

Monatsschr Kinderheilkd 2020 · 168:514–523
<https://doi.org/10.1007/s00112-020-00909-9>
Online publiziert: 24. April 2020
© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von
Springer Nature 2020

Redaktion
R. Berner, Dresden



A. Heim

Adenovirus Konsiliarlabor, Institut für Virologie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland

Adenovirusinfektionen

Buntes Bild von Krankheiten durch eine Vielzahl von Virustypen

Adenovirusinfektionen gehören zu den häufigsten Virusinfektionen des Menschen. Durch ihre hohe Diversität können Adenoviren nahezu jedes Organsystem befallen; am häufigsten sind Infektionen der Atemwege und des Gastrointestinaltrakt, sowie von Augen und Urogenitaltrakt zu beobachten. Bei vielen Kindern folgt der akuten Adenovirusinfektion eine symptomfreie Latenz mit intermittierender Phasen der Virusausscheidung. Lebensbedrohliche Infektionen innerer Organe und sepsisartige disseminierte Adenovirusinfektionen treten fast ausschließlich bei stark immun-supprimierten Patienten und selten bei Neugeborenen auf.

Nahezu jeder Mensch macht Adenovirusinfektionen bereits in der Kindheit mehrfach als harmlose akute Atemwegs- oder Durchfallerkrankung durch. Allerdings werden diese meist gar nicht ätiologisch als solche diagnostiziert, und wenn, erfolgt meist keine Differenzierung, welcher der über 100 Typen der 7 humanen Adenovirus(HAdV)-Spezies die Ursache war.

Entdeckung und Latenz

Schon die Entdeckungsgeschichte der Adenoviren ist ungewöhnlich, denn diese wurden nicht von einem Patienten mit Verdacht auf eine akute Virusinfektion isoliert, sondern zufällig bei Versuchen zur Herstellung von Zellkulturen aus adenoidem Gewebe entdeckt [1]. Einige Wochen nach der primär erfolgreichen Zellkultur kam es zum Untergang der

Zellen, wobei morphologische Zeichen einer Zellschädigung durch Virusreplikation beobachtet wurden. Damit gab es schon sofort bei ihrer Entdeckung Hinweise auf eine ungewöhnliche Eigenschaft der Adenoviren, ihre symptomfreie Persistenz im Lymphgewebe. Hierfür wurde damals der Begriff der latenten Infektion geprägt, bei der der Patient im Gegensatz zur persistenten Virusinfektion nicht nur symptomfrei, sondern normalerweise auch über längere Perioden bis zu einer Reaktivierung nicht infektiös ist [2]. Später wurden latente Infektionen als typisch für Herpesviren beschrieben und der Begriff von vielen auf deren lebenslange Latenz eingeengt, wohingegen die latenten Adenovirusinfektionen nach einigen Monaten bis Jahren ausgeheilt werden. Latente Adenovirusinfektionen sind also viel häufiger im Kindesalter als bei Erwachsenen. Da die latente Adenovirusinfektion klinisch keine Bedeutung zu haben schien, geriet diese herausragende Eigenschaft der Adenoviren fast in Vergessenheit, bis sie vor wenigen Jahren als Ursache schwerster disseminierter Infektionen bei knochenmarktransplantierten Kindern wiederentdeckt wurde.

» Latente Adenovirusinfektionen treten viel häufiger im Kindesalter als bei Erwachsenen auf

Wesentlich schneller konnten den Adenoviren kurz nach ihrer Entdeckung Krankheitsbilder zugeordnet werden: Infektionen der oberen Luftwege mit

allen typischen Symptomen einer „Erkältungskrankheit“, aber auch höherem Fieber und exsudativer Tonsillitis. Wenig später wurden Adenoviren bei Infektionen des unteren Respirationstrakts, der Augen und einige Zeit danach bei Infektionen des Gastrointestinaltrakts nachgewiesen.

Grundlegende Eigenschaften

Alle im Zusammenhang mit den verschiedenen Krankheitsbildern isolierten Adenoviren sehen elektronenmikroskopisch gleich aus und haben die gleichen biophysikalischen Eigenschaften. Es handelt sich um Viren mit einem ikosaedrischen Kapsid (Abb. 1); dieses ist aus 240 Hexonen aufgebaut. An den Ecken des Ikosaeders finden sich die Pentone mit einer Pentonbasis und „antennenartigen“ Fibern [3], die ihnen eine gewisse Ähnlichkeit mit den ersten Raumsonden der 1950er- und 1960er-Jahre geben. Dies trug dazu bei, dass die Adenoviren in vielen populärwissenschaftlichen Veröffentlichungen dieser Zeit als Modellviren abgebildet wurden. Die Viren binden primär mit den Fibern, sekundär mit der Pentonbasis an ihre Zielzellen. An der Oberfläche der Hexone findet sich ein Epitop, an das neutralisierende Antikörper binden. Adenoviren weisen keine empfindliche Lipidhülle auf und sind deshalb gegenüber Detergenzien, Austrocknung und einigen Desinfektionsmitteln resistent [4]. Bei ihrer Replikation zerstören sie die Zellen ihres Wirts, ein wichtiger, aber wahrscheinlich nicht ihr einziger Pathomechanismus. Ihr Genom besteht aus doppelsträngiger DNA, die mit einer geringen Mutationsrate repliziert

wird, deshalb galten sie bald (fälschlicherweise) als genetisch besonders stabil.

Viele Adenovirustypen, viele Krankheiten, viel Verwirrung?

Schnell wurde klar, dass es sich bei den Adenoviren, die im Zusammenhang mit verschiedenen (*beachte*: und manchmal auch den gleichen) Krankheiten isoliert wurden, jeweils um unterschiedliche Viren handelt, denn diese waren nicht durch Antiseren zu neutralisieren, die gegen die ersten Virusisolate hergestellt worden waren. Auf diese Weise wurden die ersten 51 Adenovirustypen als Serotypen differenziert und die Erkenntnis gewonnen, dass ihre Infektionen eine typspezifische Immunität hinterlassen. Typen mit höheren Nummern wurden später aufgrund genetischer Kriterien definiert [5].

» Die Mehrzahl der Kinder hat Antikörper gegen mehrere Adenovirustypen, zumeist die Typen 1 bis 7

Die Nummern der Typen wurden historisch nach dem Zeitpunkt ihrer Erstbeschreibung vergeben. Adenovirustypen mit aufeinander folgenden Nummern müssen also weder besonders nah miteinander verwandt sein noch ähnliche Krankheiten auslösen, allerdings sind Typen mit niedrigen Nummern häufiger (*beachte*: v. a. häufiger bei Kindern) nachzuweisen als Typen mit hohen Nummern. Das wurde schon vor vielen Jahren durch serologische Untersuchungen bestätigt: Die Mehrzahl der Kinder hat Antikörper gegen mehrere Adenovirustypen, zumeist die Typen 1 bis 7 [6]. Wesentlich später wurden die Adenovirustypen in 7 Spezies, HAdV A bis G gruppiert; hierbei wurden Adenovirustypen mit nah verwandten DNA-Sequenzen in die gleiche Spezies eingeordnet. Vielfach verursachen diese ähnliche Erkrankungen.

