

# VIRO-NEWS

Oktober 2014 | Ausgabe 3

## In dieser Ausgabe

### EBOLA

- » Erreger, Epidemiologie
- » Pathogenese
- » Klinik, Diagnostik
- » Therapieoptionen, Prophylaxe
- » Die aktuelle Epidemie (Stand Ende Oktober 2014)

Universitätsklinikum Freiburg  
Institut für Virologie  
Hermann-Herder-Str. 11 | 79104 Freiburg

Verantwortlich für Inhalt und Redaktion:  
Dr. D. Huzly | PD Dr. M. Panning  
Layout: Medienzentrum

## Ebolafieber – Klinik und Diagnostik

Nach einer Inkubationszeit von 6 bis 21 Tagen (abhängig von der Eintrittspforte) beginnt die Erkrankung abrupt mit Fieber, Gliederschmerzen, Kopfschmerzen, evtl. begleitet von Husten und Halsschmerzen. Nach einigen Tagen kommen gastrointestinale Symptome (v.a. Durchfall und Erbrechen) hinzu. Blutungssymptome können ab dem 4. Tag auftreten, zunächst in Form von Petechien, Ekchymosen und in der Endphase Blutungen aus Schleimhäuten und blutige Diarrhöen. Wird die Erkrankung überlebt, gehen die Symptome nach 1 Woche langsam zurück, durch entstehende Antigen-Antikörper-Komplexe kann es in der Folge noch zu Gelenksbeschwerden o.ä. kommen. Bei tödlichen Verläufen treten meist schon früh schwere Symptome auf, die Patienten sterben zwischen dem 6. und 16. Tag der Erkrankung. Typische Laborbefunde sind Leukopenie, Thrombopenie, Erhöhung von Leber- und Nierenparametern, D-Dimere sowie pathologische Gerinnungswerte. Zur Diagnose wird eine PCR aus peripherem Blut durchgeführt. Ein Absinken der Viruslast in der zweiten Woche ist ein prognostisch günstiges Zeichen.

Quelle: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com); [www.cdc.gov/vhf](http://www.cdc.gov/vhf);

## Ebolavirus – Erreger, Epidemiologie

Das Ebolavirus gehört zu den Filoviren, die ihren Namen der fadenartigen Struktur verdanken, die sie im Elektronenmikroskop zeigen. Bisher sind zwei Gattungen bekannt. Das erste Filovirus wurde 1967 beschrieben, als einige Mitarbeiter eines Forschungslabors an einem hämorrhagischen Fieber erkrankten. Damals starben 7 von 31 Infizierten, das Virus wurde nach dem Ort benannt, in dem der Ausbruch stattgefunden hatte: Marburgvirus. Die Infektion war von Laboraffen übertragen worden. Das Ebolavirus wurde erstmals 1976 nachgewiesen, als zwei Ausbrüche eines hämorrhagischen Fiebers im heutigen Kongo und im Sudan auftraten. Ebola ist der Name eines Nebenarms des Flusses



[www.cdc.gov/vhf/ebola](http://www.cdc.gov/vhf/ebola)

Kongo. Seither kam es immer wieder zu lokalen Ausbrüchen im Kongo, in Uganda und in Gabun. Beim bisher größten Ausbruch 2000/2001 in Uganda wurden 425 Fälle registriert. Den Epidemien bei Menschen voraus gehen oft Ausbrüche bei Primaten und Antilopen, bei denen die Infektion ebenfalls mit hoher Sterblichkeit einhergeht. Wie es zu diesen Tierseuchen kommt, ist noch nicht abschließend geklärt. Vermutlich spielen Fledermäuse eine bedeutende Rolle als Reservoir. Der Mensch infiziert sich durch Kontakt mit erkrankten oder verstorbenen Tieren („Bushmeat“) oder über deren Ausscheidungen. Das Virus kann schließlich von Mensch zu Mensch weitergegeben werden. Infektios sind alle Körperflüssigkeiten, vor allem Blut, Stuhl, Erbrochenes. Im Sperma sowie in der Muttermilch kann das Virus lange infektiös bleiben und anscheinend auch Wochen nach überstandener Erkrankung noch übertragen werden.

