

Epidemiologisches *Bulletin*



Aktuelle Daten und Informationen
zu Infektionskrankheiten und Public Health

38/99

Ausbruch von viraler Meningitis in Rumänien

In Rumänien kam es seit Anfang Juli 1999 zu gehäuftem Meldungen von viraler Meningitis aus dem nordöstlichen Teil des Landes, dem Distrikt Iasi. In den folgenden Wochen weiteten sich die Häufungen aus.

Das Gesundheitsministerium in Bukarest reagierte umgehend und verfügte, dass die bis dahin vierteljährliche Meldung ab 19. Juli in eine wöchentliche und ab 6. August sogar tägliche Meldung der neuen Fälle umgewandelt wurde. Mit Hilfe der rumänischen Gesellschaft für Interventions-Epidemiologie (AETER) wurde die Surveillance verstärkt und eine epidemiologische Klärung der Ursache gesucht. An die Gesundheitsbehörden in allen Distrikten wurde eine einheitliche Falldefinition (basierend auf klinischen Symptomen und einem Liquorbefund, die mit einer viralen Meningitis vereinbar waren) sowie ein ausführliches standardisiertes Meldeformular ausgegeben. In einer landesweiten Fall-Kontroll-Studie wurden Risikofaktoren für die Erkrankung ermittelt. Das Institut Cantacuzino in Bukarest (nationales Referenzzentrum für Enteroviren) untersuchte Stuhl- und Liquorproben sowie Rachenabstriche von Patienten aus allen Landesteilen. Parallel zu diesen Aktivitäten wurden Maßnahmen zur verbesserten Kontrolle der Trinkwasserversorgung, der Abwasser- und Abfallbeseitigung eingeleitet und die Bevölkerung über die Bedeutung der persönlichen Hygiene, insbesondere des Händewaschens mit Wasser und Seife, aufgeklärt.

Bis zum 7. September waren 4.734 Fälle gemeldet worden. Es kam nicht zu Todesfällen. Die meisten Erkrankungen wurden in der Woche vom 19. bis 23. August gemeldet. Die am stärksten betroffenen Bereiche waren die Distrikte Botosani, Iasi, Suceava und Neamt im Norden des Landes sowie das Gebiet um Constanta am Schwarzen Meer. In diesen Distrikten überstieg die kumulierte Erkrankungsrate die in dieser Jahreszeit üblichen Werte, während aus den anderen Landesteilen kein über das erwartete Maß hinausgehender Anstieg zu verzeichnen war. Die unter 15-Jährigen waren die am stärksten betroffene Altersgruppe (Median 13 Jahre, Bereich 2 Monate bis 72 Jahre). Eine vorläufige Analyse der Fall-Kontroll-Daten aus Constanta ergab, dass Kontakt mit einem an Meningitis Erkrankten und Schwimmen Risikofaktoren für die Erkrankung waren. Mücken (nach dem West-Nil-Fieber-Ausbruch von 1996 war zunächst an ein erneutes Auftreten dieses Erregers gedacht worden) und der Verzehr von Lebensmitteln waren nicht mit einem Erkrankungsrisiko verbunden. In Patientenproben aus Constanta, Iasi und Suceava wurden Echovirus 4, 7 und 30 isoliert. Eine Probe aus Bacau enthielt Echo 9. Alle Serotypen wurden auch aus Liquor isoliert, eine Doppelinfektion mit Isolation von Echo 4 und 7 aus dem Liquor wurde allerdings nur in einem Fall gefunden. In den Distrikten Neamt und Botosani steht die Serotypisierung noch aus.