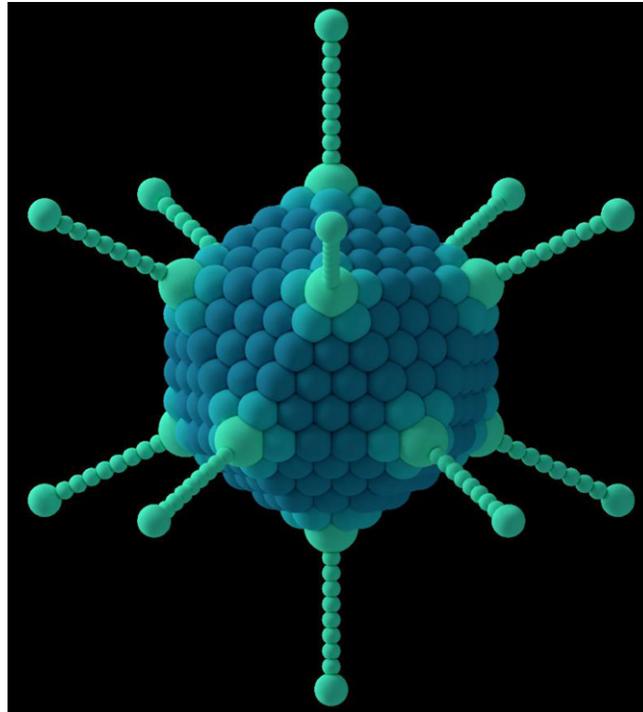


Abb. 1 ◀ Struktur eines Adenovirus. (Aus Wikimedia Commons [26], mit freundl. Genehmigung, © T. Splettstoesser, CC BY-SA 4.0, <https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/deed.en>)

Rekombinationsmaschinen

Lange Zeit galten die Adenoviren als „genetisch langweilige Viren“, denn ihre Mutationsrate ist viel niedriger als die der Viren mit einem RNA-Genom (z. B. „human immunodeficiency virus“, HIV). Des Weiteren ist ihr Genom nicht segmentiert (wie z. B. beim Influenza- oder beim Rotavirus), sodass es kaum zu Rekombinationen zwischen unterschiedlichen Adenovirustypen kommen dürfte. Diese Annahme wurde bei der Entdeckung des Typs 53 der Spezies HAdV D in dramatischer Weise widerlegt. Dieser Typ vereint die erhebliche Pathogenität der Typen 8 und 37, die Erreger schwerer Augeninfektionen (Keratokonjunktivitis) sind, mit den antigenen Eigenschaften des selten nachgewiesenen Typs 22. Die Sequenzierung des Genoms von Typ 53 zeigte, dass dieses mosaikartig aus Sequenzen dieser (und weiterer) Typen zusammengesetzt ist (Abb. 2), also durch multiple Rekombinationsereignisse aus diesen entstanden ist [7]. Nur ein kleiner Teil (Abb. 2 blau) entstammt dem seltenen und wenig pathogenen Typ 22. Dies ist der Teil des Hexons, gegen den neutralisierende Antikörper gebildet werden. Der Rest des Genoms

(Abb. 2 orange und rot) stammt von den hochpathogenen Typen 8 und 37 ab bzw. aus unbekanntem Adenovirustypen (Abb. 2 weiß).

Auch Typ 55 (Spezies HAdV B) ist ein rekombinantes Virus, das in Asien ein gefürchteter Erreger von tiefen Atemwegsinfektionen bei Kindern und Erwachsenen ist. Dessen ganzes Genom ist fast identisch mit Typ 14, der in den USA Epidemien von viralen Pneumonien hervorrief. Bei Typ 55 wurde jedoch die Neutralisationsdeterminante durch Rekombination mit einer Sequenz des Typs 11 ersetzt, einem bei Kindern eher seltenen Erreger von Harnwegsinfektionen.

» Adenoviren können bestehender Immunität entkommen und neue pathogenetische Eigenschaften akquirieren

Weitere Studien an anderen Typen zeigten, dass deren Genome sich sogar aus Sequenzen von humanen und Affenadenoviren zusammensetzen [8]. Damit war klar: Adenoviren haben durch Rekombination die Möglichkeit, sich sehr schnell zu verändern und damit einer-

seits der bestehenden Immunität gegen einzelne Typen zu entkommen, andererseits aber auch neuartige pathogenetische Eigenschaften zu akquirieren. Glücklicherweise gab es noch keine Pandemien mit den so entstandenen Typen. Allerdings wurde der alten „Serotypdefinition“ eine neue „Genotypdefinition“ hinzugefügt, und innerhalb weniger Jahre wurden mehr als 50 weitere neue Typen entdeckt.

Adenoviruserkrankungen im Kindes- und Jugendalter

Einen Überblick über häufige Adenovirusinfektionen in der Kindheit bietet **Tab. 1**.

Erkrankungen des Respirationstrakts (mit Begleitenteritis)

Am häufigsten sind in den ersten Lebensjahren Infektionen des Respirationstrakts durch Spezies HAdV C, HAdV B und HAdV E zu verzeichnen. Sie werden durch Tröpfchen- und Schmierinfektion übertragen. Infektionen mit HAdV C (Typen 1, 2 und 5) bleiben meist auf den oberen Respirationstrakt beschränkt; oft stehen Pharyngitis und Tonsillitis, die auch exsudativ sein können, im Vordergrund. Auch Rhinitis und alle Symptome üblicher „Erkältungskrankheiten“ bzw. „grippaler Infekte“ treten auf. Somit ist eine Differenzialdiagnose zu Rhinovirus- oder Coronavirusinfektionen klinisch kaum möglich.

Typisch für diese Adenovirusinfektionen ist ihr eher endemisches Auftreten auch außerhalb der üblichen Herbst-/Wintersaison und außerdem das häufige Vorliegen einer Begleitenteritis. Die exsudative Adenovirustonsillitis kann den Verdacht auf eine Streptokokkeninfektion aufkommen lassen und zu unnötigen antibiotischen Therapien führen. Zusätzlich können die auch bei Adenovirusinfektionen erhöhten Spiegel des C-reaktiven Proteins (CRP) die Differenzialdiagnose erschweren [11]. Oft werden CRP-Werte im Bereich von 10–100 mg/l nachgewiesen [12]. Prokalzitonin wurde primär als besser geeignet zur Differenzierung von bakteriellen Infektionen von Adenovirusinfektionen beschrieben

[13], in einer neueren Arbeit wurden aber auch bei Adenovirusinfektionen erhöhte Prokalzitoninspiegel festgestellt [14].

Mitunter wurden Adenoviren bei per-tussisartigen Erkrankungen beschrieben. Es ist allerdings unklar, ob es sich hier nur um koinzidente Virusnachweise z. B. durch Adenovirulatenz handelt.

