

Krankenhaushygiene *up2date*

2 · 2018

Infektiologie 2

# Das Who is Who der Gastroenteritisviren

*Michael Kleines*

VNR: 2760512018154652192

DOI: 10.1055/s-0043-118471

Krankenhaushygiene up2date 2018; 13 (2): 143–158

ISSN 1862-5797

© 2018 Georg Thieme Verlag KG

## Unter dieser Rubrik sind bereits erschienen:

**Nosokomiale Infektionen: Übertragungswege und Übertragungsprävention** R. Schulze-Röbbbecke Heft 1/2018

**Legionellen-Infektionsprävention: extrem teuer und wenig effektiv** E. Meyer Heft 2/2017

**Virale Atemwegserkrankungen – neue Viren** M. Kleines Heft 3/2016

**Fäkaler Mikrobiomtransfer bei Clostridium-difficile-Infektion** P. Ehlermann Heft 2/2016

**Multiresistente Erreger – Prävention und Diagnostik** U. Reichard, R. Rettkowski, S. Scheithauer Heft 2/2016

**Prävention von Clostridium-difficile-Infektionen** S. Kolbe-Busch Heft 1/2016

**Es (f)liegt was in der Luft – Mykobakterien im Herz-OP** T. Götting, W. Ebner Heft 1/2016

**MRSA außerhalb des Krankenhauses – Was ist zu tun?** C. Bank, S. Scheithauer Heft 4/2015

**Umgang mit Patienten mit multiresistentem Acinetobacter baumannii** F. Mattner, R. Schulze-Röbbbecke, S. Messler Heft 3/2015

**Die neue KRINKO-Empfehlung MRSA: Was, wann, wie, warum?** S. Schulz-Stübner Heft 4/2014

**Lebensmittelbedingte Übertragung von Tuberkulose – ein vergessener Infektionsweg?** U. Messelhäuser, A. Rampp Heft 3/2014

**Reduktion der endogenen Flora – ein innovativer Präventionsansatz** K. Lewalter, S. Lemmen Heft 3/2014

**Evidence-based Public Health in der Infektionsprävention** T. Harder Heft 1/2014

**Gibt es Geschlechterunterschiede bei Infektionen?** M. Diab-Elschahawi, E. Presterl Heft 2/2013

**ESBL- und AmpC-produzierende Enterobakterien bei Tieren** A. Friese, U. Rösler Heft 1/2013

**Asymptomatische Bakteriurie: wen screenen – und wen behandeln?** M. Küpper Heft 1/2013

**Ungebetene Gäste im Klinikalltag – abseits der klassischen Schädlinge** A. Schuster Heft 1/2013

**Vancomycin-resistente Enterokokken – Epidemiologie, Diagnostik, Typisierung, Trends** G. Werner Heft 4/2012

**Neue KRINKO-Empfehlung zu multiresistenten gramnegativen Stäbchen** H.-M. Just Heft 4/2012

**Raumlufttechnik im OP und postoperative Wundinfektionen. Was gibt es Neues?** P. Gastmeier, C. Brandt Heft 3/2012

**Infektionsprävention bei Tuberkulose in der Praxis** S. Castell Heft 2/2012

**Norovirus-Ausbrüche: die neue CDC/HICPAC-Leitlinie** R. Schulze-Röbbbecke Heft 2/2012

**Die nosokomiale Staphylococcus aureus-Bakteriämie** S. Rieg, W. Kern Heft 4/2011

**Infektionsschutz bei Infektionskrankheiten durch hochpathogene Erreger** S. Reuter, B. Jensen, D. Häussinger Heft 4/2011

**MRSA bei Menschen und Tieren – was sollten wir darüber wissen?** C. Cuny, W. Witte Heft 3/2011

**Sepsisleitlinie – Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge** F. Brunkhorst, S. Hagel Heft 3/2011

**Präventions- und Sanierungsmaßnahmen bei der Legionellenbesiedlung von Wassersystemen** M. Scherrer Heft 2/2011

**Praxisorientierte Versorgung von MRSA-Patienten** C. Alefelder Heft 1/2011

**Legionellen-Infektionen: Häufigkeit, mikrobiologische Diagnostik, Überwachung und Prävention** C. Lück Heft 4/2010

### ALLES ONLINE LESEN



Mit der eRef lesen Sie Ihre Zeitschrift: online wie offline, am PC und mobil, alle bereits erschienenen Artikel. Für Abonnenten kostenlos! <https://eref.thieme.de/khh-u2d>

### JETZT FREISCHALTEN



Sie haben Ihre Zeitschrift noch nicht freigeschaltet? Ein Klick genügt: [www.thieme.de/eref-registrierung](http://www.thieme.de/eref-registrierung)

# Das Who is Who der Gastroenteritisviren

Michael Kleines



Dank geeigneter Hygienemaßnahmen geht die Häufigkeit der bakteriellen und parasitären Gastroenteritis zurück. Anders verhält es sich mit viralen Gastroenteritiden – hier ist kein Rückgang zu verzeichnen. Folgerichtig werden mehr als 75% aller Erkrankungsfälle durch Viren ausgelöst. Trotzdem ist das Wissen über viele Viren noch sehr begrenzt und für die meisten fehlen geeignete Impfstoffe und Therapeutika. Dieser Beitrag gibt eine Übersicht über lange bekannte, aber auch neu entdeckte Virusarten – lesen Sie, welche diagnostischen, therapeutischen und präventiven Möglichkeiten es zurzeit gibt.

## Einleitung

Der Gastrointestinaltrakt ist aufgrund seiner leichten Erreichbarkeit über die orale Route ein für Infektionen anfälliges Kompartiment. Die akute Gastroenteritis ist daher eines der weltweit wichtigsten, aber auch schwerwiegendsten Krankheitsbilder, das durch Symptome wie Übelkeit, Erbrechen und Durchfall gekennzeichnet ist. Man schätzt, dass es weltweit jährlich zu ca. 1,5 Mio. Todesfällen durch Gastroenteritis kommt – davon sind ganz besonders Kinder in Entwicklungsländern betroffen. Diese Zahl hat sich seit 1990 fast halbiert. In Afrika und Asien sind mehr als 25% der Todesfälle bei Kindern unter 5 Jahren auf Gastroenteritis zurückzuführen [1]. Mehr als 20 Bakterien- und Protozoenspezies und auch einige Virusarten können eine akute Gastroenteritis auslösen.

Durch geeignete Hygienemaßnahmen, z.B. eine leistungsfähige Kanalisation und Verfügbarkeit von sauberem Trinkwasser, ist die Bedeutung der bakteriellen und parasitären Gastroenteritis in den Industrieländern zurückgegangen. Ein ähnlicher Rückgang zeichnet sich in den Entwicklungsländern ab. Ein Rückgang der viralen Gastroenteritiden ist dagegen nicht zu beobachten. Folgerichtig werden mehr als 75% aller Erkrankungsfälle durch Viren ausgelöst.

### Merke

**Noroviren sind die wichtigsten Erreger für Gastroenteritisausbrüche in Industrieländern.**

Die ersten humanpathogenen Viren wurden bereits 1901 identifiziert. Trotz der hohen Bedeutung viraler Gastroenteritiden konnte die erste Virusgruppe mit ätiologischer Bedeutung für akute Gastroenteritis, die Noroviren, erst

1972 gefunden werden. In wenigen Jahren wurden weitere virale Pathogene des Gastrointestinaltraktes entdeckt: die Rotaviren 1973, die Astroviren 1975, die enteritischen Adenoviren 1975 und die Sapoviren 1980 [2].

### Merke

**Infektionen mit viralen Gastrointestinaltrakt-Pathogenen können auch Erkrankungen beeinflussen, die sich außerhalb des Gastrointestinaltraktes manifestieren. So wurde z. B. eine Assoziation von Rotavirus-Infektionen mit Nierenversagen, ZNS-Erkrankungen oder Myositis postuliert.**

Erregerdiagnostik bei akuter Gastroenteritis führt häufig nicht zu einem Erregernachweis. Die beobachtete diagnostische Lücke bei akuten Gastroenteritiden wurde in den letzten Jahren durch 2 Entwicklungen verkleinert: Zum einen durch die stärkere Verbreitung sensitiver Verfahren, die ein großes Spektrum viraler, bakterieller und parasitärer Erreger von akuter Gastroenteritis umfassen. Zum anderen die Entdeckung neuer Viren in Materialien des Gastrointestinaltraktes.

## Alte und neue Gastroenteritisviren

Die Gruppe der am längsten bekannten relevanten viralen Gastrointestinaltrakt-Pathogene stammt aus dem Formenkreis der Noroviren, Rotaviren, Adenoviren, Astroviren und Sapoviren. Zytomegalieviren (CMV) und Herpes-simplex-Virus (HSV) sind als Erreger von Kolitis akzeptiert.

In den letzten Jahren wurden mehrere Viren in Materialien aus dem Gastrointestinaltrakt neu entdeckt: Es handelt sich dabei um weitere Astroviren sowie Mitglieder der Gruppen Recovirus (Caliciviridae), Aichivirus (Familie

Picornaviridae), Saffold-Virus (Familie Picornaviridae), Cosavirus (Familie Picornaviridae), Salivirus (Familie Picornaviridae), Torovirus (Familie Coronaviridae), Bocavirus (Familie Parvoviridae), Bufavirus (Familie Parvoviridae), Tusavirus (Familie Parvoviridae), Picobirnavirus (Familie Picobirnaviridae) sowie die Polyomaviren MWPvV, MXPvV und STLPvV [2].

Hepatitiseviren, wie das Hepatitis-A-Virus oder das Hepatitis-E-Virus, können auch die Symptome einer Gastroenteritis hervorrufen, sollen aber im vorliegenden Artikel nicht weiter behandelt werden, genau wie Gastrointestinaltrakt-Infektionen bei Immunsupprimierten durch CMV und HSV. Bei einer akuten Durchfallsymptomatik mit nosokomiale Hintergrund muss insbesondere auch an Clostridium difficile gedacht werden. Die nicht virale Gastroenteritis ist allerdings nicht Thema dieses Artikels.

