



Epidemiologisches Bulletin

29. Mai 2019 / Nr. 22

AKTUELLE DATEN UND INFORMATIONEN ZU INFektionsKRANKHEITEN UND PUBLIC HEALTH

Infektionen mit humanen Adenoviren

Adenoviren sind als Erreger von Atemwegs- und Durchfallerkrankungen sowie Bindehautentzündungen weit verbreitet, sie verursachen nur selten schwere Krankheitsverläufe beim Menschen.^{1,2} Besonders in Gemeinschaftseinrichtungen kann es gehäuft zu Infektionen und räumlich begrenzten Epidemien kommen. Es sind eine Vielzahl von Adenovirus-Typen beschrieben. Vom Adenovirus-Typ-7 (und einigen anderen Virustypen z. B. Typ 3, 4, 14, 21) ist bekannt, dass das Virus auch bei jungen, bislang gesunden Erwachsenen hin und wieder schwere Infektionen der unteren Atemwege verursachen kann. Schwere Verläufe mit diesem Typ gibt es auch bei Kindern und Kleinkindern. Im Jahr 2007 erreichte der Typ 14 Aufsehen, weil er zu schweren Erkrankungen mit Todesfällen bei Patienten in den USA führte.³ Infektionen mit humanen Adenoviren sind auch ein Problem in der Transplantationsmedizin und bei Patienten mit zugrundeliegenden Erkrankungen des Immunsystems.^{4,5} So verstarb im November 2018 eine 18-jährige Studentin der Universität Maryland (USA) die aufgrund eines Morbus Crohn in Behandlung war, an einer Pneumonie nach einer Infektion mit Adenovirus-Typ-7.⁶

Adenovirustypen und verursachte Infektionen

Adenoviren wurden 1953 zufällig in Tonsillenzellkulturen (*adenoids*) entdeckt⁷ Humane Adenoviren (HAdV) gehören zum Genus *Mastadenovirus* der Familie *Adenoviridae*. Sie werden in sieben Spezies (A–G) eingeteilt (s. Tab. 1). Auf der Basis ihrer Neutralisations- und Hämagglutinationseigenschaften wurden zuerst 52 Serotypen identifiziert, weitere Typen wurden später durch Genomanalysen identifiziert.⁸

Spezies	Typ	Infektionen
A	12, 18, 31, 61	Magen-Darm-Infektionen, bei Immunsuppression auch Dissemination
B	3, 7, 11, 14, 16, 21, 34, 35, 55, 66, 68, 76–79	Atemwegsinfektionen (öfter auch untere Atemwege betroffen), auch in Kombination mit Bindehautentzündungen, Nieren- und Harnwegsinfektionen (insbesondere Typ 11, 34, 35), selten auch Magen-Darm-Infektionen
C	1, 2, 5, 6, 57, 89	Atemwegsinfektionen, insbesondere der oberen Atemwege (auch Tonsillitis), Magen-Darm-Infektionen, selten: Hepatitis, Nieren- und Harnwegsinfektionen, bei Immunsuppression auch Dissemination
D	8–10, 13, 15, 17, 19, 29, 22–30, 32, 33, 36–39, 42–49, 51, 53, 54, 56, 58–60, 62–64, 65, 67, 69–75, 80–88, 90	Bindehautentzündungen, insbesondere epidemische Keratokonjunktivitis durch die Typen 8, 37, 53, 54 und 64 (früher Typ 19a), Magen-Darm-Infektionen (oft asymptomatisch)
E	4	Atemwegsinfektionen (auch untere Atemwege), Bindehautentzündungen
F	40,41	Magen-Darm-Infektionen
G	52	Magen-Darm-Infektionen

Tab. 1: Übersicht über die humanen Adenovirustypen

Diese Woche 22/2019

Infektionen mit humanen Adenoviren

Aktuelle Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten
19. Woche 2019



Virus-Eigenschaften

Adenoviren des Genus *Mastadenovirus* sind weit verbreitet und werden bei vielen Säugetieren, z. B. Hunden, Mäusen und Rindern nachgewiesen. Adenoviren anderer Genera sind beim Geflügel (*Aviadenovirus*), bei Fröschen (*Siadenovirus*), Wiederkäuern (*Atadenovirus*) und Fischen (*Ichtadenovirus*) bekannt. Von ganz seltenen Ausnahmen abgesehen (Mastadenoviren von Menschenaffen), gibt es aber keine Übertragung auf den Menschen.