Auf Ersuchen der rumänischen Gesundheitsbehörden entsandte die Weltgesundheitsorganisation (WHO) ein Team von Epidemiologen aus dem Robert Koch-Institut, dem Europäischen Trainingsprogramm für Interventionsepidemiologie (EPIET) und den Centers for Disease Control and Prevention in Atlanta, um die rumänischen Behörden bei der Untersuchung und der Bekämpfung des Ausbruchs zu unterstützen. Zum Team gehörten ebenfalls zwei Virologen aus dem Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin und dem Institut

Diese Woche:

Enterovirus-Infektionen:
Ausbruch in Rumänien

HIV-Infektionen/AIDS:

- Richtlinien für antiretrovirale Therapie aktualisiert
- Eckdaten zur Situation in Deutschland 1. Halbjahr 1999

24. September 1999

ROBERT KOCH
RKI
INSTITUT

für Virologie der veterinärmedizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München (entsandt vom Bundesgesundheitsministerium), die Materialien für weitere Untersuchungen des Institutes Cantacuzino nach Rumänien brachten und zusammen mit dem NRZ für Enteroviren am Robert Koch-Institut in Kooperation mit den rumänischen Kollegen zusätzlich eine molekularbiologische Charakterisierung der Isolate vornehmen werden.

Nach ausführlicher Diskussion mit den rumänischen Epidemiologen aus dem Gesundheitsministerium und von AETER reiste das WHO-Team in zwei der am schwersten betroffenen Distrikte (Iasi und Suceava). Durch die Befragung von Erkrankten wurde versucht, mögliche Risikofaktoren, z.B. die Übertragung von Mensch zu Mensch und die Exposition gegenüber Wasser, genauer zu erfragen. Außerdem wurde eine Besichtigung von Einrichtungen zur Wasserversorgung (insbesondere auf dem Land im Wesentlichen durch Hausbrunnen), Abfall- und Abwasser-

beseitigung vorgenommen. Für die Fortführung der Fall-Kontroll-Studie wurden zusätzliche Fragen zu obengenannten Expositionen empfohlen.

In der 2. Septemberwoche zeigte sich ein Rückgang der Neuerkrankungen in allen Distrikten außer dem nordöstlichsten Distrikt von Botosani, der an die Republik Moldawien angrenzt. Hier wird die epidemiologische Untersuchung mit dem modifizierten Fragebogen durchgeführt werden.

Ausbrüche von aseptischer Meningitis durch Echoviren sind in den Sommermonaten nicht selten. Dieser Ausbruch war ungewöhnlich wegen der hohen Zahl von Erkrankten und weil mehrere Serotypen von Echoviren verantwortlich waren. Die Übertragung von Echoviren erfolgt in der Regel von Mensch zu Mensch, in einigen Untersuchungen war auch Schwimmen als ein möglicher Risikofaktor ermittelt worden. Die bisherigen Ergebnisse aus Rumänien sind vereinbar mit diesen bekannten Übertragungswegen.

Antiretrovirale Therapie der HIV-Infektion: Deutsch-Österreichische HIV-Therapieleitlinien aktualisiert

Am Rande des Deutschen AIDS-Kongress Anfang Juni in Essen wurden während eines Konsensustreffens die Deutsch-Österreichischen HIV-Therapieleitlinien aktualisiert. Die ersten, bis dahin gültigen Therapieleitlinien waren Ende 1997 in München erarbeitet worden (s. a. Epid. Bull. Sonderheft 1/98 v. 20.2.98). Die jetzt aktualisierte Version soll noch im Herbst im Deutschen Ärzteblatt veröffentlicht werden. Die wichtigsten Veränderungen gegenüber der alten Fassung werden hier kurz zusammengefasst.

Die therapeutischen Ziele und Optionen werden heute realistischer eingeschätzt. Das schlägt sich am deutlichsten in der abgeschwächten Empfehlung zum Beginn einer antiretroviralen Therapie nieder, wenn die HIV-Infektion im frischen, akuten Stadium entdeckt wird. In den alten Richtlinien wurde unter diesen Umständen eine Behandlung mit der Wertung A III (=eindeutige Empfehlung nach Expertenmeinung) empfohlen, da man seinerzeit noch die Hoffnung hatte, HIV könne v. a. bei derart frühem Behandlungsbeginn durch Therapie eradiziert werden. Inzwischen muss man diese Hoffnung wohl begraben und die Aussicht auf eine langjährige, u. U. mit die Lebensqualität einschränkenden Nebenwirkungen behaftete Dauertherapie ohne bislang beweisbaren klinischen Nutzen lässt aus dem A (eindeutige Empfehlung) ein C (vertretbar) werden (s. Tab. 1). In einem Zusatz wird empfohlen, solche Patienten nach Möglichkeit im Rahmen klinischer Studien zu behandeln, um die noch offene Frage des langfristigen klinischen Nutzens zu klären. An anderer Stelle, bei der Frage der Behandlungsempfehlung für HIV-Infizierte mit mäßig erniedrigten T-Helferzellzahlen (CD4-Zellzahl zwischen 350 und 500/mm³) und niedriger Viruslast (<10.000 Viruskopien/ml), hat sich zwar die bisherige Mehrheitsmeinung erneut durchgesetzt (B III = nach Expertenmeinung im allgemeinen ratsam), aber die Mehrheit war in diesem Punkt deutlich knapper (60% : 40%) als bei allen anderen, nahezu einmütig verabschiedeten Empfehlungen zur Frage des Behandlungsbeginns. Auch in manchen Formulierungen im Text wird die realistischere Einschätzung der therapeutischen Möglichkeiten deutlicher sichtbar als bisher:

»Für eine späte Therapieeinleitung könnte sprechen, dass die Therapie heute mit komplizierten und fehleranfälligen Einnahmeverfahren verbunden ist und Einnahmefehler zu einer Unwirksamkeit späterer Therapien führen könnten. Ferner kann die tägliche Medikamenteneinnahme zu einer deutlichen körperlichen und psychologischen Belastung werden, insbesondere wenn

sie bei asymptomatischen Patienten zu einem stärkeren Krankheitsgefühl und einer deutlichen Minderung der Lebensqualität führt.« - »Bei den verbleibenden Unsicherheiten insbesondere über den besten Zeitpunkt des Therapiebeginns ist auch ein breiter Konsens mit einem möglichen Irrtum behaftet.« Den Ergebnissen diverser zwischenzeitlich ausgewerteter **Therapiestudien mit neuen Substanzen und neuen Therapiestrategien** tragen die aktualisierten Empfehlungen Rechnung (Tab. 2). Statt wie bislang eine Basisoption (1 PI + 2 NRTI) werden jetzt drei Basisoptionen für die Initialtherapie benannt und in ihren Vor- und Nachteilen kurz charakterisiert:

»Für eine wirksame Initialtherapie stehen eine Reihe von Optionen zur Verfügung. Diese Optionen sind im einzelnen:

- Kombination eines Protease-Inhibitors (PI) mit zwei nukleosidalen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI)
- Kombination eines nicht nukleosidalen Reverse-Transkriptase-Inhibitors (NNRTI) mit zwei NRTI
- Kombination von drei NRTI

Kombinationen mit Proteinase-Inhibitoren: Kombinationen aus 2 NRTIs + 1 bis 2 PIs führen zu einer stärkeren und länger anhaltenden Reduktion der Viruslast und zum stärkeren und länger anhaltenden Anstieg der CD4-Zellen als Zweifach-Nukleosidkombinationen. Die Wirksamkeit der PI-Kombinationen ist im Gegensatz zu den anderen Optionen auch bei Patienten mit einem weit fortgeschrittenen Immundefekt nachgewiesen worden.

Nachteile der gegenwärtig verfügbaren PIs sind eine ungünstige Pharmakokinetik, die die Einnahme einer großen Zahl von Tabletten in engen Zeitintervallen erforderlich macht, und die assoziierten Nebenwirkungen und Medikamenteninteraktionen. Metabolische Störungen wie Lipodystrophie, Insulinresistenz und Diabetes werden unter PI-Kombinationen häufiger als unter anderen Kombinationen beobachtet.

Kombinationen mit NNRTIs: Für NNRTI-Dreifachkombinationen liegen mittlerweile Daten einer Vergleichsstudie mit Efavirenz + AZT + 3TC vs. Indinavir + AZT + 3TC über eine Dauer von 48 Wochen vor. Die Kombination mit Efavirenz war in allen Analysen auch bei Patienten mit >100.000 Kopien/ml der Kombination mit Indinavir bezüglich des Anteils der Patienten unter der Nachweisgrenze der PCR und bezüglich der Verträglichkeit überlegen. Auch zur Kombination von d4T/ddI und Nevirapin in der Initialtherapie liegen Daten einer kontrollierten Studie vor, die zeigen, dass der Einsatz dieser Kombination zu ähnlichen Ergebnissen führt wie der Einsatz von d4T/ddI und Indinavir. Vorteile der NNRTI-Kombinationen sind eine bessere Pharmakokinetik (Nevirapin wird zweimal täglich, Efavirenz einmal täglich gegeben) und eine geringere Zahl von Tabletten. Efavirenz und Nevirapin werden ebenfalls über das Cytochrom-p450-System verstoffwechselt, Interaktionen mit anderen Medikamenten sind deshalb auch hier vorhanden, allerdings nicht so ausgeprägt wie bei Protease-Inhibitoren.