### Erregernetzwerk im Aufbau

Zur Orientierung über die jeweils aktuell in Deutschland zirkulierenden Gastroenteritiserreger und die typische Saisonalität dieser Mikroorganismen ist zurzeit analog dem Internetauftritt des Netzwerks für respiratorische Erreger (<https://clinical-virology.net/en>) ein unter der gleichen Adresse verfügbarer Internetauftritt des Netzwerks für Gastroenteritiserreger im Aufbau. Zurzeit (Mai 2018) werden noch keine Daten veröffentlicht.

Die entsprechenden Viren konnten zum Teil nur durch die Anwendung moderner molekularer Methoden entdeckt werden, und sie lassen sich auch am besten durch molekulare Verfahren diagnostisch erfassen.

### Bedeutung von Viren für die akute Gastroenteritis

Zur Bestimmung der Bedeutung von Viren, die in Materialien des Gastrointestinaltraktes entdeckt wurden, für das Krankheitsbild akute Gastroenteritis, sind aufwendige Studien nötig und auch schon erfolgt. Im menschlichen Stuhl findet man Pflanzen- und Tierviren, die durch die Nahrung in den Gastrointestinalraum gelangen, Bakteriophagen und Protozoenviren, die dort ihre natürlichen Wirte aus der Darmflora parasitieren, menschliche Viren, die z.B. durch Schlucken aus dem Respirationstrakt in den Gastrointestinaltrakt kommen, sowie Gastrointestinaltrakt-Pathogene.

#### Merke

**Der Nachweis von Nukleinsäure eines neuen Virus in Materialien aus dem Gastrointestinaltrakt ist nicht hinreichend zum Nachweis der Replikationsfähigkeit des entsprechenden Virus im Gastrointestinaltrakt.**

## Verfahren für den Virusnachweis

Virale Nukleinsäure kann durch das Schlucken von Nahrungsmitteln oder respiratorischen Sekreten in den Gastrointestinaltrakt gelangen. Ein spezieller Nachweis der Zugehörigkeit zur Gruppe der Gastrointestinaltrakt-Pathogene ist daher essenziell. Die am besten dafür geeignete Methode für eine schnelle Analyse ist die Fallkontrollstudie. Hierzu müssen Proben einer Kontroll- und einer Fallgruppe aus der gleichen Jahreszeit und der gleichen Basispopulation gesammelt, untersucht und ausgewertet werden [1].

### INFOBOX

#### Diagnostisches Vorgehen

Früher bewährte Verfahren wie Virusanzucht oder Antikörpernachweis sind nicht mehr Methode der Wahl, weil sie zeitaufwendig und nicht für alle Erreger im Routinelabor verfügbar sind (Virusanzucht) oder weil Sensitivität und Spezifität für den Nachweis akuter Infektionen nicht ausreichen (Antikörpernachweis). Virusdirektnachweise durch Nukleinsäure-Amplifikationsverfahren und Antigennachweise sind heute die diagnostischen Methoden der Wahl für den Nachweis gastrointestinaler Viren. Goldstandard sind die Nukleinsäure-Amplifikationsverfahren (NAAT).

### Elektronenmikroskopie

Ursprünglich war die Elektronenmikroskopie eine wichtige Methode für die Diagnose einer viralen Gastroenteritis. Eine Identifizierung des Virus ist am Tag der Einsendung möglich, alle wichtigen Viren können identifiziert werden. Voraussetzung für einen erfolgreichen Virusnachweis sind allerdings eine sehr hohe Viruslast ( $> 10^6$  Viren pro ml Stuhl), sehr gut geschultes Personal und eine sehr teure Ausrüstung. Aufgrund dieser Anforderungen spielt die Elektronenmikroskopie heute keine wichtige Rolle mehr in der Routinediagnostik [2].

### Zellkulturen

Auch Zellkulturtechniken können zum Nachweis von Gastroenteritiseviren eingesetzt werden. So sind seit langer Zeit Verfahren zur Anzucht von Rotaviren, Astroviren und Adenoviren vorhanden. In den vergangenen Jahren wurden auch Verfahren zur Anzucht von Noroviren beschrieben. Die Virusanzucht ist allerdings aufwendig und langwierig. Daher spielt sie keine Rolle in der modernen Routinediagnostik.

## Antigennachweis

Für den direkten Nachweis von Noroviren, Rotaviren, Adenoviren und Astroviren sind Antigennachweise verfügbar.

## Nukleinsäure-Amplifikationstechnik (NAAT)

In den letzten Jahren hat es eine Weiterentwicklung der verfügbaren Nukleinsäure-Amplifikationstechniken (NAATs) ausgehend von der für ein einzelnes Virus spezifischen Standard-PCR mit einem Zeitbedarf von 2–3 h in 2 Richtungen gegeben:

- Zum einen sind Multiplexverfahren verfügbar geworden, die symptomorientiert alle relevanten Erreger für ein definiertes Krankheitsbild in einem Reaktionsansatz nachweisen können.
- Zum anderen sind Point-of-Care-Systeme entwickelt worden, die in wenig störanfälligen, geschlossenen Systemen den Nachweis von Viren in sehr kurzer Zeit ermöglichen und kein für molekulare Verfahren speziell geschultes Personal voraussetzen.

So ist der Nachweis von Noroviren durch die Nukleinsäure-Amplifikation mittlerweile in einer Reaktionszeit von 60 min möglich. Die Bedeutung, die Next-Generation-Sequencing-Verfahren für das Routinelabor gewinnen werden, lässt sich noch nicht abschließend beurteilen [3].

## Polymerase-Kettenreaktion (PCR)

Bei einem Verdacht auf eine Norovirus-Infektion ist allein die PCR zu empfehlen. Bei Verdacht auf Rota- oder Adenovirus-Infektionen bei Immungesunden ist ein Antigennachweis meist hinreichend. Multiplex-PCR-Verfahren sind bei immunsupprimierten Patienten mit Gastroenteritis eine sinnvolle Alternative.

## Impfstoffe

Die Fortschritte bei der Entwicklung antiviraler Wirkstoffe und Impfstoffe sind gering. Impfstoffe sind für die Verhinderung von Rotavirus-Infektionen vorhanden, weitere Kandidaten befinden sich in der Entwicklung. Gegen Norovirus-Infektionen sind ebenfalls Impfstoffe in der Entwicklung. Die meisten Konzepte stehen aber erst am Anfang, nur für einen Kandidaten wurde mittlerweile eine Phase-II-Studie begonnen. Für weitere virale Gastroenteritiserreger, insbesondere neu entdeckter Viren, ist die Entwicklung von Impfstoffen bisher nicht abzusehen.

Spezifisch antiviral wirkende Agenzien sind gegen Gastroenteritisviren nicht zugelassen und werden nur für wenige Viren in einem sehr frühen Entwicklungsstadium bearbeitet.

## Noroviren

### Biologie

Noroviren wurden 1972 im Rahmen eines Gastroenteritisausbruchs in der Stadt Norwalk, Connecticut, USA entdeckt. Es handelt sich um nicht behüllte, 7,7 kb große, einzelsträngige RNA-Viren mit positiver Polarität. Sie kodieren für 3 offene Leseraster. Ein offenes Leseraster wird für die Expression der Nichtstrukturproteine genutzt, 1 offenes Leseraster für die Expression des Haupt-Kapsidproteins und 1 offenes Leseraster für die Expression des Minor-Kapsidproteins.

Zunächst als Norwalk-like-Agent bezeichnet, wurde für diesen Gastroenteritiserreger die Gattung Norovirus geschaffen, die der Familie der Caliciviridae zugeordnet wurde [2]. Die Noroviren werden in 7 Genogruppen (GG I–GG VII) unterteilt.

### Genogruppen

Auf Basis der Aminosäuresequenz des Kapsidproteins VP1 werden die Genogruppen in Genotypen unterteilt, die durch Zufügen einer arabischen Ziffer bezeichnet werden. Etwa 30 Genotypen sind bekannt. Der aus dem Ausbruch in der Stadt Norwalk stammende Prototyp Norwalk-Virus wurde als GI.1 klassifiziert. Der für Ausbrüche von Gastroenteritis in der menschlichen Population, insbesondere bei Kindern und Älteren, wichtigste Genotyp wurde als GII.4 klassifiziert. Genotypen der Genogruppen I, II, und IV können humane Infektionen auslösen. Die meisten humanpathogenen Genotypen stammen aus der Genogruppe II.

### Virusvarianten

Replikation durch eine Polymerase ohne Proof-Reading-Funktion sowie Rekombinationsereignisse führen ständig zur Bildung neuer Norovirusvarianten. Dies ist die Basis der nur kurzanhaltenden, stammspezifischen Immunität nach Norovirusinfektionen. Zugleich ist die ständige Produktion neuer Antigenvarianten eine erhebliche Schwierigkeit für die Entwicklung von Norovirus-Impfstoffen und für die Identifizierung von spezifischen antiviralen Wirkstoffen. Für den Genotyp GII.4 treten alle 2–4 Jahre neue Hauptvarianten auf, die zu einer Epidemie in der gegen die neue Antigenvariante nicht immunen menschlichen Population führen.

### Kultivierung

Lange Zeit war keine Methode zur Kultivierung von Noroviren bekannt. Dies erschwerte Untersuchungen zur Pathogenese und verhinderte die erfolgreiche Entwicklung von Impfstoffen und antiviralen Agenzien.

In den letzten Jahren wurde ein Norovirus-Replikon hergestellt, das die Schaffung von Zelllinien ermöglichte, in denen dauerhaft Norovirus-RNA repliziert wird [4]. Darü-

ber hinaus gelang die Entwicklung von 2 Norovirus-permissiven In-Vitro-Kultursystemen (B-Zellen: kein zytopathischer Effekt; von aus Stammzellen differenzierten Enterozyten: zytopathischer Effekt). Eine dritte wichtige Neuerung ist die Etablierung eines Kleintiermodells, das auf der Maus und einem murinen Norovirus beruht.

Mit diesen neuen Untersuchungsmethoden erscheint die genaue Aufklärung der Norovirusbiologie möglich. Dies ist Voraussetzung dafür, geeignete Angriffspunkte für einen Norovirus-Impfstoff oder für noroviruspezifische antivirale Agenzien zu finden. Gleichzeitig hat man damit Methoden an der Hand, Impfstoff- und Therapiekandidaten in geeigneten Systemen auf ihre Effizienz zu testen sowie die Wirksamkeit von Desinfektionsmitteln direkt zu prüfen.

