

Aus der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie und Onkologie
der Medizinischen Fakultät Charité - Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

„Norovirusinfektionen bei immunsupprimierten Patienten“

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät

Charité - Universitätsmedizin Berlin

von

Verena König

aus Berlin

Datum der Promotion: 18.09.2020

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	III
Tabellenverzeichnis	IV
Abkürzungsverzeichnis	V
Zusammenfassung	VII
Abstract	IX
1. Einleitung	1
1.1 Einführung.....	1
1.2 Norovirusinfektionen.....	2
1.2.1 Charakteristika des Norovirus	2
1.2.2 Epidemiologie und Transmission	3
1.2.3 Pathogenese, Suszeptibilität und Immunität.....	4
1.2.4 Klinik.....	6
1.2.5 Virusausscheidung.....	10
1.2.6 Diagnostik	12
1.2.7 Therapie und Prävention.....	13
2. Zielsetzung der Arbeit	16
3. Patienten und Methoden	17
3.1 Studiendesign	17
3.2 Patientenidentifikation.....	17
3.3 Definitionen.....	18
3.4 Erfasste Parameter	20
3.5 Datenverarbeitung und statistische Auswertung	21
4. Ergebnisse	22
4.1 Patientencharakteristika.....	22
4.1.1 Charakteristika der Patienten mit Organtransplantation (SOT).....	24
4.2 Klinik.....	25
4.2.1 Klinik der Patienten mit SOT	30
4.3 Prädiktoren für eine verlängerte Symptombdauer	31
4.4 Komplikationen während der Norovirusgastroenteritis	33
4.5 Laborwerte (Leukozytopenie, Neutropenie).....	34
4.6 Interventionen bei Patienten mit SOT	35
5. Diskussion	37
5.1 Zusammenfassung	37
5.2 Vergleich mit anderen Studien und Wertung der Ergebnisse.....	37
5.3 Stärken und Limitationen	44
5.4 Fazit.....	44

Literaturverzeichnis	46
Anhang	54
Eidesstattliche Versicherung	54
Lebenslauf	55
Danksagung.....	57

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Gemeldete Fälle akuter NVGE und Rotavirus-GE in den Jahren 2012-2018 in Berlin (Datenquelle: Robert Koch-Institut, SurvStat, <http://www3.rki.de/SurvStat>; Diagramm: <https://survstat.rki.de/Content/Query/Chart.aspx>, Datenstand: 27.01.2019, 12:39 Uhr)..... 4

Abbildung 2: Gemeldete Fälle akuter NVGE im Jahr 2018 in Berlin (Datenquelle: Robert Koch-Institut, SurvStat, <http://www3.rki.de/SurvStat>; Diagramm: <https://survstat.rki.de/Content/Query/Chart.aspx>, Datenstand: 27.01.2019, 13:56 Uhr)..... 8

Abbildung 3: Schematische Darstellung der Patientenidentifikation; SOT: Organtransplantation, HM: maligne hämatologische Erkrankung, HSCT: Hämatopoetische Stammzelltransplantation, ST: solider Tumor, sonstige Grunderkrankungen: andere, nicht-immunsupprimierende Grunderkrankungen..... 18

Abbildung 4: Symptombdauer in Tagen in den Subgruppen Organtransplantation, „solid organ transplantation“ (SOT) (n=36), hämatopoetische Stammzelltransplantation, „hematopoietic stem cell transplantation“ (HSCT) (n=23), maligne hämatologische Erkrankung, „hematological malignancy“ (HM) (n=20), solider Tumor (ST) (n=8) und andere, nicht-immunsupprimierende Grunderkrankungen (n=14) ($p < 0,0001$). 28

Abbildung 5: Kaplan-Meier Kurve: Symptombdauer in den Subgruppen von Patienten mit Organtransplantation, „solid organ transplantation“ (SOT) (n=36), hämatopoetischer Stammzelltransplantation, „hematopoietic stem cell transplantation“ (HSCT) (n=23), maligner hämatologische Erkrankung, „hematological malignancy“ (HM) (n=20), solidem Tumor (ST) (n=8) und anderen, nicht-immunsupprimierenden Grunderkrankungen (n=14) ($p < 0,001$). 29

Abbildung 6: Symptomlast (Vesikari Score) der NVGE in den Subgruppen von Patienten mit Organtransplantation, „solid organ transplantation“ (SOT) (n=36), hämatopoetischer Stammzelltransplantation, „hematopoietic stem cell transplantation“ (HSCT) (n=23), maligner hämatologische Erkrankung, „hematological malignancy“ (HM) (n=20), solidem Tumor (ST) (n=8) und anderen, nicht-immunsupprimierenden Grunderkrankungen (n=14). 29

Abbildung 7: Symptomlast (Vesikari Score) der Norovirusgastroenteritis bei Patienten mit Organtransplantation, „solid organ transplantation“ (SOT) (n=36) und allen anderen Patienten (n=65). 30

Abbildung 8: Symptombdauer in Tagen bei Patienten mit Organtransplantation und Reduktion der Immunsuppression (IS) (n=20) versus organtransplantierte Patienten ohne Reduktion der IS (n=16) ($p = 0,0007$). 32

Abbildung 9: Symptombdauer der Patienten nach Organtransplantation mit (n=28) und ohne (n=8) Calcineurininhibitor (CNI) im Rahmen der immunsuppressiven Therapie ($p = 0,9022$). 32

Abbildung 10: Symptombdauer der Patienten nach Nierentransplantation (NTX) (n=30) und Patienten nach anderer Organtransplantation, „solid organ transplantation“ (SOT) (n=6) ($p = 0,175$). 33

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Kriterien zur Definition einer NVGE nach Lopman et al. [38] 12

Tabelle 2: Kaplan Kriterien zur Identifikation NV-induzierter Ausbrüche akuter GE [39]..... 12

Tabelle 3: Vesikari-Skala [44]..... 20

Tabelle 4: Basisdaten der Patienten mit NVGE 23

Tabelle 5: Charakteristika der Patienten mit Organtransplantation..... 25

Tabelle 6: Klinische Daten der Patienten 27

Tabelle 7: Klinik der Patienten mit Organtransplantation 31

Tabelle 8: Ausmaß der Leukozytopenie und Neutropenie in den Patientenkohorten mit unterschiedlichen Grunderkrankungen..... 35

Tabelle 9: Interventionen bei Patienten mit Organtransplantation und NVGE 36

Abkürzungsverzeichnis

AML	Akute Myeloische Leukämie
AK	Antikörper
B-ALL	B-Zell akute lymphatische Leukämie
B-CLL	B-Zell chronische lymphatische Leukämie
B-NHL	B-Zell Non-Hodgkin-Lymphom
CMV	Cytomegalievirus
CNI	Calcineurininhibitor/en
CsA	Cyclosporin A
DNA	englisch „desoxyribonucleic acid“ = Desoxyribonukleinsäure
ELISA/EIA	englisch „Enzyme-Linked-Immunesorbent-Assay“ = enzymgekoppelter Immunadsorptionstest
GE	Gastroenteritis bzw. Gastroenteritiden
GG	Genogruppe
GvHD	englisch „Graft-versus-Host Disease“ = Graft-versus-Host Erkrankung
HBGA/s	Histo-Blutgruppenantigen/e
HM	englisch „hematological malignancy“ = maligne hämatologische Erkrankung
HSCT	englisch „hematopoietic stem cell transplantation“ = Hämatopoetische Stammzelltransplantation
Ig	Immunglobulin/e
IS	Immunsuppression
m	Median
MMF	Mycophenolat-Mofetil
mTOR	englisch „mammalian Target of Rapamycin“
NV	Norovirus bzw. Noroviren

NVGE	Norovirusgastroenteritis bzw. Norovirusgastroenteritiden
NVI	Norovirusinfektion/en
ORF	englisch „open reading frame“ = offener Leserahmen
R	englisch „Range“ = Spannweite
RNA	englisch „ribonucleic acid“ = Ribonukleinsäure
RT-PCR	englisch „reverse transcriptase polymerase chain reaction“ = Reverse Transkriptase Polymerasekettenreaktion
SOT	englisch „solid organ transplantation“ = Organtransplantation
ST	solider Tumor
T-NHL	T-Zell Non-Hodgkin-Lymphom
VLP/s	englisch „virus-like particle/s“ = Virus-ähnliche/r Partikel

Zusammenfassung

Einleitung Das Norovirus (NV) gehört weltweit zu den häufigsten Erregern akuter, nicht-bakterieller Gastroenteritiden (GE). Bei immunkompetenten Menschen verläuft eine Norovirusgastroenteritis (NVGE) in der Regel komplikationslos und selbstlimitierend. Immungeschwächte Personen sind hingegen häufiger von einer längeren Symptombdauer und Virusausscheidung betroffen. Zudem wurde das NV in dieser Population wiederholt als Ursache für chronische Erkrankungsverläufe, welche mit relevanten Komplikationen assoziiert sein können, identifiziert. Bisher fehlen eine spezifische antivirale Therapie sowie eine Impfung, weshalb die Therapieoptionen der chronischen Norovirusinfektion (NVI) bislang sehr limitiert sind und keine konsistente Wirksamkeit zeigen.

Methoden Patienten mit Polymerase-Kettenreaktion (PCR)-bestätigter NVGE wurden über eine klinische Datenbank und eine Labordatenbank identifiziert. Die klinischen Daten wurden über Patientenakten akquiriert. Der Schweregrad der GE wurde anhand der Vesikari-Skala beurteilt. Kontinuierliche Variablen wurden anhand des Kruskal-Wallis Tests und zeitabhängige Variablen mithilfe der Kaplan-Meier Analyse und dem Log-rank Test verglichen.

