



**University of
Zurich**^{UZH}

**Zurich Open Repository and
Archive**

University of Zurich
Main Library
Strickhofstrasse 39
CH-8057 Zurich
www.zora.uzh.ch

Year: 2014

Epstein-Barr-Virus und infektiöse Mononukleose

Karrer, Urs; Nadal, David

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-96029>

Published Version

Originally published at:

Karrer, Urs; Nadal, David (2014). Epstein-Barr-Virus und infektiöse Mononukleose. *Swiss Medical Forum*, 14(11):226-232.

Epstein-Barr-Virus und infektiöse Mononukleose


Urs Karrer^a, David Nadal^b

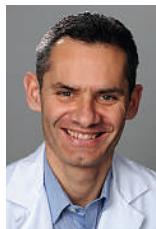
^a Medizinische Poliklinik, Kantonsspital Winterthur

^b Infektiologie und Spitalhygiene, Universitäts-Kinderspital Zürich

Quintessenz

- Die infektiöse Mononukleose (IM) ist ein akutes klinisches Syndrom, charakterisiert durch Fieber, Tonsillo-Pharyngitis und bilaterale zervikale Lymphadenopathie. In 85–90% der Fälle wird die IM durch eine Erstinfektion mit dem Epstein-Barr-Virus (EBV) verursacht.
- Typischerweise finden sich im Blut eine absolute und relative Lymphozytose (>4000 Lymphozyten/ml resp. >50% der Leukozyten) mit atypischen Lymphozyten als Ausdruck einer überbordenden antiviralen Immunantwort. Diese ist hauptsächlich für die klinische Symptomatik verantwortlich.
- Bei einer IM kommen differentialdiagnostisch neben der akuten Infektion mit EBV insbesondere akute Infektionen mit HIV, Zytomegalievirus, Toxoplasmen, den humanen Herpesviren 6 und 7 sowie die Streptokokkenangina in Frage.
- Bei typischer Klinik, Epidemiologie und Lymphozytose im Blutbild reicht ein positiver Monotest zur Bestätigung der Diagnose. Bei atypischer Präsentation oder negativem Monotest sollte die Ätiologie mittels EBV-spezifischer Serologien gesichert werden.
- Die Behandlung der EBV-induzierten IM ist symptomatisch. Kortikosteroide sind nur bei Komplikationen oder sehr schweren Verläufen zu erwägen, antivirale Substanzen nur bei starker Immunsuppression.

Der Begriff infektiöse Mononukleose (IM) bezeichnet ein Syndrom, das durch die klinische Trias Fieber, Tonsillo-Pharyngitis und bilaterale zervikale Lymphadenopathie sowie durch Lymphozytose und atypische Lymphozyten im Blutaussstrich charakterisiert ist (Abb. 1A–D ). In 85–90% der Fälle wird die IM durch eine akute Infektion mit dem Epstein-Barr-Virus (EBV) verursacht und entspricht dem klassischen Pfeiffer-Drüsenfieber [1]. In 10–15% der Fälle findet sich als Ursache eine akute Infektion mit Zytomegalievirus (CMV), humanem Immundefizienzvirus (HIV) und deutlich seltener mit Toxoplasma gondii oder den humanen Herpesviren (HHV) 6 und 7. Aus infektiologischer Sicht ist es sinnvoll, wenn der Erreger einer Erkrankung sprachlich aus dem Diagnose-terminus ersichtlich wird. Deshalb sollten bei IM mit serologisch nachgewiesener EBV-Erstinfektion die Begriffe «akute EBV-Infektion» oder «infektiöse Mononukleose durch EBV» verwendet werden. Nachfolgend befassen wir uns mit verschiedenen Aspekten der EBV-Infektion.



Urs Karrer

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Epidemiologie der EBV-Infektion

Weltweit infizieren sich >95% der Menschen im Verlauf ihres Lebens mit EBV. Wie alle anderen humanen Herpesviren kann auch EBV nach der Erstinfektion vom Wirt nicht aus dem Körper verbannt werden und persistiert

lebenslang. Die EBV-Seroprävalenz hängt vom Alter, sozioökonomischen Status, der Ethnie und dem Geschlecht ab. In nichtindustrialisierten Ländern infizieren sich bereits >95% der Kleinkinder mit EBV. In industrialisierten Ländern hat sich der Zeitpunkt der Erstinfektion in den letzten 50 Jahren deutlich auf später verschoben. Zahlen für die Schweiz fehlen. In den USA sind bei der weissen Bevölkerung rund 40% der Fünfjährigen EBV-seropositiv. Der Anteil steigt bis zum 14. Lebensjahr auf 55% und zum 19. Lebensjahr auf knapp 80% [2]. Eine EBV-Erstinfektion führt bei Kindern unter fünf Jahren praktisch nie zu einer IM. Die Inzidenz der IM ist bei 15- bis 25-Jährigen am höchsten [3]. Nach dem 30. Lebensjahr ist die EBV-Seroprävalenz mit >90% so hoch, dass absolut gesehen weniger akute EBV-Infektionen mit IM auftreten können. Lebenslang können jedoch EBV-Reaktivierungen und -Reinfektionen vorkommen. Sie verlaufen gewöhnlich klinisch stumm.

Übertragung

EBV wird hauptsächlich bei engem Kontakt durch Speichel übertragen. Bei Kleinkindern erfolgt die Übertragung als Schmierinfektion von den Eltern, Geschwistern oder Spielkameraden, bei Adoleszenten und jungen Erwachsenen typischerweise durch Küssen. Im Gegensatz zu CMV kommt eine vertikale EBV-Übertragung während der Schwangerschaft nicht vor. Obwohl EBV – wie CMV – in der Muttermilch nachgewiesen werden kann, ist die EBV-Seroprävalenz bei gestillten Kindern vergleichbar mit der Seroprävalenz von Kindern, die mit Ersatzmilch ernährt werden [4]. Vermutlich haben mütterliche EBV-spezifische Antikörper, die diaplazentar (IgG) oder via Muttermilch (IgA) auf das Kind übertragen werden, eine Schutzfunktion. Eine sexuelle Übertragung von EBV ist möglich, spielt aber epidemiologisch gegenüber der Übertragung via Speichel eine untergeordnete Rolle [5]. Unabhängig vom Ausmass der klinischen Symptomatik werden nach einer EBV-Erstinfektion infektiöse Viren für mindestens sechs Monate mit dem Speichel ausgeschieden [6–7]. In Querschnittsuntersuchungen weisen jeweils 10–15% der gesunden Erwachsenen eine asymptomatische oropharyngeale EBV-Ausscheidung auf [8].

