



Für den Inhalt verantwortlich: Prof. Dr. F.X. Heinz, Prof. DDr. Ch. Mandl  
Redaktion: Prof. Dr. H. Holzmann, Prof. Dr. Th. Popow-Kraupp  
Institut f. Virologie d. Med. Universität Wien  
1095 Wien, Kinderspitalgasse 15  
Tel. +43 1 40490-79500 Fax: +43 1 40490-9795  
e-mail: [virologie@meduniwien.ac.at](mailto:virologie@meduniwien.ac.at)  
homepage: [www.univie.ac.at/virologie](http://www.univie.ac.at/virologie)

virologie

In der Zeit vom 27.6. bis 10.7. wurden im Institut für Virologie der Medizinischen Universität Wien folgende Infektionen diagnostiziert:

- Adeno Virusisolierung:** W: 1; Doppelinfektion mit Rhinovirus; aus resp. Sekret
- EBV IFT:** W: 22, B: 1, NÖ: 4, K: 3; 5 mal EBV-Infektion, 5 mal bei Verdacht auf Mononukleose, 1 mal Exanthem, 2 mal Angina/Tonsillitis, 2 mal Lymphknotenschwellung, davon 1 mal mit Status febrilis, 1 mal Status febrilis, 1 mal bei erhöhten Transaminasen und Ikterus, 1 mal Arthritis, 1 mal Stomatitis, 1 mal Sinusitis, 1 mal bei OP-Vorbereitung
- Virusnukleinsäurenachweis (PCR):** W: 1, K: 1; 1 mal Z.n. Nierentransplantation; 1 mal aus Serum, 1 mal aus EDTA-Plasma
- Enterovirus (Picorna und Coxsackie B):** NÖ: 1; bei Cephalaea
- Virusnukleinsäurenachweis (PCR):** W: 5, NÖ: 3, K: 1; 3 mal Meningitis, 2 mal Diarrhoe, davon 1 mal bei Frühgeburt in der 34.SSW und 1 mal mit Gewichtsverlust; 4 mal aus Liquor, 5 mal aus Stuhl
- FSME HHT + Elisa:** OÖ: 2, Stm: 1, K: 1
- Hepatitis B ELISA:** W: 10, NÖ: 1
- Virusnukleinsäurenachweis (PCR aus Serum):** W: 8, NÖ: 1, K: 4; 1 mal erhöhte Transaminasen, 5 mal chronische Hepatitis B, 2 mal bei positiven Hbs-Ag, 1 mal bei positiven Hbc-Ak; 13 mal aus Serum
- Hepatitis C ELISA:** W: 25, NÖ: 1, K: 2, V: 1
- Virusnukleinsäurenachweis (PCR aus Serum):** W: 29, NÖ: 2, K: 1
- Genotypisierung: Typ 1:** W: 3, NÖ: 1; **Typ 1B:** W: 3, NÖ: 2; **Typ 3A:** W: 4, NÖ: 1; **Typ 4C/4D:** W: 1
- Hepatitis E Elisa:** W: 1
- HSV1 KBR + ELISA:** W: 1; bei Verdacht auf Herpes Encephalitis
- Virusnukleinsäurenachweis (PCR):** W: 1; bei Verdacht auf Herpesinfektion; aus Bläschenabstrich
- HSV2 Virusnukleinsäurenachweis (PCR):** W: 2; 1 mal Infektion unklarer Genese; 1 mal aus Serum, 1 mal aus Liquor
- HHV6 Virusnukleinsäurenachweis (PCR):** B: 1; bei Fieber; aus Serum
- HIV ELISA und Western Blot:** W: 6, NÖ: 1, OÖ: 1, K: 2, V: 2
- HPV Virusnukleinsäurenachweis (Hybridisierung):** W: 21, B: 1, NÖ: 5, OÖ: 2, K: 7; 36 mal high risk
- JC/BK Virusnukleinsäurenachweis (PCR):** W: 11, K: 1; 12 mal St.p. Nierentransplantation; 12 mal aus Harn