Ergebnisse Insgesamt wurden 101 Patienten im Alter von 1-90 Jahren mit solider Organtransplantation (SOT, n=36), hämatopoetischer Stammzelltransplantation (HSCT, n=23), maligner hämatologischer Erkrankung (HM, n=20), solidem Tumor (ST, n=8) und anderen, nicht-immunsupprimierenden Erkrankungen (n=14), die aufgrund einer NVGE zwischen 2005 und 2016 an der Charité behandelt wurden, identifiziert. Patienten mit SOT hatten eine Transplantation einer Niere (n=30), kombiniert Niere und Pankreas (n=4), Leber, Pankreas, Magen und Dünndarm (n=1) oder Leber und Dünndarm (n=1) erhalten. Die mediane Symptombdauer der NVGE war bei Patienten mit SOT signifikant länger im Vergleich zu Patienten mit anderen Grunderkrankungen (SOT m=26 Tage, HSCT m=12 Tage, HM m=5 Tage, ST m=4 Tage, andere Grunderkrankungen m=3 Tage; $p<0,0001$). Der Schweregrad der NVGE zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den Risikogruppen. Das Alter, die Zeit seit der Transplantation, der Einsatz von Calcineurininhibitoren (CNI) versus anderer immunsuppressiver Medikamente, der Vergleich von Nierentransplantation mit anderen Organtransplantationen waren nicht mit einer verlängerten Erkrankungsdauer bei Patienten mit SOT assoziiert. Eine Reduktion der Immunsuppression (IS; Dosisreduktion, Absetzen oder Pausieren eines Immunsuppressivums) bei organtransplantierten Patienten war mit einer verlängerten Symptombdauer assoziiert (m=47 Tage versus m=14 Tage; $p=0,0007$).

Zusammenfassung Eine NVGE war bei Patienten nach Organtransplantation mit einer verlängerten Erkrankungsdauer assoziiert und bei diesen Patienten zeigte sich nach Reduktion der IS eine verlängerte Erkrankungsdauer. Unklar bleibt, ob diese Beobachtung auf einen Selektionseffekt zurückzuführen ist oder eine Immunrekonstitution bei reduzierter immunsuppressiver Therapie eine Symptomaggravation verursacht hat.

Abstract

Introduction The Norovirus (NV) is the most common cause of acute non-bacterial gastroenteritides (GE) worldwide. The Norovirusgastroenteritis (NVGE) is usually mild and self-limiting in immunocompetent individuals. In immunocompromised patients, NV infections (NVI) could result in prolonged symptoms and viral shedding. In this group of patients, NV is recognized increasingly as a cause for chronic diseases potentially resulting in devastating consequences. Treatment of chronic NVGE in immunocompromised individuals remains challenging due to the lack of causative antiviral therapies and vaccines. The available therapeutic options are limited and show inconsistent efficacies.

Methods We identified patients with polymerase chain reaction (PCR)-confirmed NVGE from a clinical and a laboratory database. Clinical data were retrieved from patient files. The severity of GE was assessed by the Vesikari-scale. Continuous variables were compared by Kruskal-Wallis test and time-dependent variables were compared by Kaplan-Meier analyses and Log-rank test.

Results Overall, 101 patients at an age ranging from 1 to 90 years with solid organ transplantation (SOT, n=36), hematopoietic stem cell transplantation (HSCT, n=23), hematological malignancies (HM, n=20), solid tumor (ST, n=8), and other non-immunocompromising conditions (n=14) and treated for NVGE at the Charité between 2005 and 2016 were identified. Patients with SOT had received kidney (n=30), combined kidney and pancreas (n=4), combined liver, pancreas, stomach and small bowel (n=1), or combined liver and small bowel (n=1) transplantation. The median duration of symptoms was significantly longer in patients with SOT compared to those with other conditions (SOT m=26 days, HSCT m=12 days, HM m=5 days, ST m=4 days, other conditions m=3 days; $p<0,0001$). The disease severity was not significantly different across the risk groups. The age, the time since transplantation, the use of calcineurin inhibitors (CNI) versus other drugs for immunosuppression (IS) and the comparison of kidney only versus other organ transplantation were not predictive for a prolonged duration of NVGE in SOT patients. A reduction of the IS in SOT patients (dose reduction, withhold or termination) was associated with a prolonged duration of symptoms (m=47 days versus m=14 days; $p=0,0007$).

Conclusion SOT was associated with a prolonged disease duration. A reduction of the IS was associated with a prolonged disease duration in SOT patients. It remains unclear whether this observation is due to a selection bias or aggravation of symptoms was caused by immune reconstitution with reduced immunosuppressive therapy.

1. Einleitung

1.1 Einführung

Eine infektiöse GE kann durch eine Vielzahl von Bakterien, Viren und Parasiten verursacht werden. [1] Die NVGE wurde erstmals 1929 durch den Pädiater Zahorsky beschrieben, der das Krankheitsbild als „winter vomiting disease“ oder auch als „Hyperemesis hiemis“ bezeichnete. Die NVGE tritt typischerweise in den Herbst- und Wintermonaten auf und kennzeichnet sich durch plötzlich einsetzendes Erbrechen, welchem häufig wässrige Diarrhoen folgen. [2] In der Literatur wurden wiederholt ähnliche Ausbrüche akuter, nicht-bakterieller GE beschrieben, wobei die Ätiologie ungeklärt blieb. [3-5] In den 1940er und 1950er Jahren, sowie 1971 und 1972 konnte durch die orale Verabreichung bakterienfreier Stuhlfiltrate von erkrankten Personen die Erkrankung in gesunden Freiwilligen induziert werden, was die Übertragbarkeit der Erkrankung bewies und eine virale Genese vermuten ließ. [4, 5] Versuche den Erreger mithilfe von Zellkulturen oder Tiermodellen nachzuweisen, blieben jedoch zunächst erfolglos. [5, 6] Erst 1972 gelang es Albert Kapikian vom Nationalen Gesundheitsinstitut der USA (NIH) mittels Immunelektronenmikroskop 27 nm große Partikel in der Stuhlprobe eines Freiwilligen nachzuweisen, der zuvor mit dem Stuhlfiltrat eines erkrankten Patienten aus einem GE-Ausbruch von 1968 infiziert worden war. [4] Bei diesem Ausbruch, welcher sich an einer Grundschule in Norwalk, Ohio, ereignete, erkrankten 50% der Lehrer und Schüler und 32% der jeweiligen Familienmitglieder akut an Übelkeit, Erbrechen und Bauchkrämpfen. [3] In ähnlichen GE-Ausbrüchen konnten gleichartige Viruspartikel mittels Elektronenmikroskop nachgewiesen werden. [5, 7] Diese Viruspartikel, heute bekannt als Noroviren, wurden zunächst aufgrund ihrer Morphologie als „small round structured viruses“ und wegen der Ähnlichkeit zum Erreger des Norwalk-Ausbruchs als „Norwalk-like viruses“ bezeichnet. [8] Durch die vollständige Klonierung des viralen Genoms, die 1990 gelang, konnten nachfolgend erhebliche Fortschritte im Verständnis über die Molekularvirologie und Epidemiologie der NV erzielt und geeignete Detektionsmethoden entwickelt werden. [9] Der Einsatz von sensitiven Nachweismethoden, wie der Reversen Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion (RT-PCR), belegte, dass die epidemiologische Bedeutung von NV durch das Fehlen geeigneter Nachweismethoden lange Zeit unterschätzt wurde. [6, 10, 11] Heutzutage schließt das NV große Teile der Lücke vormals unklarer Fälle akuter GE und ist weltweit für über 96% der Ausbrüche nicht-bakterieller GE verantwortlich und für etwa 50% epidemischer GE. [11, 12]

1.2 Norovirusinfektionen

1.2.1 Charakteristika des Norovirus

Das NV gehört zur Familie der Caliciviridae, welche insgesamt fünf Genera umfasst: die tierpathogenen Vesi-, Lago- und Neboviren und die zusätzlich humanpathogenen Sapoviren und NV. [13] Das NV ist ein kleiner unbehüllter, ikosaedrischer Virus mit einem Durchmesser von etwa 38 nm. [14] Das virale Genom besteht aus einem positiv gerichteten Ribonukleinsäure (RNA)-Einzelstrang mit einer Größe von 7,5-7,7 Kilobasenpaaren. Die RNA umfasst drei offene Leserahmen („open reading frame“, ORF 1-3): ORF 1 kodiert für ein großes Polyprotein, welches durch die viruseigene Protease gespalten und in sechs Nicht-Strukturproteine prozessiert wird, ORF 2 kodiert für das große Viruskapsidprotein VP1 und ORF 3 ist für die Synthese des kleinen Kapsidproteins VP2 verantwortlich, welches wahrscheinlich eine Rolle für die Expression und Stabilität von VP1 spielt. [8, 10, 13, 14] VP1 besteht aus 180 Monomeren, welche zu 90 Dimeren arrangiert sind. Jedes Dimer ist in eine S- und eine P-Domäne unterteilt. Die P-Domäne wird weiter in eine P1- und eine hypervariable P2-Domäne gegliedert. [8, 14] Die P2-Domäne bindet die Histo-Blutgruppenantigene (HBGAs), welche als Rezeptor und Suszeptibilitätsfaktor für das NV fungieren. [8, 10] Basierend auf Sequenzierungen und phylogenetischen Analysen werden fünf Genogruppen (GG) unterschieden, wobei lediglich GG I, II und IV humanpathogen sind. [13] Es findet eine weitere Unterteilung in Genotypen und Subgruppen statt. [8] Zurzeit werden der GG I acht, der GG II 21, der GG III zwei Genotypen und den GG IV und GG V jeweils ein Genotyp zugeordnet. [15, 16] Die Vielfalt des NV ist durch die Akkumulation von Punktmutationen infolge der fehlenden Korrekturfunktion („proof-reading“) der RNA-Polymerase („genetic drift“) und durch Rekombinationen zwischen verschiedenen Norovirusstämmen („antigenic shift“) zu erklären. [8, 17] Wie auch bei Inflenzaviren konnte eine Evolution der NV mit Ausbildung neuer Virusvarianten in der Bevölkerung beobachtet werden, welche bis dahin dominierende Virusstämme ersetzen und weltweit neue Epidemien verursachen können. Diskutiert wird, ob die Entstehung neuer Virusvarianten durch Selektionsdruck erfolgt, der durch die Ausbildung von Herdenimmunitäten entsteht. [8, 14] Durch die künstliche Expression der Kapsidgene konnten Virus-ähnliche Partikel („virus-like particles“, VLPs) synthetisiert werden, welche nativen NV morphologisch und immunologisch gleichen. [8] Sie sind die Grundlage für die Erforschung der Virusstruktur, der Virus-Zell-Interaktion und Identifikation von NV-spezifischen Rezeptoren, sowie für die Entwicklung von Impfstoffen und Nachweismethoden wie Enzymimmunoassays (EIAs). [1, 7, 8]

