis von 500mg als suppressive Therapie vorgezogen werden. Als Rezidivprophylaxe kann episodisch oder suppressiv behandelt werden. Zur prophylaktischen Behandlung bei diskordanten Paaren bezüglich HSV-2 hat sich laut einer aktuellen Studie gezeigt, dass täglich 1x500mg Valaciclovir für 6–8 Monate die Häufigkeit von einer sexuellen Übertragung von etwa 2,2% auf <1% verringern kann. Laut Kern „ist die

Gesamtbedeutung dieser Studie individuell schwierig darzustellen, aber insgesamt kann diese Option bei diskordanten Paaren angesprochen werden“.

Herpes zoster

Die Inzidenz beträgt 3–4 Fälle pro 1.000 Erwachsene, wobei sie mit dem Alter ansteigt (70% der Fälle betreffen Patienten über 50 Jahre). Im Rahmen der initialen Varicella-Zoster-Erkrankung bildet sich eine sehr gute T-Zellen-Immunität, welche über lange Jahre erhalten bleibt. Mit dem Nachlassen der Immunität im Alter kann es zu einer Reaktivierung des Herpes zoster kommen. In 15–20% der Fälle tritt eine postherpetische Neuralgie (PHN) auf, die im Dermatom persistiert und über viele Monate starke Schmerzen verursacht und daher bis hin zur Opioidgabe behandlungspflichtig ist. H. zoster stellt nicht immer eine Therapie-

indikation dar: Patienten unter 50 Jahren, mit Manifestationen am Stamm oder an den Extremitäten, können auch unbehandelt bleiben, da keine Evidenz einer komplizierten Erkrankung in diesem Alter gegeben ist. Ist aber eine Indikation gegeben, muss

früh therapiert werden, da eine Therapie nach Ablauf der ersten 72 Stunden – nach Auftreten des Vesikelstadiums/des eruptiven Stadiums – nicht mehr wirksam ist. Kern empfiehlt auch zur H.-zoster-Behandlung Famciclovir (3x250mg/Tag) und Valaciclovir (3x1.000mg/Tag) für 7 Tage. Weiters stehen auch Brivudin (1x125mg) sowie in Ausnahmefällen Foscarnet (3x40mg/kg), das in einer etwas niedrigeren Dosis als es bei CMV (Zytomegalovirus)-Reaktivierung verabreicht wird, zur Verfügung. Im Vergleich zu Aciclovir zeigt Brivudin eine fast 1.000-fach höhere Aktivität beim Varicella-Zoster-Virus, so dass trotz schlechter Bioverfügbarkeit (30%) eine einmalige Dosis pro Tag ausreicht. Im Vergleich zu Famciclovir zeigte Brivudin gleichwertige Ergebnisse. Aufgrund der Studienergebnisse stellt dieses, ursprünglich für HSV-1 konzipierte Medikament eine gute Therapieoption bei H. zoster dar. Allerdings ist es kontraindiziert bei He-

patitis sowie bei gleichzeitiger Gabe oder zeitnaher Therapie mit bestimmten Zytostatika (5-FU, Capecitabin) – hier sollten unbedingt 4 Wochen Abstand eingehalten werden, da Todesfälle aufgetreten sind. Bezüglich einer Zoster-Impfung gibt es große Studien, die zeigen, dass die Impfung dazu imstande ist, sowohl das Risiko einer Gürtelrose als auch die Komplikation PHN signifikant zu senken. Laut Kern sind allerdings noch weitere Studien notwendig.

Noro- und Rotaviren

Rotavirus

Der häufigster Rotaviren-Stamm (>75% Vorkommen) gehört der Serogruppe A und dem Serotyp G1P8 an. Die hohe Umweltresistenz (auf Händen bis zu 60 Min. infektionstüchtig) macht das Rotavirus zu einem sehr potenten Erreger. In den westlichen Industrieländern ist es die häufigste Ursache für Gastroenteritis bei Kindern im Alter von 6 Monaten bis 2 Jahren; weltweit verursacht es >70% der schweren Gastroenteritis bei Kindern. Laut der europäischen REVEAL-Studie beträgt die jährliche Inzidenz 2,07–4,97 Fälle pro 100 Kinder unter 5 Jahren. Die Virusausscheidung hält bis zu 8 Tage nach Beschwerdeende an. Eine Vakzinprävention ist möglich durch eine Schluckimpfung ab der 7. Lebenswoche bis zum 6. Monat. Die Immunität bleibt erhalten durch die laufende, meistens subklinische Exposition mit dem Virus. Durch eine Verringerung der Immunität steigt die Inzidenz im höheren Alter wieder an. Die Labordiagnose erfolgt mittels Antigen-ELISA, welches eine Sensitivität von 93,5% sowie eine Spezifität von 98,9% aufweist, sowie durch Virusnachweis im Stuhl durch EM.