**Mumps KBR + ELISA:** W: 7, NÖ: 4, K: 6; 4 mal Mumps, 7 mal bei Verdacht auf Mumps, 1 mal Lymphknotenschwellung, 3 mal Parotitis, 1 mal Sialadenopathie, 1 mal Status febrilis

**Norovirus Antigennachweis:** B: 1; Gastroenteritis; aus Stuhl

**Pappataci-Fieber:** Stm: 1; Meningitis nach mehrmaligen Insektenstichen

**Parvo ELISA:** W: 2; 2 mal Exanthem

**Virusnukleinsäurenachweis (PCR):** W: 3; 1 mal bei Anämie und Leukopenie, 1 mal bei Arthritisabklärung; 2 mal aus Serum, 1 mal aus Serum und Knochenmark

**Rhino Virusnukleinsäurenachweis (PCR):** W: 1; Bronchiolitis; aus resp. Sekret

**Virusisolierung:** W: 1, NÖ: 1; 1 mal Schnupfen, Fieber und Doppelinfection mit Adeno, 1 mal Bronchitis; 2 mal aus resp. Sekret

**Rota Antigennachweis:** W: 2; 2 mal aus Stuhl

**Agglutinationstest:** B: 1; Diarrhoe; aus Stuhl

**RSV Antigennachweis:** W: 1; resp. Infekt; aus Nasensekret

**Varizellen-Zoster KBR + ELISA:** W: 5; 1 mal bei neurologischer Erkrankung, 1 mal Status febrilis, 1 mal Reaktivierung bei Nierentransplantation

**Virusnukleinsäurenachweis (PCR):** W: 2, NÖ: 1, K: 1; 2 mal Herpes Zoster, davon 1 mal mit Thrombopenie, 1 mal Lumbalgie; 2 mal aus Serum, 2 mal aus Liquor

**Zytomegalie KBR + ELISA:** W: 6, NÖ: 1; 1 mal viraler Infekt, 1 mal Hepatopathie, 1 mal bei Anämie, 2 mal nach Transplantation, 2 mal bei HIV-positiven Patienten

**Virusnukleinsäurenachweis (PCR):** W: 12, NÖ: 1, V: 1; 1 mal bei fraglicher CMV-Infektion, 1 mal Pneumonie, 1 mal Colitis, 1 mal Hepatopathie, 1 mal Hepatosplenomegalie, 1 mal Dyspnoe nach Herztransplantation, 1 mal St.p. Lungentransplantation, 1 mal St.p. Nierentransplantation, 2 mal St.p. Knochenmarkstransplantation, davon 1 mal bei Mb. Hodgkin und 1 mal bei CML; 3 mal aus Serum, 5 mal aus EDTA-Plasma, 1 mal aus resp. Sekret, 1 mal aus Lavage, 2 mal aus Harn, 2 mal aus Darmbiopsiematerial

**Epidemiologische Trends: Nach wie vor Mumps-Fälle in Kärnten, Wien und Niederösterreich. Der Jahreszeit entsprechend neurologische Komplikationen verursacht durch Enterovirusinfektionen.**

**Zwei neue Impfstoffe für die aktive Prophylaxe gegen Infektionen mit humanen Papillomaviren und gegen Herpes zoster bald auf dem Markt**

**Monika Redlberger und Therese Popow-Kraupp**

**Impfung gegen humane Papillomaviren (HPV)**

Derzeit sind über 100 Stämme humaner Papillomaviren bekannt, wobei zahlreiche von diesen ein onkogenes Potential besitzen. So sind persistierende Infektionen mit den Stämmen 16 und 18 als Ursache von über 70% der Zervixkarzinome und seiner Vorstufen (intraepitheliale Neoplasien) anerkannt. Das Zervixkarzinom ist nach dem

Brustkrebs die zweithäufigste Todesursache bei jungen Frauen in Europa. Jährlich erkranken 530 Frauen in Österreich und rund 33500 Frauen in Europa an Gebärmutterhalskrebs, 15000 davon versterben an dieser Erkrankung. Der Gedanke lag daher nahe, dass eine Impfung gegen eine Infektion mit den onkogenen HPV- Stämmen 16 und 18 die Entstehung eines Zervixkarzinoms verhindern kann.

