

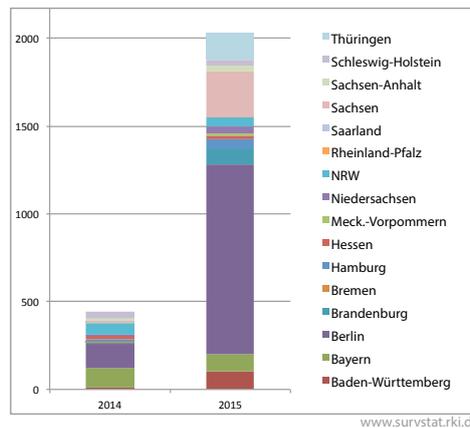
VIRO-NEWS

Juni 2015 | Ausgabe 5

Aktuelles – Zunahme von Masernfällen in Deutschland/Europa/USA

Im Oktober 2014 traten in Berlin erste Masernfälle unter Asylsuchenden auf. Die Infektion wurde aus Bosnien importiert, wo die zur Zeit zweithöchste Maserninzidenz Europas zu verzeichnen ist. Im Dezember dehnte sich der Ausbruch auf zahlreiche Berliner Bezirke aus, inzwischen wurden beim RKI über 1100 Fälle allein aus Berlin gemeldet. Etwa die Hälfte der Erkrankten ist zwischen 18 und 45 Jahre alt. In 10% der Fälle sind Kinder unter 1 Jahr, in 26% Kinder unter 5 Jahren betroffen. Im Zusammenhang mit diesem großen Ausbruch stehen kleinere Ausbrüche in anderen Bundesländern, auch in Baden-Württemberg werden vermehrt Fälle gemeldet. In Freiburg wurden inzwischen 22 Fälle registriert, in einigen Fällen kann auch hier ein Zusammenhang mit dem Berliner Ausbruch hergestellt werden. Ende April wurde schließlich ein Ausbruch im benachbarten Elsaß, bei dem inzwischen 67 Personen betroffen sind, gemeldet. Die Fälle im Elsaß hängen mit Fällen am Deutsch-Französischen Gymnasium in Freiburg zusammen, die im Rahmen einer Klassenfahrt aus Berlin importiert wurden.

Europaweit werden die höchsten Fallzahlen aus Georgien, Bosnien, der russischen Föderation und Italien gemeldet. Sowohl in Deutschland als auch in den anderen europäischen Ländern ist die überwiegende Zahl der Erkrankten nicht geimpft (ca. 85%) oder nur einmal geimpft. Europaweit gab es seit 2014 fünf Todesfälle, einer davon betraf ein 1-jähriges ungeimpftes Kind in



In dieser Ausgabe

Aktuelles

- » Zunahme von Masernfällen in Deutschland/ Europa/ USA
- » Klinik, Diagnostik und Prophylaxe der Masernvirusinfektion
- » Hepatitis-B-Reaktivierung unter Immunsuppression
- » Auswertung der Influenzasaison 2014/15

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

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

Layout: Jürgen Brandel

Berlin. Auch in den USA, das seit 2000 als Masernfrei galt, wurden im Jahr 2014 677 Fälle und in 2015 schon 173 Fälle aus 27 Staaten registriert, die mit einem Ausbruch in einem Freizeitpark in Kalifornien zusammenhängen.

