

24 Virusinfektionen

Die meisten Virusinfektionen waren bis vor 20 Jahren noch weitgehend unbehandelbar. Mit der Bekämpfung von AIDS entwickelte sich die Virustherapie im letzten Jahrzehnt des 20. Jahrhunderts zu einer neuen Disziplin der Infektiologie. Die Hoffnung, Breitpektrum-Virustherapeutika zu finden, hat sich bislang nicht erfüllt. Die Virustherapie setzt neben klinischem Wissen stets eine genaue Kenntnis des Erregers voraus. Einzelne Viren müssen jeweils spezifisch behandelt werden. Da Viren sich intrazellulär vermehren, weisen die meisten Virustatika eine höhere Toxizität als eigentliche Antibiotika auf, die nur den Stoffwechsel von Bakterien hemmen. Eine Überraschung der Virustherapie war, dass offenbar Resistenzphänomene hier eine noch größere Rolle als bei bakteriellen Infektionen spielen. Die Virustherapie ist somit zu einer hochinteressanten, aber auch hochkomplizierten Spezialdisziplin geworden. Genau genommen handelt es sich sogar um unterschiedliche Disziplinen, denn Patienten, die eine

- Hepatitis-Therapie,
- Grippe-Therapie,
- Herpes-Therapie oder
- HIV-Therapie

erhalten, werden nur selten von den gleichen Spezialisten betreut. Die Virustherapie (Tab. 24-1, Tab. 24-2) steht bislang noch immer am Anfang. Mit erheblichen weiteren Innovationen ist in der nächsten Zeit vor allem bei der Hepatitis-Therapie zu rechnen.

24.1 Infektionen durch Viren der Herpes-Gruppe

Herpes-simplex-Virus-(HSV)-Infektionen

Leichte Formen eines rezidivierenden Herpes benötigen keine Therapie. Die Therapie einer Herpes-Primärinfektion ist umstritten. Eine Herpes-Enzephalitis sowie nekrotisierende Herpes-Infektionen bei Abwehrschwäche sind eindeutige Indikationen für eine unverzüglich notwendige Behandlung.

Grundsätzliches zur Therapie: Mittel der 1. Wahl bei Herpes-simplex-Infektionen ist zunächst stets Aciclovir. Unverträglichkeitsreaktionen sind sehr selten und nur bei häufigen Rezidivkrankungen und bei immunsupprimierten Patienten ist mit einer zunehmenden Resistenzentwicklung zu rechnen. Diese betrifft nicht das latente Virus, weshalb eine reaktivierte Infektion durchaus wieder eine Aciclovir-Empfindlichkeit zeigen kann. Zwar sollte eine Sensibilitätstestung ggf. angestrebt werden, jedoch ist der Einsatz von Alternativpräparaten wie Foscavir oder Cidofovir vorwiegend von der klinischen Wirksamkeit abhängig zu machen (Tab. 24.1-1).

HSV-Enzephalitis: Bei der HSV-Enzephalitis ist ein früher Therapiebeginn entscheidend, um einen tödlichen Ausgang und Spätschäden zu verhindern. Es sollte schon bei vagem klinischem Verdacht sofort mit der Behandlung begonnen werden, vor allem wenn Hirnnervenlähmungen, Sprachstörungen oder Herdanfälle auf eine Lokalisation im

Tab. 24-1 Humane Herpesviren (HHV) – Klassifikation und wichtige Therapieoptionen.