1.2.2 Epidemiologie und Transmission

Heutzutage sind NVI weltweit die häufigste Ursache von Ausbrüchen akuter GE (60-85%) und für 18% der sporadischen Fälle akuter GE verantwortlich. [8, 10, 18] NV verursachen bei Kindern unter fünf Jahren 10-15% der schweren Fälle von akuter Diarrhoe und sind bei Betrachtung aller Altersgruppen für 9-15% von milder bis moderater Diarrhoe verantwortlich. [1, 11] In den USA verursachen NV jährlich bei etwa 19-21 Millionen Personen akute Infektionen, darunter bis zu 71.000 Hospitalisationen und 800 Todesfälle. [13] Bei Kindern sind NVI aufgrund der weiten Verbreitung von Rotavirusimpfungen die häufigste Ursache für die Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung aufgrund von akuter GE. [18] Vergleicht man die Fälle akuter Rotavirus-GE und NVGE in den vergangenen Jahren in Berlin, sieht man mindestens doppelt so hohe Fallzahlen bei Infektionen mit NV (Abbildung 1), was mit der Einführung der Empfehlung für Rotavirusimpfungen im Jahr 2013 zumindest teilweise erklärt werden kann. [19] NVI treten ganzjährig auf, eine Häufung wird jedoch in den Wintermonaten beobachtet. [8] Trotz der großen Vielfalt an NV wurde weltweit in den vergangenen Jahren die Mehrzahl von Ausbrüchen (70-80%) und Fällen akuter NVGE durch NV der GG II.4 verursacht. [8, 13, 14] Sowohl bei Ausbrüchen (GG I 9%, GG II 91%), als auch bei sporadischen Fällen (GG I 3%, GG II 97%) von akuter NVGE dominiert der Subtyp GG II.4. [20] In den USA verursachen NV der GG II.4 mehr als 80% der Ausbrüche akuter NVGE. [8] Zu beobachten ist, dass alle zwei bis drei Jahre ein neuer Virusstamm des GG II.4 Subtyps auftritt. [13, 21]

Das NV wird primär fäkal-oral übertragen. [1, 8, 13] Die Transmission kann von Mensch-zu-Mensch, über Nahrungsmittel oder Wasser erfolgen. Die Übertragung von Mensch-zu-Mensch kann direkt fäkal-oral erfolgen, durch Aufnahme virushaltiger Aerosole, die beim Erbrechen entstehen, oder indirekt durch Kontakt zu Krankheitsträgern und kontaminierten Oberflächen. [1, 16] Die Übertragung von NV über Nahrungsmittel geschieht über kontaminierte Lebensmittel, durch erkrankte Beschäftigte in der Lebensmittelindustrie oder durch Kontamination mit menschlichen Ausscheidungen. [16, 20] Eine Übertragung kann auch über Trinkwasser durch Kontamination mit Abwasser oder infolge unzureichender technischer Wasseraufbereitung erfolgen. [16] Folgende Charakteristika von NV ermöglichen eine schnelle Verbreitung der Viren:

- 1) eine sehr geringe Infektionsdosis (<10 Viruspartikel),

2) eine hohe Viruskonzentration im Stuhl ($>10^9$ Viruspartikel/ml Stuhl in den ersten Tagen nach Infektion) sowie eine prodromale und verlängerte Virusausscheidung nach Symptomende, was das Risiko einer sekundären Ausbreitung von NV erhöht,

3) eine hohe Resistenz der Viren gegenüber Umweltfaktoren wie hohen Chlorkonzentrationen, Temperaturen von 0-60 °C, herkömmlichen Desinfektionsmitteln, der Viruspersistenz auf Oberflächen, in Wasser und auf Nahrungsmitteln,

4) das Fehlen einer vollständigen Kreuzimmunität, sowie das Fehlen einer Langzeitimmunität, was wiederholte Infektionen im Laufe des Lebens ermöglicht und

5) die Evolution neuer Virusstämme durch Rekombinationen und Mutationen des viralen Genoms. [1, 6, 8, 13, 22]

Ausbrüche treten bevorzugt in halbgeschlossenen Gemeinschaftseinrichtungen wie beispielsweise in Krankenhäusern und Pflegeheimen (25%), auf Kreuzfahrtschiffen (10%), in Schulen und Camps (13%), in Restaurants und auf Events mit Cateringservice (39%) auf. [8, 12, 23]

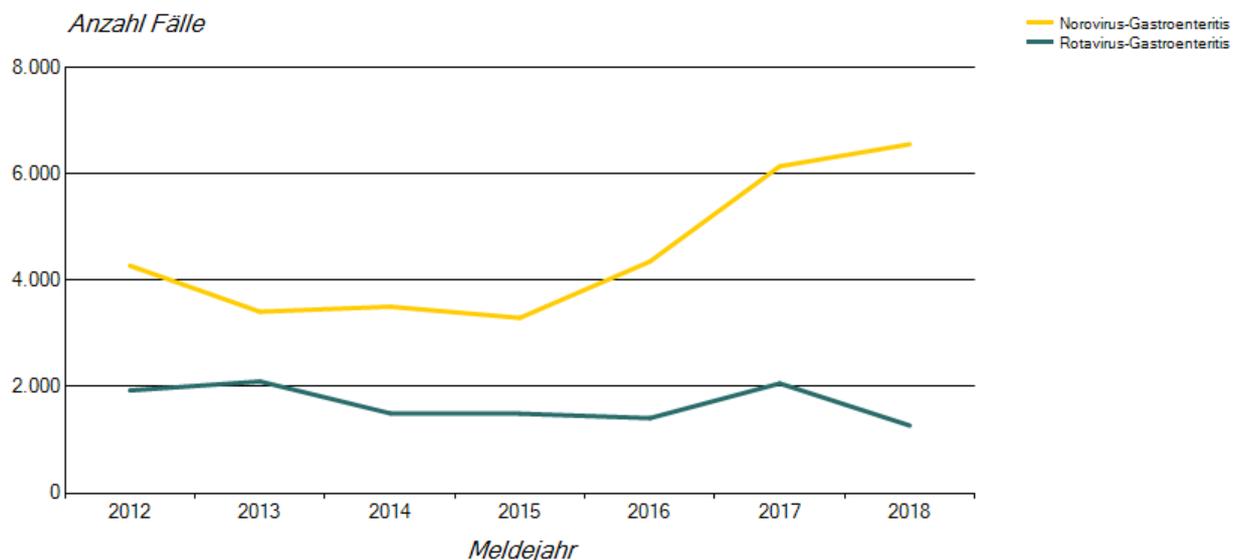


Abbildung 1: Gemeldete Fälle akuter NVGE und Rotavirus-GE in den Jahren 2012-2018 in Berlin (Datenquelle: Robert Koch-Institut, SurvStat, <http://www3.rki.de/SurvStat>; Diagramm: <https://survstat.rki.de/Content/Query/Chart.aspx>, Datenstand: 27.01.2019, 12:39 Uhr)

1.2.3 Pathogenese, Suszeptibilität und Immunität

Aufgrund fehlender Tiermodelle und den Schwierigkeiten NV zu kultivieren, resultiert das Wissen über die Pathogenese, Suszeptibilität und Immunität vorwiegend aus

Ausbruchsanalysen und Studien an freiwilligen, gesunden Erwachsenen. [1, 6, 24] Untersuchungen von Biopsien aus dem Darm erkrankter Personen zeigen auf den Dünndarm begrenzte, reversible histopathologische Veränderungen während der akuten Phase einer NVGE. [25-28] Bei intakter Mukosa zeigen sich eine Abflachung und Verbreiterung der Darmzotten, eine Verkürzung der Mikrovilli, eine Hypertrophie der Krypten, eine Erweiterung des Endoplasmatischen Retikulums, die Reduktion der Expression von Proteinen für Tight-Junctions, eine zytoplasmatische Vakuolenbildung und eine Infiltration der Lamina propria mit Lymphozyten, darunter vor allem CD8⁺ T-Zellen, sowie eine erhöhte Apoptoserate epithelialer Zellen. [25, 26, 28] Des Weiteren kommt es zu einer verminderten Enzymaktivität (Alkalische Phosphatase, Trehalase, Succrase) am Bürstensaum. [25] Zudem wird eine transiente Malabsorption von D-Xylose, Laktose und Fetten beobachtet. [27] Biopsien aus dem Magen und Dickdarm zeigen keine histopathologischen Veränderungen. [8] Bei Erkrankten wird zusätzlich eine verzögerte Magenentleerung beobachtet, was die Übelkeit und das Erbrechen teilweise erklären könnte. [29] Beobachtungen in Studien aus den 1970er Jahren gaben erste Hinweise auf die Beteiligung genetischer Faktoren bei NVI:

- 1) einige Probanden erkrankten, wohingegen andere auch bei wiederholter Exposition nicht erkrankten,
- 2) vorbestehende Antikörper (AK)-Titer gegen NV korrelierten nicht mit einem Schutz vor Infektion und
- 3) Probanden mit hohen AK-Titern waren paradoxerweise anfälliger für NVI als Probanden mit niedrigen oder fehlenden AK-Titern. [30, 31]

Studien an Freiwilligen zeigten zudem, dass eine kurzzeitige Immunität von mindestens sechs Monaten ausgebildet wird, welche vor Reinfektion mit dem gleichen Virusstamm schützt. [30, 31] Eine Langzeitimmunität wird jedoch nicht ausgebildet, da eine Reinfektion nach 27-42 Monaten wieder möglich ist. [30] Diese Beobachtungen wiesen darauf hin, dass bezüglich der Suszeptibilität für NVI neben einer erworbenen Immunität genetisch determinierte Faktoren eine Rolle spielen müssen. [32] Studien konnten nachweisen, dass NV-Partikel virusstammspezifisch an unterschiedliche HBGAs binden. [33] Hierbei handelt es sich um komplexe Kohlenhydrate, die an Proteine oder Lipide gebunden sind und auf Erythrozyten und Epithelzellen des Gastrointestinal-, Respirations- und Urogenitaltraktes exprimiert werden sowie als freie Oligosaccharide in Körperflüssigkeiten wie Blut, Speichel und Milch vorliegen. [32, 34] Drei große Gruppen von HBGAs (H Typ Antigen/Sekretorstatus, Lewis-Antigen,