Infektionen mit den Typen 3, 7, seltener 14, 21, 55 der Spezies HAdV B und mit Typ 4 der Spezies HAdV E können grundsätzlich ähnlich verlaufen, wobei diese „grippalen Infekte“ oft schwerer und mit höherem Fieber assoziiert sind als die Infektionen mit Typen der Spezies HAdV-C sowie ältere Kinder und Jugendliche betreffen. Diese Adenovirustypen nutzen andere zelluläre Rezeptoren und zeigen deshalb einen ausgeprägten Tropismus für die Konjunktiva und den tieferen Respirationstrakt. Bei den Atemwegsinfektionen kann es häufiger zu Bronchitis, in schweren Fällen zu atypischen Pneumonien und „acute respiratory distress syndrome“ (ARDS) kommen. Ein epidemisches Auftreten ist möglich und z. T. gefürchtet [15, 16].

In der U.S. Army waren mit Beginn der kalten Jahreszeit immer wieder schwere Ausbrüche bei jungen Rekruten in der Grundausbildung zu verzeichnen, die mitunter Todesfälle zur Folge hatten. Insbesondere mangelnde körperliche Schonung bei noch leichten Symptomen scheint einen schweren Verlauf zu begünstigen. Insgesamt gesehen, sollten Adenoviren bei vorliegenden atypischen Pneumonien immer differenzialdiagnostisch berücksichtigt werden, insbesondere wenn Nachweise der häufigeren Ätiologien (z. B. Influenza, respiratorisches Synzytialvirus [RSV]) negativ verlaufen.

Augenerkrankungen

Infektionen mit den oben genannten Spezies HAdV B und HAdV E können primär die Augen betreffen und sich als pharyngokonjunktivales Fieber oder follikuläre Konjunktivitis manifestieren. Die Entzündung bleibt auf die Konjunktiva beschränkt, betrifft also nicht die Cornea. Manchmal lassen sich solche Ausbrüche auf unzureichend gechlorte Swim-

Monatsschr Kinderheilkd 2020 · 168:514–523
<https://doi.org/10.1007/s00112-020-00909-9>
 © Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2020

A. Heim

Adenovirusinfektionen. Bunte Bild von Krankheiten durch eine Vielzahl von Virustypen

Zusammenfassung

Während der Kindheit werden zumeist mehrere Adenovirusinfektionen mit jeweils wechselnden Typen durchgemacht. Das Spektrum der assoziierten Krankheitsbilder reicht von endemischen milden, selbstlimitierenden Infektionen des oberen Respirationstrakts über epidemische Gastroenteritis, Augeninfektionen und Zystitis bis hin zu atypischen Pneumonien und schweren Infektionen innerer Organe. Lebensbedrohlich sind die meisten Adenovirusinfektionen nicht, außer die seltenen Infektionen von Neugeborenen und die allerdings häufigen Infektion von Empfängern hämatopoetischer Stammzellen („disseminierte Erkrankung“).

Schlüsselwörter

Atemwegsinfektion · Gastroenteritis · Zystitis · Konjunktivitis · Disseminierte Infektion

Adenovirus infections. Diversity of diseases due to a multitude of virus types

Abstract

During childhood several adenovirus infections have to be experienced, each with another of the multiple types. The spectrum of associated diseases ranges from endemic, mild and self-limiting upper respiratory tract infections to epidemic gastroenteritis, eye infections, cystitis and less frequently atypical pneumonia and severe infections of internal organs; however, the vast majority of adenovirus infections during childhood are not life threatening with the exception of the infrequent infections of neonates and the frequent infection of hematopoietic stem cell recipients (disseminated disease).

Keywords

Respiratory infection · Gastroenteritis · Cystitis · Conjunctivitis · Disseminated infection

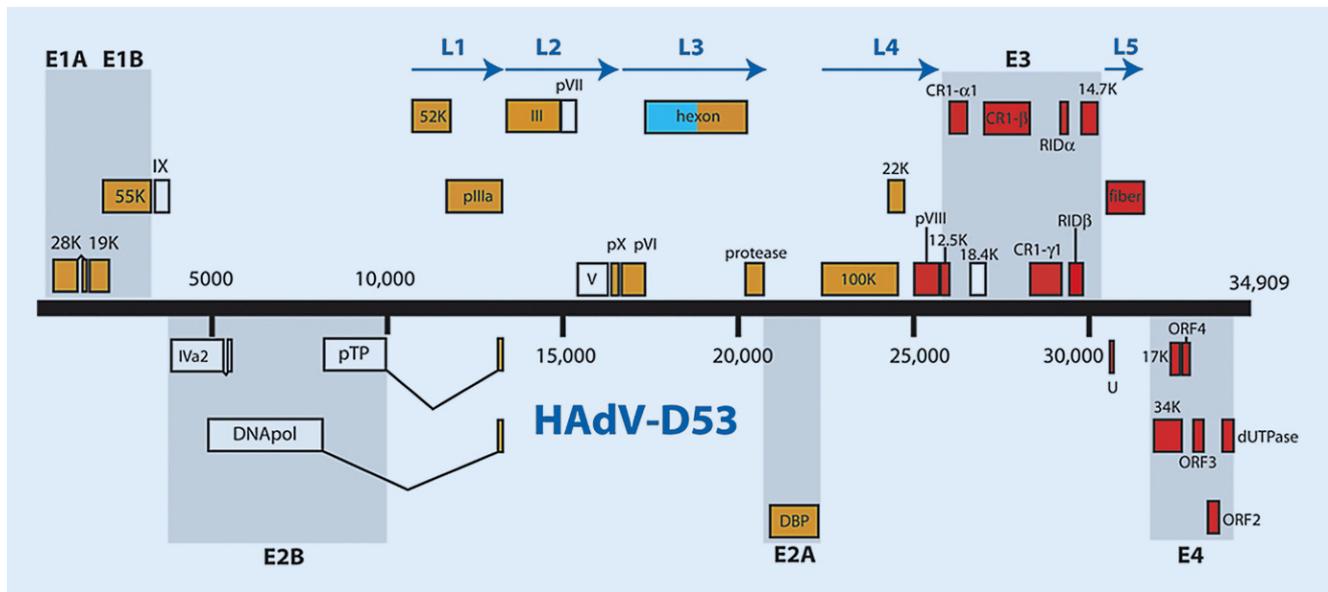


Abb. 2 ▲ Genomkarte vom Adenovirus Typ 53. (Aus Walsh et al. [7], publiziert unter CC BY Public Domain, <https://creativecommons.org/share-your-work/public-domain/>)

mingpools zurückführen. Differenzialdiagnostisch ist an Chlamydien zu denken.

» **Beim Nachweis von Adenoviren in Augenabstrichen besteht gemäß §7 IfSG für das Labor die Meldepflicht**

Die epidemische Keratokonjunktivitis, die durch die Adenovirustypen 8, 37, 53, 54 und 64 der Spezies HAdV D ausgelöst wird und wesentlich schwerer verläuft, ist eher selten bei Kindern; manchmal treten Epidemien in Schulen auf. Insgesamt gesehen, ist die Keratokonjunktivitis gehäuft bei Patienten im hohen Lebensalter zu finden sowie wegen ihres schweren Verlaufs mit Beteiligung der Cornea und lang anhaltenden Visusbeeinträchtigungen gefürchtet. Ihre leichte Übertragbarkeit durch hohe Viruskonzentrationen in Augensekret und Schmierinfektion erschweren die Infektionskontrolle. Deshalb ist der Adenovirusnachweis in Augenabstrichen gemäß §7 des Infektionsschutzgesetzes (IfSG) vom Labor meldepflichtig; die Erkrankung als solche durch den behandelnden Arzt aber nicht. Allerdings besteht für zwei oder mehr nosokomiale

Infektionen eine Meldepflicht nach IfSG § 6 (3).