Virus und Pathogenese

EBV gehört zur Gruppe der humanen Gamma-Herpesviren und ist durch Co-Evolution über Millionen von

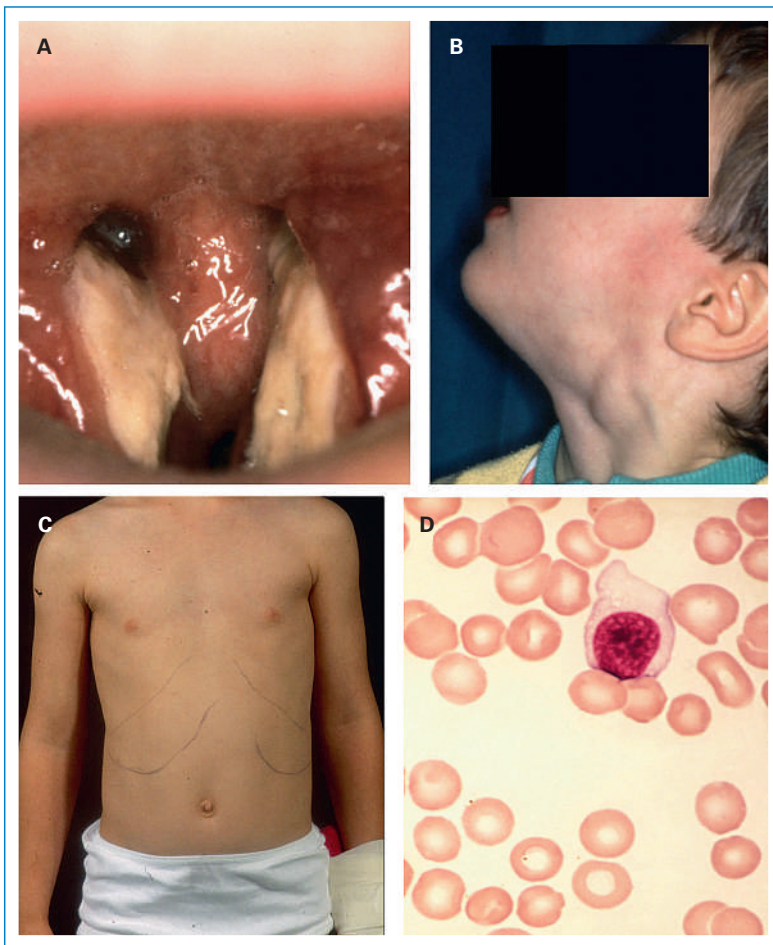



Abbildung 1


Typische Befunde bei infektiöser Mononukleose durch EBV.

- A Tonsillitis
- B Zervikale Lymphadenopathie
- C Hepatosplenomegalie
- D Atypische Lymphozyten im Blutaussstrich

Jahren ausserordentlich gut an den menschlichen Wirt angepasst. Das Virus besitzt ein lineares, doppelsträngiges DNA-Genom, das für ca. 100 Proteine codiert. Infektiöse Viruspartikel sind aufgebaut aus der um Core-Proteine gewickelten DNA, dem Nukleokapsid, einer amorphen Matrix (oder Tegument) und einer von der Zellwand stammenden Membranhülle, die mit viralen Glykoproteinen «gespickt» ist. EBV hat eine hohe Spezies-Spezifität und repliziert praktisch nur in humanen Epithelzellen des Oropharynx und in B-Lymphozyten. Abbildung 2  zeigt schematisch den Ablauf einer EBV-Infektion in B-Zellen mit latenten und lytischen Perioden.

Um B-Zellen zu infizieren, bindet das virale Glykoprotein gp350/220 an CD21 (= Komplement-Rezeptor 2 = CR2). Danach wird die EBV-DNA in den Zellkern geschleust, wo sie als zirkuläres Molekül im Sinne eines Plasmids vorliegt, ohne sich in die DNA der Wirtszelle zu integrieren. Man nimmt an, dass EBV nach der Primärinfektion in B-Zellen der Tonsillen zuerst eine latente Infektion etabliert [9]. Dabei persistiert das EBV-Genom als episomale DNA, es werden aber keine infektiösen Viruspartikel produziert, kaum Wirtszellen zerstört und nur

sehr wenige Virusproteine exprimiert. Dadurch kommt es zunächst zu keiner nennenswerten antiviralen Immunantwort und zu keinen klinischen Symptomen. EBV-infizierte B-Zellen werden vor Apoptose geschützt und differenzieren via Keimzentrumsreaktion zu langlebigen Gedächtniszellen. So wird das latente Virus im gesamten lymphatischen und retikuloendothelialen System des Körpers verbreitet [9]. Ausserdem etabliert sich EBV in einer langlebigen Wirtszelle, von wo aus jederzeit eine Reaktivierung mit lytischer Produktion von Viruspartikeln gestartet werden kann. Eine Reaktivierung ist allerdings nur im Oropharynx «sinnvoll», da von dort eine Übertragung auf einen neuen Wirt stattfinden kann. Während der latenten EBV-Infektion wird bei jeder B-Zellteilung die virale DNA mitdupliziert und gleichmässig auf die Tochterzellen übertragen, dies auch bei Immunantworten, die durch andere Antigene bedingt sind. Es kommt zu einer Multiplikation der EBV-Reservoirs und der potentiellen «EBV-Fabriken».