ABO-Blutgruppe) sind in die Bindung von NV involviert. [32, 33] Die Synthese dieser HBGAs erfolgt durch die Addition von Monosacchariden an Vorläuferstrukturen durch verschiedene Glykosyltransferasen, welche durch die Gene in den FUT2-, FUT3- und ABO-Loci kontrolliert werden. [34] Die Beteiligung von HBGAs, insbesondere des H1-Antigens, welches durch das FUT2 Sekretorgen kontrolliert wird, determinieren die Suszeptibilität für NVI. So sind beispielweise Personen, die infolge von Mutationen beider Allele des FUT2 Gens einen negativen Sekretorstatus ausbilden, wozu etwa 20% der Europäer zählen, resistent gegenüber Infektionen mit einigen NV, insbesondere Infektionen mit GG I-Subtypen. [35, 36] Sekretorpositive Menschen sind anfälliger gegenüber NVI, erkranken jedoch auch nicht in jedem Fall, da zusätzlich ABO- und Lewis-Antigene die Suszeptibilität beeinflussen. [34] Die variierende Suszeptibilität in der Bevölkerung resultiert demnach aus der Kombination von variabler Expression von HBGAs, bedingt durch genetische Polymorphismen der entsprechenden Genloci (FUT2, FUT3, ABO), virusspezifischer Bindung an unterschiedliche HBGAs und erworbener Immunität. [1, 32, 33, 36] Vorbestehende AK-Titer sind ein Marker für zurückliegende Expositionen gegenüber anderen Norovirusstämmen und müssen daher nicht mit einem Schutz vor einer Infektion assoziiert sein. [32, 33] Die Prävalenz von NV-spezifischen AK im Serum liegt bei Kindern unter fünf Jahren bei 50%, steigt im Alter von zehn Jahren auf 60-90% und erreicht im Erwachsenenalter nahezu 100%, was zeigt, dass nahezu alle Menschen im Laufe des Lebens gegenüber NV exponiert sind. [14]

1.2.4 Klinik

Immunkompetente Personen

Die Beschreibung klinischer Symptome beruht vor allem auf Beobachtungen von Ausbruchsanalysen und Versuchen an freiwilligen, gesunden Erwachsenen. [8, 37] NVI betreffen Menschen in jeder Altersgruppe, die höchsten Inzidenzraten findet man in der Pädiatrie und Geriatrie. [23, 38] Im Jahr 2018 wurden in Berlin unter den Kindern zwischen null bis vier Jahren 918 Erkrankungen und bei älteren Menschen im Alter von ≥ 80 Jahren 1602 Fälle von NVGE registriert. In den Altersgruppen 5-79 Jahren wurden niedrigere Erkrankungszahlen, variierend zwischen 51-502 Fällen verzeichnet (Abbildung 2). Bei einer NVGE kommt es nach einer kurzen Inkubationszeit von 24-48 Stunden zum plötzlichen Einsetzen von Übelkeit, Erbrechen und/oder wässriger Diarrhoe. [22, 39] Kinder unter einem Jahr entwickeln häufiger Diarrhoe, wohingegen Kinder im Alter von einem Jahr oder älter häufiger unter Erbrechen leiden. [37] Begleitend können ein allgemeines Krankheitsgefühl, Zephalgien, Myalgien, Fieber, Schüttelfrost, Abdominalschmerzen und -krämpfe auftreten.

[22, 37] Der Stuhl enthält typischerweise weder Blut, Mukus noch Leukozyten. [8] Bei Bewohnern eines Seniorenheims wurden nach Sistieren der akuten Symptome unspezifische Beschwerden wie Lethargie, Durst, Anorexie, Kopfschmerzen und Schwindel über einer Dauer von bis zu 19 Tagen beobachtet. Daraus können sich Komplikationen wie Stürze bei langanhaltendem Schwindel ergeben. [40] Asymptomatische oder symptomarme Infektionen treten schätzungsweise in 25% der Fälle auf. [8] Die Erkrankung verläuft in der Regel innerhalb von 12-60 Stunden selbstlimitierend. [22, 39] Vor allem Symptome wie Übelkeit, Erbrechen und Fieber sind meist nur am ersten Tag zu beobachten, wohingegen die Diarrhoe längere Zeit andauern kann. [37] Eine längere Symptombdauer wird bei Kindern (m=5 Tage; R=5-47 Tage), älteren Menschen (m=3 Tage; R=1-4 Tage) und hospitalisierten Patienten (m=3 Tage) beobachtet. [38, 40-42] In einer weiteren Studie, in der Ausbrüche akuter GE in Krankenhäusern und Pflegeheimen untersucht wurden, zeigte sich, dass 40% der Patienten ≥ 85 Jahre nach vier Tagen noch symptomatisch waren. [38] Die mittlere Erkrankungsdauer nimmt jedoch im Kindesalter mit zunehmendem Lebensalter ab (<1 Jahr 6 Tage, 1-4 Jahre 4 Tage, 5-11 Jahre 5 Tage, ≥ 12 Jahre 3 Tage). [37, 41] Die große Variationsbreite bezüglich der Erkrankungsdauer ist möglicherweise auf die unterschiedlichen Genotypen mit unterschiedlicher Virulenz, die in der Bevölkerung zirkulieren, zurückzuführen. [37] Risikofaktoren für eine verlängerte Symptombdauer sind Alter >65 Jahre, kardiovaskuläre Grunderkrankungen, Zustand nach Organtransplantation und eine immunsuppressive Therapie. [43] NVI verlaufen bei immunkompetenten Personen in der Regel mild und der mittlere Schweregrad, welcher mithilfe der Vesikari-Skala oder dem Severity Score eingeschätzt werden kann, ist bei allen Altersgruppen meist geringer im Vergleich zu Infektionen mit anderen viralen Enteropathogenen wie beispielsweise Rotaviren. [37, 44] Es können jedoch auch Komplikationen wie schwere Dehydratation mit Elektrolytentgleisungen, akutes Nierenversagen mit Dialysepflichtigkeit auftreten und eine stationäre Aufnahme notwendig sein. [43]

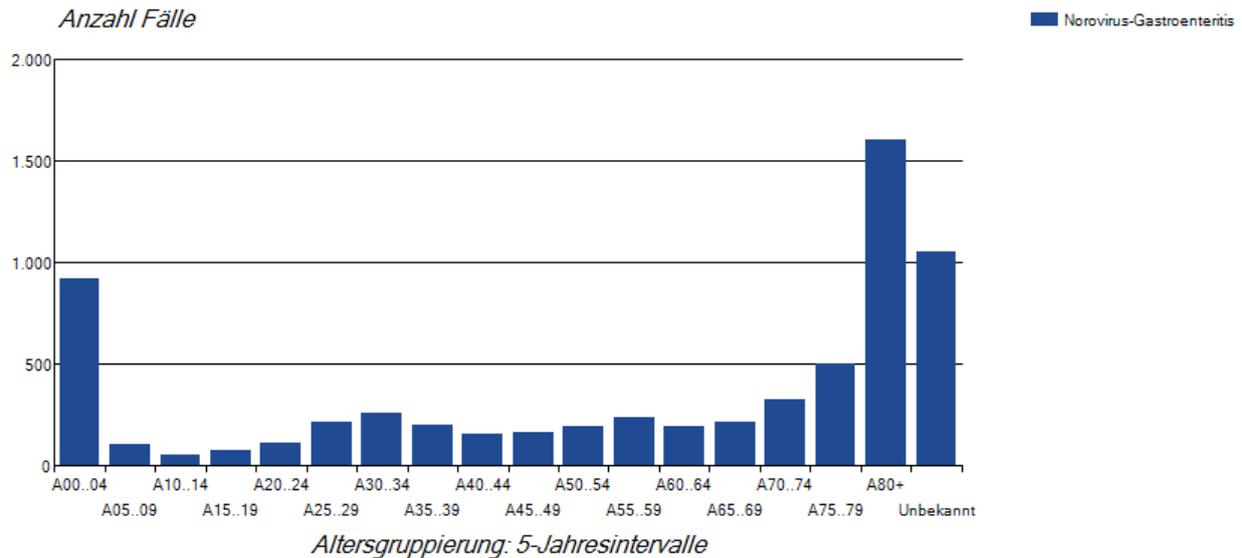


Abbildung 2: Gemeldete Fälle akuter NVGE im Jahr 2018 in Berlin (Datenquelle: Robert Koch-Institut, SurvStat, <http://www3.rki.de/SurvStat>; Diagramm: <https://survstat.rki.de/Content/Query/Chart.aspx>, Datenstand: 27.01.2019, 13:56 Uhr)