Bezüglich der Infektionskontrolle ist zu beachten, dass die Übertragung fast ausschließlich durch Schmierinfektion erfolgt: erkranktes Auge → Finger des Patienten → Gegenstände → Finger (einer anderen Person) → gesundes Auge der anderen Person. Besonders gefährliche Gegenstände für Übertragungen sind Waschlappen, Handtücher und Wasserhähne, weil die Infektiosität bei Feuchtigkeit kaum abfällt. Dieser Übertragungsweg gilt ebenso für den Patienten selbst, denn meist ist primär nur ein Auge erkrankt, und das zweite Auge wird durch eine Autoinokulation (z. B. über einen Waschlappen) infiziert. Besonders häufig sind Übertragungen innerhalb eines Haushalts, dann folgen nosokomiale Übertragungen und Übertragungen in Gemeinschaftseinrichtungen wie z. B. Schulen. Zur Desinfektion sollten als „viruzid“ oder „begrenzt viruzid plus“ gekennzeichnete Desinfektionsmittel verwendet werden. Wichtig ist, möglichst alle Oberflächen zu desinfizieren, die der Patient berührt hat. Diese vollständig zu finden, ist keine leichte Aufgabe und erfordert ggf. eine gute Portion detektivischen Scharfsinns.

Darmerkrankungen

Adenoviren gelten nach den Rota- und Noroviren als dritthäufigste Ursache viraler Durchfallerkrankungen im Kindesalter. Ihre häufigsten Erreger, Typen 40 und 41 der Spezies HAdV F, wurden erst spät entdeckt, weil sie sich nur schlecht auf Zellkulturen anzüchten lassen. Sie sind endemische Erreger des Durchfalls bei Kleinkindern, deren Symptomatik über mehrere Tage anhalten kann, jedoch führen sie seltener als die Rotaviren zu lebensbedrohlichen Wasser- und Elektrolytverlusten. Die HAdV-A-Typen 12, 18 und 31 werden meist im Kindergarten- bis Grundschulalter als Durchfallerreger beschrieben; diese können in kleineren Epidemien auftreten. Neben Durchfall sind häufig Erbrechen und Fieber zu beobachten.

Mesenterialadenitis und Intussuszeptionen wurden mit Adenovirusnachweisen assoziiert. Die ätiologische Bedeutung der Adenoviren ist allerdings unklar, da es sich auch um koinzidente Adenovirusnachweise bei latenten Infektionen handeln könnte.

Zystitis

Zystitis, auch hämorrhagische Zystitis, wird durch eine andere Gruppe von Ty-

Exkurs: Gentherapievektoren und adenoassoziierte Viren

Adenoviren wurden früh bevorzugte Vektoren für Gentherapiestudien. Aus ihnen lassen sich leicht nichtreplikationskompetente Vektoren herstellen, die genetisches Material in Zellen einschleusen können, aber nicht ins humane Genom integrieren. Schon 1999 kam es allerdings zu einer tödlichen Komplikation bei einem Studienpatienten. Nach i.v.-Verabreichung einer sehr hohen Vektordosis entwickelte dieser, wahrscheinlich immunologisch vermittelt, ein hyperinflammatorisches Syndrom mit disseminierter intravasaler Koagulation und Multiorganversagen [9]. Moderne Adenovirusvektoren werden deshalb meist aus Adenovirustypen hergestellt, gegen die nur selten Antikörper nachweisbar sind [10]. Sie enthalten fast keine adenovirale DNA mehr („Gutless“-Vektoren), um Rekombinationsereignisse mit Adenoviruswildtypen auszuschließen zu können. Das im letzten Jahr wegen seiner hohen Kosten kontrovers diskutierte Abeparvovec-xioi (Zolgensma®) zur Therapie der spinalen Muskelatrophie basiert jedoch nicht, wie vielfach in der Presse behauptet, auf einem Adenovirusvektor, sondern benutzt ein „adenoassoziiertes Virus (AAV)“ als Vektor. Ähnlich dem Hepatitis-D-Virus, das für seine Replikation Hepatitis-B-Virus-infizierte Zellen benötigt, sind die adenoassoziierten Viren für ihre Replikation auf adenovirusinfizierte Zellen angewiesen („Parasiten eines Parasiten“). Ihre klinische Bedeutung ist gering und umstritten, allerdings zeigt ihre Existenz, wie weitverbreitet Adenovirusinfektionen sein müssen, sonst hätten adenoassoziierte Viren kaum diese ökologische Nische finden können.

pen (11, 34, 35) der Spezies HAdV B verursacht. Diese können bei Kindern und bei Erwachsenen auftreten und werden wahrscheinlich unterdiagnostiziert.

Weitere Organinfektionen

Andere schwere Organinfektionen (Hepatitis, Enzephalitis und Myokarditis) sind allenfalls vereinzelt mit Adenovirusinfektionen bei immungesunden Kindern assoziiert. Lediglich bei Neugeborenen können diese im Verlauf einer schweren disseminierten Infektion öfter beobachtet werden. Voraussetzung sind wohl das unreife Immunsystem des Neugeborenen in Kombination mit

Tab. 1 Häufige Adenovirusinfektionen in der Kindheit

Erkrankung	HAdV-Spezies	Häufig nachgewiesene Typen
Infektionen des oberen Respirationstrakts, auch mit Begleitenteritis	C	1, 2, 5, 6
Schwerere, insbesondere tiefe Atemwegsinfektionen, atypische Pneumonien	B bzw. E	3, 7, 14, 21, 55 bzw. 4
Pharyngokonjunktivitis, folliculäre Konjunktivitis	B bzw. E	3, 7, 14, 21, 55 bzw. 4
Keratokonjunktivitis	D	8, 37, 53, 64
Gastroenteritis bei Kleinkindern	F	40, 41
Gastroenteritis (oft kleinere Epidemien bei Kindergarten- und Schulkindern)	A	12, 18, 31
Zystitis	B	11, 34, 35
Disseminierte Infektionen bei Immunsuppression	C bzw. A	1, 2, 5, 6 bzw. 31

HAdV humanes Adenovirus

fehlendem „Nestschutz“ gegen den jeweiligen Adenovirustyp.

Disseminierte Infektion bei immunsupprimierten Kindern

Adenoviren sind gefürchtete Opportunisten, die Infektionen wesentlich häufiger bei immunsupprimierten Kindern als bei immunsupprimierten Erwachsenen verursachen. Der Grund dafür ist die Adenoviruslatenz, die bei Kindern viel häufiger als bei Erwachsenen vorkommt. Die meisten dieser Adenovirusinfektionen bei immunsupprimierten Kindern sind endogene Reaktivierungen. Dies konnte eindrucksvoll durch eine niederländische Studie gezeigt werden, die nachwies, dass diese Kindern überwiegend an dem Adenovirustypen erkranken, gegen den sie vor Beginn der Immunsuppression den höchsten Antikörpertiter aufwiesen [17]. Besonders gefährdet sind Kinder nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation (HSZT, [18–20]). Bei ca. 20 % dieser Kinder kann eine solche Infektion nachgewiesen werden, ca. 10 % erkranken und 5 % verstarben vor Einführung umfangreicher Screeningprogramme an dieser Infektion. Risikofaktoren sind die T-Zell-Depletion, länger anhaltende Lymphopenien <300/µl und der Einsatz von Immunsuppressiva bei „graft-versus-host disease“ (GVHD). In ca. 75 % der Fälle werden Typen der Spezies HAdV C (am häufigsten die Typen 1, 2 und 5) nachgewiesen, an 2. Stelle Typ 31

der Spezies HAdV A (ca. 10–20 % der Fälle).