Typ	Synonym	Sub-Familie	Zielzellen (<i>Persistenz</i>)	Erkrankung	Substanz	Alternative oder 2. Wahl
HHV-1	Herpes-simplex-Virus 1 (HSV-1)	Alpha	epithelial (<i>Ganglien</i>)	oraler, selten genitaler Herpes, Enzephalitis	Aciclovir, Famciclovir, Valaciclovir	(Brivudin)
HHV-2	Herpes-simplex-Virus 2 (HSV-2)	Alpha	epithelial (<i>Ganglien</i>)	genitaler, selten oraler u. a. Herpes	Aciclovir, Valaciclovir	Famciclovir
HHV-3	Varicella-zoster-Virus (VZV)	Alpha	epithelial (<i>Ganglien</i>)	Varizellen und Zoster (speziell: perinatal, progressive und disseminierte Varizellen)	Aciclovir, Valaciclovir, Brivudin	Famciclovir
HHV-4	Epstein-Barr-Virus (EBV), Lymphokryptovirus	Gamma	B-Lymphozyten, epithelial (<i>B-Lymphozyten</i>)	infektiöse Mononukleose, Burkitt-Lymphom, ZNS-Lymphom, posttransplantations-lymphoproliferative Erkrankung (PTLD), Nasopharynx-Karzinom, Haarleukoplakie	keine antivirale Herpes-Therapie	
HHV-5	Zytomegalie-Virus (CMV)	Beta	Monozyten, Lymphozyten, epithelial	Mononukleose-äquivalentes Syndrom, Retinitis, Enzephalitis, Pneumonie, Colitis u. a.	Ganciclovir, Valganciclovir	Foscavir, Cidofovir
HHV-6	Roseolovirus, Herpes-lymphotropes Virus	Beta	T-Lymphozyten u. a.? (<i>T-Lymphozyten</i>)	Roseola infantum, Exanthema subitum	keine antivirale Herpes-Therapie	
HHV-7	Roseolovirus	Beta	T-Lymphozyten u. a.? (<i>T-Lymphozyten</i>)	Roseola infantum, Exanthema subitum	keine antivirale Herpes-Therapie	
HHV-8	Kaposi-Sarkom-assoziiertes Herpesvirus (KSHV)	Gamma	Lymphozyten u. a. (<i>B-Lymphozyten</i>)	Kaposi-Sarkom, Primary effusion lymphoma (PEL), Morbus Castleman	keine antivirale Herpes-Therapie	

Erreger

Tab. 24-2 Wichtige Möglichkeiten der Virustherapie.

Virusgruppe	Virus	Erkrankung	Substanz	Substanz der 2. Wahl
Hepatitisviren	Hepatitis-A-Virus	akute Hepatitis	keine	
	Hepatitis-B-Virus	akute und chronisch persistierende Hepatitis	Tenofovir, Entecavir	Lamivudin
	Hepatitis-C-Virus	akute und chronisch persistierende Hepatitis	Ribavirin + Peginterferon, Telaprevir, Boceprevir	
Influenzaviren	Influenza-Virus	Grippe	Oseltamivir, Zanamivir	Amantadin, Peramivir
Papovaviren	Papillomavirus	Papillome/Kondylome	Interferon alfa-2b	
Picornaviren	Echo-, Polio-, Coxsackievirus	Virusmeningitis	Pleconaril	
Retroviren	HIV	HIV-Infektion/AIDS	antiretrovirale Kombinationen: nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NRTI) + nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NNRTI) oder Protease-Inhibitor (PI)	in Kombinationen auch Eintritts-Hemmer (Enfuvirtid), Integrase-Inhibitoren (Raltegravir) oder Korezeptor-(CCR5-)-Antagonisten (Maraviroc)

Stirn- und Schläfenlappen hindeuten. Eine Schnelldiagnose aus dem Liquor ist durch Polymerase-Kettenreaktion (PCR) möglich, dagegen ist die Viruskultur fast immer negativ. Durch Magnetresonanztomographie (MRT) und Elektroenzephalographie (EEG) gelingt der Nachweis einer ZNS-Infektion bereits im Frühstadium.