Adenoviren sind unbehüllte doppelsträngige DNA-Viren von 65–110 nm Größe.² Die lineare DNA hat eine Länge von 34.000–38.000 Basenpaaren. Das Genom besteht aus fünf kodierenden Bereichen (E1–E4, L). Aufgrund der fehlenden Hülle sind die Viren sehr stabil in der Umwelt.

Adenoviren infizieren ein großes Spektrum an Zellen.^{1,2} Bevorzugt vermehren sie sich in Zellen des Respirations- und Verdauungstraktes (Epithelzellen des Pharynx und Dünndarms) sowie in Konjunktivalzellen. Eine virämische Ausbreitung im Organismus ist selten, sie kann aber bei immunsupprimierten Patienten auftreten, zur Replikation in inneren Organen (z. B. der Leber) und zur lebensbedrohlichen sepsisartigen disseminierten Infektion führen.^{4,5}

Übertragung

Die Übertragung erfolgt durch direkten Kontakt mit infizierten Patienten, Aerosolen, kontaminierten Gegenständen und Flüssigkeiten.¹ Augeninfektionen (Konjunktivitis, pharyngokonjunktivales Fieber) können auch über mit Adenoviren kontaminiertes Wasser z. B. in Schwimmbädern übertragen werden, für schwerer verlaufende Augeninfektionen (Keratokonjunktivitis) wurde dies aber nicht berichtet.⁹ Eine Persistenz in den Tonsillen und im Lymphgewebe des Darmes infizierter Personen ist jahrelang möglich,¹⁰ Adenoviren können von diesen Personen über den Speichel und Stuhl in geringen Mengen ausgeschieden werden. Bei der akuten Adenovirus-Gastroenteritis sind aber sehr große Mengen von infektiösem Virus im Stuhl nachweisbar.

Symptome

Ein großer Teil der Adenovirusinfektionen verläuft asymptomatisch. Wenn Symptome auftreten, verläuft die Erkrankung bei Kindern unter zwei Jahren meist schwerer als bei älteren Kindern und Erwachsenen. Besonders schwere Verläufe werden in stark immunsupprimierten Patienten (z. B. nach Knochenmarkstransplantation) beobachtet.⁴ Die auftretende Symptomatik ist auch vom infizierenden Adenovirustyp abhängig (s. Tab. 1, S. 187).

Bei Infektionen der Atemwege können Fieber und Halsschmerzen auftreten (ca. eine Woche nach Infektion). Die erkältungsähnlichen Symptome können von Bindehautentzündungen, Durchfall und teilweise Erbrechen begleitet werden. Die Beschwerden klingen meist nach einer Woche ab, können aber auch in Bronchial- und Lungenentzündungen übergehen.

Infektionen des Magen- und Darmtraktes können nach einer Woche zu Übelkeit, Erbrechen und Durchfällen führen und dauern länger als eine Woche an.

Bei Infektionen der Bindehäute kommt es nach ca. einer Woche zu Tränenfluss, geröteten, schmerzenden Augen und Lichtempfindlichkeit, bei der schwerer verlaufenden, meist epidemisch auftretenden Keratokonjunktivitis kommt es zusätzlich zu Hornhautläsionen. Die Symptome können mehrere Wochen andauern. Die Infektion verläuft meist ohne Folgen, bei der Keratokonjunktivitis kann es aber zu dauerhaften Visusreduktionen kommen. Die epidemische Keratokonjunktivitis ist in Deutschland meldepflichtig. Dem Gesundheitsamt wird gemäß § 7 Abs. 1 Infektionsschutzgesetz (IfSG) nur der direkte Nachweis von Adenoviren im Konjunktivalabstrich, soweit er auf eine akute Infektion hinweist, namentlich gemeldet

Antivirale Therapie

Das am häufigsten angewandte antivirale Mittel zur Therapie von Adenovirusinfektionen ist Cidofovir, ein Nukleotidanalogen von Cytosin, welches die virale DNA-Polymerase inhibiert.^{5,11} Cidofovir ist aber nicht für die Indikation Adenovirusinfektionen zugelassen (*Off-label-use*). Es gibt Hinweise darauf, dass Brincidofovir eine bessere Wirksamkeit hat.¹² Brincidofovir ist aber bislang nicht in der Europäischen Union zugelassen. Eine Reihe anderer Virostatika (z. B. Ribavirin) wird auch gelegentlich angewendet.

