



In der Zeit vom 09.09.2014 bis 22.09.2014 wurden am Department für Virologie der Medizinischen Universität Wien folgende Infektionen diagnostiziert:

Adeno KBR: W: 1; 1 mal St.p. ALL

Virusnukleinsäurenachweis (PCR): W: 4; 4 mal aus Stuhl

Antigennachweis: W: 1; 1 mal Darminfektion; 1 mal aus Stuhl

Chikungunya HHT: K: 1; 1 mal Exanthem und Arthralgien nach Mückenstich in der Dominikanischen Republik

EBV IFT: W: 4, B: 2, NÖ: 1, K: 3; 1 mal Morbus Pfeiffer, 1 mal

Lymphknotenschwellung, 2 mal Verdacht auf Infektion, 1 mal Hepatopathie, 1 mal Mononukleose, 2 mal Verdacht auf M.Pfeiffer, 1 mal Verdacht auf Rheuma, 1 mal Lymphadenitis

Virusnukleinsäurenachweis (PCR): W: 7, K: 1; 1 mal St.p.

Lungentransplantation u. Herztransplantation, 1 mal Lungentransplantation, 1 mal HIV u. Hepatitis B, 1 mal Colitis, 1 mal Durchuntersuchung bei HIV-Patienten, 1 mal Verdacht auf Infektion; 1 mal aus Lavage, 1 mal aus Serum, 1 mal aus Rachenspülflüssigkeit, 3 mal aus EDTA-Plasma, 1 mal aus Abstrichmaterial, 1 mal aus Biopsie

Enterovirus KBR (Picorna und Coxsackie B): W: 2; 1 mal Papillenschwellung, 1 mal Lymphadenitis

Virusnukleinsäurenachweis (PCR): W: 7; 1 mal angeborener Immundefekt, 1 mal Bläschen an Händen und Füßen; 5 mal aus Stuhl, 1 mal aus Liquor, 1 mal aus EDTA-Plasma

Flavi HHT (Dengue): W: 3, Stm: 1, V: 1; 1 mal Verdacht auf Dengue-Fieber nach Malaysia, 1 mal Dengueinf. nach Tansaniaaufenthalt, 1 mal Fieber nach Thailand, 1 mal Verdacht auf Dengue-Infektion

FSME HHT + Elisa: OÖ: 2, S: 1, Stm: 1, K: 1

Hepatitis B ELISA: W: 2

Virusnukleinsäurenachweis (PCR aus Serum): W: 1, NÖ: 1, K: 1

Hepatitis C ELISA: W: 1, NÖ: 1, K: 1, V: 2

Virusnukleinsäurenachweis (PCR aus Serum): W: 11, B: 1, NÖ: 1, K: 1, V: 2

Genotypisierung: Typ 1A: W: 19, V: 1; **Typ 1B:** W: 11, V: 1; **Typ 2B:** W: 1;

Typ 3: W: 1; **Typ 3A:** W: 4; **Typ 2A/2C:** W: 1; **Typ 4A/4C/4D:** W: 3

Hepatitis E Virusnukleinsäurenachweis (PCR aus Serum): OÖ: 1

HSV1 Virusnukleinsäurenachweis (PCR): W: 2; 1 mal Nierentransplantation, immunsupprimiert; 1 mal aus Rachenspülflüssigkeit, 1 mal aus Liquor

HSV2 Virusnukleinsäurenachweis (PCR): W: 1; 1 mal aus Abstrichmaterial

HHV6 Virusnukleinsäurenachweis (PCR): W: 1; 1 mal Erythema multiforme; 1 mal aus EDTA-Plasma

HIV ELISA und Western Blot: W: 3, NÖ: 1, OÖ: 1, V: 2

HPV Virusnukleinsäurenachweis (high risk): W: 54, B: 11, NÖ: 21, Stm: 7, K: 7

JC/BK Virusnukleinsäurenachweis (PCR): BK: NÖ: 1; 1 mal aus Serum

Mycoplasma pneumoniae KBR: W: 3; 1 mal Pneumonie

Norovirus Virusnukleinsäurenachweis (PCR): W: 2; 2 mal aus Stuhl

Parvo ELISA: W: 1, NÖ: 1; 1 mal Exanthem, 1 mal Verdacht auf Infektion

Virusnukleinsäurenachweis (PCR): W: 1, K: 1; 1 mal Parvo-IgM positiv; 2 mal aus Serum

Puumala Virusnukleinsäurenachweis (PCR): B: 1, S: 1, Stm: 2; 1 mal Verdacht auf Hantavirusinfektion, 2 mal Verifizierung, 1 mal akutes Nierenversagen; 1 mal aus EDTA-Plasma, 3 mal aus Serum