Nach der relativ langen Inkubationszeit von 30–50 Tagen setzt systemisch eine fulminante Immunantwort vor allem von NK-Zellen und CD8+-zytotoxischen T-Zellen ein. Die Immunantwort richtet sich vorwiegend gegen lytische Proteine von EBV und ist im Sinne einer Immunpathologie für die Symptome der IM verantwortlich. Balfour et al. zeigten anhand einer prospektiven Studie bei Studenten, dass das Ausmass der IM-Symptomatik besser mit der Zahl zirkulierender CD8+-T-Zellen und NK-Zellen korreliert als mit der EBV-Viruslast [7]. In der akuten Phase der IM sind oft mehr als 80% der zirkulierenden Lymphozyten EBV-spezifische CD8+-T-Zellen. Sie sind im Blutaussstrich als «mononukleäre» atypische Lymphozyten sichtbar und für die IM namensgebend (Abb. 1D). Auch die EBV-spezifische B-Zell-Antwort ist zunächst vor allem gegen lytische EBV-Antigene wie das virale Kapsid-Antigen (VCA) gerichtet, was in der serologischen Diagnostik Verwendung findet (Abb. 3 .

Obwohl die virologischen und immunologischen Vorgänge während der Inkubationszeit bisher nicht untersucht werden konnten, muss es lokal im Oropharynx und möglicherweise auch systemisch zu einer EBV-Replikation mit Produktion infektiöser Viruspartikel kommen. Vermutlich wird durch Plasmazelldifferenzierung von latent infizierten B-Zellen das lytische EBV-Replikationsprogramm aktiviert. Anders kann die initial gegen lytische EBV-Proteine gerichtete, fulminante Immunantwort kaum erklärt werden. Erst im Verlauf von mehreren Monaten wendet sich die spezifische Immunantwort zunehmend gegen latente EBV-Antigene wie das nukleäre EBV-Antigen EBNA-1 (Abb. 3). Eine potente EBV-spezifische Immunantwort ist unabdingbar, um die akute EBV-Infektion einzudämmen und lebenslang die persistierenden, reaktivierenden und reinfizierenden Viren sowie die latent infizierten B-Zellen, die zu onkogener Transformation neigen, in Schach zu halten. Bei zellulärer Immundefizienz kann es sowohl unmittelbar nach der Erstinfektion als auch später zu lebensbedrohlichen Komplikationen und verschiedenen, vor allem lymphatischen Neoplasien kommen. Warum sich die Erstinfektion mit EBV erst nach dem fünften Lebensjahr als IM manifestiert, ist nicht bekannt, wobei eine weniger überschiessende Immunantwort bei Kleinkindern vermutet

wird. Während der IM kommt es auch zu einer polyklonalen B-Zell-Stimulation mit IgM-Produktion gegen eine Vielzahl von nicht mit EBV verwandten Antigenen. Das wird diagnostisch im Monotest genutzt, bei dem diese als heterophil bezeichneten Antikörper mittels Agglutination von

Pferde- oder Rindererythrozyten nachgewiesen werden. Gleichzeitig kann die polyklonale B-Zell-Stimulation via Autoimmunität zu Komplikationen beitragen (Hämolyse, Thrombozytopenie, Guillain-Barré-Syndrom) und bei gewissen serologischen Tests falsch positive Resultate vor-täuschen (z.B. CMV-spezifische IgM) [10].

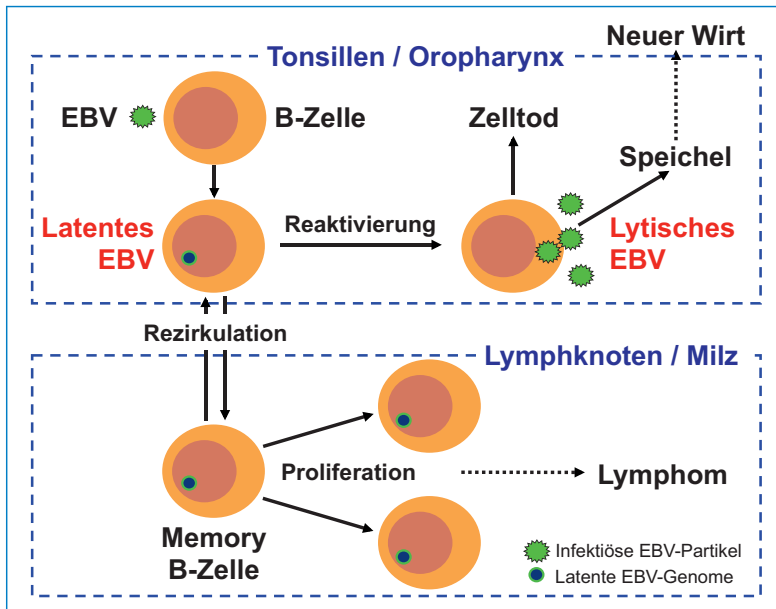


Abbildung 2
Latente und lytische EBV-Infektion der B-Zellen. EBV infiziert B-Lymphozyten in den Tonsillen und etabliert eine latente Infektion. Von dort kann lokal eine Reaktivierung mit lytischer EBV-Infektion und Produktion sowie Ausscheidung von infektiösen Viruspartikeln in den Speichel gestartet werden. Via latent infizierte Memory-B-Zellen gelangt EBV ins gesamte lymphatische System und wird bei jeglicher B-Zellproliferation ebenfalls amplifiziert. Eine Rezipitation infizierter Memory-B-Zellen in die Tonsillen mit lokaler EBV-Reaktivierung ist jederzeit möglich. Durch latente EBV-Infektion kann es zur B-Zell-Transformation und Lymphomentstehung kommen.