Weitere Therapien

T-Zell-vermittelte Immuntherapien können erfolgreich sein, sie werden aber nur bei besonders gefährdeten Patienten, z. B. Knochenmarkstransplantierten Patienten angewandt.¹³ Auch die Anwendung von Immunglobulinen ist möglich, die Wirksamkeit ist aber nicht nachgewiesen.

Impfstoffe

Ein oraler Lebendimpfstoff (Serotypen 4 und 7) wurde von der U.S. Food and Drug Administration im März 2011 zur Anwendung bei Rekruten des US Militärs zugelassen. Dieser Impfstoff hat die Zahl respiratorischer Erkrankungen bei Soldaten reduziert.¹⁴ Der Impfstoff steht nicht für die allgemeine Bevölkerung zur Verfügung. Aufgrund der Zulassungsanforderungen sind Impfstoffentwicklungen sehr aufwendig. Wegen der vielen zirkulierenden Serotypen ist es schwierig, diese alle abzudecken.

Hygiene

Adenovirusinfektionen können bei Neugeborenen, Kleinkindern und immunsupprimierten Patienten schwere Krankheitsverläufe auslösen. Die Hygiene ist ein wesentliches Mittel zur Verhinderung von Infektionen. Dazu gehören Händewaschen, Vermeiden des Berührens von Augen, Nase und Mund mit ungewaschenen Händen, Verringerung der potenziellen Virusausbreitung durch Niesen in die Armbeuge, ausreichende Chlorzugabe in Schwimmbädern, Vermeidung des Kontakts zu akut infizierten Personen oder Tragen von FFP2-Masken in Problembereichen.

Bei stark immunsupprimierten Patienten ist jedoch auch die Reaktivierung vorbestehender, persistenter (latenter) Adenovirusinfektionen häufig zu beobachten.^{4,10,15}

Diagnostik

Am weitesten verbreitet und bewährt ist die Polymerase-Ketten-Reaktion (PCR).¹⁵ Diese eignet sich zum Nachweis der viralen Nukleinsäuren bei akuten Infektionen, wobei das zu untersuchende Patientenmaterial je nach Symptomatik gewählt wird (z. B. Augenabstrich bei Bindehautentzündung, Stuhl bei Gastroenteritis). Bei knochenmarkstransplantierten Kindern wird ein wöchentliches Screening der Viruslast im Blut (z. T. auch zusätzlich im Stuhl) mittels quantitativer PCR empfohlen.⁴ Adenoviren können auch auf humanen Zell-Linien isoliert werden (z. B. A549, Hep-2, HeLa) und induzieren dabei Einschlusskörperchen und zytopathische Effekte.¹ Dieses Vorgehen ist aber zeitaufwendiger und weniger sensitiv. Mittels Immunsereen kann der direkte Antigennachweis in Rachenabstrichen und Biopsien durchgeführt werden.

Neutralisationsteste und Hämagglutinationshemmteste dienen der Bestimmung von Antikörpern ab sieben Tagen nach Infektion, werden aber in der Routinediagnostik wegen der Typenvielfalt nicht eingesetzt. Mittels spezifischer Seren und/oder Sequenzierung ist die Typisierung von Adenovirusisolaten möglich, durch PCR und nachfolgende Sequenzierung auch direkt aus diagnostischen Proben.¹

Situation in Deutschland

In den Jahren 2017/2018 lag der Anteil der Adenoviren bei den im **Nationalen Referenzzentrum (NRZ) für Influenza** untersuchten Atemwegsinfektionen bei 1–11% <https://influenza.rki.de> > **Wochenberichte**. Am häufigsten waren Kinder betroffen. Schwere Erkrankungen der unteren Atemwege sind selten. Große Ausbrüche von epidemischer Keratokonjunktivitis sind möglich.¹⁶