Die Reaktivierungen beginnen zu meist mit der Adenovirusreplikation in der Darmschleimhaut und Virusausscheidung in den Stuhl (■ **Abb. 3**; [21]). Diarrhöen können auftreten. Allerdings stellen diese kein Leitsymptom dar, denn Diarrhöen sind bei Knochenmarktransplantierten Kindern auch sonst nicht selten. Im weiteren Verlauf, der sich über Wochen hinziehen kann, entwickelt sich eine Virämie mit ansteigenden Viruslasten im Blut („disseminierte Infektion“; ■ **Abb. 4**). Auch diese kann zuerst asymptomatisch sein, es kommt aber zu Organinfektionen (Leber, Pankreas, Lungen, Knochenmark, Gehirn), die wiederum einige Tage oder erst Wochen später lebensbedrohlich werden können (■ **Abb. 3**).

» Adenovirusinfektionen immunsupprimierter Kinder sind meistens endogene Reaktivierungen

Oft steht klinisch eine schwere Hepatitis im Vordergrund. Die Viruslasten steigen in extreme Höhen. Werte über 1 Mrd. Kopien/ml können durchaus vorkommen und führen zu Symptomen einer Sepsis und letztlich zum Tod. Nicht nur die Organzerstörung durch Virusreplikation, sondern auch immunologische und inflammatorische Pathomechanismen spielen eine Rolle [9]. Beispielhaft

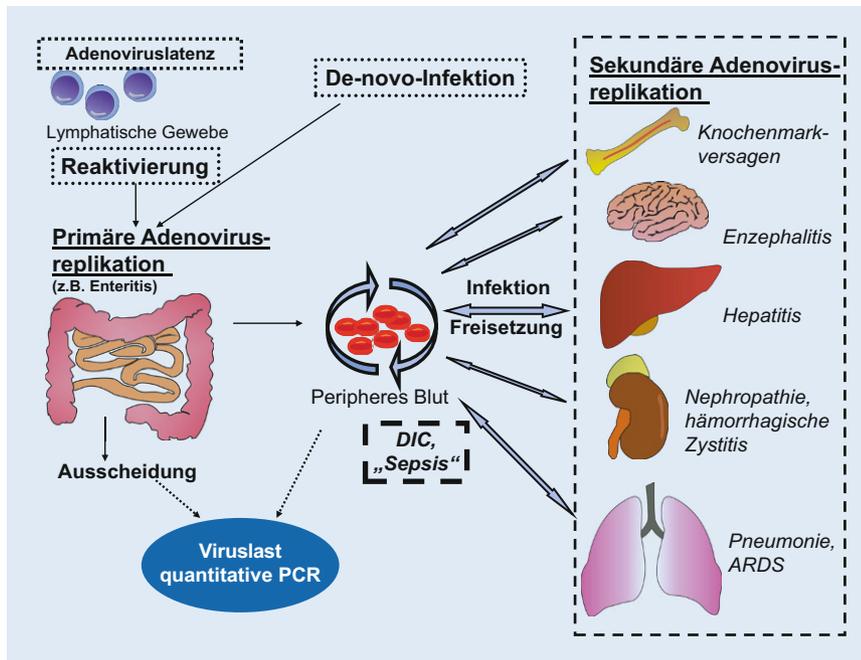


Abb. 3 ▲ Pathogenese der disseminierten Adenovirusinfektion, die mit der Reaktivierung einer latenten Infektion (meist enteral) oder einer Primärinfektion (meist respiratorisch oder gastrointestinally) beginnt. ARDS „acute respiratory distress syndrome“, DIC „disseminated intravascular coagulation“, PCR „polymerase chain reaction“. (Aus Ganzenmueller und Heim [22], mit freundl. Genehmigung, © John Wiley & Sons, Ltd., alle Rechte vorbehalten)

ist ein solcher Verlauf in **Abb. 4** dargestellt. Die Infektion begann mit einer Adenovirusdiarrhö an Tag 34 und disseminierte auf dem Blutweg. Insbesondere das Knochenmark und die Leber, deren Hepatozyten durch Virusreplikation zerstört wurden, waren betroffen.

Auch bei organtransplantierten Kindern können sich disseminierte Adenovirusinfektionen entwickeln, dies ist jedoch sehr selten der Fall und meist mit Phasen von schwerer Immunsuppression assoziiert (z. B. Behandlung einer akuten Abstoßung). Etwas häufiger, aber ebenfalls recht selten werden Organinfektionen, insbesondere des Transplantats, beobachtet, z. B. eine Adenovirusnephritis, -hepatitis oder -pneumonie. Die Adenovirusnephritis des Nieren-Graft ist bei Erwachsenen häufiger als bei Kindern, wahrscheinlich weil Erwachsene öfter eine Adenoviruslatenz mit den zystitisassoziierten Typen 11, 34 und 35 der Spezies HAdV B in den Harnwegen aufweisen.

Diagnostik

Die Diagnostik mithilfe der Polymerase-Kettenreaktion („polymerase chain

reaction“, PCR) ist seit vielen Jahren Standard für alle schweren Adenovirusinfektionen, auch wenn die PCR bislang nicht im Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) abrechenbar ist (Ausnahme: Liquordiagnostik). Grundsätzlich sind „Real-time“-PCR-Kits, die alle Adenovirustypen erfassen und (semi)quantitative Ergebnisse liefern, von den Adenovirus-PCR-Kits zu unterscheiden, die Bestandteil größerer Multiplex-PCR-Systeme zur Diagnostik respiratorischer oder gastrointestinaler Infektionen sind. Diese Multiplex-PCR-Systeme erfassen meist nicht alle Adenovirustypen und sollten wirklich nur für den angegebenen Zweck (akute respiratorische Infektion bzw. akute Gastroenteritis) eingesetzt werden. Sie sind nicht geeignet für das Screening bei immunsupprimierten Patienten, auch nicht für das Stuhlscreeing bei diesen (s. unten).