Immungeschwächte Personen

Bei immungeschwächten Personen können NV neben akuten auch chronische Erkrankungsverläufe durch eine fehlende Viruselimination verursachen. [45] Chronische Infektionsverläufe entwickeln sich bei 15,4-94% der organtransplantierten Patienten. [46-49] Typisch ist ein biphasischer Verlauf: an die akute Phase mit den charakteristischen Symptomen wie Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Abdominalschmerz und Fieber, schließt sich häufig eine chronische Phase mit intermittierend auftretender Diarrhoe an. [48] Ein erhöhtes Risiko für einen chronischen Erkrankungsverlauf besteht bei Therapie akut auftretender Rejektionen vor Auftreten der NVI, sowie bei intensiver medikamentöser IS. [49] Immungeschwächte und transplantierte Patienten können schwere, persistierende und lebensbedrohliche Krankheitsverläufe entwickeln. [45, 50] Zu den vulnerablen Personengruppen gehören Patienten nach Organtransplantation, Personen, welche mit dem Humanen Immundefizienz-Virus infiziert sind, Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen sowie Patienten nach Stammzelltransplantation [17, 46-49, 51-73]. Da chronische NVI symptomatisch oder oligosymptomatisch verlaufen können, sollte bei immunkompromittierten Personen mit akuter oder chronischer Diarrhoe immer eine NVI differentialdiagnostisch in Betracht gezogen werden. [21, 46, 70, 71] Die Symptomdauer variiert ausgeprägt und kann Tage, Wochen, Monate oder mehrere Jahre betragen. [48, 56, 58, 69, 74] Im Vergleich zu Infektionen mit

anderen Pathogenen, verursachen NVI bei transplantierten Patienten meist längere Symptome, mehr Gewichtsverlust und aufgrund der Dehydratation infolge der Diarrhoen eine höhere Rate an Fällen akuten Nierenversagens. [48, 56] Komplikationen, die bei Immungeschwächten vermehrt auftreten sind Dehydratation, Elektrolytverschiebungen, akutes Nierenversagen mit Dialysepflichtigkeit, Gewichtsverlust, Malnutrition, wiederholte Krankenhausaufenthalte und Transplantatfunktionsverschlechterung bis -versagen. [47-49, 56, 63, 67] Kinder können Wachstumsretardierungen zeigen. [74] Starker Gewichtsverlust und Malnutrition machen häufig eine enterale oder parenterale Ernährung notwendig. [55, 68, 75] Auch von Todesfällen ist wiederholt berichtet worden. [47, 53, 55, 56, 76] Des Weiteren müssen organtransplantierte Patienten in 56-80% der Fälle aufgrund von Komplikationen bei NVI hospitalisiert werden. [47, 49, 71, 77] In zwei Studien zu Patienten nach Organ- oder Blutstammzelltransplantation und NVGE zeigten sich Hospitalisierungsraten von 77,4% und 55%, wobei 27% von den 55% Organ- und Stammzelltransplantierten sogar eine intensivmedizinische Betreuung benötigten. [56, 58] Die Unterscheidung zwischen Rejektion bzw. Graft-versus-Host Disease (GvHD) und NVI ist klinisch nicht sicher möglich, aber sehr wichtig, da sich unterschiedliche therapeutische Konsequenzen ergeben: Bei Infektion sollte die IS reduziert werden, um eine Viruselimination zu ermöglichen, wohingegen bei einer Rejektion oder GvHD die IS erhöht werden sollte. [53, 55, 64, 65] Die Unterscheidung von Rejektion und NVI bei Patienten nach Dünndarmtransplantation gestaltet sich aufgrund ähnlicher histopathologischer Befunde schwierig: Bei beiden Krankheitsbildern kommt es zur Apoptose von Enterozyten. Bei einer Rejektion sind hier vor allem Enterozyten der Krypten betroffen und bei NVI Enterozyten der Darmzotten. Außerdem lassen sich bei NVI subepithelial lokalisierte Makrophagen mit apoptotischem Zelldebris nachweisen. [64, 65] Auch die Differenzierung von GvHD und NVI ist schwierig: Bei GvHD sieht man eine erhöhte Zahl apoptotischer Kryptenzellen an der Kryptenbasis, sowie eine erhöhte Anzahl von CD8⁺ Zellen in der Lamina propria. Bei NVI kommt es nur geringgradig zur Apoptose von Epithelzellen und sie betrifft vor allem Epithelzellen der luminalen Oberfläche, die Zahl der CD8⁺ Zellen in der Lamina propria ist massiv erhöht. [53] Klinisch kommt es bei akuter GvHD des Darmes nach allogener Blutstammzelltransplantation wie bei NVI zu Übelkeit und wässrigem Durchfall, Erbrechen hingegen ist untypisch für eine GvHD. Abdominalschmerzen und blutige Diarrhoen sind bei schwerem Verlauf einer GvHD möglich. [55]

1.2.5 Virusausscheidung

Immunkompetente Personen

Die Virusausscheidung überdauert häufig die klinischen Symptome, kann jedoch auch prodromal und bei asymptomatischen Personen nachgewiesen werden. [20, 22, 37, 40] In einer prospektiven Studie zeigten die elf Probanden, welche erfolgreich mit NV infiziert wurden, eine mediane Virusausscheidungsdauer von vier Wochen (R=13-56 Tage). [22] Eine andere prospektive Studie, welche NVGE in der Bevölkerung untersuchte, zeigte, dass bei 26% der Studienteilnehmer nach drei Wochen noch Viren im Stuhl nachweisbar waren. [37] Risikofaktor für eine verlängerte Virusexkretion ≥ 10 Tage ist ein junges Alter (< 10 Jahre und < 3 Jahre). [78] Neben Kindern wird eine längere Virusausscheidung (m=16 Tage; R=5-47 Tage) auch bei älteren Menschen (m=28,5 Tage; R=13,5-44,5 Tage) beobachtet. [41, 42, 78] Eine Assoziation zwischen Dauer der Virusausscheidung und Symptombdauer oder -schwere konnte bisher nicht nachgewiesen werden. [37, 40, 41] Zwischen der Höhe der Viruslast und der Symptombdauer oder Dauer der Virusausscheidung konnte auch keine Assoziation beobachtet werden. [42] Die mittlere Viruskonzentration im Stuhl liegt für NV der GG I bei $8,4 \times 10^5$ cDNA (desoxyribonucleic acid)-Kopien/g Stuhl (R= $2,2 \times 10^4$ - $2,9 \times 10^{10}$ cDNA-Kopien/g Stuhl) und für NV der GG II bei 3×10^8 cDNA-Kopien/g Stuhl (Range $2,5 \times 10^4$ - $7,7 \times 10^{10}$ cDNA-Kopien/g Stuhl). Die mittlere Viruskonzentration im Stuhl ist bei Infektionen mit NV der GG II ≥ 100 -fach höher als bei Infektionen mit NV der GG I, mit den höchsten Viruskonzentrationen bei Infektionen mit NV der GG II.4. [20, 79] Die höhere Viruskonzentration bei Personen, die mit NV der GG II.4 infiziert sind, könnte zumindest teilweise die weltweite Dominanz dieses Genotyps erklären. [79] Symptomatische zeigen im Vergleich zu asymptomatischen Personen bei Infektion mit NV vom GG I-Subtyp eine etwas höhere Viruslast im Stuhl ($4,43 \times 10^7$ cDNA-Kopien/g Stuhl versus $3,79 \times 10^6$ cDNA-Kopien/g Stuhl). Bei Infektion mit NV vom GG II-Subtyp zeigen symptomatische im Vergleich zu asymptomatischen Personen eine etwa gleichhohe Viruslast im Stuhl ($3,31 \times 10^8$ cDNA-Kopien/g Stuhl versus $5,53 \times 10^8$ cDNA-Kopien/g Stuhl). [20] Die höchste Virusausscheidung findet in den ersten drei Tagen der Erkrankung statt. [8] Neben symptomatischen Personen scheiden auch asymptomatisch infizierte Personen NV-RNA mit dem Stuhl aus, wobei unklar ist, ab welcher Viruslast die Ausscheidung als infektiös zu betrachten ist. [20] Eine Studie zur nosokomialen Transmission von NV im Krankenhaus zeigte, dass die Übertragung der NV vor allem von symptomatischen Patienten und Mitarbeitern ausgeht, als von asymptomatischen Ausscheidern. [80] Bei einer Ausbruchsanalyse konnte 48 Stunden nach Symptombende keine Transmission beobachtet werden, obwohl Patienten bis zu 87 Tage NV ausschieden. [53]

Immungeschwächte Personen

Die Virusausscheidung kann auch bei Immungeschwächten symptomatisch oder asymptomatisch sein. [70, 76] Sie kann Tage, Wochen, Monate und mehrere Jahre dauern. [47, 49, 58, 78] Der Patientenstatus nach Organtransplantation und eine intensive IS sind Risikofaktoren für eine verlängerte Virusexkretion ≥ 10 Tage. [78] Verschiedene Studien untersuchten zudem die Viruslast bei Immungeschwächten mit NVI. Die Viruskonzentration im Stuhl liegt im Durchschnitt bei $6,3 \times 10^8$ cDNA-Kopien/g Stuhl. [56] Bei Kindern mit hämatologischer und/oder onkologischer Grunderkrankung lag die mediane Viruskonzentration im Stuhl um eine log-Stufe höher als bei immunkompetenten Kindern ($3,5 \times 10^8$ cDNA-Kopien/g Stuhl versus $1,7 \times 10^7$ cDNA-Kopien/g Stuhl). Es konnte keine Assoziation zwischen der Viruskonzentration und der Symptom- oder Ausscheidungsdauer beobachtet werden. Die mediane Viruskonzentration im Stuhl liegt während der symptomatischen Phase höher im Vergleich zur asymptomatischen Phase (bei Diarrhoe $6,7 \times 10^7$ cDNA-Kopien/g Stuhl, bei Erbrechen $1,4 \times 10^8$ cDNA-Kopien/g Stuhl versus $1,2 \times 10^6$ cDNA-Kopien/g Stuhl in der asymptomatischen Phase). Auch bei immungeschwächten Patienten, die mit NV der GG II.4 infiziert sind, wird im Stuhl eine höhere Viruslast als bei Infektionen mit anderen NV, zum Beispiel GG II.3, beobachtet. [74] Bei hospitalisierten Patienten zeigten sich bei einzelnen Patienten Tagesschwankungen der Viruskonzentration in Stuhlproben von bis zu zwei log-Stufen. [78] Eine höhere Viruslast ist mit einer erhöhten Stuhlfrequenz innerhalb von 24 Stunden bei Patienten nach SOT oder HSCT assoziiert. [56] Bei chronisch Infizierten besteht die Gefahr, dass durch Akkumulation von Mutationen, welche in Änderungen von Aminosäuresequenzen resultieren, neue Virusvarianten entstehen. [71, 76] Eine ausgeprägte Aminosäuresequenzveränderung konnte bei einem herztransplantierten Patienten nachgewiesen werden, die aufgrund von Mutationen innerhalb der hypervariablen P2-Domäne zu strukturellen Änderungen des Kapsids führte. [17] Die Fixierungsrate von Mutationen, welche die Persistenz der Mutationen beschreibt, liegt bei immunkompetenten Menschen mit 0,13 Aminosäuren/Tag höher, als bei Immungeschwächten mit 0,07 Aminosäuren/Tag oder 0,03 Aminosäuren/Tag. [76] Eine andere Studie zeigt Fixierungsraten von Immungeschwächten, die bei 0,091 Aminosäuren/Tag liegen. [75] Auch bei chronisch infizierten, nierentransplantierten Patienten fanden sich ähnlich niedrige Fixierungsraten von durchschnittlich 0,037 Aminosäuren/Tag, bei einzelnen Patienten 0,049 Aminosäuren/Tag, 0,013 Aminosäuren/Tag und 0,012 Aminosäuren/Tag. [71] Personen mit intaktem Immunsystem zeigen somit eine höhere Mutationsrate bzw. eine schnellere Akkumulation von Mutationen als Immungeschwächte, was bedeuten könnte, dass immunkompetente Personen

eine größere Rolle in Hinblick auf die Entwicklung neuer Virusvarianten haben im Vergleich zu immungeschwächten Personen. [76] Unklar bleibt jedoch, ob chronische Ausscheider als infektiös zu betrachten sind. [13, 76]