Quellen: www.rki.de, www.ecdc.europa.eu, www.cdc.gov

Update: Klinik, Diagnostik und Prophylaxe der Masern

Die Masern gelten als eine der ansteckendsten Infektionskrankheiten beim Menschen mit einer Ansteckungsrate von 90% in einer empfänglichen Bevölkerung. Die Infektion wird durch Tröpfchen oder Aerosole sowie durch Kontakt mit kontaminierten Oberflächen übertragen. Nach einer Inkubationszeit von durchschnittlich 10-12 Tagen beginnt die Prodromalphase mit katarrhalischen Symptomen, Konjunktivitis, hohem Fieber und blass-grauen kleinen Flecken auf rotem Grund an der Mundschleimhaut (Koplik-Flecken), die jedoch auch fehlen können. 2-4 Tage nach Symptombeginn erscheint ein makulopapulöses rötlich-bräunliches Exanthem mit Beginn im Gesicht und Ausbreitung auf Rumpf und Extremitäten. Nach 5-7 Tagen verschwindet das Exanthem in derselben Reihenfolge, in der es erschienen ist. Komplikationen treten meist in der zweiten Erkrankungswoche bei bis zu 30% der Erkrankten auf. Am häufigsten wird über Diarrhoen berichtet. Durch eine virusinduzierte passagere Immunschwäche kommt es in 5-10% der Fälle zu bakteriellen Superinfektionen (z.B. Otitis media, Pneumonie). In 0,1 bis 0,6 % der Infektionen kommt es zu einer meist schwer, oft tödlich verlaufenden postinfektiösen Enzephalitis. Als Spätmanifestation

kann es 6-8 Jahre nach der Infektion zu einer subakuten sklerosierenden Panenzephalitis (SSPE) kommen. Dabei handelt es sich um eine chronische, immer tödlich endende Enzephalitis. Die SSPE ist mit 4-11 Fällen pro 100000 eine seltene Komplikation, bei Masern in den ersten 5 Lebensjahren tritt sie jedoch deutlich häufiger auf. Besonders bei Schwangeren und Personen mit einer gestörten T-Zell-Immunität tritt eine virusinduzierte Riesenzell-Pneumonie auf, die mit einer hohen Letalität behaftet ist. Bei Immunsupprimierten kann die Infektion atypisch, z.T. ohne Exanthem, verlaufen. Eine antivirale Therapie gegen das Masernvirus ist nicht verfügbar, daher gilt es, die Infektion durch prophylaktische Maßnahmen zu verhindern. Durch eine zweimalige Masernimpfung wird in den allermeisten Fällen ein zuverlässiger Schutz gegen die Infektion aufgebaut. Aufgrund der hohen Kontagiosität ist eine Durchimpfungsrate von 95% notwendig, um die Viruszirkulation zu unterbrechen. Im Rahmen von Ausbrüchen ist es wichtig, ungeschützte Personen zu identifizieren und zu immunisieren, insbesondere, wenn diese im Kontakt mit Personen stehen, die nicht mit dem Lebendimpfstoff immunisiert werden können (Immungeschwächte, Schwan-

gere, Kindern unter 9 Monate). Säuglinge verlieren meist schon nach 3-4 Monaten ihren *Nestschutz* und müssen aufgrund der erhöhten Komplikationsrate und des erhöhten Risikos für eine SSPE unbedingt vor einer Infektion geschützt werden. Der Verdacht auf Masern ist meldepflichtig. Eine labor diagnostische Bestätigung des Verdachts sollte immer erfolgen, idealerweise durch eine PCR aus Rachenabstrich und/oder Urin. Das Masern-IgM kann zu Beginn der Symptomatik noch negativ sein und ist alleine kein sicherer Beweis der frischen Infektion. Bei Kontaktpersonen muss der Impfstatus überprüft werden, eine Postexpositionsprophylaxe durch Impfung ist innerhalb der ersten 3 Tage nach Kontakt möglich. Bei Immungeschwächten Kontaktpersonen kann die Gabe von Immunglobulin erwogen werden.