Im Gegensatz dazu stehen mehrere Real-time-PCR-Protokolle, sowohl Eigenentwicklungen diagnostischer Labore als auch CE-markierte Systeme kommerzieller Diagnostikanbieter, zur Verfügung, die sich in nahezu allen diagnostische Fälle einsetzen lassen, da

sie sämtliche Adenovirustypen erfassen [22]. Ursprünglich wurden diese Tests zur Quantifizierung von Adenovirus-DNA („Viruslast“) in Blutproben von HSZT-Patienten entwickelt. Niedrige Werte (z. B. <1000 Kopien/ml) bei diesen sind diagnostisch und prognostisch nicht wegweisend; höhere Werte (z. B. >10.000 Kopien/ml) mit Morbidität und Mortalität assoziiert (**Abb. 5**; [20]). Eine Symptomatik (außer Durchfall) tritt meist erst bei sehr hohen Viruslasten (Millionen bis Milliarden Kopien/ml) auf, allerdings sollte therapeutisch auf Viruslasten im Bereich einiger Tausend Kopien/ml reagiert werden, da ein später Therapiebeginn oft wirkungslos bleibt. Wie es auch für viele andere Viruslastmessungen gilt, ist bei den genetisch besonders variablen Adenoviren besonders zu beachten: Diese Testverfahren sind kaum standardisierbar, sie sollten also für einen Patienten immer im gleichen Labor durchgeführt und auch diagnostische Grenzwerte in Zusammenarbeit mit diesem Labor festgelegt werden.

» Die Viruslastbestimmungen eines Patienten sollten immer in demselben Labor durchgeführt werden

Die gleichen Real-time-PCR-Protokolle werden heute für das Stuhlscreeing knochenmarktransplantierten Patienten verwendet. Auch hierbei sind niedrige Viruslasten diagnostisch nicht wegweisend, insbesondere wenn sie nur sporadisch auftreten. Ansteigende Viruslasten sind das erste Zeichen einer Reaktivierung, bei Viruslasten über 1 Mio. Kopien/ml (bzw. g) Stuhl sind auch Viruslasten im Blut zu erwarten [21]. Die gleichen Testsysteme lassen sich universell für den Adenovirusnachweis in respiratorischen Materialien (vom Nasen-/Rachenabstrich bis zur Probe einer bronchoalveolären Lavage [BAL]), Augenabstrichen, Urin, Liquor cerebrospinalis und diversen anderen Materialien, je nach Symptomatik, einsetzen. Allerdings gibt es (mit Ausnahme der Liquordiagnostik) keine EBM-Ziffer.

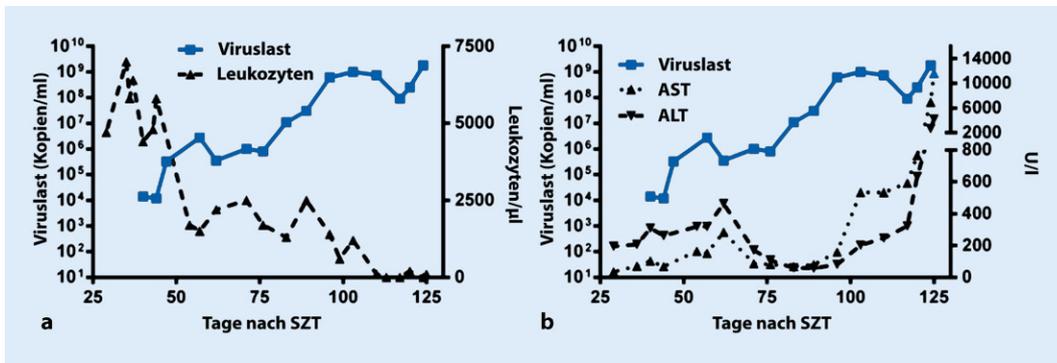


Abb. 4 ▲ Adenoviruslasten, Leukozytenzahl (a) und Transaminasenaktivitäten (b) bei einer tödlich verlaufenden disseminierten Infektion, Zeit in Tagen nach der Stammzelltransplantation (SZT). ALT Alaninaminotransferase (Glutamat-Pyruvat-Transaminase, GPT), AST Aspartataminotransferase (Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, GOT). (Aus Forstmeyer et al. [25])

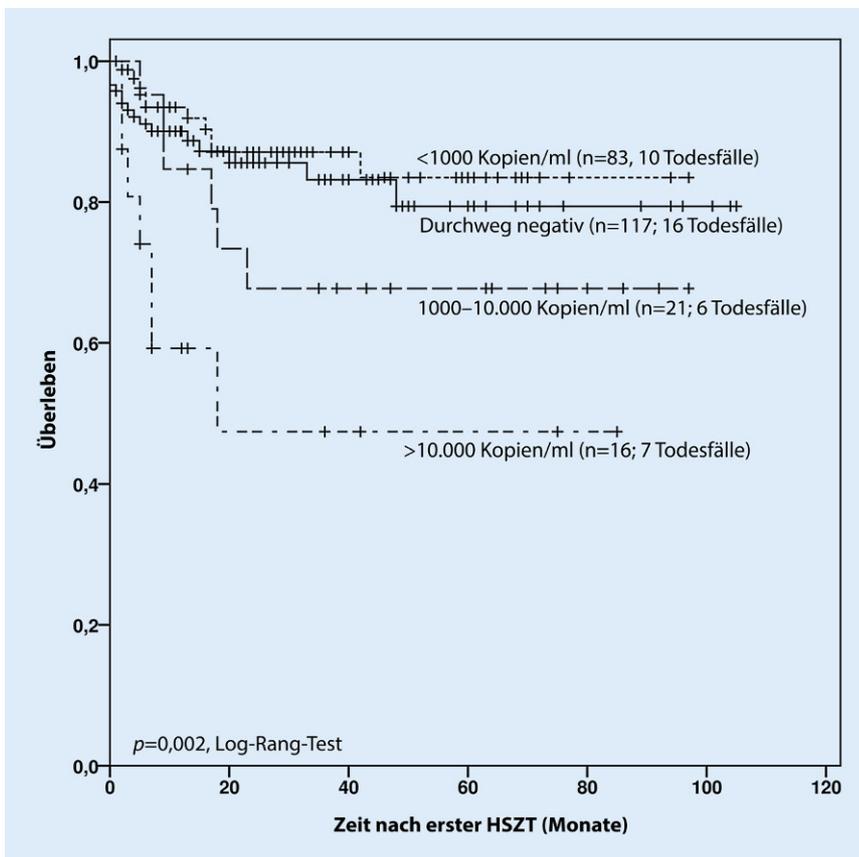


Abb. 5 ▲ Hohe Adenoviruslasten im Blut (>10.000 Kopien/ml) sind signifikant mit einem schlechten Überleben nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation (HSZT) assoziiert. Allerdings ist nicht jeder Todesfall ätiologisch auf Adenoviren zurückzuführen. (Aus Mynarek et al. [20])

Klassisches Verfahren zum Adenovirusnachweis ist die Virusisolierung auf Zellkulturen, die allerdings mehrere Tage bis Wochen benötigt und deshalb diagnostisch kaum mehr zu empfehlen ist. Ausgesprochen schnell sind Antigennachweisverfahren; dazu gehören Immunfluoreszenzteste zum Adenovi-

rusnachweis in respiratorischen Materialien und Augenabstrichen. Wichtig ist, dass diese zellhaltig sein müssen. Es dürfen also nicht die für die Bakteriologie üblichen agarhaltigen Abstrichröhrchen verwendet werden. Zum Antigennachweis aus Stuhlproben ist eine Reihe von „Schnelltestverfahren“ verfügbar („enzym-

me linked immunosorbent assay“ [ELISA] oder „Lateral-flow“-Prinzip). Alle Antigennachweisverfahren sind deutlich weniger sensitiv als die PCR; negative Ergebnisse schließen das Vorliegen einer Adenovirusinfektion nicht aus.