Therapie: Das **Mittel der Wahl** ist Aciclovir i. v., von dem 3 × täglich 10 mg/kg durch i. v. Kurzinfusion (nicht Injektion) gegeben werden. **Behandlungsdauer** 2–3 Wochen. Für eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr ist zu sorgen. Die Verträglichkeit ist gut, auf mögliche Nierenfunktionsstörungen ist zu

achten (Kreatinin- und Harnstoffkontrolle). Die Gefahr von Interaktionen bei gleichzeitiger Gabe anderer Medikamente ist gering. Eine Aciclovir-Resistenz der Erreger kommt bei immunsupprimierten Patienten nach früherer längerer Anwendung von Aciclovir (z. B. zur Prophylaxe) vor. Wenn die Resistenz auf einem Fehlen der zur Aktivierung von Aciclovir benötigten Thymidin-Kinase von HSV beruht, ist zunächst Foscarnet (s. S. 359) und vermutlich auch Cidofovir eine vollwertige Alternative, weil es von den Viren nicht phosphoryliert werden muss, um wirksam zu werden. Die anzuwendende Foscarnet-Dosis beträgt 3 × täglich 40 mg/kg bis zur Abheilung der Läsionen. Wenn

Tab. 24.1-1 Substanzen und Dosierungen (Erwachsene) zur Behandlung von Infektionen durch Herpesviren.

Substanz	Tagesdosis (mg/kg)	Kommentar
Aciclovir	15 in 3 ED i. v.	Therapie von Herpes-simplex-Infektionen
	30–45 in 3 ED i. v.	Therapie von Windpocken/Herpes zoster
Brivudin	15 in 2–3 ED p. o. (max. 500)	Therapie von Herpes zoster und Option der oralen Therapie mukokutaner HSV-1-Infektionen
Cidofovir	5 in 1 ED i. v. Tage 1 und 7, dann alle 14 Tage	Therapie der CMV-Retinitis: Option der Therapie Ganciclovir- und Foscarnet-refraktärer CMV-Reaktivierungen bzw. Herpes-simplex-Virus-(HSV-) und Varicella-zoster-Virus-(VZV-) Infektionen im Rahmen eines individuellen Heilversuchs
Famciclovir	1 000 in 2 ED p. o.	Option der oralen Therapie von Herpes-simplex-Infektionen
	1 500 in 3 ED p. o.	Option der oralen Therapie des Herpes zoster
Foscarnet	180 in 3 ED i. v.	Alternative der Induktionstherapie bei CMV-Reaktivierung (Tage 1–14)
	90–120 in 1 ED i. v.	Alternative der Erhaltungstherapie bei CMV-Reaktivierung (ab Tag 15)
	120 in 2–3 ED i. v.	Therapie Aciclovir-resistenter Herpes-simplex-Infektionen, Therapie des Aciclovir-resistenten Herpes zoster
Ganciclovir	10 in 2 ED i. v.	Induktionstherapie bei Zytomegalie-Virus-(CMV)-Reaktivierung (Tage 1–14)
	5 in 1 ED i. v.	Erhaltungstherapie bei CMV-Reaktivierung (ab Tag 15)
Valaciclovir	1 000 in 2 ED p. o.	Option der oralen Therapie von Herpes-simplex-Infektionen
	3 000 in 3 ED p. o.	Option der oralen Therapie des Herpes zoster

ED = Einzeldosis.

ein anderer Resistenzmechanismus vorliegt (eine veränderte Substratspezifität der Thymidin-Kinase oder eine DNA-Polymerase mit veränderter Substratspezifität), versagen Foscarnet und vermutlich auch Cidofovir.

Herpes-simplex-Infektionen in der Schwangerschaft: Es besteht kein relevantes Risiko für den Fetus und das Neugeborene, wenn es sich bei seropositiven Frauen um Reaktivierungen handelt. Problematisch sind frische Infektionen und Erkrankungen besonders kurz vor der Entbindung, die (in geringem Prozentsatz) transplazental zu Abort oder Retardierung führen können.

Therapie: Schwangere sind in diesen Fällen oral entweder mit 3×400 mg Aciclovir oder besser 2×500 – $1\,000$ mg Valaciclovir täglich für 7–10 Tage zu behandeln.

Neugeboreneninfektionen: Neugeboreneninfektionen können an der Haut oder Schleimhaut lokalisiert sein und disseminiert in inneren Organen auftreten (oft mit Enzephalitis). Die meisten Neugeborenenkrankungen entstehen vor der Geburt durch eine aufsteigende Infektion von den mütterlichen Genitalien oder während der Geburt bei Passage durch den Geburtskanal einer erkrankten Mutter. Primärinfektionen

in der Schwangerschaft können zu Abort, Frühgeburt, typischen Hautläsionen und Chorioretinitis des Kindes sowie zu Mikrozephalie führen.