1.2.6 Diagnostik

Die Diagnose einer NVI kann meist anhand des klinischen Bildes gestellt werden. *Lopman et al.* definierten eine NVGE als das Auftreten von:

- 1) ≥ 2 Episoden von Erbrechen,
- 2) ≥ 3 Episoden Diarrhoe oder
- 3) ≥ 2 Episoden Erbrechen und ≥ 3 Episoden Diarrhoe innerhalb von 24 Stunden (Tabelle 1). [38]

Ausbrüche akuter, nicht-bakterieller GE können auf eine Infektion mit NV zurückgeführt werden, wenn die von *Kaplan et al.* im Jahre 1982 definierten epidemiologischen und klinischen Kriterien erfüllt werden (Tabelle 2). [39] Bezüglich der Unterscheidung NV-verursacher von bakteriell-bedingten Ausbrüchen akuter GE zeigen die Kaplan-Kriterien eine Sensitivität von 68% und eine Spezifität von 99%. [81]

Tabelle 1: Kriterien zur Definition einer NVGE nach *Lopman et al.* [38]

-
- ≥ 2 Episoden von Erbrechen oder
 - ≥ 3 Episoden Diarrhoe oder
 - ≥ 2 Episoden Erbrechen und ≥ 3 Episoden Diarrhoe innerhalb von 24 Stunden

Tabelle 2: Kaplan Kriterien zur Identifikation NV-induzierter Ausbrüche akuter GE [39]

-
- Erbrechen in $\geq 50\%$ der Fälle
 - mittlere Inkubationszeit von 24-48 Stunden
 - mittlere Erkrankungsdauer von 12-60 Stunden
 - auf Parasiten und Bakterien negativ getestete Stuhlproben
-

Nach erfolgreicher Klonierung und Sequenzierung des viralen Genoms etablierten sich neue diagnostische Methoden, sodass heutzutage NVI überwiegend durch Detektion viraler RNA oder NV-spezifischer Antigene mittels RT-PCR und EIAs diagnostiziert werden. [7, 21] Aktueller Goldstandard für die Diagnose einer NVI ist aufgrund der hohen Sensitivität und

Spezifität die konventionelle und die real-time quantitative RT-PCR. [7, 82-85] Die real-time RT-PCR ist im Vergleich zur konventionellen RT-PCR sensitiver (99% versus 77-83%) und liefert rascher Ergebnisse. [83, 86, 87] Zudem ermöglicht diese Methode eine Bestimmung der Viruskonzentration und des Genotyps. [86, 87] Weitere Modifikationen der PCR wurden in den vergangenen Jahren entwickelt, sodass sogenannte Multiplex PCR Testsysteme, die synchron mehrere gastrointestinale Pathogene erfassen, verfügbar wurden. [88] Neben der PCR stehen verschiedene EIAs zur Detektion von NV zur Verfügung. [1, 7] Studien, welche RT-PCR-Methoden und EIAs miteinander vergleichen, zeigen, dass EIAs im Vergleich zu RT-PCR eine geringere Sensitivität bei guter Spezifität liefern. EIAs haben eine variable Sensitivität von 36-78,9% und eine Spezifität von 88-100%. [84, 85, 89-91] Die Sensitivität für RT-PCR liegt bei 91,2-92,8% und die Spezifität bei 100%. [89] Daher ist der Einsatz von EIAs vor allem für Ausbruchsanalysen geeignet. [84, 85] Empfohlen wird, dass EIAs in Ausbruchsanalysen als initiales Screening angewendet und bei negativem Testergebnis durch eine RT-PCR ergänzt werden, um das Ergebnis zu verifizieren oder zu korrigieren. [1, 84, 85, 89] Aufgrund der genetischen und immunologischen Vielfalt von zirkulierenden NV sind die Detektionsmethoden grundsätzlich in ihrer Sensitivität limitiert und NVI können der Detektion entgehen. [21, 82, 84, 85]

1.2.7 Therapie und Prävention

Da bislang keine spezifische antivirale Therapie verfügbar ist, erfolgt die Behandlung einer NVGE bei Immunkompetenten in erster Linie rein symptomatisch. Zu den supportiven Maßnahmen gehören, wie bei anderen Durchfallerkrankungen, die Flüssigkeits- und Elektrolytsubstitution. Die Therapie erfolgt, wenn möglich oral. Bei Unfähigkeit der oralen Aufnahme, schwerem Erbrechen oder Dehydratation wird die Therapie intravenös durchgeführt. [1, 8] Auch bei immungeschwächten Personen erfolgt die Therapie primär supportiv durch Elektrolyt- und Flüssigkeitssubstitution. [21] Außerdem erfolgt der Einsatz von motilitätshemmenden Medikamenten wie Loperamid, Octreotid, Diphenoxylat, Atropin, Cholestyramin oder Opiumtinktur, welche, wenn überhaupt eine leichte Symptombesserung herbeiführen. [17, 62, 69, 72]. Obwohl unterschiedliche therapeutische Interventionen bei immunsupprimierten Personen versucht werden, hat sich bisher keine effektive Therapie etabliert. [50] Versucht werden: Reduktion der IS, Umstellung von Calcineurininhibitoren (CNI) auf mTOR (mammalian Target of Rapamycin Inhibitoren), die Gabe von Nitazoxanid und enterale, orale oder intravenöse Verabreichung humaner Immunglobuline (Ig) [17, 48, 51, 52, 55, 60, 62-73, 75, 92].

Bisher befinden sich NV-spezifische Impfstoffe noch in der Entwicklung. [93] Hürden bei der Entwicklung sind unter anderem: das unvollständige Wissen über die Immunkorrelate des Schutzes gegenüber einer NVI, das begrenzte Wissen über die Dauer der Immunität und das Fehlen einer Langzeitimmunität nach natürlicher Infektion. Dazu kommt das Fehlen einer Kreuzimmunität sowie geeigneter Zellkulturen und Tiermodelle. [1, 8, 93] Durch die Herstellung von VLPs konnten Fortschritte in der Impfstoffentwicklung erzielt werden. [93] Eine klinische Studie, die einen bivalenten, intramuskulär zu verabreichenden Impfstoff gegen NV vom GG I.4- und GG II.4-Subtyp an gesunden Probanden testete, die mit NV infiziert wurden, zeigte eine Reduktion der Erkrankungsschwere bei geimpften Personen, aber keine Reduktion bezüglich der Inzidenz von NVI. Zudem gab es keine Auswirkungen auf die Symptomdauer und die Zeit bis zum Einsetzen der Symptome. [94] Eine weitere Studie untersuchte einen intranasal zu verabreichenden Impfstoff gegen NV vom GG I.1-Subtyp bei gesunden Probanden, welche zuvor mit NV infiziert wurden. In der Placebogruppe infizierten sich 82% der Probanden und in der Gruppe der Geimpften 61%, was zeigt, dass eine Impfung vor einer NVI schützen kann. Außerdem reduzierte der Impfstoff die Erkrankungsschwere bei geimpften Personen, die Symptomdauer war im Vergleich zur Placebogruppe jedoch nicht kürzer. [95] Durch das Fehlen eines Impfstoffes und einer spezifischen antiviralen Therapie sind Präventionsmaßnahmen zur Kontrolle von NVI entscheidend. [1] Die folgenden Hygienemaßnahmen werden vom Robert Koch-Institut empfohlen:

- Isolierung erkrankter Personen (Einzelzimmer oder Kohortenisolierung),
- Tragen von Handschuhen, Schutzkittel und gegebenenfalls Mundschutz,
- Händehygiene,
- Händedesinfektion und
- Desinfektion patientennaher Flächen wie Türgriffe, Toiletten und Waschbecken.

Kinder unter sechs Jahren, bei denen die Diagnose oder der Verdacht auf eine infektiöse GE besteht, dürfen Gemeinschaftseinrichtungen bis zwei Tage nach dem Abklingen der Symptome nicht besuchen (§ 34 Abs. 1 IfSG). Zudem müssen erkrankte Personen, welche in der Lebensmittelindustrie tätig sind, der Arbeit fernbleiben und dürfen ihre Arbeit frühestens zwei Tage nach Abklingen der Symptome wiederaufnehmen (§ 42 IfSG). Hygienemaßnahmen sind nach Abklingen der Symptome weiter fortzuführen, da NV auch noch Monate nach Abklingen der Symptome im Stuhl nachweisbar sein können. Nach § 7 Abs. 1 des Infektionsschutzgesetzes muss der direkte oder indirekte Nachweis von NV soweit er auf eine Infektion hindeutet namentlich an das Gesundheitsamt gemeldet werden. Außerdem ist der

Verdacht auf und die Erkrankung an einer infektiösen GE meldepflichtig, wenn die erkrankte Person Kontakt mit Lebensmitteln hat oder in Einrichtungen zur Gemeinschaftsverpflegung arbeitet (Küche, Gaststätte). Dies betrifft auch das Szenario, wenn zwei oder mehr gleichartige Erkrankungen auftreten, bei welchen ein epidemischer Zusammenhang wahrscheinlich ist oder vermutet wird (§ 6 Abs. 1 Nr. 2 IfSG). [96]