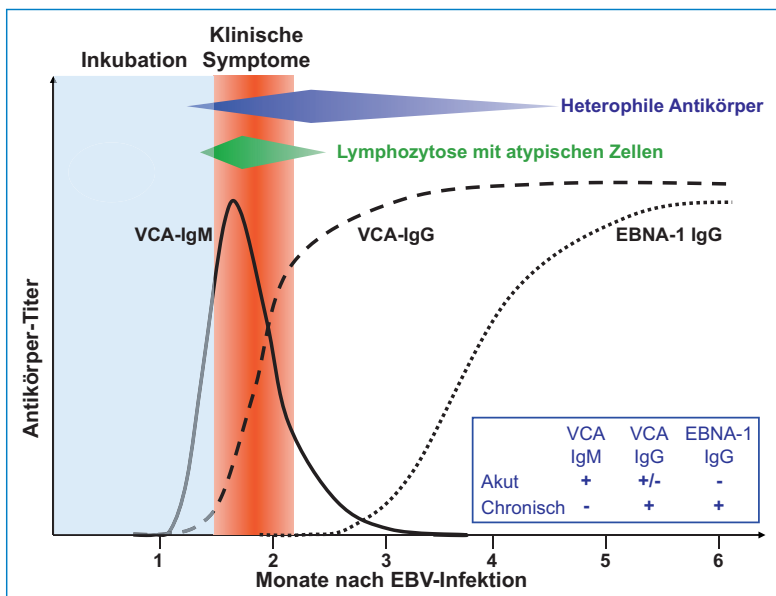


Abbildung 3
Schematischer zeitlicher Ablauf einer akuten EBV-Infektion mit Inkubationszeit, klinischen IM-Symptomen, Lymphozytose und serologischen Parametern (heterophile Antikörper, VCA-IgM, VCA-IgG und EBNA-1-IgG). Der serologische Verlauf während der Inkubationszeit entspricht einer Extrapolation. Der blaue Kasten zeigt die typische serologische Konstellation bei akuter oder früher durchgemachter (= chronischer) EBV-Infektion. VCA: virales Kapsid-Antigen (lytisch); EBNA: nukleäres EBV-Antigen (latent).

Klinische Präsentation

Die klassische klinische Trias der EBV-assoziierten IM beinhaltet Fieber, Tonsillo-Pharyngitis und bilaterale zervikale Lymphadenopathie. Ausgeprägte Müdigkeit oder Abgeschlagenheit kommt meistens dazu. Betroffene berichten oft über sehr starke Schluckschmerzen sowie Kopfschmerzen, Appetitlosigkeit, Schwitzen, Frösteln und Husten (Tab. 1) [1]. Typische Prodromi sind subfebrile Temperaturen und Leistungsintoleranz über einige Tage bis Wochen. Gleichzeitige Erkältungssymptome wie Nasenlaufen oder Niesen sprechen gegen eine akute IM.

Bei der klinischen Untersuchung finden sich bei Adoleszenten und jungen Erwachsenen fast immer die typischerweise symmetrisch vergrößerten zervikalen Lymphknoten (Abb. 1B), gefolgt von Fieber und Pharyngitis mit entzündlich vergrößerten Tonsillen, die durchaus weisse Stippchen oder Beläge aufweisen können (Abb. 1A). Bei schlanken Patienten kann in knapp 50% der Fälle eine manchmal schmerzhaft vergrößerte Milz getastet werden (Abb. 1C). Ohne vorgängige Antibiotikatherapie kommt es nur selten zu einem relevanten Exanthem. Im Allgemeinen gilt: je jünger der Patient (<10 Jahren), desto milder die Symptomatik; je älter der Patient (>30 Jahre), desto eher fehlt ein Teil der klassischen Trias. Bei genauer Beobachtung im Rahmen einer prospektiven klinischen Studie bei EBV-negativen Studenten verlief die akute EBV-Infektion bei 77% als typische IM, bei 12% mit atypischen Symptomen und nur bei 11% klinisch stumm [7].

Laborparameter

Auffälligste Veränderung bei der akuten EBV-Infektion mit IM ist die absolute und relative Lymphozytose (>4000/ml und >50% der Leukozyten) mit >10% atypischen Lymphozyten (Abb. 1D). Zusätzlich finden sich oft eine leichte Anämie, Neutropenie und Thrombozytopenie. Blutsenkungsreaktion (BSR) und C-reaktives Protein (CRP) sind als Zeichen der akuten Entzündung meist erhöht, zum Teil erheblich. Auch leicht pathologische Leberwerte mit Erhöhung der Transaminasen zwei- bis fünfmal der Norm sind sehr häufig.

Verlauf und akute Komplikationen

Die akute Erkrankung dauert im Schnitt 12–18 Tage. Die Erholung erfolgt oft nur langsam über weitere 2–4 Wochen. Prolongiertes oder wiederkehrendes Fieber über mehrere Wochen ist möglich. Zwei Drittel der Patienten sind einen Monat nach Symptombeginn beschwerdefrei

Tabelle 1

Symptome, Befunde und wichtige Laborparameter bei akuter EBV-, CMV- und HIV-Infektion bei jungen Erwachsenen (Angaben in %).

	EBV	CMV	HIV
Fieber	80–95	80–90	85–95
Pharyngitis	70–85	20–30	60–80
Lymphadenopathie			
zervikal	90–100	40–60	50–70
generalisiert			60–80
Müdigkeit/Abgeschlagenheit	90–100	80–95	75–85
Appetitlosigkeit/Übelkeit	50–80	30–40	25–40
Kopfschmerzen	40–60	30–40	25–40
Hautausschlag	3–6	20–40	60–75
Diarrhoe	<5		30–40
Arthralgien/Myalgien	15–30		50–60
Splenomegalie	50–60	30	
Hepatomegalie	15–25	10–20	
Ikterus	5–10	5–10	<5
Lymphozytose	+++ (>90%)	++ (80%)	– (>80%)*
Transaminasenerhöhung	50–70	75–85	40–60
Heterophile Antikörper (Monotest)	85–95	<5	<5

* Lymphozytose sehr selten. Bei akuter HIV-Infektion in >80% der Fälle Lymphopenie.

und nach weiteren 2–4 Wochen voll leistungsfähig. Immerhin geben aber 5–10% der Betroffenen nach sechs Monaten immer noch relevante Müdigkeit an, wobei kein Zusammenhang mit dem Chronic-Fatigue-Syndrom besteht [11].