Auf Basis dieser neu entwickelten Methoden wurden bereits wichtige neue Erkenntnisse gewonnen. So wurde etwa der murine Rezeptor für Noroviren entdeckt.

#### Merke

**Es ließ sich nachweisen, dass die Zusammensetzung des Darmmikrobioms wichtig für die klinischen Konsequenzen einer Norovirus-Infektion ist: Ein Enterobacter-cloacae-Stamm wurde identifiziert, der einen verstärkenden Effekt auf die Norovirus-Infektion hat; bestimmte Laktobazillen haben dagegen einen inhibierenden Effekt auf die Norovirus-Infektion [5].**

#### Übertragungswege

Die Übertragung erfolgt durch fäkal-orale Schmierinfektionen von Mensch zu Mensch oder seltener durch Konsum kontaminierter Nahrungsmittel. Die Viruslast pro g oder ml Stuhl kann Werte von  $10^9$  und mehr erreichen. Die zur Infektion notwendige Dosis ist also in 10–100 ng Stuhl enthalten, einer mit dem bloßen Auge nicht sichtbaren Menge. Dies erklärt das leichte Entstehen von Ausbrüchen und die manchmal bestehenden Probleme, einen Ausbruch zu beenden.

#### Klinik von Norovirus-Infektionen

Noroviren können zu Gastroenteritisausbrüchen führen. Solche Ausbrüche werden gehäuft in Gemeinschaftseinrichtungen wie Kreuzfahrtschiffen, Gesundheitseinrich-

tungen, Schulen oder Militäreinrichtungen beobachtet. Auslöser der größten Zahl der Ausbrüche ist in den meisten Jahren der jüngeren Vergangenheit ein Stamm des Genotyps GII.4. Untersuchungen legen nahe, dass die Ausbrüche auf viralen Varianten beruhen, die zuvor schon bei sporadischen Fällen beobachtet worden waren. Der Genotyp GII.4 spielt auch bei den sporadischen Gastroenteritiden, die nicht Teil eines Ausbruchsszenarios sind, eine wichtige Rolle. Dies zeigt, dass eine gründliche Surveillance sowohl der Ausbrüche als auch der sporadischen Fälle wichtig für die Beherrschung der norovirus-assoziierten Gastroenteritis sind.

Noroviren sind für 18% der weltweit auftretenden Gastroenteritiden verantwortlich. Man geht von weltweit knapp 700 Mio. symptomatischen Erkrankungsfällen pro Jahr und weltweit mehr als 200 000 Todesfällen jährlich aus [6]. In Mitteleuropa ist die Inzidenz in den Monaten Oktober bis März am höchsten. In Ländern mit einem Rotavirus-Impfprogramm haben Noroviren Rotaviren als häufigste Ursache der Gastroenteritis bei Kindern abgelöst.

#### Merke

**Die infektiöse Dosis für eine Norovirus-Infektion ist sehr niedrig. Sie liegt bei ca. 10–100 Virionen.**

#### Nachweis

Der Nachweis von Noroviren als ätiologisches Agens für die Entstehung von Gastroenteritis gelang durch die Gabe von Norovirus-Präparationen an gesunde Probanden. Diese entwickelten überwiegend eine Diarrhö [2].

#### Symptome

Nach einer medianen Inkubationszeit von 1,2 Tagen [7] oder 6–50 h (► **Tab. 1**) können bei einer Norovirus-Infektion Symptome auftreten, die 2–5 Tage andauern können. Dabei handelt es sich um schwallartiges Erbrechen (bei  $\frac{2}{3}$  der symptomatischen Infektionen), Diarrhö, Übelkeit, abdominale Schmerzen, Kopfschmerzen, Mattigkeit und Fieber (selten). Es kommt zu einem hohen Flüssigkeitsverlust und starkem Krankheitsgefühl. Die Erkrankung ist selbstlimitierend. Bei Immunsupprimierten und älteren Menschen verläuft die Krankheit länger. Die Immunität, die nach einer Norovirus-Infektion auftritt, hält nur kurz und ist stammspezifisch.

► **Tab. 1** Mediane Inkubationszeit wichtiger viraler Gastroenteriserreger.

Erreger	mediane Inkubationszeit	minimale und maximale Inkubationszeit
Norovirus	1,2 d	6–50 h
Rotavirus	2 d	1–3 d
Sapovirus	1,7 d	1–4 d
Astrovirus	4,5 d	1–6 d
Adenovirus	9 d	5–10 d

## Merke

**Neben symptomatischen Infektionen sind auch asymptomatische Norovirus-Infektionen zu beobachten. Bei Personen mit asymptomatischer Norovirus-Infektion ist auch Norovirus-RNA im Stuhl nachweisbar. Eine Infektion anderer Personen ist möglich.**

## Infektionsverlauf

Reinfektionen mit Noroviren sind häufig und haben bei Vorliegen des identischen Stamms häufig einen asymptomatischen Verlauf. Eine Virusausscheidung nach der Infektion wird unabhängig vom Verlauf oft ca. 1 Woche lang nach der symptomatischen Phase beobachtet. Sie kann aber auch Wochen bis Monate persistieren. Dies trifft v. a. auf immunsupprimierte und ältere Menschen zu.

Asymptomatische Verläufe oder Virusausscheidung nach Ende der Symptome sind häufig durch eine niedrige Viruslast gekennzeichnet. Bei Immungesunden kann man i. d. R. 48 h nach Ende der symptomatischen Phase vom Ende der Infektiosität des Patienten ausgehen – unabhängig davon, ob noch Norovirus-RNA im Stuhl nachweisbar ist oder nicht.

Ein Nachtesten von Patienten mit Norovirus-Gastroenteritis auf Norovirus-RNA nach Ende der Symptomatik, wie es etwa nach Salmonelleninfektionen erfolgt, ist daher nicht indiziert.

Aufgrund des Auftretens asymptomatischer Verläufe und von persistierender Virusausscheidung besteht kein zwangsläufiger kausaler Zusammenhang zwischen einem positiven Norovirusnachweis und der beobachteten Gastroenteritis. Eine Unterscheidung zwischen asymptomatischer Norovirusinfektion oder protrahierter Virusausscheidung auf der einen Seite und symptomatischer Norovirus-Infektion auf der anderen Seite ist durch einen singulären qualitativ positiven Norovirus-RNA-Nachweis nicht sicher möglich. Die einzigen Möglichkeiten, mehr Sicherheit in dieser Frage zu erlangen, sind die semiquantitative oder quantitative Auswertung der PCR oder die Verwendung einer Multiplex-PCR, die weitere Erreger umfasst.

## Diagnostik

### Virusanzucht und Elektronenmikroskopie

Die Virusanzucht spielt für die Diagnostik der Gastroenteritis durch Noroviren weiterhin keine Rolle. Der Nachweis von Noroviren durch Elektronenmikroskopie setzt eine sehr hohe Viruslast ( $> 10^6$  Viren pro ml Stuhl), sehr gut geschultes Personal und eine sehr teure Ausrüstung voraus. Im Routinelabor spielt die Methode daher auch keine große Rolle [1].

## Antigennachweise

Für Noroviren sind Antigennachweise verfügbar. Die Korrelation der Ergebnisse mit Ergebnissen auf Basis molekularer Verfahren ist nicht gut. Es treten sowohl falsch negative als auch falsch positive Ergebnisse mit einem nennenswerten Anteil auf. Das kann an der hohen genetischen Variabilität der Noroviren liegen. Der positive wie der negative Vorhersagewert von Antigennachweisen ist daher unbefriedigend. Die Diagnose von Norovirus-Infektionen sollte nicht auf einem Antigennachweis beruhen.

## Nukleinsäure-Amplifikationstechnik

Seit vielen Jahren stehen NAATs für den Einzelnachweis von Noroviren zur Verfügung. Es sind sowohl gute In-House-Verfahren verfügbar als auch eine große Zahl kommerzieller Verfahren. Der positive und der negative Vorhersagewert in Bezug auf den Nachweis von Norovirus-RNA ist sehr gut. Weniger gut ist aufgrund asymptomatischer Infektionen und von Verläufen mit Persistenz viraler RNA der positive Vorhersagewert in Bezug auf den Nachweis einer Norovirus-Gastroenteritis. Hier können semiquantitative und quantitative Auswertungen den positiven Vorhersagewert verbessern.

Seit einigen Jahren stehen Multiplex-NAAT-Verfahren unterschiedlicher Hersteller zur Verfügung [8], die neben Noroviren auch gleichzeitig weitere virale, bakterielle und parasitische Gastroenteritiserreger erfassen. Der Einsatz dieser Verfahren minimiert die Gefahr, den tatsächlich für die Gastroenteritis verantwortlichen Erreger bei asymptomatischer Norovirus-Infektion zu übersehen.

Diese Multiplexverfahren sind teuer. Es ist fraglich, ob sie als allgemeine Screening-Methode für die Gastroenteritis bei allen Patienten kosteneffektiv sind. Bei speziellen Patientenkollektiven, z. B. Transplantierten oder anderweitig immunsupprimierten Patienten, sind die Multiplex-NAATs jedoch eine wichtige diagnostische Option. Die Interpretation von Testläufen mit mehreren positiven Ergebnissen ist aber immer noch weitgehend unklar.

## Prophylaxe

Basis jeder Prophylaxe von Norovirus-Infektionen ist das Verhindern von Übertragungen von Noroviren von Nahrungsmitteln zum Menschen und von Mensch zu Mensch.

### Nahrungsmittel-zu-Mensch-Übertragung

In der Verhütung von Übertragungen von Nahrungsmitteln zum Menschen hat sich die Hochdruck-Inaktivierung von Noroviren in Austern bewährt (600 MPa). Andere Verfahren, die erprobt und verwendet werden, sind Gammabestrahlung, Hitzeinaktivierung, Ultraschall, UV-Strahlung, Exposition mit Chlorid oder Exposition mit Ozon. Aufgrund der Schwierigkeiten bei der Anzucht von Noroviren ist es allerdings schwer, die Effizienz der untersuchten Verfahren nachzuweisen. Neben dem Selbstversuch bestehen kaum Optionen. Daher werden die Test-

verfahren meist mit anderen kultivierbaren Caliciviren getestet. Eine Übertragbarkeit der erhaltenen Ergebnisse auf Noroviren ist nicht in jedem Fall gesichert [4].