2. Zielsetzung der Arbeit

Diarrhoen sind mit einer Prävalenz von bis zu 53% ein häufiges Symptom bei organtransplantierten Patienten. [47] Auch stammzelltransplantierte Patienten leiden häufig unter Diarrhoen. [97] Neben infektiösen Ursachen (Viren, Bakterien, Parasiten und Pilze) sind auch nicht-infektiöse Ursachen wie Medikamentennebenwirkungen (MMF, Tacrolimus, mTOR-Inhibitoren, Antibiotika, Allopurinol, Colchicin, Antiherpertensiva, Protonenpumpeninhibitoren, Statine, orale Antidiabetika), GvHD, akute Rejektion, Diabetes mellitus oder Urämie für das Auftreten von Diarrhoen verantwortlich. [21, 72, 75, 97, 98] NV spielen hierbei eine immer größere Rolle und werden zunehmend als auslösende Ursache erkannt. [56, 99] Bei organtransplantierten Patienten treten NV-induzierte Diarrhoen mit einer Prävalenz von 7-36% auf. [47, 48, 56, 71, 88, 98, 99] Bei organ- und stammzelltransplantierten Kindern mit Diarrhoe konnten NV in 22% der Fälle nachgewiesen werden. [56] NV verursachen bei immunkompetenten Personen in der Regel eine akute GE, die innerhalb von 12-60 Stunden selbstlimitierend verläuft. [22, 39] Bei immuninkompetenten Patienten werden neben akuten Verläufen auch chronische Verläufe, die vermehrt mit Komplikationen assoziiert sind, beschrieben. [48, 78] Außerdem sind immungeschwächte Personen von einer erhöhten Morbidität und Mortalität bei NVI betroffen. [49, 58] Bisher gibt es noch keine spezifische antivirale Therapie, sodass die Therapie auch für diese Patientengruppe primär supportiv erfolgt. Fallbeschreibungen und Studien mit geringer Teilnehmerzahl beschreiben unterschiedliche Therapieansätze bei immungeschwächten Personen mit NVI ohne konsistente Therapieerfolge. In der vorliegenden Arbeit wurde der klinische Verlauf von NVI bei Immungeschwächten mit Fokussierung auf organtransplantierten Patienten analysiert, um Prädiktoren für eine verlängerte Symptombdauer und effektive Therapiemaßnahmen zu identifizieren.

3. Patienten und Methoden

3.1 Studiendesign

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden retrospektiv die klinischen Daten von insgesamt 101 Patienten, welche zwischen 2005 und 2016 an einer NVGE erkrankten, erhoben und analysiert. Eingeschlossen wurden Patienten, welche sich zum Zeitpunkt der NVGE an der Charité in Behandlung befanden. Dies schloss Patienten ein, welche sich in ambulanter Behandlung befanden, Patienten, die sich aufgrund einer NVGE in stationäre Behandlung begeben mussten und Patienten, die sich während eines stationären Aufenthalts mit NV infizierten. Es wurden alle drei Standorte der Charité-Universitätsklinik Berlin einbezogen: Campus Benjamin Franklin, Campus Virchow-Klinikum und Campus Mitte.

3.2 Patientenidentifikation

Es wurden 1010 Patienten, bei denen eine RT-PCR für NV durchgeführt wurde, über das Institut für Virologie der Charité identifiziert. Bei 164 Patienten lag ein positives Testergebnis vor. Zunächst wurden bei diesen Patienten nur positive Testergebnisse aus dem Jahr 2014 berücksichtigt. Gab es hierunter bei Patienten mit positiver PCR bereits vor 2014 eine Episode von NVGE wurde diese in die Auswertung einbezogen. Ausgeschlossen wurden Patienten mit negativer RT-PCR für NV (n=815), Patienten, von denen zu wenig Material für die Stuhluntersuchung zur Verfügung stand (n=4) oder von denen kein Material gewonnen werden konnte (n=24) sowie Patienten, bei denen falsches Material zur Untersuchung eingeschickt wurde (n=2) oder bei denen Proben aufgrund präanalytischer Probleme nicht untersucht werden konnten (n=1). Zusätzlich wurden 75 infizierte Patienten aus einer bereits bestehenden klinischen Datenbank zu einer Ausbruchsanalyse am Campus Benjamin Franklin in die Auswertung einbezogen. Von den insgesamt 239 Patienten mit positiver RT-PCR für NV wurden nochmals 138 Patienten ausgeschlossen, da hier nicht alle, insbesondere klinische Informationen zur NVGE vorhanden waren. Somit verblieben 101 Patienten für die Auswertung. Unterteilt wurde in Patienten mit Organtransplantation, maligner hämatologischer Erkrankung, Blutstammzelltransplantierte Patienten, Patienten mit solidem Tumor und Patienten mit anderen, nicht-immunsupprimierenden Grunderkrankungen. Die klinischen Daten zu stationären Aufenthalten aufgrund der NVGE sowie zu ambulanten Behandlungen wurden den Patientenakten entnommen. Fehlende Daten wurden in Einzelfällen durch Nachfragen bei den behandelnden Ärzten erhoben. Die Abbildung 3 stellt den Ablauf der Patientenidentifikation dar.

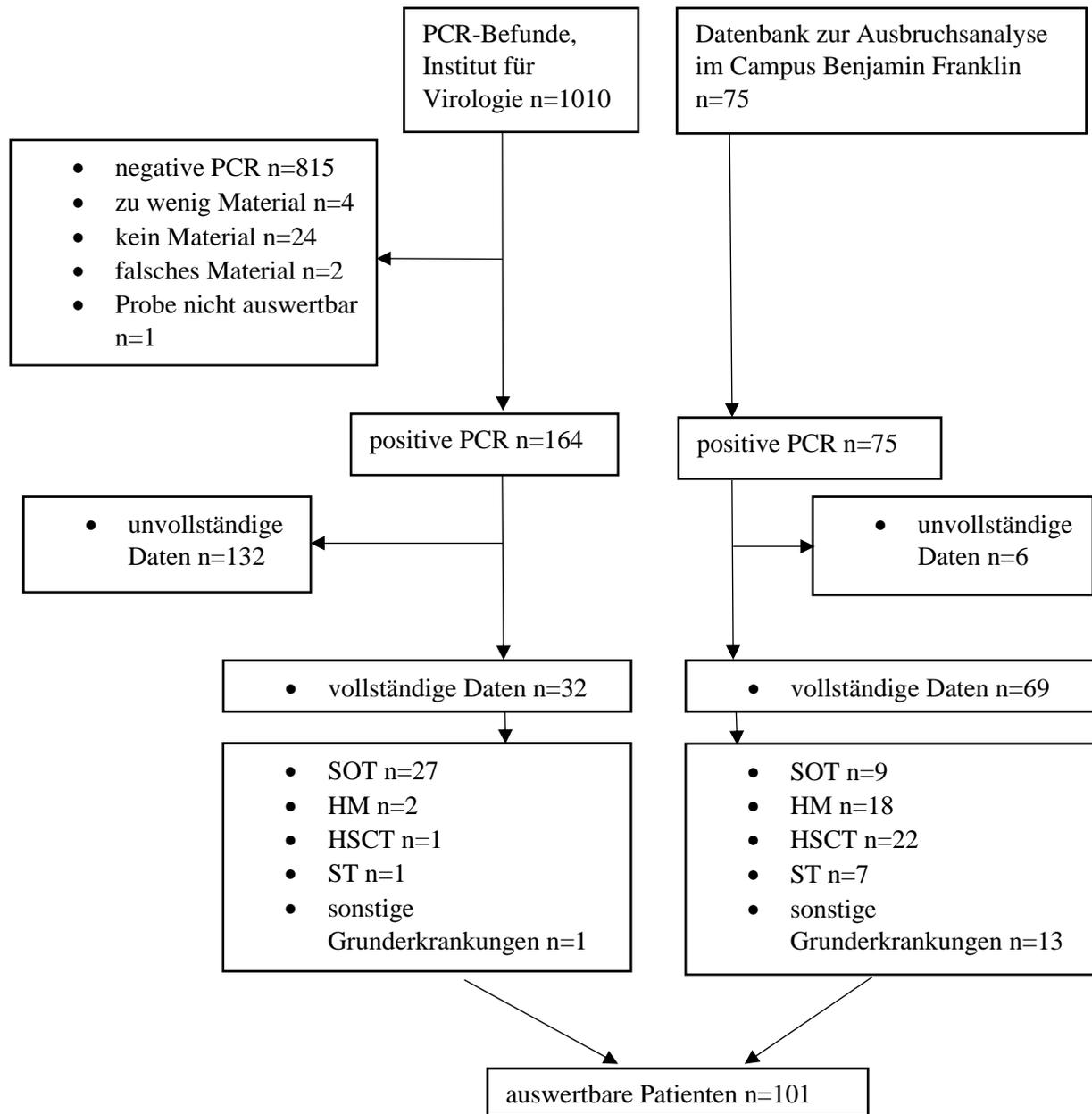


Abbildung 3: Schematische Darstellung der Patientenidentifikation; SOT: Organtransplantation, HM: maligne hämatologische Erkrankung, HSCT: Hämatopoetische Stammzelltransplantation, ST: solider Tumor, sonstige Grunderkrankungen: andere, nicht-immunsupprimierende Grunderkrankungen

3.3 Definitionen

Eine NVGE lag vor, wenn die Stuhlprobe von Patienten mit gastrointestinalen Symptomen wie Übelkeit, Erbrechen oder Diarrhoe ein positives PCR Ergebnis für NV ergab. [77] Das Vorliegen einer Diarrhoe wurde definiert als Änderungen der Stuhlgewohnheiten mit ≥ 3 ungeformten Stühlen innerhalb von 24 Stunden oder durch die Dokumentation von Diarrhoe

durch Gesundheitspflegekräfte. [56] Das Ende der Diarrhoe wurde als Symptomfreiheit ≥ 48 Stunden definiert. [56] Die Wiederkehr von Diarrhoe wurde als das Wiederauftreten von Diarrhoe >1 Woche nach Sistieren, aber ≤ 4 Wochen nach Ende der Diarrhoe bezeichnet. [56] Bei Patienten, welche ≥ 48 Stunden keine Diarrhoen aufwiesen, aber erneute Diarrhoen ≤ 1 Woche nach Symptomende entwickelten, wurde angenommen, dass es sich noch um die ursächlich gleiche Diarrhoe-Episode handelte. [56] Eine persistierende Diarrhoe wurde bei einer Dauer von ≥ 14 Tagen und eine chronische Diarrhoe bei einer Dauer von >3 Monaten angenommen. [56] Folgende Grenzwerte wurden zur Definition von Fieber zu Grunde gelegt: $>38,5$ °C sublingual oder $>38,2$ °C axillär. Eine Neutropenie wurde definiert ab Werten unter 1.500 Neutrophilen/nl. Das Ausmaß einer Dehydratation wurde anhand der maximalen Gewichts Differenz in Prozent im Rahmen der NVGE ermittelt. [44] Bei ambulatem Symptombeginn oder Symptombeginn ≤ 48 Stunden vor stationärer Aufnahme wurde eine ambulant erworbene, bei Symptombeginn >48 Stunden nach stationärer Aufnahme eine nosokomiale NVGE angenommen. [56] Der Schweregrad wurde mittels einer klinischen Skala („Vesikari-Skala“; Tabelle 3) bestimmt, welche maximal 20 Punkte umfasst und klinische Symptome sowie Befunde bewertet. Ursprünglich wurde diese Skala zur Schweregradeinschätzung von Rotavirusinfektionen bei Kindern entwickelt. [44]