www.atsu.edu/faculty/chamberlain/images/koplikspots3.jpg

Quellen: www.cdc.gov, www.medscape.com

Hepatitis B: Reaktivierung unter Immunsuppression

Die Reaktivierung einer Hepatitis-B-Virusinfektion (HBV) unter immunsuppressiver Therapie ist schon seit längerem bekannt. Als Folge kann es zu einer akuten Hepatitis bis hin zum Leberausfall kommen. Empfehlungen zu antiviraler Prophylaxe und Monitoring zur Vermeidung oder frühzeitigen Erkennung der HBV-Reaktivierung (HBVr) waren bisher auf verschiedene Leitlinien verstreut und nicht einheitlich formuliert. In der Zeitschrift Gastroenterology (Quelle s.u.) wurde jetzt eine evidenzbasierte Leitlinie zur Prävention und Behandlung der HBV-Infektion bei immunsuppressiver Therapie veröffentlicht. Dabei werden die Patienten in drei Risikostufen abhängig von der geplanten Therapie und dem HBV-Serostatus (HBsAg und anti-HBc) eingruppiert. Das höchste Risiko für Reaktivierung (>10%) haben Patienten, die HBsAg-positiv oder HBsAg-negativ und anti-HBc positiv (durchgemachte HBV-Infektion) sind und eine Therapie mit B-Zell-depletierenden Medikamenten (z.B. Rituximab, Ofatumumab) erhalten. Ein hohes Risiko haben auch HBsAg-positive Patienten, die eine Therapie mit Anthracyclinderivaten oder >10mg Prednison pro Tag über einen Zeitraum von über 4 Wochen erhalten. Ein mittleres Risiko (1-10%) besteht z.B. bei Gabe von Zytokin- oder Integrin-Inhibitoren und Tyrosinkinase-Inhibitoren sowie bei niedrigerer Steroiddosis. Sowohl bei hohem als auch bei mittlerem Reaktivierungsrisiko wird eine antivirale Prophylaxe mit einem Drittgenerations Nukleotid/Nukleosid-Analogen empfohlen. Die Prophylaxe soll mindestens 6, besser 12 Monate nach Abschluss der immunsuppressiven Therapie fortgeführt werden. Nach Beendigung der Prophylaxe werden in der aktuellen deutschen HBV-Leitlinie PCR-Kontrollen nach 4, 12 und 24 Wochen empfohlen. Eine Strategie, bei der nur regelmäßige PCRs durchgeführt werden, um dann bei Positivwerden eine antivirale Therapie zu starten, wird nicht empfohlen, da es anhand der vorliegenden Daten nicht möglich ist ein Monitoring-Intervall und einen sicheren Zeitraum anzugeben, in dem getestet werden soll. Die Empfehlungen sind zusammenfassend in der folgenden Tabelle aufgeführt.

Risiko HBVr	Immunsuppressive Therapie	HBV-Serostatus	Prophylaxe
Hoch	a. B-Zell depletierende Substanzen (z.B. Rituximab) b. Anthracyclin Derivate (Doxorubicin, Epirubicin) c. Mittel- bis Hochdosis Steroidtherapie (ab 10mg Prednison bzw. Äquivalent tgl.) >4Wo.	Anti-HBc+, HBsAg +/- HBsAg + HBsAg +	Ja, +12 Mo.* Ja, + 6/12 Mo.*# Ja, + 6/12 Mo.*#
Mittel	a. TNF-alpha -Inhibitoren, Zytokin- oder Integrin-Inhibitoren, Tyrosinkinase-Inhibitoren b. Niedrig-Dosis Steroide für >4 Wo., c. Mittel-/Hochdosis Steroide >4 Wo. d. Anthracyclinderivate	Anti-HBc+, HBsAg +/- HBsAg+ Anti-HBc+ HBsAg - Anti-HBc+ HBsAg -	Ja, +6 Mo.* Bei HBsAg negativ kann nach Abwägung auf Prophylaxe verzichtet werden
Niedrig	Traditionelle Immunsuppressiva wie Methotrexat, Azathioprin etc.	HBsAg + / --, Anti-HBc +	Nein. HBV-Screening nicht generell empfohlen.

*Nach Therapieende #Mindestens 6 Mo.