Nach intensiven Forschungs- und Entwicklungsarbeiten liegen nun zwei Impfstoffkandidaten vor. Der erste von diesen (GARDASIL<sup>®</sup>) wurde in den USA bereits Anfang Juni von der FDA zugelassen und wird dort in wenigen Wochen im Handel erhältlich sein. Die Zulassung in Europa soll in etwa einem halben Jahr folgen. Dieser von Sanofi Pasteur und Merck&Co entwickelte Impfstoff ist für Mädchen und Frauen im Alter zwischen 9 und 26 Jahren bestimmt. Es handelt sich dabei um einen tetravalenten rekombinanten Impfstoff gegen humane Papillomaviren der Typen 6, 11, 16 und 18. Die HPV- Typen 16 und 18 sind für 70% aller Zervixkarzinome verantwortlich, während die HPV-Typen 6 und 11 bis zu 90% der benignen Genitalwarzen hervorrufen. Diese vier Typen verursachen zudem auch eine bedeutende Anzahl niedriggradiger Zervixläsionen, die zu verdächtigen PAP-Abstrichen führen.

Während der klinischen Phase III Studie wurde der Impfstoff weltweit in 33 Ländern an über 25 000 Frauen und Männern erprobt und es konnte gezeigt werden, dass er in bis zu 100% vor einer Erstinfektion mit den vier genannten HPV-Typen schützt. Die Nebenwirkungen waren selten und beschränkten sich auf milde schmerzhaft Reaktionen an der Injektionsstelle oder auf eine erhöhte Temperatur. Die aktive Immunisierung mit Gardasil besteht aus drei Injektionen, die über 6 Monate verabreicht werden, die Kosten werden voraussichtlich bei ca. € 284 liegen.

Der zweite Impfstoff gegen eine Infektion mit onkogenen HPV-Stämmen (CERVARIX<sup>®</sup>) wurde von GlaxoSmithKline entwickelt und soll ebenfalls schon in Kürze seine Zulassung erhalten. Es handelt sich hierbei um einen bivalenten Impfstoff gegen die HPV-Typen 16 und 18 und auch diese Impfung wird dreimalig über einen Zeitraum von 6 Monaten verabreicht.

Aufgrund der hervorragenden Studienergebnisse ist absehbar, dass durch diese wirksamen Impfstoffe die Anzahl von Patientinnen mit Gebärmutterhalskrebs signifikant zurückgehen wird. Bei Einführung einer generellen Impfung aller Mädchen entsprechend der Altersverteilung kann mit einem sichtbaren Rückgang an Zervixkarzinomen aber erst in etwa 30 Jahren gerechnet werden. Hinzukommt auch noch, dass es aufgrund der Vielzahl der onkogenen HPV-Stämme auch bei einer sehr hohen Wirksamkeit des Impfstoffes keinen 100%igen Schutz vor der Erkrankung an einem invasiven Zervixkarzinom geben kann. Daher sind auch in Zukunft Vorsorgeuntersuchungen weiterhin sinnvoll und absolut notwendig. In diesem Zusammenhang könnte die HPV-Impfung für Frauen in Entwicklungsländern von besonderer Bedeutung sein, da in diesen Ländern keine regelmäßigen gynäkologischen Vorsorgeuntersuchungen standardmäßig stattfinden und deshalb noch immer sehr viele Frauen aufgrund einer fehlenden oder zu späten Behandlung am Zervixkarzinom versterben. Die Kehrseite der Medaille ist allerdings wieder einmal, dass die Finanzierung in Entwicklungsländern bei den derzeitigen Kosten nicht möglich sein wird.