### Mensch-zu-Mensch-Übertragung

Als Maßnahmen zur Minimierung der Übertragung von Noroviren von Mensch zu Mensch gibt es Umweltdekontamination, Isolierung von Patienten und konsequente Händehygiene mit viruziden Desinfektionsmitteln.

### Therapie

Optimalen Schutz kann es nur geben, wenn neben Hygienemaßnahmen auch effiziente therapeutische Maßnahmen und Möglichkeiten zur Immunprophylaxe verfügbar sind. Dies ist bei Noroviren bis zum heutigen Tag leider nicht der Fall. Die symptomatische Therapie aus Flüssigkeits- und Elektrolytsubstitution ist der einzige allgemein akzeptierte und in der Praxis verwendete therapeutische Ansatz.

Nitazoxanid, ein Wirkstoff aus der Klasse der Antiparasitika mit Potenzial zum breit wirkenden antiviralen Agens, wurde auf Wirksamkeit gegen Norovirus-Infektionen getestet. In placebokontrollierten Studien ließ sich eine Verkürzung der Symptombdauer zeigen. Andere Studien zweifeln die Wirksamkeit an. Für eine endgültige Beurteilung ist die Datenlage nicht ausreichend.

Viele Anknüpfungspunkte für direkt wirkende antivirale Agenzien sind denkbar:

- Inhibitoren der Rezeptorbindung
- Inhibitoren der Virusinternalisierung
- Polymeraseinhibitoren
- Inhibitoren der Virusreifung
- Inhibitoren der Virusfreisetzung

Da lange Zeit keine belastbaren Untersuchungssysteme für Noroviren zur Verfügung standen, ist das Wissen zu den molekularen Vorgängen bei Norovirus-Infektionen marginal. Es bleibt zu hoffen, dass die neu verfügbaren Methoden schnell zu Wissenszuwachs führen, sodass gezielt antivirale Agenzien gesucht werden können. Zurzeit werden Inhibitoren der RNA-abhängigen RNA-Polymerase, wie z.B. das Flavonoid Suramin, auf ihre Eignung zur Therapie von Norovirusinfektionen untersucht sowie das Nukleosidanalogue Favipiravir oder potenzielle Internalisierungsinhibitoren [9].

Mehrere Firmen versuchen, einen Impfstoff gegen Norovirus-Infektionen zu entwickeln. Am weitesten fortgeschritten ist ein Vakzinkandidat zur intramuskulären Applikation auf Basis von Virus-like-Particles (VLPs) der Noroviren GI.1 und GI.4. Das Prinzip der Vakzinierung VLPs wird bereits beim Impfstoff gegen humane Papillomviren erfolgreich eingesetzt. Ein entsprechender Norovirus-Impfstoff ist bereits in der klinischen Entwicklung – zurzeit erfolgt eine Phase-II-Studie, die 2019 abge-

schlossen sein soll. Vier weitere Impfstoffkonzepte, darunter ein trivalenter Impfstoff (Norovirus GI.4 VLP + Norovirus GI.3 VLP + rekombinantes attenuiertes Rotavirus VP6) sind in präklinischen Entwicklungsphasen [9]. Klassische Verfahren zur Impfstoffentwicklung wie die Herstellung attenuierter Lebendimpfstoffe waren bisher wegen der mangelnden Kultivierbarkeit von Noroviren nicht möglich.

## Sapoviren

### Biologie von Sapoviren

Sapoviren wurden 1976 durch die Elektronenmikroskopie in einer Stuhlprobe aus Großbritannien entdeckt. Der später definierte Typstamm kommt aus Sapporo, Japan. Der Herkunftsort des Typstamms ist Grundlage der Bezeichnung der Gattung Sapovirus. Die Gattung ist mit den Noroviren verwandt und wurde auch der Familie Caliciviridae zugeordnet. Sie umfasst 5 Genogruppen, die sich jeweils aus Genotypen zusammensetzen, die auf Basis der Aminosäuresequenz des Gens für das Haupt-Kapsidprotein VP1 voneinander abgegrenzt werden [10]. Das ca. 7,7 kb große Einzelstrang-RNA-Genom mit positiver Polarität kodiert für 2 offene Leseraster, eins weniger als Noroviren. Im Gegensatz zu Noroviren wird kein Minor-Kapsidprotein kodiert.

### Übertragungswege

Sapovirus-Infektionen können ganzjährig nachgewiesen werden und treten gehäuft in der kalten Jahreszeit auf. Sie werden durch Schmierinfektion auf der fäkal-oralen Route von Mensch zu Mensch sowie durch kontaminierte Nahrungsmittel übertragen [2].

### Virusvarianten

Genomische Veränderungen entstehen häufig. Die Mechanismen entsprechen den für Noroviren beschriebenen Mechanismen: Nukleotidaustausche durch Replikation mit einer Polymerase ohne Proof-Reading-Aktivität sowie Rekombinationsereignisse. Der Rezeptor für Sapoviren unterscheidet sich vom Rezeptor für Noroviren.

### Kultivierbarkeit

Für Sapoviren gibt es kein Kleintiermodell. Kulturmethoden wurden beschrieben, konnten aber nicht durch andere Gruppen verifiziert werden. Aus diesem Grund gibt es kaum Erkenntnisse zur Biologie der Sapoviren. Einige Schweine-Sapoviren sind kultivierbar. Auf Basis dieser Methode wurden bisher nur wenige Erkenntnisse gewonnen. Inwieweit sie auf humane Sapoviren übertragbar sind, ist unbekannt [10]. Animale Sapoviren können den Menschen nicht infizieren. Das Fehlen von Erkenntnissen zum Lebenszyklus der Sapoviren erschwert die Entwicklung von Therapeutika oder Impfstrategien sehr stark.

## Klinik von Sapoviren

Sapovirus-Infektionen treten weltweit und in allen Altersstufen sporadisch und im Rahmen von Ausbruchseignissen auf.

### Merke

**Die Klinik von Sapovirus-Infektionen ist nicht von Norovirus-Infektionen zu unterscheiden.**

### Infektionsverlauf

Die Krankheitsverläufe sind etwas leichter als bei Norovirus- oder Rotavirus-Infektionen. Die Mortalität ist gering [10]. Die Inkubationszeit beträgt im Median 1,7 Tage und reicht von weniger als 1 Tag bis 4 Tage (► **Tab. 1**) [7].

Sapovirus-Infektionen sind für 2,2–12,7% aller Gastroenteritiden weltweit verantwortlich sowie für 1,3–8% aller Gastroenteritisausbrüche. Dynamische Änderungen in den vorherrschenden Genogruppen und Genotypen können von Jahr zu Jahr beobachtet werden. Bei Schulkindern wurde eine Seroprävalenz von über 90% gemessen. Dies bedeutet, dass fast alle Vorschulkinder eine entsprechende Infektion durchmachen. Der klinische Verlauf in dieser Altersgruppe ist schwerwiegender als der bei älteren Kindern. Erwachsene zeigen die leichtesten klinischen Verläufe. Vorhandene Antikörper gegen Sapoviren modulieren also den Krankheitsverlauf in günstiger Weise, auch wenn die Infektion mit einem anderen Genotyp erfolgt. Gegen antigengleiche Sapoviren entsteht Immunität.

Wie bei Noroviren kennt man asymptomatische und symptomatische Verläufe auch nach einer Sapovirus-Infektion. Die infektiöse Dosis ist vergleichbar niedrig wie bei Noroviren. Nach Ende der Symptomatik bleibt die Sapovirus-RNA auch bei Immungesunden 1–4 Wochen im Stuhl nachweisbar.

### Diagnostik

Für die Routinediagnostik ist kein Anzuchtverfahren für Sapoviren verfügbar. Diagnostik durch Elektronenmikroskopie ist möglich, aber in den meisten Labors für Routineuntersuchungen nicht verfügbar. Antigennachweise wurden publiziert, sind aber wenig sensitiv. Kommerzielle Antigennachweisverfahren sind nicht verfügbar.

### Nukleinsäure-Amplifikationstechnik

Die Diagnostik von Sapovirus-Infektionen beruht allein auf NAATs. Es sind sowohl Methoden für den Einzelnachweis von Sapoviren verfügbar als auch Multiplex-NAATs, die einen Sapovirus-Nachweis enthalten [8]. Die Aussagekraft von positiven Sapovirus-RNA-Nachweisen unterliegt den schon für Noroviren beschriebenen Einschränkungen.

## Prophylaxe und Therapie

Im Gegensatz zu Noroviren sind Sapoviren sensibel gegenüber begrenzt viruziden Desinfektionsmitteln. Eine Dekontamination ist somit einfacher erreichbar und Ausbrüche besser eindämmbar. Es gibt keine gegen Sapoviren wirksamen antiviralen Agenzien oder Impfstoffe. Da man keine Kenntnisse zur Sapovirus-Biologie hat, gibt es auch keine Ansätze zur Entwicklung von Therapeutika oder Impfstoffen.

## Rotaviren

### Biologie von Rotaviren

Rotaviren wurden 1973 im Stuhl von Kindern mit Gastroenteritis nachgewiesen [2]. Zahlreiche Mammalia- und Vogelspezies können durch Rotaviren infiziert werden. Sie gehören zur Familie Reoviridae und weisen ein segmentiertes Doppelstrang-RNA-Genom mit 11 Segmenten auf, das für 6 Strukturproteine und 6 Nichtstrukturproteine kodiert. Rotaviren werden in 6 Spezies unterteilt (A–H), diese Spezies wiederum werden weiter in Genotypen eingeteilt. Dies geschieht anhand der Sequenzen der viralen Proteine VP4 und VP7, durch die für jeden Rotavirus-Genotyp ein G- (VP4-Sequenz) und ein P-Typ definiert werden. Rotaviren der Spezies A, die weltweit für humane Infektionen am wichtigsten ist, umfassen Genotypen aus einer Kombination von mindestens 27 G-Typen und mindestens 37 P-Typen [11].