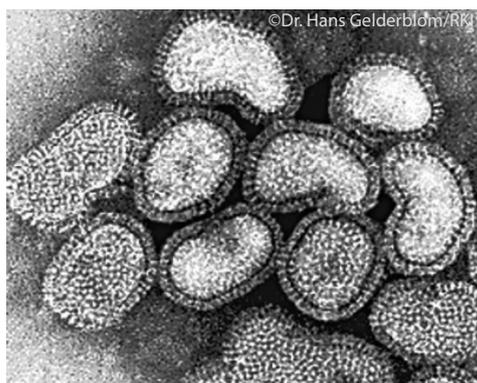
Quelle: (1) Gastroenterology 2015; 148: 215-219, (2) Z. Gastroenterol 2011, 49: 871-930

Die Empfehlung, bei Patienten vor immunsuppressiver Therapie den HBV-Status zu bestimmen und ggf. antivirale Prophylaxe durchzuführen wurde schon von vielen internationalen Fachgesellschaften ausgesprochen. Die Arbeitsgruppe um J.P.Hwang et al hat in einer aktuellen Fragebogen-basierten Studie hinterfragt, wie diese Empfehlungen bei Gastroenterologen und Hepatologen umgesetzt werden. 99 Fragebögen konnten ausgewertet werden, in denen insgesamt über 188 Patienten mit HBV-Reaktivierung berichtet wurde. Bei 53% der Patienten war vor der Chemotherapie ein HBV-Status bestimmt worden, nur bei 40% jedoch HBsAg und Anti-HBc, bei 13% wurde nur das HBsAg bestimmt. 108 Patienten (57%) mussten hospitalisiert, 40 intensivmedizinisch betreut werden, 43 (23%) starben in der Folge der HBV-Reaktivierung. Zehn der Verstorbenen hatten solide Tumoren, 37 hämato-onkologische Erkrankungen. Bei 23 der Verstorbenen hatte ein HBV-Screening stattgefunden, nur 4 hatten jedoch eine Prophylaxe erhalten. Bei 52% der Patienten wurde die Chemotherapie vorübergehend reduziert oder sogar eingestellt. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass es dringend notwendig ist, die Gefahr der HBV-Reaktivierung unter Immunsuppression besser bekannt zu machen. Insbesondere bei Patienten, die eine Chemotherapie für solide Tumoren erhalten, wird noch kaum auf den HBV-Status geachtet.

J.P.Hwang et. Al. Journal of Viral Hepatitis, 2015, 22, 346-352

Influenza: Auswertung der Saison 2014/2015

Die Saison 2014/2015 war die zahlenmäßig stärkste Influenzasaison seit 2009/2010. Neben dem seit damals bekannten und nur wenig veränderten A/H1N1-Virus und einem bekannten



Influenza -B-Virus war dieses Jahr eine neue Variante des Typs Influenza A /H3N2 unterwegs, die genetisch so verändert war, dass die Impfung keine Wirkung mehr zeigte und sogar manche diagnostische Testverfahren versagten. Insgesamt wurden in der zurückliegenden Saison 325 Patienten mit der labordiagnostisch gesicherten Diagnose Influenza in der Uniklinik betreut, 300 davon stationär. 42 Patienten waren intensivpflichtig (14%), 10 davon starben (24% der Intensivpatienten, 3,3% der stationär betreuten). Das Alter der Patienten (ohne Kinderklinik) lag im Median bei 64 Jahren. Intensivpflichtige Patienten waren über 48 Jahre, Gestorbene über 50 Jahre alt, der Altersmedian zwischen den Gruppen unterschied sich aber nicht. 84% der Patienten, die intensivmedizinisch betreut wurden sowie 90% der Verstorbenen hatten

pulmonale, kardiovaskuläre oder onkologische Grunderkrankungen. Um nosokomiale Infektionen und eine Ausbreitung innerhalb der Klinik zu verhindern wurde bei Erkrankungsverdacht eine schnelle PCR-Diagnostik veranlasst und eine Patientenkohortierung organisiert. Insgesamt wurden in dieser Saison 2168 Analysen auf respiratorische Viren, darunter 242 Influenza-RSV-Schnell-PCR-Teste, im Institut für Virologie durchgeführt. In 1370 Fällen (43%) konnten dabei respiratorische Erreger nachgewiesen werden.