Lokale Komplikationen

Die Schwellung im Bereich des weichen Gaumens und der Tonsillen kann so ausgeprägt sein, dass sie die Atmung behindert und inspiratorischen Stridor hervorruft. Bei IM kann es in sehr seltenen Fällen (0,1–0,5%) spontan oder nach Bagateltrauma zu einer Milzruptur mit intraperitonealer Blutung kommen. Praktisch alle EBV-assoziierten Milzrupturen treten in den ersten drei Wochen der Erkrankung auf. Eine Splenektomie sollte wegen der immunologischen Nachteile möglichst vermieden werden.

Neurologische Komplikationen

Im Verlauf einer akuten EBV-Infektion kann es zu einem Guillain-Barré-Syndrom, Hirnnervenpareesen (insbesondere des N. facialis), Meningitis, Meningoenzephalitis und Myelitis sowie Neuritis und Radikulitis kommen. Die neurologischen Komplikationen sind in den allermeisten Fällen vollständig reversibel.

Hämatologische Komplikationen

Bei der akuten EBV-Infektion kommt es häufig zu transientser Anämie, Neutropenie, Thrombozytopenie oder Gerinnungsaktivierung. Schwere und prolongierte Zytopenien kommen selten vor und können sich als aplastische oder hämolytische Anämie sowie als Immuntrom-

bozytopenie oder thrombotisch-thrombozytopenische Purpura manifestieren. In Einzelfällen wurden auch eine disseminierte intravasale Gerinnung oder ein erworbenes Hämophagozytose-Syndrom mit unkontrollierter systemischer Entzündung beschrieben. Eine IM kann als akute lymphatische Leukämie verkannt werden, mit entsprechend belastender Diagnostik und in Einzelfällen Beginn einer Chemotherapie.

Zwei lebensgefährliche und vorwiegend bei Kindern auftretende Syndrome haben eine klare genetische Grundlage: die lymphohistiozytäre Hämophagozytose (HLH) und das X-linked lymphoproliferative Syndrom (XLP). Bei der autosomal rezessiv vererbten HLH können die EBV-infizierten B-Zellen durch die zytotoxischen T- und NK-Zellen wegen einer defekten zytotoxischen Maschinerie nicht eliminiert werden. Es kommt zu einem inflammatorischen «Zytokinsturm» mit Makrophagen-Aktivierung und Hämophagozytose [12]. Beim XLP kann durch einen Apoptosedefekt die EBV-induzierte B-Zell-Proliferation und Immunreaktion nicht mehr heruntergefahren und gebremst werden, so dass es bei betroffenen Knaben zu rasch progredienter Immunpathologie und Lymphoproliferation kommt [13].

Andere Komplikationen

Leichte Transaminasenerhöhungen (bis zu fünffachen Normwerten) kommen bei der akuten EBV-Infektion sehr häufig vor, eine symptomatische Hepatitis mit Ikterus ist jedoch selten. Auch einzelne Fallberichte über interstitielle Nephritis, schwere Pneumonitis mit mechanischer Beatmung, Perimyokarditis und andere Organkomplikationen der akuten EBV-Infektion wurden in den letzten 50 Jahren publiziert, sind aber angesichts der Seroprävalenz von >95% als medizinische Raritäten anzusehen.

Differentialdiagnose


Die Differentialdiagnose der IM umfasst neben der akuten EBV-Infektion in erster Linie akute Infektionen mit CMV, HIV, Gruppe-A-Streptokokken, Toxoplasmen sowie seltene Infektionen mit HHV-6, HHV-7, Parvovirus B19 oder Bartonellen [1]. Klinisch kann eine akute EBV-Infektion nicht von einer akuten Infektion mit CMV oder HIV unterschieden werden (Tab. 1).

Differentialdiagnostisch möglich sind auch unspezifische virale Infektionen mit Rhino-, Corona-, Adeno- oder (Para-)Influenzaviren. Neben der zum Teil ausgeprägten Saisonalität, die bei EBV fehlt, dominieren bei Rhino-, Corona- und Adenoviren die typischen Erkältungssymptome. Bei (Para-)Influenzaviren stehen die plötzlich beginnenden Myalgien/Arthralgien mit Fieber im Vordergrund, dafür fehlt oft die Lymphadenopathie, und die Tonsillo-Pharyngitis ist eher mild.

Diagnostik

Abbildung 3 zeigt den zeitlichen Ablauf der klinischen Symptomatik, der Lymphozytose und der serologischen Parameter während einer EBV-induzierten IM. Neben der klinischen Untersuchung zur Objektivierung von Fie-

ber, Tonsillo-Pharyngitis, Lymphadenopathie und Hepatosplenomegalie sind bei sonst gesunden Patienten mindestens folgende Routine-Laboruntersuchungen sinnvoll: Differentialblutbild, Transaminasen (ALT besser als AST) und CRP.

Bei typischer Klinik und deutlicher Lymphozytose im Blutbild kann ein positiver Monotest zum Nachweis der heterophilen Antikörper für die Diagnose einer akuten EBV-induzierten IM ausreichend sein (Abb. 4 , blauer Teil). Die Spezifität des Monotests liegt in dieser Situation bei ca. 95%. Hingegen kann ein negativer Monotest eine akute EBV-Infektion vor allem in der Frühphase nicht ausschliessen (Sensitivität bei Erwachsenen ~75%; bei Kleinkindern deutlich niedriger). Bei Kindern und bei atypischer Klinik oder negativem Monotest sollte die Abklärung mit einer EBV-spezifischen Serologie erfolgen. Das volle serologische Programm umfasst VCA-IgM und -IgG sowie EBNA-1-IgG und erreicht bei Immunkompetenten eine Sensitivität von 95–100% resp. eine Spezifität von 90–95% für die Diagnose einer akuten EBV-Infektion [14]. Bei einer akuten IM durch EBV sind die VCA-IgM praktisch immer positiv, und wegen der langen

Inkubationszeit meistens auch die VCA-IgG. Hingegen fallen die EBNA-1-spezifischen IgG bei einer akuten Infektion noch negativ aus (Abb. 3). Der Nachweis von EBNA-1-IgG schliesst eine akute EBV-Infektion mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit aus, falls die Blutentnahme in den ersten 4–6 Wochen nach Symptombeginn erfolgte (negativer prädiktiver Wert 96–100%) [15]. Bei Erwachsenen kann deshalb der Nachweis von EBNA-1-IgG als initialer «Rule-out-Test» in einem kostenoptimierten, gestaffelten Algorithmus verwendet werden (Abb. 4, schwarzer Teil).