Kongenitale Infektionen: Kongenitale Infektionen erkennt man nach der Geburt an Ikterus, Hepatosplenomegalie, Blutungsneigung, Mikrophthalmie und Krämpfen. Oft treten die Symptome einer disseminierten Infektion erst nach mehreren Tagen oder Wochen auf. Dabei kann eine Neugeborenensepsis vorgetauscht werden. Im Liquor findet man eine Pleozytose und einen vermehrten Eiweißgehalt (bei normalem Glucosegehalt). Nicht selten entwickelt sich eine schwere Verbrauchskoagulopathie. Die Sterblichkeit beträgt bei unbehandelten disseminierten HSV-Infektionen des Neugeborenen etwa 85 %.

Diagnostik: Eine Schnelldiagnose ist durch den Nachweis von vielkernigen Riesenzellen im gefärbten Ausstrich von Haut- und Schleimhautläsionen möglich. Abstriche von der mütterlichen Zervix können mit einer Spezialfärbung auf intranukleäre Einschlusskörperchen untersucht werden. IgM-HSV-Antikörper im kindlichen Blut nach der Geburt sprechen für eine kongenitale Infektion, können aber auch erst im Laufe des 1. Lebensmonats gebildet werden.

Therapie: Die Behandlung mit Aciclovir i. v. (tgl. 60 mg/kg in 3 ED) muss so rasch wie möglich begonnen werden (auch bei zunächst lokalisiert erscheinenden Infektionen, da diese meist bald generalisieren). Aciclovir wird von Neugeborenen gut vertragen; es muss für mindestens 2–3 Wochen gegeben werden.

Prophylaxe: Zur Prophylaxe einer Neugeboreneninfektion wird bei manifestem Herpes genitalis der Mutter vor dem Blasensprung eine Schnittentbindung empfohlen. Nach dem Blasensprung soll bei mütterlichen Erkrankungen die Geburt so rasch wie möglich

beendet werden (durch Sectio oder vaginale Entbindung).

Herpes genitalis: Erstmalige Herpes-simplex-Typ-2-Erkrankungen verlaufen in der Regel so schwer, dass eine i. v. Therapie mit Aciclovir notwendig ist. Bei Frauen können Vulva, Damm, Gesäß, Vagina und Zervix beteiligt sein. Die Bläschen ulzerieren rasch und sind dann von einem grauweißen Exsudat bedeckt. Die Läsionen sind sehr schmerzhaft. Eine Harnröhrenbeteiligung führt oft zu Dysurie und Harnretention. Bei Männern sind die Herpesbläschen und -ulzera auf der Glans, dem Präputium, am Penischaft oder auch anal lokalisiert. Allgemeinerscheinungen (Fieber, schweres Krankheitsgefühl) und Leistenlymphknotenschwellungen sind bei Ersterkrankungen häufig, bei rekurrierenden Infektionen selten (Tab. 24.1-2).

Therapie: Bei primärem Herpes genitalis wirkt Aciclovir zuverlässig, jedoch nicht bei rekurrierendem Herpes genitalis. Bei primären Erkrankungen gibt man Aciclovir oral ($5 \times$ tgl. 0,2 g) oder i. v. ($3 \times$ tgl. 5 mg/kg) für 5 Tage (s. Tab. 24.1-1). Bei rekurrierendem Herpes genitalis wird eine Suppressionsbehandlung mit Aciclovir oral durchgeführt (zuerst $2 \times$ tgl. 0,4 g, dann $2 \times$ tgl. 0,2 g) für mindestens 6 Monate (s. Tab. 24.1-2). Eine alleinige topische Anwendung von Aciclovir-Hautcreme wirkt bei Herpes genitalis unsicher. Valaciclovir und Famciclovir sind zur oralen Therapie von Herpes genitalis zugelassen und aufgrund der besseren Bioverfügbarkeit dem oralen Aciclovir vorzuziehen (s. S. 348 und S. 351). Brivudin wirkt nicht bei den häufigen Genitalerkrankungen durch HSV Typ 2.