Kombinationen von drei Nukleosidanaloga: Zu Dreifach-NRTI-Kombinationen liegen bisher zwei Studien mit einer noch kurzen Beobachtungszeit von 24 Wochen vor. Die Aktivität und Verträglichkeit der Kombination Abacavir/AZT/3TC (Dreifach-NRTI) war in einer Placebo-kontrollierten Vergleichs-

studie vergleichbar der Dreifachkombination Indinavir/Combivir. Die Kombination Didanosin/Stavudin/Lamivudin war in einer offenen randomisierten Studie in ihrer antiviralen Wirksamkeit den Kombinationen Didanosin/Stavudin/Nelfinavir und Didanosin/Stavudin/Nevirapin vergleichbar. Vorteile der Dreifach-NRTI-Kombination sind die einfache Dosierung (minimal 2x täglich 2 Kapseln) und geringe Interaktionen mit anderen Therapeutika.«

Substanzen wie Hydroxyurea und Adefovir haben noch keine Aufnahme in die Therapierichtlinien gefunden. Als Grund dafür wird angeführt, dass beide Substanzen bislang in der Initialtherapie noch nicht ausreichend untersucht und für diese Indikation bisher auch nicht zugelassen seien. – Den aktuell diskutierten und von Patienten mitunter auf eigene Faust eingelegten Therapiepausen wird außerhalb sorgfältig geplanter klinischer Studien eine klare Absage erteilt:

»Bei notwendigen Therapieunterbrechungen sind alle Substanzen gleichzeitig (ggf. unter Beachtung der pharmakologischen Daten) abzusetzen (B III). Unterbrechungen oder Pausen der antiretroviralen Therapie werden derzeit in mehreren Studien auf ihre Langzeitwirkung untersucht. Pausen außerhalb von Therapiestudien können nicht empfohlen werden.«

Hinsichtlich der **Weiterentwicklung von Laboruntersuchungen** wird auf die neuen ultrasensitiven Viruslast-Teste eingegangen und festgestellt:

»Die Tiefe des erreichten Nadirs (tiefster gemessener Wert) der quantitativ gemessenen HIV-RNA bestimmt wesentlich die Dauer der virologisch definierten Wirksamkeit einer Therapie. Die derzeit kommerziell erhältlichen Tests detektieren eine Kopienzahl von ca. 20/ml zuverlässig. Im Vergleich zu einer Absenkung der Viruslast unter 400 HIV-Genomkopien pro ml Plasma bedeutet ein Rückgang der Werte unter 20/ml eine mit hoher Wahrscheinlichkeit länger anhaltende Suppression sowie eine langsamere Resistenzentwicklung.«

Eine **Resistenzbestimmung** mit genotypischen und/oder phänotypischen Resistenztesten wird empfohlen

- vor einem notwendigen Therapiewechsel aufgrund von Unwirksamkeit des bisherigen therapeutischen Regimes **A II und bei**
- Verdacht auf HIV-Infektion mit einem primär resistenten Virus (z. B. bei einem antiretroviral vorbehandelten Patienten als vermuteter Infektionsquelle) **B III**.