Literatur

1. Heim A, Hayden RT: Adenoviruses. In Carroll KC, Pfaller MA, Landry ML, McAdam AJ, Patel R, Richter SS, Warnock DW (ed), *Manual of Clinical Microbiology*, Twelfth Edition doi: <https://doi.org/10.1128/9781555819842>. ASM Press, Washington DC 2019 1831–1846
2. Modrow S, Falke D, Truyen U, Schätzl H: *Molekulare Virologie*. Springer Spektrum, Heidelberg Berlin 2010
3. Louie JK, Kajon AE, Holodniy M, et al.: Severe pneumonia due to adenovirus serotype 14: a new respiratory threat? *Clin Infect Dis* 2008;46:421–425
4. Lion T: Adenovirus infections in immunocompetent and immunocompromised patients. *Clin Microbiol Rev* 2014;27:441–462
5. Mynarek M, Ganzenmueller T, Mueller-Heine A, et al.: Patient, virus, and treatment-related risk factors in pediatric adenovirus infection after stem cell transplantation: results of a routine monitoring program. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014;20:250–256
6. R. F. Najera: Death from adenovirus infection in a college student and the questions raised. *The History of Vaccines; an educational resource by the college of physicians of Philadelphia* 3.12.2018; www.historyofvaccines.org/content/blog/adenovirus-death-umd
7. Rowe WP, Huebner RJ, Gilmore LK, et al.: Isolation of a cytopathogenic agent from human adenoids undergoing spontaneous degeneration in tissue culture. *Proc Soc Exp Biol Med* 1953;84:570–573
8. Seto D, Chodosh J, Brister JR, Jones MS, Members of the Adenovirus Research C: Using the whole-genome sequence to characterize and name human adenoviruses. *J Virol* 2011;85:5701–5702
9. Bonadonna L, La Rosa G: A Review and Update on Waterborne Viral Diseases Associated with Swimming Pools. *Int J Environ Res Public Health* 2019;16
10. Kosulin K, Geiger E, Vecsei A, et al.: Persistence and reactivation of human adenoviruses in the gastrointestinal tract. *Clin Microbiol Infect* 2016;22:381–e381–381,e388
11. Ljungman P, Ribaud P, Eyrich M, Infectious Diseases Working Party of the European Group for B, et al.: Cidofovir for adenovirus infections after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a survey by the Infectious Diseases Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2003;31:481–486
12. Grimley MS, Chemaly RF, Englund JA, et al.: Brincidofovir for Asymptomatic Adenovirus Viremia in Pediatric and Adult Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant Recipients: A Randomized Placebo-Controlled Phase II Trial. *Biol Blood Marrow Transplant* 2017;23:512–521
13. Feuchtinger T, Matthes-Martin S, Richard C, et al.: Safe adoptive transfer of virus-specific T-cell immunity for the treatment of systemic adenovirus infection after allogeneic stem cell transplantation. *Br J Haematol* 2006;134:64–76
14. Radin JM, Hawksworth AW, Blair PJ, et al.: Dramatic decline of respiratory illness among US military recruits after the renewed use of adenovirus vaccines. *Clin Infect Dis* 2014;59:962–968
15. Ganzenmueller T, Heim A: Adenoviral load diagnostics by quantitative polymerase chain reaction: techniques and application. *Rev Med Virol* 2012;22:194–208
16. Hage E, Espelage W, Eckmanns T, et al.: Molecular phylogeny of a novel human adenovirus type 8 strain causing a prolonged, multi-state keratoconjunctivitis epidemic in Germany. *Sci Rep* 2017;7:40680

■ *PD Dr. Albert Heim | **Dr. Ralf Dürrwald

* Institut für Virologie, Medizinische Hochschule Hannover

** Robert Koch-Institut | FG17 Influenzaviren und weitere Viren des Respirationstraktes

Korrespondenz: Heim.Albert@mh-hannover.de | DuerrwaldR@rki.de

■ Vorgeschlagene Zitierweise:

Heim A, Dürrwald R: Infektionen mit humanen Adenoviren.

Epid Bull 2019;22:187–189 | DOI 10.25646/6158