Bei **immunsupprimierten Patienten** (z. B. bei Leukämie, Lymphom, AIDS oder nach Organtransplantation) wird jede HSV-Erkrankung mit Aciclovir (am besten i. v.) behandelt, da sonst mit einer Progression, d. h. mit schweren nekrotisierenden Ulzerationen gerechnet werden muss. Die Dosierung ist

Tab. 24.1-2 Therapieoptionen und Behandlungserfolg kutaner Herpes-Infektionen am Beispiel primärer und rezidivierender (episodischer) genitaler Herpes-II-Infektionen.

Symptome und Befunde aus Therapiestudien		Therapie genitaler Herpes-II-Infektionen					
Symptome und Befunde	Aciclovir		Herpesmittel	Primär		Rezidivierend	
	ohne	mit		Tagesdosis	Dauer	Tagesdosis	Dauer
Allgemeinsymptome	6	3	Aciclovir	5 × 200 mg	10 Tage	5 × 200 mg	5 Tage
lokale Schmerzen	7	5	Aciclovir	–	–	2 × 800 mg	5 Tage
Zeit bis zur Verkrustung aller Läsionen	10	7	Famciclovir	3 × 250 mg	10 Tage	2 × 125 mg	5 Tage
Zeit bis zur Heilung aller Läsionen	16	10	Valaciclovir	2 × 1 000 mg	10 Tage	2 × 500 mg	5 Tage
Virusreplikation	9	2					

3 × täglich 5 mg/kg, bei generalisiertem Herpes 3 × täglich 10 mg/kg. Zur oralen Behandlung kommen Valaciclovir (2 × tgl. 500 mg) oder Famciclovir (3 × tgl. 500 mg) infrage. **Behandlungsdauer** in der Regel 7–10 Tage. Bei Aciclovir-Resistenz kommt Foscarnet (s. S. 359) infrage. Zur Prophylaxe von Rezidiven können über längere Zeit orale Valaciclovir-Dosen von 1 × täglich 500 mg oder Famciclovir von 2 × täglich 500 mg nützlich sein.

HSV-Infektionen des Auges: Sie werden meist durch den HSV Typ 1 (HSV-1) hervorgerufen und verlaufen als **follikuläre Konjunktivitis** (meist einseitig), **Blepharitis** (mit Bläschen am Lidrand) oder als **Keratitis** (s. S. 657), z. T. mit gefährlichen Folgen.

Therapie: HSV-Infektionen des Auges werden in der Regel topisch behandelt. Nur bei Neugeborenen mit Augenbeteiligung und bei immunsupprimierten Patienten ist die i. v. Anwendung von Aciclovir unverzichtbar.

Herpes-simplex-Infektionen der Haut (z. B. Herpes labialis) oder Mundschleimhaut (Sto-

matitis aphthosa): Hierbei ist meist eine symptomatische Behandlung ausreichend. Nur bei generalisiertem Herpes der Haut, z. B. bei atopischer Dermatitis (**Eczema herpeticatum**), ist eine i. v. oder orale Gabe von Aciclovir erforderlich (s. Tab. 24.1-2).

Herpes-simiae-Infektionen (Herpes B): Sehr seltene, unbehandelt meist tödlich verlaufende Infektionen durch Affen-Herpesviren; initial als Bläschen nach Affenbiss, später als Enzephalitis. Typisches Berufsrisiko bei Personen, die mit Affen arbeiten.

Therapie: Die Infektion spricht auf die üblichen Herpesmittel Aciclovir, Valaciclovir und Ganciclovir in der Frühphase an, nicht mehr jedoch im Spätstadium der Enzephalitis.

Varizellen und Zoster

Das Varicella-zoster-Virus (VZV) gehört zur Familie der Herpesviren und ist gegen Aciclovir schwächer empfindlich als das Herpes-simplex-Virus (HSV). Bei **Erstin-**