Rhino Virusnukleinsäurenachweis (PCR): W: 3; 1 mal obstruktive Bronchitis, 1 mal Halsschmerzen, Husten, subfebril; 1 mal aus Lavage, 2 mal aus Rachenspülflüssigkeit

Virusisolierung: W: 1; 1 mal AIDS/HCV-Koinfektion; 1 mal aus Lavage

RSV Virusnukleinsäurenachweis (PCR): W: 1; 1 mal obstruktive Bronchitis, 1 mal aus Rachenspülflüssigkeit

Antigennachweis: W: 1, 1 mal obstruktive Bronchitis; 1 mal aus Rachenspülflüssigkeit

Varizellen-Zoster KBR + ELISA: B: 2; 1 mal bei ARDS, 1 mal Verdacht auf Herpes zoster

Zytomegalie KBR + ELISA: W: 9, K: 1; 1 mal Durchuntersuchung, 1 mal Gastroenteritis, 1 mal rezidiv. Fieberschübe, 5 mal Verdacht auf Infektion, 1 mal Gastritis

Virusnukleinsäurenachweis (PCR): W: 37, NÖ: 1, K: 2; 8 mal Nierentransplantation, 8 mal Lungentransplantation, 1 mal Verdacht auf Lymphom, 1 mal Dialyse, 1 mal Pneumonie, 2 mal Neutropenie, 1 mal Z.n. Herz-OP, 1 mal Colitis, 1 mal Neuroblastom; 21 mal aus EDTA-Plasma, 5 mal aus Lavage, 5 mal aus Harn, 2 mal aus Stuhl, 2 mal aus Rachenspülflüssigkeit, 1 mal aus Rachenabstrich, 1 mal Biopsie, 2 mal aus Serum, 1 mal aus Abstrichmaterial

Epidemiologische Trends:

Neben dem Nachweis von Enterovirusinfektionen nun auch bereits Nachweise von Rhinovirusinfektionen.

HBV-Reaktivierung in immunsupprimierten Patienten mit ausgeheilter HBV-Infektion: Monitoring von Risikopatienten oder prophylaktische Therapie?

Heidemarie Holzmann

Eine immunsuppressive Therapie kann sowohl bei Patienten mit chronischen Hepatitis B Virus (HBV) Infektionen (HBs-Antigen im Serum positiv) als auch nach klinischer Heilung (anti-HBs-Antikörper und/oder anti-HBc-Antikörper im Serum positiv) zu einer Reaktivierung führen. Sie manifestiert sich initial als akuter Anstieg der HBV-DNA Spiegel. Im Anschluss können auch die Leberenzyme und Entzündungsparameter wieder ansteigen und zu einer sehr schweren Hepatitis, schweren Leberfunktionsstörungen und fulminantem Leberversagen – also lebensbedrohlichen Komplikationen – sowie zu einem erhöhten Zirrhose-Risiko führen. Diese HBV Reaktivierungen und ihre Komplikationen wurden erstmals 1991 bei Patienten mit Non-Hodgkin Lymphomen (NHL) beschrieben, die eine Chemotherapie erhielten. Mit Einführung neuer immunsuppressiver Medikamente wie den monoklonalen anti-CD20 Antikörpern (z.B. Rituximab), die heute NHL Patienten in Kombination mit Chemotherapeutika gegeben werden, hat die Inzidenz und Schwere der HBV Reaktivierungen zugenommen. Allerdings schwanken die Angaben zum Risiko der HBV Reaktivierung in immunsupprimierten Patienten, weil sie meist auf retrospektiven Studien beruhen und zum Teil schwer vergleichbar sind. Dennoch ist klar, dass chronisch HBV Infizierte (dazu gehören auch inaktive HBs-Antigentträger) das höchste Reaktivierungsrisiko haben. Die gastroenterologischen, hepatologischen, virologischen und pathologischen Fachgesellschaften in Österreich und Deutschland haben in ihren gemeinsamen Leitlinien zur Prophylaxe, Diagnostik und Prävention der HBV Infektionen daher folgende Empfehlungen abgegeben:

1. Alle Patienten vor bzw. während einer immunsuppressiven Therapie oder Chemotherapie sollen serologisch auf eine HBV Infektion getestet werden und
2. Bei hoch dosierter immunsuppressiver Therapie sollen HBs-Antigen positive oder HBV-DNA-positive Patienten (okkulte HB) mit Nukleos(t)id-Analoga präventiv behandelt werden, um HBV Reaktivierungen zu verhindern.