### Übertragungswege

Rotavirus-Infektionen lassen sich ganzjährig nachweisen und treten gehäuft in der kalten Jahreszeit auf – in Mitteleuropa von Februar bis April. Sie werden durch Schmierinfektion auf der fäkal-oralen Route von Mensch zu Mensch sowie durch kontaminierte Nahrungsmittel übertragen [2]. Es gibt sowohl Ausbrüche als auch sporadische Infektionen.

### Virusvarianten

Genomische Veränderungen entstehen häufig. Die Mechanismen entsprechen den für Noroviren beschriebenen Mechanismen: Nukleotidaustausche durch Replikation mit einer Polymerase ohne Proof-Reading-Aktivität sowie Rekombinationsereignisse. Letztere sind durch das segmentierte Genom besonders einfach.

### Kultivierbarkeit

Kulturverfahren sowie Tiermodelle sind für Rotaviren verfügbar.

## Klinik von Rotavirus-Infektionen

Rotavirus-Infektionen waren vor der Verfügbarkeit der Impfung die wichtigste Ursache von Gastroenteritis bei Kindern weltweit und die zweitwichtigste Ursache bei Erwachsenen. Diese werden oft durch Kinder infiziert. Bei Erwachsenen über 60 Jahren nimmt die Inzidenz wieder zu. Fast alle Kinder machen bis zum Alter von 5 Jahren eine primäre Infektion durch. Reinfektionen treten auf, sind aber mit reduziertem Schweregrad assoziiert. Die ätiologische Bedeutung wie der fäkal-orale Übertragungsweg von Rotaviren wurde durch Infektionsversuche mit gesunden Probanden gesichert, die eine Diarrhö entwickelten. Das Virus infiziert primäre Enterozyten und löst durch die Zerstörung absorptiver Enterozyten die Diarrhö aus. Die Infektion kann von Antigenämie und Virämie begleitet sein – insbesondere bei schweren Verläufen.

Die Klinik der Rotavirus-Infektion ist nicht von Norovirus-Infektionen zu unterscheiden und hält 2–6 Tage an. Bis zu 8 Tage lang nach Ende der Symptome kommt es zur Virusausscheidung. Die Inkubationszeit beträgt im Median 2 Tage (► **Tab. 1**) [7]. Es werden symptomatische und asymptomatische Infektionen beobachtet.

Rotaviren sind für 40% der weltweit hospitalisierten Gastroenteritisfälle bei Kindern unter 5 Jahren verantwortlich. 2008 kam es zu fast 500 000 Todesfällen bei Kindern durch Rotavirus-Infektionen, bis 2012 ist die Zahl der Todesfälle durch Einfluss der Impfung auf 200 000 pro Jahr abgesunken. Eine Assoziation von Rotavirus-Infektionen mit Nierenversagen, ZNS-Erkrankungen oder Myositis wurde postuliert [2].

## Diagnostik von Rotavirus-Infektionen

Eine Kultivierung von Rotaviren ist möglich. Für die Routinediagnostik ist die Viruskultur aber nicht etabliert. Eine Diagnostik durch Elektronenmikroskopie ist ebenfalls möglich, aber in den meisten Labors für Routineuntersuchungen nicht verfügbar. Es gibt kommerzielle Antigennachweise; sie sind aufgrund der hohen Viruslast während der frischen Infektion auch sehr sensitiv. Sie erreichen aber nicht die Sensitivität von molekularen Verfahren.

## Nukleinsäure-Amplifikationstechnik

Goldstandard für die Diagnostik von Rotavirus-Infektionen sind NAATs. Es sind sowohl Methoden für den Einzelnachweis von Rotaviren verfügbar als auch Multiplex-NAATs, die einen Rotavirus-Nachweis enthalten. Die Aussagekraft von positiven Rotavirus-RNA-Nachweisen unterliegt den schon für Noroviren beschriebenen Einschränkungen.

## Prophylaxe von Rotavirus-Infektionen

Neben allgemeinhygienischen Maßnahmen kann man gegen Rotavirus-Infektionen auch spezifisch schützen. 1998 wurde mit Rotashield® der erste wirksame Rotavirus-Impfstoff zugelassen. Dieser ist wegen des Auftretens von Darminvaginationen vom Markt genommen worden. 2006 wurden 2 weitere Impfstoffe zugelassen, deren Verwendung mittlerweile in mehr als 80 Ländern empfohlen wird.

## Impfstoffe

Rotarix®, ein monovalentes, auf einem humanen Impfstamm beruhendes Präparat, muss in 2 Dosen verabreicht werden; Rotateq®, ein pentavalentes, auf bovinen Impfstämmen beruhendes Präparat, muss in 3 Impfdosen verabreicht werden. Der Abschluss der Impfung muss innerhalb der ersten 24 Lebenswochen des Impflings erfolgen. Die Impfstoffe beruhen auf der Induktion von neutralisierenden Antikörpern gegen die viralen Proteine VP4 und VP7. Beide Impfstoffe unterscheiden sich nicht signifikant in der Wirksamkeit. Sie schützen jeweils mit einer Effizienz von mehr als 90% gegen einen Aufenthalt auf der Intensivstation wegen Gastroenteritis [9], Darminvaginationen sind nicht häufiger als in Kontrollgruppen.

Ein weiterer Impfstoff ist in China, Indien und Vietnam zugelassen. Zur Wirksamkeit sind aber keine robusten Daten verfügbar. Zwei weitere Impfstoffkandidaten befinden sich in einem frühen Entwicklungsstadium.

## Merke

**Die Impfstoffe gegen Rotaviren führten zu einer Reduktion der Hospitalisierungen wegen Rotaviren um 38% und zu einer Reduktion der Intensivstationsaufenthalte um 67% [12].**

Ältere, nicht geimpfte Kinder profitieren vom Impfschutz der Impflinge, da die Virusausbreitung erschwert wird.

## Antivirale Medikamente

Eine akzeptierte rotaviruspezifische, antivirale Therapie ist zurzeit nicht verfügbar. Nitazoxanid wurde auf die Wirksamkeit gegen Rotavirus-Infektionen getestet. Placebokontrollierte Studien konnten eine Verkürzung der Symptombdauer zeigen.

Naturstoffe wie Flavonoide wurden auf die Wirksamkeit gegen Rotavirus-Infektionen getestet. Beiträge der Substanzen zur Minimierung der viralen Absorption sowie der Minimierung der viralen Replikation sind in Zellkultur-experimenten nachgewiesen worden. In Tierversuchen mit Mäusen und Ferkeln gab es Hinweise auf eine Reduktion von Erkrankungsdauer und Schweregrad der Rotavirus-Gastroenteritis durch die Gabe von Naturstoffen. Quantität und Qualität der Experimente reichen jedoch für eine abschließende Beurteilung nicht aus [13].

# Astroviren

## Biologie von Astroviren

Astroviren wurden 1975 entdeckt und lassen sich in die Familie der Astroviridae einteilen. Sie können mehr als 30 Mammaliaspezies und mehr als 14 Vogelspezies infizieren. Jeder Astrovirus-Genotyp infiziert typischerweise speziesspezifisch, es wurden aber Tierspezies identifiziert, die von mehr als einem Astrovirus-Genotyp infiziert werden können. So können nichtmenschliche Primaten gleichzeitig durch aviäre und humane Genotypen infiziert werden. Ursprünglich wurden 8 verschiedene, eng miteinander verwandte humane Astrovirus-Genotypen identifiziert. Drei dieser Genotypen dominieren bei humanen Astrovirus-Infektionen – insbesondere der Genotyp 1. Seit dem Jahr 2000 wurden 2 weitere humanpathogene Astrovirus-Genotypen entdeckt. Deren Genomsequenz ist animalen Astroviren ähnlicher als den bis dahin bekannten humanen Astroviren. Daher geht man davon aus, dass Astroviren zoonotisches Potenzial besitzen [14].

Astroviren haben ein 6,7–7,2 kb großes, positiv polares Einzelstrang-RNA-Genom, das für 3 offene Leseraster kodiert. ORF1a und ORF1b kodieren für Nichtstrukturproteine, ORF 2 kodiert für das Haupt-Kapsidprotein. Die Astrovirus-Genotypen werden anhand der Sequenz von ORF 2 eingeteilt.

## Übertragungswege

Versuche mit gesunden Probanden haben gezeigt, dass Astroviren fäkal-oral übertragen werden und zu einer Diarrhö führen können [2]. Astrovirus-Infektionen werden ganzjährig beobachtet, sie treten aber in der kalten Jahreszeit gehäuft auf. Etwa alle 2 Jahre kommt es zu einer Häufung der Infektionen. Astrovirus-Infektionen werden häufiger bei ambulanten Patienten als bei hospitalisierten Patienten beobachtet. Ihr Anteil an nosokomial erworbenen Gastroenteritiden beträgt ca. 5%.

## Virusvarianten

Genomische Veränderungen entstehen häufig. Die Mechanismen entsprechen den für Noroviren beschriebenen Mechanismen: Nukleotidaustausche durch Replikation mit einer Polymerase ohne Proof-Reading-Aktivität sowie Rekombinationsereignisse.

## Kultivierbarkeit

Für die Kultivierung humaner Astrovirustypen besteht ein Zellkultursystem. Ein Tiermodell ist nur für animale Genotypen etabliert (für Vogel-Genotypen: Truthahn; ein Mausmodell für den murinen Genotypen ist im Aufbau). Aufgrund der Verfügbarkeit dieser experimentellen Systeme ist über den Lebenszyklus und die Pathogenese von Astroviren mehr bekannt als über Noroviren. Wichtiges Detailwissen ist aber weiterhin nicht verfügbar. So ist z. B. der Rezeptor für Astroviren unbekannt.

## Klinik von Astrovirus-Infektionen

Astrovirus-Infektionen sind Ursache von bis zu 10% der sporadischen Gastroenteritisfälle weltweit. Ausbrüche sind seltener als bei anderen Gastroenteritisviren. Der Anteil der Astrovirus-Infektionen an Ausbruchsgeschehen beträgt weltweit ca. 0,5%. Fünf Prozent der Gastroenteritiden bei Kindern werden durch Astroviren ausgelöst [15].