Sehr zurückhaltend sollten EBV-Serologien interpretiert werden, bei denen nur VCA-IgM positiv ist, da es sich dabei um unspezifische Kreuzreaktionen im Rahmen entzündlicher Erkrankungen mit anderer Ursache handeln kann [15]. In diesen Fällen sollte eine Verlaufserologie nach 2–4 Wochen zur Bestätigung einer VCA-IgG-Serokonversion gemacht werden. Ausserdem sollten klinisch relevante Differentialdiagnosen aktiv gesucht werden. Positive VCA-IgM bei gleichzeitig positiven EBNA-1-IgG können vorkommen: Diese Konstellation spricht gegen eine akute EBV-Infektion und ist auch

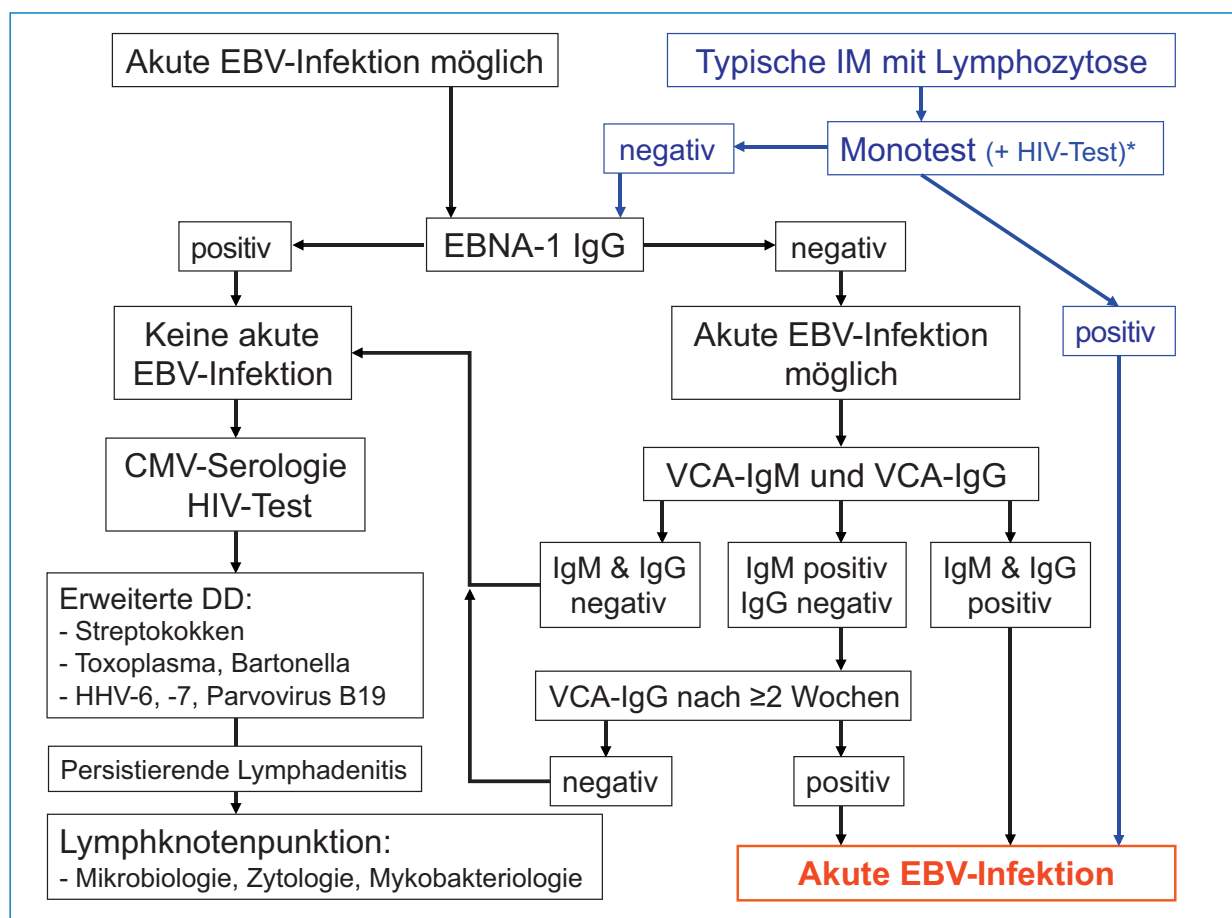


Abbildung 4

Diagnostischer Algorithmus zur Abklärung einer EBV-Infektion bei Erwachsenen.

Bei typischer IM-Klinik und Lymphozytose im Blutbild (= hohe Vortestwahrscheinlichkeit für eine akute EBV-Infektion) kann direkt durch einen positiven Monotest eine akute EBV-Infektion diagnostiziert werden (blau). Zusätzlich empfohlen ist die Durchführung eines HIV-Tests bei einer sexuell aktiven Person*.

Bei tieferer klinischer Vortestwahrscheinlichkeit für eine akute EBV-Infektion und/oder negativem Monotest kann durch Nachweis von EBNA-1-IgG eine akute EBV-Infektion ausgeschlossen werden (schwarz). Die weiteren Abklärungsschritte richten sich nach dem Resultat von EBNA-1-IgG.

HHV: humanes Herpesvirus; VCA: virales Kapsid-Antigen, EBNA: nukleäres EBV-Antigen.

kein zuverlässiger Hinweis für eine EBV-Reaktivierung oder -Reinfektion, sondern meistens unspezifisch.