Quelle: [www.cdc.gov/vhf/virusfamilies/filoviridae.html](http://www.cdc.gov/vhf/virusfamilies/filoviridae.html)

## Ebolafieber – Pathogenese

Die Infektion erfolgt über Schleimhäute, Hautrisse oder parenteral. Das Virus infiziert zunächst Makrophagen und dendritische Zellen, die zerstört werden und dabei große Mengen neuer Viruspartikel freisetzen. Diese gelangen schließlich in verschiedene Organe, wo sie neben den Makrophagen auch Gewebezellen infizieren. Durch die Infektion von Makrophagen und durch den Zelltod werden proinflammatorische Zytokine und Mediatoren freigesetzt, die für viele der Ebola-spezifischen Symptome (s.u.) verantwortlich sind. Die eigentliche Erkrankung wird also durch das unspezifisch reagierende Immunsystem verursacht. Durch die Zerstörung dendritischer Zellen ist zusätzlich die Antigen-

spezifische Immunabwehr gestört, so dass die Viren sich ungehindert vermehren können. Auch der Gerinnungsdefekt entsteht indirekt: Makrophagen sezernieren den Gewebefaktor (tissue factor, TF), der eine Gerinnungskaskade in Gang setzt. Dadurch kommt es zur Verbrauchskoagulopathie und Thrombopenie. Hinzu kommt ein Mangel an Gerinnungsfaktoren durch den zunehmenden Leberschaden. Die Letalität beträgt je nach Virusspezies zwischen ca. 40% (Spezies Bundibugyo und Sudan) und 70-100% (Spezies Zaire). Zum Tod kommt es durch Multiorganversagen und Schock. Hämorrhagien sind kein zwingendes Symptom der Erkrankung.

Quelle: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com); [www.cdc.gov/vhf](http://www.cdc.gov/vhf);

## EBOLA – Die Epidemie in Westafrika 2014

Am 10.3.2014 wurde das Gesundheitsministerium in Guinea von einer Häufung mysteriöser Erkrankungen mit Fieber, Durchfall, Erbrechen und hoher Letalität unterrichtet. Ein Ausbruchsteam traf am 14.3. ein, Ärzte ohne Grenzen schickte am 18.3. ein Team aus Europa hinzu. In den Hochsicherheitslabors in Hamburg und Lyon wurde Ebolavirus in den Blutproben nachgewiesen. Untersuchungen haben gezeigt, dass die ersten Fälle schon im Dezember 2013 aufgetreten waren. Zwischen Dezember und März waren vier Fall-Cluster in verschiedenen Distrikten in Guinea entstanden, so dass anzunehmen ist, dass das Virus schon einige Zeit in der menschlichen Population kursierte. Bis Ende März wurden 111 Fälle und 79 Todesfälle registriert. Bis Juni traten weitere Fälle nur in Guinea auf, über mehrere Distrikte verteilt und quer durch das Land, die Neuinfektionsrate nahm jedoch nicht wesentlich zu. Ende Juni traten dann Fälle in den Nachbarländern Sierra Leone und

Liberia auf und die Neuinfektionsraten stiegen plötzlich exponentiell an. Erste Auswertungen des Verlaufs der Epidemie zeigen keine wesentlichen Unterschiede zu früheren Ausbrüchen. Der einzige Unterschied liegt in der Lokalisation und der Bevölkerung, die ein hohes Maß an Mobilität im Land und über die Grenzen des Landes hinaus hat. Die Letalität liegt bei ca. 70%, Hauptrisikofaktor für den tödlichen Ausgang ist ein Alter über 45J. Die mittlere Inkubationszeit beträgt 11 Tage, 95% der Fälle treten innerhalb von 21 Tagen auf. Die mittlere Zeit zwischen dem Beginn der Symptome und der Hospitalisation und Diagnose beträgt 5 +/- 4,7 Tage in allen drei Ländern. Die Fallverdopplungszeit lag im September in Guinea bei 15,7 Tagen, in Liberia bei 23,6 und in



CDC.gov

Sierra Leone bei 30,2 Tagen. Nach aktuellen Berechnungen steckt jeder Erkrankte im Durchschnitt zwei Menschen an. Um die Epidemie zu kontrollieren, müssten 50% der Übertragungen verhindert werden. 70% müssten zur Behandlung kommen, um die Epidemie zu stoppen.