### Merke

**Die Astrovirus-Diarrhö verläuft im Vergleich zu Norovirus-Infektionen relativ milde und dauert 1–4 Tage an.**

Die Inkubationszeit beträgt im Median 4,5 Tage (► **Tab. 1**). Neben Diarrhö können seltener auch Erbrechen, Muskel-/Gelenkschmerz und Fieber auftreten. Die Infektion ist selbstlimitierend, es kommt aber zur Ausscheidung von viraler RNA auch nach Ende der Symptomatik. Ein großer Teil der Infektionen verläuft asymptomatisch.

Bei Immunsupprimierten und älteren Patienten kann es zu länger anhaltenden Gastroenteritiden kommen, die mit Gewichtsverlust einhergehen. Selten kommt es zu Manifestationen außerhalb des Gastrointestinaltraktes. So wurden Enzephalitiden und Meningitiden beobachtet. Solche Krankheitsbilder wurden insbesondere auch bei Infektionen mit den beiden neu entdeckten Astrovirus-Genotypen beschrieben. Für letztgenannte konnte eine Assoziation mit Gastroenteritis nicht sicher nachgewiesen werden.

Die Antikörperprävalenz für Astroviren beträgt bei der Einschulung über 90%. Nahezu jedes Kind hat bis dahin also eine Infektion durchgemacht. Die Antikörperprävalenz bei Erwachsenen liegt trotz der möglichen Reinfektionen nur bei 70%. Immunität kann also verloren gehen. Eine Kreuzprotektion zwischen den Genotypen ließ sich bisher nicht nachweisen.

## Diagnostik

Eine Kultivierung von Astroviren ist auf humanen embryonalen Nierenzellen möglich [2]. Für die Routinediagnostik ist die Astrovirus-Kultur aber nicht etabliert. Diagnostik durch Elektronenmikroskopie ist möglich, aber in den meisten Labors für Routineuntersuchungen nicht verfügbar. Kommerzielle Antigennachweise sind verfügbar, gegenüber molekularen Verfahren aber wesentlich weniger sensitiv.

## Nukleinsäure-Amplifikationstechnik

Die Diagnostik von Astrovirus-Infektionen beruht optimalerweise auf der NAAT. Es sind sowohl Methoden für den Einzelnachweis von Astroviren verfügbar als auch Multiplex-NAATs, die einen Astrovirus-Nachweis enthalten [8]. Die Aussagekraft von positiven Astrovirus-RNA-

Nachweisen unterliegt den schon für Noroviren beschriebenen Einschränkungen. Bei ZNS-Erkrankungen ist die Viruslast im Hirngewebe um mehrere Größenordnungen höher als in Liquor oder Stuhl.

### Prophylaxe und Therapie

Astroviruspezifische Antikörper können Patienten typenspezifisch gegen Reinfektion schützen. Eine Dekontamination von mit Astrovirus verunreinigten Händen oder Flächen kann mit viruziden Desinfektionsmitteln erfolgen.

Zurzeit ist kein Impfstoff verfügbar. In vitro wurden VLPs generiert, die Grundlage für eine Impfstoffentwicklung sein könnten [15]. Es ist gelungen, Fusionsproteine auf Basis von Proteinanteilen des Hepatitis-E-Virus (HEV) und von Astroviren sowie auf Basis von Proteinanteilen von Noroviren und Astroviren zu konstruieren, die eine gute Antikörperantwort in Mäusen hervorrufen. Diese Proteinchimären könnten Ausgangspunkt für die Entwicklung von Impfstoffen gegen Astroviren, Noroviren und HEV sein.

Bisher sind keine spezifisch gegen Astroviren wirksamen antiviralen Agenzien zugelassen oder bekannt. Es gibt Einzelfallberichte zur Therapie von astrovirusassoziierten ZNS-Erkrankungen mit Ribavirin. Die Wirksamkeit von Ribavirin in diesen Fällen ist nicht gesichert.

## Adenoviren

### Biologie

Adenoviren wurden 1953 erstmals beschrieben. Sie besitzen große Bedeutung für respiratorische Infektionen, Konjunktividen, Infektionen bei Immunsupprimierten, aber auch für Gastroenteritiden. Die Viren haben ein Doppelstrang-DNA-Genom von 26–45 kb Größe. Sie werden in 19 Spezies unterteilt, darunter die 6 humanen Spezies Humanes Adenovirus A–F. Die humanen Spezies umfassen insgesamt mehr als 50 Virustypen. Nur die wenigsten Typen sind für die Entstehung einer akuten Gastroenteritis relevant. Eine klare Assoziation mit Gastroenteritis wurde nur für Typen der Spezies F beschrieben [2]. Am wichtigsten sind dabei die Virustypen 40 und 41, der sehr eng mit Typ 41 verwandte Virustyp 52 und der Virustyp 31 spielen aber auch eine Rolle.

### Übertragungswege

Die Übertragung erfolgt auf der fäkal-oralen Route meist von Mensch zu Mensch. Erwachsene werden meist von Kindern angesteckt. Eine klare Saisonalität wurde bisher nicht nachgewiesen, es scheint aber eine Häufung der Erkrankungsfälle in der 2. Jahreshälfte zu geben.

### Klinik von Adenovirus-Infektionen

Symptomatische gastrointestinale Adenovirus-Infektionen findet man meist bei Kindern unter 2 Jahren und hier bei bis zu 10% der Erkrankungsfälle [16]. Der Anteil asymptomatischer Infektionen ist nicht ausreichend definiert. Bei Erwachsenen führen Adenovirus-Infektionen seltener zu symptomatischen Verläufen, sie lassen sich bei 1,5–5,4% der akuten Gastroenteritiden nachweisen. Allerdings beträgt ihr Anteil an akuten Gastroenteritiden, die einen Arztkontakt notwendig machen, etwa 15%.

Die Inkubationszeit beträgt 5–10 Tage (► **Tab. 1**), die Erkrankungsdauer 5–12 Tage. Auch nach Ende der Symptome lässt sich das Virus im Stuhl nachweisen. Die Symptomatik ähnelt der von Norovirus-Infektionen. Das Symptom Erbrechen ist allerdings weniger prominent.

#### Merke

**Das CRP erreicht bei Adenovirus-Infektionen wesentlich höhere Werte als bei anderen Virus-Gastroenteritiden und kann Größenordnungen erreichen, die für bakterielle Infektionen typisch sind [17].**

### Diagnostik

Eine Kultivierung von Adenoviren ist grundsätzlich möglich, für gastrointestinale Virustypen aber sehr ineffizient [2]. Für die Routinediagnostik ist die Viruskultur nicht etabliert. Eine Diagnostik durch die Elektronenmikroskopie ist möglich, aber in den meisten Labors für Routineuntersuchungen nicht verfügbar. Es gibt zwar kommerzielle Antigennachweise, diese erreichen aber nicht die Sensitivität von NAATs.

### Nukleinsäure-Amplifikationstechnik

Goldstandard für die Diagnostik von Astrovirus-Infektionen sind daher NAATs. Es sind sowohl Methoden für den Einzelnachweis von Adenoviren verfügbar als auch Multiplex-NAATs, die einen Adenovirus-Nachweis enthalten. Die Aussagekraft von positiven Adenovirus-DNA-Nachweisen unterliegt den schon für Noroviren beschriebenen Einschränkungen.

### Prophylaxe und Therapie

Ein Impfstoff ist in Deutschland nicht zu gelassen. Für amerikanische Soldaten ist ein Impfstoff zum Schutz gegen respiratorische Adenovirus-Infektionen verfügbar. Zur Therapie schwerwiegender systemischer Adenovirus-Infektionen bei Immunsupprimierten kann Cidofovir zum Einsatz kommen. Eine Therapie von Adenovirus-Gastroenteritiden bei Immungesunden ist nicht etabliert. So bleiben nur allgemeinhygienische Maßnahmen, um eine Ausbreitung von Adenovirus-Gastroenteritiden zu verhindern sowie Maßnahmen zur symptomatischen Therapie.

## Weitere Viren

Die in den folgenden Abschnitten behandelten Viren wurden aus menschlichem Stuhl isoliert.

### Wahrscheinliche Gastroenteritiserreger

#### Salivirus

2009 wurden Viren der Gattung Salivirus in Stuhlproben von Patienten mit Gastroenteritis entdeckt. Die Virusgruppe ist der Familie der Picornaviridae zugeordnet. Sie umfasst eine Spezies mit 2 Genotypen [18]. Das positiv polare Einzelstrang-RNA-Genom ist über 8 kb lang und kodiert für 3 Strukturproteine und 7 Nichtstrukturproteine. Eine elektronenmikroskopische Darstellung ist bisher nicht gelungen.

Saliviren sind in der Lage, Menschen und Schimpansen zu infizieren. Ihre Saisonalität ist noch nicht endgültig geklärt. Die Übertragung erfolgt fäkal-oral. Sie können in bis zu 8,7% der Stuhlproben von Gastroenteritispatienten nachgewiesen werden.

#### Merke

**Fallkontrollstudien legen eine ätiologische Bedeutung von Saliviren für die Entstehung von Gastroenteritis nahe [19].**

Zu den klinischen Symptomen einer Salivirus-Infektion können Diarrhö, Erbrechen und Fieber gehören. Zum Nachweis von Saliviren stehen ausschließlich molekulare Verfahren zur Verfügung. Der Kenntnisstand zu Saliviren ist gering, Modellsysteme zur Untersuchung fehlen. Daher sind keine Optionen zur Therapie oder Prophylaxe vorhanden.

#### Aichivirus

Humane Aichiviren werden der Gattung Kobuvirus in der Familie der Picornaviridae zugeordnet. Es gibt 3 Aichivirus-Spezies (A–C). Nur der Genotyp Aichivirus 1 aus der Spezies Aichivirus A kann Menschen infizieren [19]. Die Seroprävalenz bei Erwachsenen beträgt weltweit über 90%. Aichivirus 1 wird in bis zu 3% der Fälle von Gastroenteritis nachgewiesen. In 2 Fallkontrollstudien wurden Aichiviren nur in der Gruppe der Patienten mit Gastroenteritis nachgewiesen, nicht jedoch in der Kontrollgruppe. Die Nachweisrate war aber in beiden Studien zu gering, um einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen abzuleiten. Ein endgültiger Beweis für eine ätiologische Bedeutung von Aichiviren für Gastroenteritis konnte daher bis jetzt nicht geführt werden.