Insgesamt betrachtet ermöglicht die Zulassung und Anwendung von potenten Impfstoffen gegen eine Infektion mit humanen Papillomaviren eine neue Art von Krebsvorsorge und stellt einen Meilenstein im Kampf gegen das Zervixkarzinom dar.

## Impfung gegen Herpes zoster und postherpetischer Neuralgie

Herpes zoster (Gürtelrose) ist die Zweitmanifestation einer oft Jahrzehnte zurückliegenden Erstinfektion mit dem Varizella Zoster Virus, das latent in sensorischen Ganglienzellen persistiert und von dort endogen reaktiviert werden kann. Die Mechanismen für das Aufrechterhalten der Viruslatenz und die Gründe für den Übergang von der Latenz in eine Phase der Virusreplikation und damit der Entwicklung einer Gürtelrose sind bisher nicht geklärt. Schätzungsweise erkrankt jeder Vierte irgendwann im Leben an einem Herpes zoster wobei die Inzidenz und auch die Schwere der Erkrankung mit dem Alter zunehmen. So sind mehr als die Hälfte aller Fälle von Patienten mit einer Gürtelrose älter als 60 Jahre. Die Häufigkeit von Herpes zoster wird mit ca 1,5 Millionen Fälle pro Jahr in der Europäischen Union geschätzt, und es ist durch die zunehmende Überalterung unserer Gesellschaft mit einem vermehrten Auftreten dieser Erkrankung zu rechnen. Charakteristisch für dieses Krankheitsbild sind neben dem vesikulären Exanthem im betroffenen Dermatom auch die sehr starken Schmerzen, die meist nur schwer und mit unbefriedigenden Ergebnissen therapierbar sind. In vielen Fällen kann die akute Erkrankungsphase in eine chronische Erkrankungsphase übergehen, die als postherpetische Neuralgie (PHN) bezeichnet wird. PHN ist die häufigste und schmerzhafteste Komplikation der Gürtelrose und ist gekennzeichnet durch andauernde Nervenschmerzen, die über das Abheilen des Exanthems hinaus über Monate und Jahre persistieren und die Lebensqualität extrem beeinträchtigen können.

Eine zentrale Rolle für das Auftreten eines Herpes zoster scheint die mit dem Alter abnehmende VZV spezifische T-Zell-Antwort zu spielen. Aus der Literatur gibt es etliche Hinweise, dass sowohl eine Zosterepisode als auch eine Varizellenimpfung die abnehmende spezifische zelluläre Immunität wieder anheben können. Diese Beobachtungen wurden durch die Ergebnisse einer groß angelegten Placebo-kontrollierten Doppelblindstudie mit über 38000 Probanden im Alter von über 60 Jahren weiters bestätigt und zeigen ganz klar, dass die Immunisierung mit einer hochpotenten attenuierten Varizellen-Lebendvakzine das Absinken der VZV-spezifischen T-Zellen unter einem bestimmten Schwellenwert verhindert und damit der Entstehung eines Herpes zoster und einer PHN vorbeugen. Darüber hinaus erwies sich die Vakzine als sicher und gut verträglich. Dieser hochpotente Lebendimpfstoff (ZOSTAVAX<sup>®</sup>) wurde von Merck&Co, Inc. und Sanofi Pasteur MSD zur Vorbeugung von Herpes zoster und damit verbundener PHN entwickelt und im Mai 2006 von der FDA für den amerikanischen Markt zugelassen. In Europa wird ZOSTAVAX<sup>®</sup> voraussichtlich im Frühjahr 2007 erhältlich sein. Die Prävention der endogenen Reinfektion mit dem Herpes zoster Virus ist somit in den Bereich des Möglichen gerückt und ihre Bedeutung, insbesondere für Patienten vor einer geplanten Immunsuppression (z.B.: im Rahmen der Vorbereitung für eine Transplantation) wird sich in weiteren Studien zeigen.