Zu **Serumspiegelbestimmungen** von antiretroviralen Medikamenten heißt es:

»Bei Versagen einer antiretroviralen Therapie sollte immer auch eine mangelnde Compliance oder Bioverfügbarkeit als möglicher Grund erwogen und ausgeschlossen werden. Nur Spiegel der PI und NNRTI weisen eine klare Korrelation mit Wirkungen und Nebenwirkungen auf. Serumspiegelkontrollen von NRTI sind nicht sinnvoll, die Bestimmung von Serumspiegeln von PI und NNRTI kann vor allem in folgenden therapeutischen Situationen sinnvoll sein:

- bei Hinweisen auf Absorptionsstörungen
- bei komplexen Wirkstoffkombinationen, die zu Interaktionen führen können.«

Generell ist anzumerken, daß mit der weiter steigenden Zahl zugelassener Medikamente und möglicher Medikamentenkombinationen die Erfahrung und die Kenntnisse des behandelnden Arztes eine immer größere Bedeutung für die Qualität der Behandlung erlangen. In den Richtlinien schlägt sich dies nieder in der Empfehlung:

»Insbesondere Entscheidungen über Zweit- und Alternativtherapien erfordern Spezialkenntnisse und sollten nur von besonders erfahrenen und informierten Ärzten getroffen werden.«

Klinisch	CD4 ⁺ -Lymphozyten / µl	HIV-RNA-Kopien / ml	Therapieempfehlung
HIV-assoziierte Symptome u. Erkrankungen (CDC: B, C)	alle Werte		A I
Asymptomat. Patienten (CDC: A)	< 350		A I
	350–500	>10.000–20.000	B II
		<10.000–20.000	B III
	> 500	>10.000–20.000	C II
<10.000–20.000		C III*	
Akutes retrovirales Syndrom	alle Werte	alle Werte	C II

Tab. 1 Therapieindikationen und -empfehlungen

* Die vorliegenden Surrogatmarkerstudien sind nicht ohne weiteres anzuwenden auf Patienten mit niedriger Viruslast. Einige Experten würden in diesen Gruppen eine Therapie befürworten, viele Experten würden hier derzeit eine Therapie zurückstellen und den klinischen und Laborparameterverlauf zunächst beobachten.

	Nukleosidanaloga		+ Protease-Inhibitor oder NNRTI oder dritter NRTI	
Empfohlene Kombinationen	• Zidovudin + Lamivudin	A I	• Indinavir • Ritonavir • Nelfinavir + • Saquinavir SGC • Nelfinavir + Saquinavir (SGC) • Saquinavir (HGC) + Ritonavir • Efavirenz • Indinavir + Ritonavir	A I/II* A I/II* A II A II C II** B II A II B II
	• Zidovudin + Didanosin • Zidovudin + Zalcitabin • Stavudin + Lamivudin • Stavudin + Didanosin	A I C I A II A II		
	• Zidovudin + Lamivudin	s.o.	+ • Abacavir • Nevirapin • Delavirdin	B II** , *** B II** , *** C II** , ***
	• Stavudin + Didanosin • Stavudin + Didanosin + Lamivudin	s.o.		
im allgemeinen abzulehnen*	• NRTI (s.o.)		+ ohne Kombination	D II
	• NRTI (s.o.)		+ Saquinavir HGC	D II
	• keine		+ ein oder zwei PI	D II
eindeutig abzulehnen**	• Didanosin + Zalcitabin	E III	+ jeder Kombinationspartner	
	• Zidovudin + Stavudin	E II		
	• Zalcitabin + Stavudin	E III		

Tab. 2 Basiskombinationen und Kombinationspartner

* klinische Endpunktstudien mit Indinavir und Ritonavir (Evidenzgrundlage I) nur für Patienten mit CD4⁺ > 200/mm³ bzw. mit CD4 < 100/mm³, ansonsten Evidenz II für beide

** Daten nur für kurze Beobachtungsdauer vorhanden bzw. noch nicht ausreichend

*** Es liegen wenig Daten vor zur Therapie von Patienten mit fortgeschrittenem Immundefekt (CD4 < 350/mm³) und Nukleosid-NNRTI-Kombinationen.

+ klinisch wirksam, jedoch kurze Wirkdauer

++ bei den aufgeführten NRTI-Kombinationen additive Nebenwirkungen, identische Resistenzmechanismen oder kompetitive Phosphorylierung

Hinweis: Ab Anfang Oktober 1999 steht eine vollständige Fassung dieser Therapierichtlinien auf der Homepage des RKI (<http://www.rki.de/>) zur Verfügung.