Zum Nachweis von Aichiviren stehen ausschließlich NAATs zur Verfügung. Der Kenntnisstand zu Aichiviren ist gering, Modellsysteme zur Untersuchung fehlen. Daher sind keine Optionen zur Therapie oder Prophylaxe vorhanden.

#### Bufavirus

Bufavirus, ein den Parvoviridae zugeordnetes Virus, wurde 2012 erstmals beschrieben. Fallkontrollstudien zeigten, dass das Virus nur in der Gruppe der Patienten mit Gastroenteritis nachgewiesen wurde, nicht in der Kontrollgruppe. In beiden Studien war aber die Nachweisrate zu gering, um einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen abzuleiten. Ein endgültiger Beweis für eine ätiologische Bedeutung von Bufaviren für Gastroenteritis konnte daher bis jetzt nicht erbracht werden.

Es stehen ausschließlich NAATs zum Nachweis von Bufaviren zur Verfügung. Man weiß sehr wenig über Bufaviren, Modellsysteme zur Untersuchung fehlen. Daher gibt es keine Optionen zur Therapie oder Prophylaxe.

#### Torovirus

Toroviren gehören zur Familie der Coronaviridae und wurden 1984 im Stuhl von Gastroenteritispatienten aller Altersstufen gefunden [19]. Eine Assoziation mit Gastroenteritis wurde postuliert. Die Viren werden verstärkt bei Immunkompromittierten und im Rahmen nosokomialer Infektionen nachgewiesen. Ein definitiver Beweis für das pathogene Potenzial steht aber noch aus.

Nachweisen lassen sich Toroviren ausschließlich mittels NAATs. Der Kenntnisstand zu Toroviren ist gering und Modellsysteme zur Untersuchung fehlen, weshalb es keine Optionen zur Therapie oder Prophylaxe gibt.

### Nicht gesicherte Gastroenteritiserreger

#### Humanes Bocavirus

Humane Bocaviren, die zur Familie der Parvoviren gehören, wurden 2005 in Patienten entdeckt, die an Respirationstrakt-Infektionen erkrankt waren. Mittlerweile wurden 4 Spezies identifiziert, HBoV1–4. Humane Bocaviren wurden auch in Stuhlproben nachgewiesen. Die klinische Bedeutung von Bocaviren ist noch umstritten.

Die Prävalenz von HBoV ohne Differenzierung der Spezies im Stuhl von Kindern unter 5 Jahren mit Gastroenteritis beträgt 6,9%. Die Prävalenz unterscheidet sich nicht signifikant zwischen symptomatischen und asymptomatischen Patienten. Dies macht eine ätiologische Bedeutung von Bocaviren bei Gastroenteritis unwahrscheinlich. Analysiert man aber nur HBoV2-positive Stuhlproben, ergibt sich ein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit Gastroenteritis und asymptomatischen Probanden [20]. Somit ist HBoV2 als Ursache für Gastroenteritis nicht auszuschließen. Für ein abschließendes Urteil fehlt aber die Datengrundlage.

Bocaviren werden durch NAAT nachgewiesen. Andere Verfahren spielen in der Routinediagnostik heute keine Rolle. Die Viren sind durch singuläre PCRs erfassbar, nicht aber in gängigen Multiplex-PCRs für Gastroenteritiseviren

enthalten. Die Diagnose wird durch die monatelange Persistenz von Bocavirus-DNA erschwert. Möglichkeiten zur Therapie oder Prophylaxe sind nicht etabliert.

Die weiteren hier behandelten Viren wurden in Stuhlproben von Patienten mit Gastroenteritis nachgewiesen. Bisher ist die Datenlage zu diesen Viren gering und geht zumeist nicht über epidemiologische Untersuchungen und z. T. Fallkontrollstudien hinaus. Bisher konnte eine ätiologische Bedeutung der Viren nicht nachgewiesen werden. Dies schließt aber nicht aus, dass der Nachweis eines entsprechenden Zusammenhangs in Zukunft gelingen kann.

Zum Nachweis aller behandelten Viren stehen NAATs zur Verfügung. Der Kenntnisstand zu ihrer Biologie ist aber sehr gering, zumeist gibt es nur epidemiologische Daten. Modellsysteme zur Untersuchung fehlen bisher. Daher sind keine Optionen zur Therapie oder Prophylaxe vorhanden.

### Saffold Virus

Das 2008 entdeckte Saffold Virus [2], ein Mitglied der Gattung Cardiovirus aus der Familie der Picornaviridae, konnte in bis zu 12% der Untersuchungsmaterialien von Patienten mit Gastroenteritis nachgewiesen werden, zumeist bei Kindern. Die Seroprävalenz beträgt bei Erwachsenen über 90% [19]. Das Virus infiziert also nahezu die gesamte menschliche Population schon in einem frühen Alter. Fallkontrollstudien konnten bisher keinen Zusammenhang zwischen Gastroenteritis und Saffold Virus herstellen.

### Cosavirus

Auch das Cosavirus gehört zur Familie Picornaviridae und wurde 2008 in menschlichem Stuhl entdeckt. Bis zu 49% der Stuhlproben waren positiv für das Virus. In Kontrollgruppen wurden jeweils vergleichbare Anteile an viruspositiven Proben gefunden. Fallkontrollstudien konnten bisher keinen Zusammenhang des Virus mit Gastroenteritis nachweisen.

### Picobirnavirus

Picobirnavirus gehört zur Familie der Picobirnaviridae und wurde 1993 im Stuhl von Kindern mit Gastroenteritis und später in mehreren Tierspezies entdeckt. Das Virus hat eine große genetische Variabilität – auch im Rahmen von Gastroenteritisausbrüchen, in denen es nachgewiesen wurde. Dies macht eine ätiologische Bedeutung für Gastroenteritis unwahrscheinlich.

### Polyomaviren

2012 und 2013 wurden die Polyomaviren MWPvV, MXPvV und STLPvV in Stuhlproben von Patienten mit Gastroenteritis entdeckt. Bis zu 30% der Stuhlproben waren positiv für die genannten Viren. Für MWPvV und MXPvV ließen sich spezifische Antikörper im Patienten nachweisen – es kommt also zu einer Infektion. Fallkontrollstudien für MWPvV und STLPvV wiesen keinen Zusammenhang zwischen Virusinfektion und Gastroenteritis nach.

### Tusavirus und Recovirus

Tusavirus, ein weiteres Mitglied der Familie Parvoviridae, und Recovirus, ein Mitglied der Familie der Caliciviridae, wurden jeweils bisher nur in wenigen Publikationen beschrieben. Ein Zusammenhang zwischen Virusinfektion und Gastroenteritis wurde bisher nicht nachgewiesen.

## Virom

### Merke

**Für Bakterien ist seit langer Zeit akzeptiert, dass es eine physiologische Flora gibt, die den Menschen natürlicherweise besiedelt und kein pathogenes Potenzial hat. Die Virologie steht in Bezug auf die Definition einer physiologischen Flora noch am Anfang.**

Für einige Viren wurde bereits gezeigt, dass es sich um apathogene Bystander handelt, z. B. das TT-Virus, das mit signifikanter Viruslast im Blut nachweisbar ist. Ein Krankheitsbild konnte ihm nicht zugeordnet werden. Mittlerweile wird versucht, es als Indikator für den Zustand des Immunsystems zu nutzen.

Durch die Technik des Next-Generation-Sequencing wurden in den letzten Jahren viele Viren in menschlichen Untersuchungsmaterialien neu entdeckt. Es ist anzunehmen, dass ein signifikanter Anteil dieser Viren zur physiologischen Flora des Menschen gehört, dem sog. Virom. Inwieweit einige hier besprochene Viren Krankheitserreger oder Mitglieder der physiologischen Flora sind, ist nicht endgültig entscheidbar. Es ist aber wahrscheinlich, dass zumindest einige dieser Viren kein pathogenes Potenzial besitzen.

## KERNAUSSAGEN

- Zahlreiche Viren wurden im Stuhl von Patienten mit Gastroenteritis identifiziert – viele davon erst in den letzten Jahren. Die wichtigsten Vertreter sind Noroviren, Rotaviren, Sapoviren, Adenoviren und Astroviren. Für sie ist eine ätiologische Bedeutung für Gastroenteritis sicher belegt. Nur für einen Teil der Neuentdeckungen der letzten Jahre ließen sich Hinweise für einen Zusammenhang der Infektion mit diesen Viren mit der Entstehung des Krankheitsbildes der akuten Gastroenteritis finden.
- Klinisch sind die Infektionen mit den unterschiedlichen Gastroenteritisviren oft nicht sicher voneinander zu unterscheiden. Hier hilft nur eine spezifische Labordiagnostik aus geeignetem Material.
- Höchste Sensitivität und Spezifität haben Nukleinsäure-Amplifikationsverfahren (NAATs). Diese stehen für den Einzelnachweis der Viren und für die relevantesten der besprochenen Viren auch für den symptomorientierten Nachweis durch Multiplexverfahren zur Verfügung.
- Antiviral wirkende Agenzien sind für die Behandlung der viralen akuten Gastroenteritis nicht verfügbar.
- Nur für Rotaviren sind Impfstoffe zugelassen.
- Für einige Viren, insbesondere Noroviren, gibt es Versuche zur Entwicklung geeigneter Therapeutika und Impfstoffe. Bei anderen hier besprochenen Viren gibt es in dieser Hinsicht keinerlei positive Entwicklungen.

## Interessenkonflikt

Der Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt vorliegt.

## Autorinnen/Autoren



### Michael Kleines

PD Dr. rer. nat. Jahrgang 1967. 1987–1993 Studium der Biologie in Aachen. 1993–1997 Promotion am Max-Planck-Institut für Züchtungsforschung in Köln. 1997–2010 Institut für Medizinische Mikrobiologie in Aachen, 2007 Habilitation, 2009 Fachvirologe. 2009 Oberassistent der Virologie. 2010–2013 Leiter der Diagnostik am Institut für Virologie in Innsbruck. Seit 2014 ist er Leiter der Virologie am Labordiagnostischen Zentrum in Aachen.

## Korrespondenzadresse

### PD Dr. Michael Kleines

Bereichsleiter Virologie/Serologie  
Labordiagnostisches Zentrum  
Universitätsklinikum Aachen  
Pauwelsstraße 30  
52074 Aachen  
mkleines@ukaachen.de

## Wissenschaftlich verantwortlich gemäß Zertifizierungsbestimmungen

Wissenschaftlich verantwortlich gemäß Zertifizierungsbestimmungen für diesen Beitrag ist Frau Prof. Dr. med. Simone Scheithauer, Göttingen.