Bei jeder akuten Erkrankung, die mittels Monotest oder EBV-Serologie abgeklärt wird, sollte bei Jugendlichen und Erwachsenen zusätzlich ein HIV-Test durchgeführt werden. Weitere Untersuchungen, die je nach klinischer Präsentation für Diagnose, Behandlung und Prognose des Verlaufs (z.B. Beruhigung des Patienten) indiziert sein können, sind die CMV-Serologie (IgM und IgG), der Rachenabstrich mit Streptokokken-Schnelltest und allenfalls Serologien für Toxoplasmose, HHV-6, HHV-7, Parvovirus B19 oder Bartonellose. Bei prolongierter und/oder ausgeprägter zervikaler Lymphadenitis (≥ 4 Wochen, ≥ 2 cm) sollte bei Erwachsenen eine diagnostische Feinnadelpunktion für Zytologie, Bakteriologie und Mykobiologie erwogen werden.

Behandlung

Die Therapie der akuten EBV-Infektion beschränkt sich auf eine symptomatische Behandlung mit Flüssigkeitsersatz, Paracetamol und/oder nichtsteroidalen Antirheumatika gegen Fieber und Schmerzen. Antivirale Substanzen wie Aciclovir oder Valaciclovir sollten bei immunkompetenten Patienten nicht eingesetzt werden. Diese Wirkstoffe vermindern zwar die lytische EBV-Replikation im Oropharynx vorübergehend, haben aber keinen Einfluss auf den Schweregrad und zeitlichen Verlauf der akuten Erkrankung und die Häufigkeit und Art von Spätkomplikationen [1].

Bei unkomplizierten IM-Fällen sollten auch keine Kortikosteroide verwendet werden. Diese sind nur bei schweren systemischen Entzündungsreaktionen, relevanten Zytopenien oder bei lokalen Komplikationen wie Stridor oder (drohender) Milzruptur zu erwägen; die Dosis beträgt 1–2 mg Prednison/kg Körpergewicht/Tag mit raschem Ausschleichen. Auch wenn die Wirksamkeit der Steroide in der Fachliteratur nur ungenügend belegt ist, werden sie von den meisten Experten in Einzelfällen verwendet. Es gibt bisher keine gesicherten Hinweise, dass der Einsatz von Kortikosteroiden bei IM zum häufigeren Auftreten von EBV-assoziierten Lymphomen oder anderen Spätkomplikationen führt.

EBV und Sport

Aufgrund der hohen Inzidenz bei 15- bis 25-Jährigen sind junge Hobby- und Leistungssportler recht häufig von einer IM betroffen. In den Medien werden immer wieder prominente Sportler erwähnt, die wegen einer IM in ihrer sportlichen Laufbahn zurückgeworfen wurden. Wegen des Risikos der Milzruptur und der Gefahr der chronischen Erschöpfung sollte bei einem Sportler mit IM-vereinbaren Symptomen nach EBV, CMV und HIV gesucht werden. Bei nachgewiesener akuter EBV- oder CMV-Infektion ist im Allgemeinen ein absolutes Trainingsverbot sinnvoll, solange der Patient febril ist. Sobald die Beschwerden regredient sind und die symptomatische Therapie gestoppt wurde, kann wieder mit einem vorsichtigen aeroben Training deutlich unterhalb der Leistungsgrenze begonnen werden (Hometrainer, leichtes Joggen etc.). Die Belastungsdauer kann von Tag zu Tag

gesteigert werden, falls die Zeit bis zur vollständigen Erholung nach einer Trainingseinheit nicht zunimmt.

Für die Prävention einer chronischen Erschöpfung ist entscheidend, dass bezüglich Trainingsintensität die zum Teil deutlich reduzierten körperlichen Limiten respektiert werden. Je nach Sportart und klinischem Schweregrad der IM ist bei Leistungssportlern eine Wettkampfpause von 6–12 Wochen notwendig. Bis zum Erreichen des früheren Leistungsniveaus kann es aber 6(–12) Monate dauern [16]. Für Sportarten mit dem Risiko eines Abdominaltraumas (Kampf- und Kontaktsportarten, Fussball, Skifahren, Radfahren etc.) gilt bei nachgewiesener EBV-assoziiierter IM für 3–4 Wochen nach Symptombeginn ein absolutes Verbot, denn so lange besteht gemäss Literatur ein relevant erhöhtes Risiko für eine Milzruptur [17]. Bei Kontakt- und Risikosportlern sollte nach vier Wochen eine sonographische Messung der Milzgrösse erfolgen. Bei relevanter Splenomegalie ($\geq 1,5$ -fache Grösse der Norm) sollte für weitere vier Wochen auf Kontakt- und Risikosportarten verzichtet werden.

EBV und Lymphome

EBV ist ein onkogenes Virus und spielt beim nasopharyngealen Karzinom sowie verschiedenen lymphatischen Neoplasien eine entscheidende pathogenetische Rolle [18]. Aufgrund der unterschiedlichen Häufigkeit und Lymphomentitäten ist es sinnvoll, die Rolle von EBV bei der Lymphom-Entstehung beim Immunkompetenten von jener beim Immunsupprimierten zu unterscheiden.

Bei Immunkompetenten ist die Assoziation von EBV mit dem endemischen Burkitt-Lymphom (BL) bestens bekannt, konnten doch Epstein, Achong und Barr im Jahr 1964 das Virus erstmals in Zellkulturen von BL-Biopsien elektronenmikroskopisch nachweisen [19]. Das endemische BL der Tropen ist zu praktisch 100% EBV-positiv, das sporadische BL in 10–30%. Ausserdem findet sich EBV in ca. 10% der diffusen grosszelligen B-Zell-Lymphome. Beim Hodgkin-Lymphom (HL) sind ca. 40% der Fälle EBV-assoziiert. Es handelt sich vor allem um Formen, die im höheren Alter auftreten und eine schlechtere Prognose haben. Interessanterweise findet sich EBV auch beim angioimmunoblastischen T-Zell-Lymphom. Bei Patienten mit zellulärer Immundefizienz treten Lymphome stark gehäuft auf; sie enthalten in 70–100% der Fälle EBV. Diese Tatsache unterstreicht, dass eine lebenslange immunologische Überwachung von EBV notwendig ist, um EBV-infizierte B-Zellen in Schach zu halten und deren maligne Transformation zu verhindern. Alle zerebralen Lymphome von Immundefizienten sind EBV-positiv. Unbehandelte HIV-Patienten haben ein 60- bis 200-fach erhöhtes Risiko, ein Lymphom zu entwickeln. Dieses Risiko reduziert sich durch eine erfolgreiche antiretrovirale Therapie nur teilweise [20].