Therapie

Die Behandlung aller Infektionen bei immungesunden Patienten ist ausschließlich symptomatisch, Virostatika sind für die meist milden Infektionen nicht etabliert, Antibiotika nicht nötig und Glukokortikoide kontraindiziert. In Einzelfällen schwerer Adenoviruspneumonien und anderer Organinfektionen werden Therapieversuche mit Virostatika, insbesondere Cidofovir, durchgeführt.

» Regelmäßiges Viruslastscreening bei Kindern nach HSZT ermöglicht die präemptive antivirale Therapie

Bei Kindern nach HSZT wird heute durch das regelmäßige Viruslastscreening eine präemptive antivirale Therapie möglich. Diese besteht, wenn möglich, in einer Reduktion der Immunsuppression und der Gabe von Cidofovir („off label use“) bzw. Brincidofovir (nicht zugelassen, nur in Studien bzw. in „Expanded-access“-Programmen). Brincidofovir ist eine oral verfügbare Pro-Drug von Cidofovir mit deutlich geringerer Nephrotoxizität und wahrscheinlich besserer Wirksamkeit gegen Adenoviren [23], allerdings mit z. T.

schweren gastrointestinalen Nebenwirkungen. Für beide Substanzen liegen keine eindeutigen Belege ihrer klinischen Wirksamkeit (im Sinne von Ergebnissen doppelblinder randomisierter Studien) vor. Jedoch scheint die Mortalität der Adenovirusinfektionen in den letzten Jahren zurückzugehen.

Eine weitere Komponente der Therapie ist die Gabe adenoviruspezifischer, *in vitro* expandierter T-Lymphozyten. Für diesen Therapieansatz spricht insbesondere, dass Lymphopenien im Allgemeinen und das Fehlen adenoviruspezifischer T-Zellen im Besonderen Haupttrisikofaktoren der Entwicklung schwerer disseminierter Infektionen darstellen. Die Anwendung von Immunglobulinen ist hingegen kritisch zu sehen, nicht nur, weil hohe typspezifische Antikörpertiter offensichtlich nicht vor der Reaktivierung schützen [17], sondern auch, weil Virämien in Gegenwart spezifischer Antikörper die Bildung von Antigen-Antikörper-Komplexen und sogar einen „cytokine storm“ auslösen können [9].

Prävention

Impfstoffe sind auf dem Markt nicht erhältlich. Nur für die U.S. Army ist ein (beachte) nichtattenuierter Lebendimpfstoff gegen Typ 4 (Spezies HAdV E) und Typ 7 (Spezies HAdV B) verfügbar. Dieser wird in säurefesten Kapseln eingenommen und löst eine intestinalen Adenovirusinfektion aus, die die Immunität vor respiratorischen Infektionen mit diesen Typen vermittelt [24].

Als nichtlipidbehüllte Strukturen sind Adenoviren gegenüber Umwelteinflüssen, auch Detergenzien und einigen Alkoholen sehr stabil [4]. Desinfektionsmittel sollten entweder aus der Kategorie „viruzid“ oder „begrenzt viruzid plus“ gewählt werden. Selbst dann kann die Infektionskontrolle Schwierigkeiten bereiten, denn Augensekrete und Stuhl können extrem hohe Adenovirusmengen enthalten, sodass nach der Desinfektion noch eine Infektiosität vorhanden sein kann. Adenoviren sind dagegen gegenüber Hitze recht labil, sodass thermische Desinfektions- bzw. Sterilisationsverfahren erfolgreich sind.

Fazit für die Praxis

- Das Spektrum der durch Adenovirusinfektionen hervorgerufenen Erkrankungen reicht von endemischen milden, selbstlimitierenden Infektionen des oberen Respirationstrakts über epidemische Gastroenteritis, Augenerkrankungen und Zystitis bis hin zu atypischen Pneumonien und schweren Infektionen innerer Organe.
- Nahezu jeder Mensch macht Adenovirusinfektionen in der Kindheit mehrfach als harmlose akute Atemwegs- oder Durchfallerkrankung durch. Die seltenen Adenovirusinfektionen von Neugeborenen und die häufigen Infektionen von Empfängern hämatopoetischer Stammzelltransplantationen (HSZT) können lebensbedrohlich sein (disseminierte Erkrankung).
- Durch Rekombination können sich Adenoviren sehr schnell verändern und einerseits bestehender Immunität gegen einzelne Typen entkommen, andererseits neuartige pathogenetische Eigenschaften akquirieren.
- Infektionen treten wesentlich häufiger bei immunsupprimierten Kindern als bei immunsupprimierten Erwachsenen auf. Grund ist die bei Kindern öfter vorliegende Adenoviruslatenz.
- Diagnostischer Standard für alle schweren Adenovirusinfektionen ist die quantitative Polymerase-Kettenreaktion (PCR), auf Viruslasten im Bereich einiger Tausend Kopien/ml sollte therapeutisch reagiert werden. Die Tests sollten für den einzelnen Patienten immer im selben Labor durchgeführt und diagnostische Grenzwerte in Zusammenarbeit mit diesem festgelegt werden.
- Die Behandlung immungesunder Patienten ist ausschließlich symptomatisch. Das regelmäßige Viruslastscreening bei Kindern nach HSZT ermöglicht die präemptive antivirale Therapie.
- Die nichtlipidbehüllten Adenoviren sind sehr stabil gegenüber Umwelteinflüssen, Detergenzien und einigen Alkoholen; es sollten „viru-

zide“ oder „Begrenzt-viruzid-plus“-Desinfektionsmittel eingesetzt werden. Dagegen sind sie hitzelabil, sodass thermische Desinfektions- bzw. Sterilisationsverfahren erfolgversprechend sind.

Korrespondenzadresse

PD Dr. A. Heim

Adenovirus Konsiliarlabor, Institut für Virologie, Medizinische Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Str. 1, 30625 Hannover, Deutschland
heim.albert@mh-hannover.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. A. Heim weist auf folgende Beziehungen hin: Studienunterstützung, Reisekosten und Vortragshonorare durch Hologic GmbH.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Literatur