## Literatur

- [1] Sidoti F, Rittà M, Costa C et al. Diagnosis of viral gastroenteritis: limits and potential of currently available procedures. *J Infect Dev Ctries* 2015; 9: 551–561
- [2] Oude Munnink BB, van der Hoek L. Viruses causing gastroenteritis: the known, the new and those beyond. *Viruses* 2016. doi:10.3390/v8020042
- [3] Mahony JB, Petrich A, Smieja M. Molecular diagnosis of respiratory virus infections. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2011; 48: 217–249
- [4] Arias A, Emmott E, Vashist S et al. Progress towards the prevention and treatment of norovirus infections. *Future Microbiol* 2013; 8: 1475–1487
- [5] Bartnicki E, Cunha JB, Kolawole AO et al. Recent advances in understanding noroviruses. *F1000Res* 2017. doi:10.12688/f1000research.10081.1
- [6] Lopman BA, Steele D, Kirkwood CD et al. The Vast and Varied Global Burden of Norovirus: Prospects for Prevention and Control. *PLoS Med* 2016. doi:10.1371/journal.pmed.1001999
- [7] Lee RM, Lessler J, Lee RA et al. Incubation periods of viral gastroenteritis: a systematic review. *BMC Infect Dis* 2013; 13: 446
- [8] Liesman RM, Binnicker MJ. The role of multiplex molecular panels for the diagnosis of gastrointestinal infections in immunocompromised patients. *Curr Opin Infect Dis* 2016; 29: 359–365
- [9] O’Ryan M, Vidal R, del Canto F et al. Vaccines for viral and bacterial pathogens causing acute gastroenteritis: Part I: Overview, vaccines for enteric viruses and *Vibrio cholerae*. *Hum Vaccin Immunother* 2015; 11: 584–600
- [10] Oka T, Wang Q, Katayama K et al. Comprehensive review of human sapoviruses. *Clin Microbiol Rev* 2015; 28: 32–53
- [11] Lever A, Desselberger U. Rotavirus replication and the role of cellular lipid droplets: New therapeutic targets? *J Formos Med Assoc* 2016; 115: 389–394
- [12] Burnett E, Jonesteller CL, Tate JE et al. Global Impact of Rotavirus Vaccination on Childhood Hospitalizations and Mortality From Diarrhea. *J Infect Dis* 2017; 215: 1666–1672
- [13] Gandhi GR, Barreto PG, Lima BD et al. Medicinal plants and natural molecules with in vitro and in vivo activity against rotavirus: A systematic review. *Phytomedicine* 2016; 23: 1830–1842
- [14] Cortez V, Meliopoulos VA, Karlsson EA et al. Astrovirus Biology and Pathogenesis. *Annu Rev Virol* 2017; 4: 327–348

- [15] Vu DL, Bosch A, Pintó RM et al. Epidemiology of Classic and Novel Human Astrovirus: Gastroenteritis and Beyond. *Viruses* 2017. doi:10.3390/v9020033
- [16] Wiegering V, Kaiser J, Tappe D et al. Gastroenteritis in childhood: a retrospective study of 650 hospitalized pediatric patients. *Int J Infect Dis* 2011; 15: 401–407
- [17] Eckardt AJ, Baumgart DC. Viral Gastroenteritis in Adults. *Recent Patents on Anti-Infective Drug Discovery* 2011; 6: 54–63
- [18] Reuter G, Pankovics P, Boros Á. Saliviruses-the first knowledge about a newly discovered human picornavirus. *Rev Med Virol* 2017. doi:10.1002/rmv.1904
- [19] Smits SL, Osterhaus AD, Koopmans MP. Newly Identified Viruses in Human Gastroenteritis: Pathogens or Not? *Pediatr Infect Dis J* 2016; 35: 104–107
- [20] De R, Liu L, Qian Y et al. Risk of acute gastroenteritis associated with human bocavirus infection in children: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2017; 12: e0184833

## Bibliografie

---

DOI <https://doi.org/10.1055/s-0043-118471>  
Krankenhaushygiene up2date 2018; 13: 143–158  
© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York  
ISSN 1862-5797

## Punkte sammeln auf [CME.thieme.de](https://cme.thieme.de)



Diese Fortbildungseinheit ist 12 Monate online für die Teilnahme verfügbar. Sollten Sie Fragen zur Online-Teilnahme haben, finden Sie unter [cme.thieme.de/hilfe](https://cme.thieme.de/hilfe) eine ausführliche Anleitung. Wir wünschen viel Erfolg beim Beantworten der Fragen!

Unter [eref.thieme.de/ZZX91PB](https://eref.thieme.de/ZZX91PB) oder über den QR-Code kommen Sie direkt zum Artikel zur Eingabe der Antworten.

VNR 2760512018154652192



### Frage 1

Gegen welche Gastroenteritisviren sind Impfstoffe in Deutschland zugelassen?

- A Noroviren
- B Astroviren
- C Adenoviren
- D Rotaviren
- E Sapoviren

### Frage 2

Gegen welche Gastroenteritisviren sind direkt wirkende antivirale Agenzien in Deutschland zugelassen?

- A Noroviren
- B Astroviren
- C Adenoviren
- D Rotaviren
- E gegen keins der genannten Viren

### Frage 3

Welche Antwort trifft zu?

- A Klinisch symptomatische Norovirus-Infektionen und Sapovirus-Infektionen lassen sich klinisch leicht unterscheiden.
- B Bocavirus-Infektionen gehören zu den 3 bedeutendsten Erregern viraler Gastroenteritis.
- C Klinisch symptomatische Astrovirus-Infektionen unterscheiden sich von Norovirus-Infektionen typischerweise durch einen leichteren Krankheitsverlauf.
- D Klinisch symptomatische Rotavirus-Infektionen bei Kindern unterscheiden sich von Norovirus-Infektionen durch grundsätzlich schwerwiegendere Erkrankungsverläufe.
- E Adenovirus-Infektionen haben für die Entstehung der akuten Gastroenteritis kaum eine Bedeutung.

### Frage 4

Welche Aussage zur Impfung gegen die akute Gastroenteritis ist richtig?

- A Bei den zugelassenen und in der Entwicklung befindlichen Impfstoffen handelt es sich ausnahmslos um Totimpfstoffe.
- B Für einen Impfstoff gegen Noroviren erfolgt derzeit eine Phase-II-Studie.
- C Die passive Immunisierung ist eine wichtige Maßnahme, um eine akute Gastroenteritis zu verhindern.
- D Ein Impfstoff gegen Astroviren steht kurz vor der Zulassung.
- E Aufgrund der hohen Verwandtschaft der beiden Virusgruppen müssen Impfstoffe gegen Noroviren auch gegen Sapoviren wirksam sein.

### Frage 5

Welches diagnostische Verfahren verbindet die höchste Sensitivität mit der höchsten Spezifität für den Nachweis von Infektionen mit Gastroenteritisviren?

- A Antigen-ELISA
- B Antikörpernachweis
- C Zellkultur
- D Antigen-Immunfluoreszenztest
- E Nukleinsäure-Amplifikationsverfahren

### Frage 6

Welche Aussage zum Nachweis von Gastroenteritisviren trifft zu?

- A Kommerzielle Antigennachweisverfahren sind zum Nachweis von Noroviren, Sapoviren, Rotaviren, Adenoviren und Astroviren verfügbar.
- B Aichivirus- und Bocavirus-Nachweise sind in den meisten Multiplex-PCR-Panels für Gastroenteriserreger enthalten.
- C Zur Diagnostik von Rotavirus-Infektionen sind Antigennachweise gut geeignet.
- D Für Astroviren gehört die Kultivierung zu den Verfahren der Routinediagnostik.
- E Labordiagnostik ist nur in seltenen Fällen nötig, da die durch die unterschiedlichen Viren ausgelösten Krankheitsbilder sich klinisch gut unterscheiden lassen.

► Weitere Fragen auf der folgenden Seite ...

## Punkte sammeln auf CME.thieme.de

Fortsetzung...

### Frage 7

Welche Aussage ist richtig?

- A Im Rahmen von Adenovirus-Infektionen kann das CRP Größenordnungen erreichen, die für bakterielle Infektionen typisch sind.
- B Extraintestinale Manifestationen sind bei Infektionen durch Gastroenteritisviren nicht bekannt.
- C Für Norovirus-Infektionen sind asymptomatische Verläufe nicht bekannt.
- D Sapoviren sind nicht an Gastroenteritisausbrüchen beteiligt. Sie werden nur im Rahmen von sporadischer Gastroenteritis nachgewiesen.
- E Astroviren konnte man bisher nicht elektronenmikroskopisch darstellen.

### Frage 8

Welche Aussage zu Noroviren ist richtig?

- A Für eine Infektion sind mindestens 1000 Virionen nötig.
- B Die Inkubationszeit der Norovirus-Gastroenteritis wird nur von der Adenovirus-Gastroenteritis übertroffen.
- C Eine Norovirus-Gastroenteritis ist zumeist von Fieber begleitet.
- D Noroviren spielen eine wichtige Rolle bei sporadischen Gastroenteritiden.
- E Nach einer Norovirus-Gastroenteritis soll die Isolation eines Patienten erst nach 3 negativen Stuhltestungen aufgehoben werden.

### Frage 9

Welche Aussage trifft zu?

- A Ribavirin ist das Standardtherapeutikum für Astrovirus-Infektionen.
- B Die Zahl der weltweit auftretenden Rotavirus-Infektionen sinkt.
- C Ein positiver Nukleinsäurenachweis für ein Gastroenteritisvirus im Stuhl beweist eine frische Infektion.
- D Gastroenteritisviren treten nur bei Menschen in Erscheinung.
- E Alle im Stuhl nachweisbaren Viren können Gastroenteritis auslösen.

### Frage 10

Für welche der nachfolgenden Virusgruppen ist eine ätiologische Bedeutung für die akute Gastroenteritis wahrscheinlich?

- A Salivirus
- B Saffold Virus
- C Cosavirus
- D Picobirnavirus
- E Recovirus