Quellen: (1) Baize et al: Emergence of Zaire Ebola Virus Disease in Guinea. NEJM 371:15 oct 9 2014. (2) WHO Ebola Response Team. Ebola Virus Disease in West Africa – The first nine months of the epidemic and forward Projections; NEJM 371 (16) oct16 2014. (3) www.cdc.gov/vhf/ebola/outbreaks/2014-west-africa/index.html,

## EBOLA – Therapieoptionen und Impfung

Aktuell ist noch kein Medikament und keine Impfung gegen Ebolavirus zugelassen. Die Therapie besteht aus intensivmedizinischer Betreuung, vor allem Flüssigkeits- und Elektrolytausgleich sowie Zufuhr von Antikoagulantien. Mehrere neue Substanzen werden zurzeit erprobt:

**TKM-Ebola** ist ein antivirales Medikament, das speziell gegen Ebolaviren entwickelt wurde. Es besteht aus drei si- (small interfering) -RNA-Molekülen, die die Produktion viruseigener Proteine stören. Bei Affen hat das Mittel seine Wirksamkeit schon bewiesen. Allerdings weiß man nicht, ob es noch wirkt, wenn die Symptome schon eingesetzt haben. **T-705** (Favipiravir) ist ein neues antivirales Medikament gegen Influenzaviren, das sich in klinischen Studien befindet. Es hemmt die RNA-abhängige RNA-Polymerase und verhindert damit ebenfalls die Vermehrung der Viren. In Mausversuchen war das Mittel hoch effektiv gegen Ebolavirus. **BEX-4430** ist ein weiterer RNA-Polymerase-Hemmer, der breit gegen verschiedene RNA-Viren wirkt. Versuche mit Ebolavirus liegen jedoch noch nicht vor. **ZMapp**, das Mittel das bei zwei Patienten in den USA verabreicht wurde,

ist ein Cocktail aus drei monoklonalen Antikörpern gegen das Ebolavirus. In Affenversuchen konnte das Mittel die Erkrankung verhindern. Die Antikörper werden in Tabakpflanzen hergestellt, in kurzer Zeit können daher keine ausreichenden Mengen zur Verfügung stehen. Auch die Anwendung von Serum Überlebender, in dem sich neutralisierende Antikörper gegen das Virus befinden, wird erprobt.

Gegen die Symptome der Erkrankung können außerdem verschiedene immunmodulatorische Medikamente eingesetzt werden. Hochdosiertes Methylprednisolon (stabilisiert Gefäßwände, hemmt Entzündungsmediatoren), Statine (antientzündlich, Reduktion der Bildung von Gewebefaktor und Thrombin), Rutin (hemmt die Bildung von zellulären Adhäsionsmolekülen und hält die Gefäßwand intakt), und Vitamin C (stimuliert Endothelproliferation und regelt Blutfluss durch Hemmung oxidativer Prozesse und Stärkung der Basalmembran).

Verschiedene Impfstoffe befinden sich zur Zeit in ersten klinischen Studien, im Tiermodell konnte die Wirksamkeit schon gezeigt werden.

## EBOLA – Vorgehen bei Verdachtsfällen in Deutschland

Hinweise zum Vorgehen bei Verdachtsfällen finden sich auf der RKI-Homepage ([www.rki.de](http://www.rki.de)). Telefonisch können sich medizinische Fachkräfte auch an eines der Kompetenzzentren in den Bundesländern (Arbeitskreis STAKOB) wenden, aus Baden-Württemberg an das Kompetenzzentrum in **Stuttgart 0711-90439509 oder 0711-2313333**. Sehr informativ ist außerdem die Seite des amerikanischen Centers for Disease Control CDC: [www.cdc.gov](http://www.cdc.gov).

Quellen: (1) Zhong Ying et al. Potential clinical treatment for Ebola pandemic. Science China Life Sciences. (2) [www.uptodate.com/contents/diagnosis-and-treatment-of-ebola-and-marburg-virus-disease](http://www.uptodate.com/contents/diagnosis-and-treatment-of-ebola-and-marburg-virus-disease)