Norovirus

Das Norovirus besitzt ebenso eine hohe Umweltresistenz sowie zusätzlich eine hohe Genomvariabilität durch „antigenic drift“ und „antigenic shift“. Es lassen sich 5 Genogruppen unterscheiden, wovon 3 humanpathogen relevant sind. Die Dauer der Infektiosität ist laut Dr. Daniela Schmid, Österreichische Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit, noch 48h nach der Erkrankungsdauer gegeben, wobei die Virusausscheidung bis zu 3 Wochen nach Be-

schwerdeende andauern kann. Das Norovirus ist die zweithäufigste Ursache nach dem Rotavirus für akute Gastroenteritiden. Allerdings stellt es mit 50% den Haupterreger für nicht bakterielle Gastroenteritiden bei Erwachsenen dar. Goldstandard beim Nachweis des Norovirus ist die RT-PCR, welche einen raschen Nachweis sowie eine hohe Nachweiskategorie bietet. Bis dato ist kein Vakzin erhältlich.

Kaplan-Kriterien: RoV vs. NoV

Um klinisch epidemiologisch zwischen einem Rotavirus- und einem Norovirus-Ausbruch zu unterscheiden, wurden die Kaplan-Kriterien aufgestellt. Treffen 3 der 4 Kriterien zu, handelt es sich um einen Norovirus-Ausbruch:

- die mikrobiologischen Untersuchungen der Stuhlproben sind negativ für bakterielle Durchfallserreger
- die durchschnittliche Erkrankungsdauer liegt bei 12–60h
- schwallartiges Erbrechen tritt in mind. 50% der Fälle auf
- die mediane Inkubationszeit liegt bei 15–48h

Influenza

Jährlich sterben laut WHO 250.000–500.000 Menschen an Influenza. Eine Studie von Thompson (JAMA 2003; 289: 179) ergab, dass von ca. 51.000 Influenza-Todesfällen über 85% Personen über 64 Jahre betraf. Eine vermehrte Anfälligkeit für Infektionen besteht bei Immunseneszenz, Malnutrition (50% der wegen Infektion aufgenommenen Patienten), anatomischen und physiologischen Veränderungen (Verlust protektiver Reflexe, mukoziliäre Clearance und lokale Immundefizienz beeinträchtigt, weniger Säureproduktion im Magen). Nach Herzerkrankungen, Neoplasma und Insult stellen Pneumonie und Influenza die 4.-häufigste Todesursache dar. Eine vorhandene Influenza erhöht auch das Risiko einer Pneumokokkeninfektion, wodurch eine sekundäre bakterielle Pneumonie entsteht. Die Anti-Streptokokken-Immunantwort ist durch die Influenza-bedingten Epithelschäden verschlechtert und es kommt zu einer Amplifikation der inflammatorischen Kaskade durch die Ko-Infektion. Laut Barker W H er al (Arch Intern Med. 1982; 142: 2) haben

Personen mit zwei oder mehr Grunderkrankungen ein rund 200x höheres Risiko, an Influenzainfektionen zu sterben als gesunde Erwachsene. Leitner B (Statistische Nachrichten 5/2007) gibt an, dass Infektionen wie Influenza eine KHK oder einen Schlaganfall verstärken oder auslösen können, da sie die Blutgerinnung beeinflussen, die Blutgefäßwände schädigen und Arteriosklerose fördern. Univ.-Doz. Dr. Christoph Wenisch, SMZ-Süd KFJ Spital, empfiehlt daher die Influenza-Impfung vor allem für das Krankenhauspersonal, um die niedrige Durchimpfungsrate in Österreich von 16% zu erhöhen.

Zur Behandlung von Influenza stehen die Neuraminidasehemmer Zanamivir und Oseltamivir zur Verfügung, welche so schnell wie möglich verabreicht werden müssen, da nach 48h keine effiziente Therapie mehr gegeben ist, außer als Sekundärprävention einer bakteriellen Superinfektion. Studien zeigen, dass durch Zanamivir 68% weniger Antibiotika für Sekundärkomplikationen aufgewendet werden müssen (Monto A et al, J Antimicrob Chemother 1999; 44: 23–29), nach 4 Tagen wieder eine normale Aktivität aufgenommen werden kann (Lalezari J et al, Arch Intern Med 2001; 161: 212–217) sowie eine PEP-Effizienz im Haushalt von 80% gegeben ist (Hayden et al, NEJM 2000; 343: 1282–9; Monto et al, JID 2002; 186: 1582–8; Monto A S et al, JAMA 1999; 282: 31–35). Oseltamivir bewirkt, dass laut Kaiser (Arch Int Med 2003) 55% weniger Antibiotikagaben für untere Atemwegsinfektionen, eine 59% geringere Hospitalisierungsrate sowie eine bis zu 90%ige Effektivität in der Prophylaxe erreicht werden können. Gegenüber beiden Medikamenten gibt es Resistenzentwicklungen. Laut einer Studie von Tsiodras (BMJ 2007) können Ionenkanalinhibitoren eventuell in der Kombinationstherapie mit Neuraminidasehemmern das Resistenzrisiko minimieren.

Bericht: Mag. Elisabeth Pipelka

Quelle: Fortbildungsveranstaltung der ÖGACH, „Update Virus-Infektionen“, 24. November 2007, Wien
inf080123