1. Rowe WP, Huebner RJ, Gilmore LK, Parrott RH, Ward TG (1953) Isolation of a cytopathogenic agent from human adenoids undergoing spontaneous degeneration in tissue culture. *Proc Soc Exp Biol Med* 84:570–573
2. Evans AS (1958) Latent adenovirus infections of the human respiratory tract. *Am J Hyg* 67:256–266
3. Rux JJ, Burnett RM (2004) Adenovirus structure. *Hum Gene Ther* 15:1167–1176
4. Sauerbrei A, Sehr K, Brandstadt A, Heim A, Reimer K, Wutzler P (2004) Sensitivity of human adenoviruses to different groups of chemical biocides. *J Hosp Infect* 57:59–66
5. Seto D, Chodosh J, Brister JR, Jones MS, Members of the Adenovirus Research C (2011) Using the whole-genome sequence to characterize and name human adenoviruses. *J Virol* 85:5701–5702
6. D'Ambrosio E, Del Grosso N, Chicca A, Midulla M (1982) Neutralizing antibodies against 33 human adenoviruses in normal children in Rome. *J Hyg* 89:155–161
7. Walsh MP, Chintakuntlawar A, Robinson CM, Madisch I, Harrach B, Hudson NR, Schnurr D, Heim A, Chodosh J, Seto D, Jones MS (2009) Evidence of molecular evolution driven by recombination events influencing tropism in a novel human adenovirus that causes epidemic keratoconjunctivitis. *Plos One* 4:e5635
8. Dehghan S, Seto J, Liu EB, Ismail AM, Madupu R, Heim A, Jones MS, Dyer DW, Chodosh J, Seto D (2019) A zoonotic adenoviral human pathogen emerged through genomic recombination among human and nonhuman simian hosts. *J Virol*. <https://doi.org/10.1128/JVI.00564-19>
9. Raper SE, Chirmule N, Lee FS, Wivel NA, Bagg A, Gao GP, Wilson JM, Batshaw ML (2003) Fatal systemic inflammatory response syndrome in

Schizophrenie



Schizophrenien gehören zu den schwerwiegendsten, meist beinträchtigenden und darüber hinaus kostenintensivsten psychischen Störungen.

Die Erkrankten werden geprägt von einer hochrangigen psychosozialen Belastung und gravierendem Lebenszeitverlust. Dies ist Grund genug, in *Der Nervenarzt* 01/2020 Schizophrenie mit ihren Facetten ein eigenes Leitthema zu widmen. Erfahren Sie Interessantes über neue Versorgungsmodelle und kontinuierliche Weiterentwicklungen der Psychopharmakotherapie sowie psychotherapeutischer Strategien. Fragestellungen und Forschungsaktivitäten sind breit gefächert, was in diesem Themenheft ausschnittsweise abgebildet wird.

- Kognitive Störungen bei Schizophrenie
- Früherkennung und Prävention von Schizophrenie und anderen Psychosen
- Bildgebung bei Schizophrenie
- Die aktualisierte S3-Leitlinie Schizophrenie
- Pharmakotherapie der Schizophrenie
- Moderne kognitive Verhaltenstherapie bei psychotischen Störungen

Suchen Sie noch mehr zum Thema?

Mit e.Med – den maßgeschneiderten Fortbildungsabos von Springer Medizin – haben Sie Zugriff auf alle Inhalte von SpringerMedizin.de. Sie können schnell und komfortabel in den für Sie relevanten Zeitschriften recherchieren und auf alle Inhalte im Volltext zugreifen.

Weitere Infos zu e.Med finden Sie auf springermedizin.de unter „Abos“

a ornithine transcarbamylase deficient patient following adenoviral gene transfer. *Mol Genet Metab* 80:148–158

10. Gao J, Mese K, Bunz O, Ehrhardt A (2019) State-of-the-art human adenovirus vectorology for therapeutic approaches. *FEBS Lett* 593:3609–3622
11. Kunze W, Klemm T, Streidl J-P (2015) Adenovirus respiratory infections in children. Do they mimic bacterial infections? *Open Access Libr J* 2:e1717
12. Appenzeller C, Ammann RA, Duppenhaler A, Gorgievski-Hrisoho M, Aebi C (2002) Serum C-reactive protein in children with adenovirus infection. *Swiss Med Wkly* 132:345–350
13. Elenius V, Peltola V, Ruuskanen O, Yliharsila M, Waris M (2012) Plasma procalcitonin levels in children with adenovirus infection. *Arch Dis Child* 97:582–583
14. Laveglia V, Gorina N, Cassanello P (2018) Adenovirus infection: beware of plasma procalcitonin levels in children. *Arch Dis Child* 103:622–623
15. Tate JE, Bunning ML, Lott L, Lu X, Su J, Metzgar D, Brosch L, Panozzo CA, Marconi VC, Faix DJ, Prill M, Johnson B, Erdman DD, Fonseca V, Anderson LJ, Widdowson MA (2009) Outbreak of severe respiratory disease associated with emergent human adenovirus serotype 14 at a US air force training facility in 2007. *J Infect Dis* 199:1419–1426
16. Zhang Q, Seto D, Cao B, Zhao S, Wan C (2012) Genome sequence of human adenovirus type 55, a re-emergent acute respiratory disease pathogen in China. *J Virol* 86:12441–12442
17. Veltrop-Duits LA, van Vreeswijk T, Heemskerk B, Thijssen JC, El Seady R, Jol-van der Zijde EM, Claas EC, Lankester AC, van Tol MJ, Schilham MW (2011) High titers of pre-existing adenovirus serotype-specific neutralizing antibodies in the host predict viral reactivation after allogeneic stem cell transplantation in children. *Clin Infect Dis* 52:1405–1413
18. Ganzenmueller T, Buchholz S, Harste G, Dammann E, Trenscher R, Heim A (2011) High lethality of human adenovirus disease in adult allogeneic stem cell transplant recipients with high adenoviral blood load. *J Clin Virol* 52:55–59
19. Lion T (2014) Adenovirus infections in immunocompetent and immunocompromised patients. *Clin Microbiol Rev* 27:441–462
20. Mynarek M, Ganzenmueller T, Mueller-Heine A, Mielke C, Gonnermann A, Beier R, Sauer M, Eiz-Vesper B, Kohstall U, Sykora KW, Heim A, Maecker-Kolhoff B (2014) Patient, virus, and treatment-related risk factors in pediatric adenovirus infection after stem cell transplantation: results of a routine monitoring program. *Biol Blood Marrow Transplant* 20:250–256
21. Lion T, Kosulin K, Landlinger C, Rauch M, Preuner S, Jugovic D, Potschger U, Lawitschka A, Peters C, Fritsch G, Matthes-Martin S (2010) Monitoring of adenovirus load in stool by real-time PCR permits early detection of impending invasive infection in patients after allogeneic stem cell transplantation. *Leukemia* 24:706–714
22. Ganzenmueller T, Heim A (2012) Adenoviral load diagnostics by quantitative polymerase chain reaction: techniques and application. *Rev Med Virol* 22:194–208
23. Hiwarkar P, Amrolia P, Sivaprakasam P, Lum SH, Doss H, O'Rafferty C, Petterson T, Patrick K, Silva J, Slatter M, Lawson SD, Rao K, Steward C, Gassas A, Veys P, Wynn R (2017) Brincidofovir is highly efficacious in controlling adenoviremia in pediatric recipients of hematopoietic cell transplant. *Blood*. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-11-749721>

24. Broderick M, Myers C, Balansay M, Vo S, Osuna A, Russell K (2017) Adenovirus 4/7 vaccine's effect on disease rates is associated with disappearance of adenovirus on building surfaces at a military recruit base. *Mil Med* 182:e2069–e2072
25. Forstmeyer D, Henke-Gendo C, Brocker V, Wildner O, Heim A (2008) Quantitative temporal and spatial distribution of adenovirus type 2 correlates with disease manifestations and organ failure during disseminated infection. *J Med Virol* 80:294–297
26. <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=39378477>. Zugegriffen: 20.3.2020

Hier steht eine Anzeige.