Nicht ganz einig in ihren Empfehlungen sind sich die Experten jedoch bei der Gruppe der serologisch ausgeheilten Patienten unter Immunsuppression. Hier wird einerseits eine engmaschige Überwachung empfohlen, andererseits kann auf Grund des hohen Reaktivierungsrisikos bei einer Therapie mit anti-CD20 Antikörpern wie Rituximab eine präemptive Therapie verabreicht werden.

Was ist also besser? Ein enges Monitoring oder eine prophylaktische Therapie? Zu diesem Thema ist vor kurzem eine sehr gute prospektive Studie aus Taiwan erschienen (Anmerkung: in Taiwan, einem HBV endemischen Land, haben ca. 60% der Bevölkerung Seromarker für eine ausgeheilte HBV Infektion), in der das Auftreten von HBV Reaktivierungen in Lymphompatienten mit serologisch ausgeheiltem HB unter Chemotherapie untersucht wurde. (Chiun Hsu et al., *Hepatology* 59, 2014: 2092-2100) . In diese Studie wurden 150 Patienten inkludiert, die anti-HBs- und/oder anti-HBc-Antikörper positiv, aber HBsAg negativ waren und die ein frisch diagnostiziertes NHL hatten, das mit einer Kombination aus Rituximab und einer CHOP (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednisolon) Chemotherapie behandelt wurde. Die HBV-DNA wurde vor Therapiebeginn, zu Beginn jedes Chemotherapie-Zyklus und über ein Jahr alle 4 Wochen nach Therapieende gemessen (PCR Nachweisgrenze 1000 Kopien/ml). Wenn es zu einem >10fachen DNA Anstieg kam bzw. der DNA-Spiegel von negativ auf >10.000 Kopien/ml stieg, wurde eine antivirale Therapie mit Entecavir durchgeführt (unabhängig von einer Erhöhung der Lebertransaminasen). Eine zudem auftretende dreifache Erhöhung der ALT (Alaninaminotransferase), die 100 IU/ml überschritt wurde als neuerlicher Schub einer HB Hepatitis („HB flare“) definiert.

Eine HBV-Reaktivierung trat bei 17 Patienten auf (bei einer Nachtestung mit einer sensitiveren PCR, Nachweisgrenze 75 IU/ml, waren es sogar 27 Patienten), davon 9 unter der Rituximab-CHOP Therapie, 3 während einer nachfolgenden Chemotherapie und 6 in der Nachbeobachtungszeit. Der Median der Zeit ab Therapiebeginn bis zur Reaktivierung betrug 21 Wochen (11,8 Wochen mit der sensitiveren Meßmethode). 12 von diesen 17 Patienten wurden wieder (im Median nach 14 Tagen) HBs-Ag positiv. 10 Patienten entwickelten neuerlich eine Hepatitis B, dabei betrug die Zeit ab der Diagnose der Reaktivierung bis zum Auftreten der Leberentzündung im Median 49 Tage. Obwohl diese Patienten unter einer Entecavirbehandlung standen, entwickelten 4 Patienten

eine schwere Hepatitis, die bei 2 dieser Patienten zu einer wochenlangen Verzögerung der Rituximab-CHOP Therapie führte. Bei jenen Patienten, die wieder eine Hepatitis entwickelten, war eine signifikant höhere Inzidenz der HBs-Antigen Serokonversion zu beobachten. Die Inzidenz der HBV-Reaktivierung betrug 10,4-, jene einer neuerlichen Hepatitis 6,4 pro 100 Personenjahre. In der Ansprechrate auf die Rituximab-CHOP Therapie gab es keine signifikanten Unterschiede, jedoch einen Trend der HBV-Reaktivierungs-Patienten zu einer verschlechterten gesamten bzw. progressionsfreien Überlebenszeit.

Die wesentlichen Ergebnisse dieser ersten umfassenden, prospektiven Studie in diesem besonderen, serologisch ausgeheilten Patientenkollektiv können wie folgt zusammengefasst werden:

1. Unter starker immunsuppressiver Therapie sind HB Reaktivierungen nicht ungewöhnlich und von klinischer Bedeutung.
2. Daher ist ein Screening vor und ein Monitoring unter Therapie sehr wichtig um eine prompte antivirale Therapie einzuleiten.
3. Bedeutendster prädiktiver Faktor für die Entwicklung eines erneuten Hepatitis B Schubs ist die Serokonversion von HBs-Antigenen.
4. Trotz sofortiger antiviraler Therapie nach Beginn der Virusreplikation kann es zu einer Hepatitis mit all ihren Komplikationen kommen.

Leider ist es noch nicht möglich von vornherein jene Patientengruppe zu identifizieren, die eine prophylaktische Therapie benötigt.