Nach Organtransplantationen besteht je nach Organ und Grad der Immunsuppression ein sehr relevantes Risiko für eine sogenannten Post-Transplant Lymphoproliferative Disease (PTLD), die zu ca. 80% durch EBV verursacht wird. Das höchste Risiko von 15–20% besteht nach Lungentransplantation oder wenn ein EBV-negativer Empfänger ein Organ von einem EBV-positiven Spender erhält. Auch bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen wie rheumatoider Arthritis (RA), Sjögren-Syndrom, syste-

mischem Lupus erythematoses (SLE) oder Sarkoidose ist das Risiko für ein EBV-assoziiertes Lymphom zwei- bis vierfach erhöht. Es ist aber noch unklar, ob dieses Risiko primär durch die Krankheiten selbst (z.B. durch erhöhte Entzündungsaktivität mit B-Zell-Stimulation) oder sekundär durch die immunsuppressive Behandlung verursacht wird.

EBV und Autoimmunerkrankungen (multiple Sklerose, systemischer Lupus erythematoses, rheumatoide Arthritis)

EBV wurde seit den 70er Jahren wiederholt mit verschiedenen Autoimmunerkrankungen in Verbindung gebracht [21]. Für multiple Sklerose (MS) und SLE gibt es eine sero-epidemiologische Evidenz für eine Assoziation, die sich bei jüngeren Kollektiven wegen der allgemein niedrigeren EBV-Prävalenz stärker zeigt. James et al. fanden in einer Fall-Kontroll-Studie bei Kindern und jungen Erwachsenen mit SLE eine EBV-Seroprävalenz von 99% (116/117), während nur 70% (107/153) der Kontrollen EBV-positiv waren (OR 50; $p < 10^{-11}$) [22]. Für MS bei Kindern sind die Zahlen ähnlich, die Kollektive und die Signifikanz aber kleiner: 83% EBV-Seropositivität bei Betroffenen, 42% bei Kontrollen ($p < 0,001$) [23]. Bei Erwachsenen sind die Unterschiede geringer, da auch in den nicht erkrankten Kontrollgruppen eine EBV-Seroprävalenz von $>90\%$ erreicht wird. Gewisse Autoren bezweifeln, dass es Patienten mit gesicherter MS gibt, die tatsächlich EBV-seronegativ sind [24]. Ausserdem haben Personen, die eine symptomatische EBV-assoziierte IM durchgemacht haben, ein ca. zweifach erhöhtes Risiko für eine spätere Erkrankung an MS [25]. Bei der RA fehlen diese epidemiologischen Assoziationen.

Hingegen gibt es bei RA, SLE und MS eine Vielzahl virologischer und immunologischer Studien, die bei Betroffenen eine deutlich erhöhte EBV-Aktivität mit mehr latent infizierten B-Zellen zeigen. Zudem wird eine teils supprimierte, teils verstärkte EBV-spezifische, zelluläre und humorale Immunantwort beschrieben, und zwar unabhängig von der immunmodulierenden Therapie [21]. Bisher konnte jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass die erhöhte Entzündungsaktivität im Rahmen der verschiedenen Autoimmunerkrankungen für die verstärkte EBV-Aktivität und die veränderte EBV-Immunabwehr verantwortlich ist. Somit lässt sich die entscheidende Frage,

was Ursache ist und was Effekt, trotz der erwähnten Studien nicht abschliessend beantworten.

EBV und «Chronic-Fatigue-Syndrom» versus chronisch aktive EBV-Infektion

Die frühere Vermutung, dass eine EBV-induzierte IM oder eine persistierende EBV-Infektion für das «Chronic-Fatigue-Syndrom» verantwortlich sein könnte, wurde durch serologische und epidemiologische Studien bereits vor 25 Jahren widerlegt [26]. Hingegen gibt es vor allem in Asien äusserst selten Patienten, die nach einer akuten EBV-Infektion nicht in der Lage sind, die systemische lytische Virusreplikation zu beenden, und eine chronisch aktive EBV-Infektion entwickeln [27]. Sie haben auch sechs Monate nach einer akuten EBV-Infektion neben unspezifischen klinischen Symptomen einer chronischen Infektion (intermittierendes Fieber, Gewichtsverlust, Müdigkeit, Leistungsintoleranz) zusätzlich histologische Zeichen einer relevanten Organbeteiligung im Sinne einer Pneumonitis, Hepatitis, Hämophagozytose, Uveitis und/oder Lymphadenitis mit eindeutigem Nachweis von EBV-DNA, -RNA oder -Proteinen im Gewebe. Ausserdem bleibt die humorale und zelluläre Immunantwort gegen lytische EBV-Antigene stark stimuliert. Die meisten Patienten mit dieser chronisch aktiven EBV-Infektion haben eine schlechte Langzeitprognose und sterben innert weniger Jahre an Panzytopenie mit Hypogammaglobulinämie oder Lymphomen. Die Pathogenese ist noch nicht abschliessend geklärt, ein Immundefekt oder eine Immundysregulation wird vermutet. Antivirale Langzeittherapien haben keinen gesicherten Nutzen, einzelne Patienten konnten mit adoptiver Immuntherapie oder Knochenmarktransplantation erfolgreich behandelt werden.

Korrespondenz:

Dr. med. Urs Karrer
Kantonsspital Winterthur
Brauerstrasse 15
CH-8401 Winterthur
[urs.karrer\[at\]ksw.ch](mailto:urs.karrer[at]ksw.ch)

Literatur

Die vollständige Literaturliste finden Sie unter www.medicalforum.ch.