Tabelle 3: Vesikari-Skala [44]

Symptome	Graduierung	Punkte
Dauer der Diarrhoe in Tagen	1-4	1
	5	2
	≥6	3
max. Anzahl der Stühle pro 24 Std.	1-3	1
	4-5	2
	≥6	3
Dauer von Erbrechen in Tagen	1	4
	2	2
	≥3	3
max. Anzahl von Episoden mit Erbrechen pro 24 Std.	1	1
	2-4	2
	≥5	3
Fieber in °C	37,1-38,4	1
	38,5-38,9	2
	≥39	3
Dehydratation in %	1-5	2
	≥6	3
Therapie	Rehydrierung	1
	Hospitalisierung	2
mögliche Punktzahl		0-20

3.4 Erfasste Parameter

Es wurden folgende Patientencharakteristika erhoben: Geschlecht, Alter, zugrundeliegende Erkrankungen (HM, HSCT, ST, SOT, sonstige, nicht-immunsupprimierende Erkrankungen). Bei organtransplantierten Patienten wurden zusätzlich die immunsuppressiven Medikamente (Steroide, MMF, CNI: Tacrolimus und Cyclosporin A (CsA), mTOR-Inhibitoren: Sirolimus und Everolimus, Antimetabolite: Azathioprin) zu Beginn der NVGE, deren Änderungen in der Applikation (Dosisreduktion, -erhöhung, Umstellung, Erweiterung, Absetzen, Pause, keine Veränderung) in den letzten drei Monaten vor Symptombeginn und während der NVGE sowie die Hauptänderung, welche mit einer Symptombesserung assoziiert war, erfasst. Bei Stammzell- und Organtransplantierten wurde zudem das Transplantationsdatum dokumentiert und das Auftreten von Organreaktionen, GvHD oder CMV (Cytomegalievirus)-Reaktivierungen bis zu drei Monate vor Beginn der NVGE erhoben. Bezüglich der Klinik wurden das Datum des Symptombeginns und -endes festgehalten und daraus die Symptombdauer abgeleitet. Außerdem wurde der Symptombeginn jeweils für die einzelnen Symptome Diarrhoe, Erbrechen, Fieber und Abdominalschmerzen erfasst und die jeweilige Symptombdauer in Tagen dokumentiert. Zusätzlich wurde bei den Symptomen Diarrhoe und

Erbrechen die maximale Frequenz innerhalb von 24 Stunden erhoben. Bei Fieber wurde die maximale Temperaturhöhe erfasst. Ferner wurde festgehalten, ob im Rahmen der NVGE eine Dehydratation auftrat. Zu deren Bestimmung wurden die Gewichtswerte vor, während und nach der NVGE ermittelt. Der Schweregrad wurde mittels Vesikari-Skala (Tabelle 3) bestimmt und die Parameter zur Faldefinition anhand der Kriterien von *Lopman et al.* (Tabelle 1) erhoben. [38, 44] Außerdem wurde überprüft, ob es innerhalb der folgenden drei Monate nach Symptomende zu einem Rückfall der NVGE kam. Bei Patienten, die im Untersuchungszeitraum verstorben sind, wurden das Datum und die Todesursache dokumentiert. Des Weiteren wurde überprüft, ob Informationen über eventuell symptomatische Familienmitglieder vorhanden waren. Hinsichtlich laborchemischer Untersuchungen wurden der Nadir der Leukozyten und neutrophilen Granulozyten, bei Vorliegen einer Neutropenie die Dauer und das erste und letzte Datum der positiven NV PCR sowie das Datum der ersten negativen NV PCR erhoben. Zudem wurde dokumentiert, ob neben NV weitere, pathogene Erreger im Stuhl diagnostiziert wurden. Bezüglich der Therapie wurde zwischen ambulanter und stationärer Behandlung unterschieden. Es wurden neben Veränderungen der IS, die Dauer einer intravenösen Flüssigkeitstherapie in Tagen, die Durchführung einer parenteralen Ernährung, eine Verabreichung von humanen Ig und motilitätshemmenden Medikamenten (z.B. Loperamid) erfasst.

3.5 Datenverarbeitung und statistische Auswertung

Die erhobenen Daten wurden anonymisiert im Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft[®] Excel (Microsoft Office 365 Professional Plus 2016, Microsoft Corporation, Redmond, USA) in einer zuvor angefertigten Tabelle zusammengetragen. Für die Basisdaten der Patienten wurden die absoluten (n) sowie relativen (%) Häufigkeiten berechnet. Für die kontinuierlichen Variablen wurden der Median (m) und die Spannweite (R) ermittelt. Die Berechnungen erfolgten ebenfalls mit dem Programm Microsoft[®] Excel (Microsoft Office 365 Professional Plus 2016, Microsoft Corporation, Redmond, USA). Kontinuierliche Variablen wurden anhand des Kruskal-Wallis Tests, zeitabhängige Variablen anhand von Kaplan-Meier Analysen und Log-Rank-Test miteinander verglichen. Die Berechnungen der Tests wurden mit der Statistiksoftware GraphPad Prism (Version 5.01, GraphPad Software Inc., San Diego, USA) vorgenommen. Bei Testergebnissen mit einem p-Wert $\leq 0,05$ wurde Signifikanz angenommen. Die Erstellung der Graphiken im Ergebnisteil erfolgte ebenfalls mit dem Programm GraphPad Prism (Version 5.01, GraphPad Software Inc., San Diego, USA). In den Tabellen wurde bei der Berechnung der relativen Häufigkeit bei der ersten Nachkommastelle bei einer fünf auf- und darunter abgerundet, weshalb in der Summe nicht immer 100 Prozent erreicht werden.

4. Ergebnisse

4.1 Patientencharakteristika

Insgesamt konnten die Daten von 101 Patienten mit laborchemischem Nachweis einer NVGE in die Studie eingeschlossen werden. Die Charakteristika der Patienten sind in Tabelle 4 dargestellt. Das mediane Alter der 58 männlichen und 43 weiblichen Patienten lag bei 60 Jahren. Von diesen Patienten lag bei 20 eine maligne hämatologische Erkrankung vor, 36 hatten eine Organ- und 23 eine Stammzelltransplantation erhalten, bei acht Patienten lag ein solider Tumor vor und 14 Patienten litten an anderen, nicht-immunsupprimierenden Grunderkrankungen. Bei 54 Patienten lag eine dauerhafte IS durch entsprechende Medikamente oder eine zugrundeliegende Erkrankung vor. Bei einem stammzelltransplantierten Patienten wurde vier Tage vor Beginn der NVGE eine chronische GvHD der Haut diagnostiziert, welche mittels extrakorporaler Photophorese therapiert wurde. Bei einer weiteren allogenen stammzelltransplantierten Patientin wurde innerhalb von drei Monaten vor NVGE eine akute GvHD der Haut Grad 1-2 sowie eine akute GvHD des Darms Grad 1 festgestellt, welche mit Methylprednisolon behandelt wurde. Ein Patient mit Zustand nach Stammzelltransplantation entwickelte vor NVGE eine akute GvHD der Haut Grad 4 und während der Episode der NVGE zusätzlich eine akute GvHD des Darms Grad 1. Bei einer weiteren Patientin mit Zustand nach allogener Stammzelltransplantation wurde eine akute GvHD des Darms Grad 1 innerhalb von drei Monaten vor NVGE diagnostiziert. Ein Patient mit Magen-, Pankreas-, Leber- und Dünndarmtransplantat entwickelte vor NVGE eine akute Rejektion des Darms, welche mit Methylprednisolon therapiert wurde. Bei sieben Patienten, zwei nach Organ- und fünf nach Stammzelltransplantation, kam es innerhalb von drei Monaten vor der NVGE zur Reaktivierung einer CMV-Infektion.

Tabelle 4: Basisdaten der Patienten mit NVGE

	Patienten (n=101)
Alter in Jahren [m (R)]	60 (1-90)
Geschlecht männlich : weiblich [n (%)]	58 (57) : 43 (43)
Grunderkrankungen [n (%)]	
	HM: 20 (20)
akute myeloische Leukämie (AML)	4 (4)
B-Zell akute lymphatische Leukämie (B-ALL)	3 (3)
B-Zell chronische lymphatische Leukämie (B-CLL)	3 (3)
B-Zell Non-Hodgkin-Lymphom (B-NHL)	4 (4)
T-Zell Non-Hodgkin-Lymphom (T-NHL)	3 (3)
T-NHL und Morbus Hodgkin	1 (1)
Multiples Myelom	1 (1)
Myelodysplastisches Syndrom	1 (1)
	SOT 36 (36)
	HSCT: 23 (23)
allogen	16 (16)
autolog	7 (7)
	ST: 8 (8)
Melanom	1 (1)
metastasiertes Rektumkarzinom	1 (1)
Ovarial- und Zervixkarzinom	1 (1)
Mammakarzinom	1 (1)
Kolonkarzinom	1 (1)
Astrozytom	1 (1)
Glioblastom	1 (1)
nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom	1 (1)
	sonstige Grunderkrankungen: 14 (14)
Bronchopulmonale Dysplasie	1 (1)
arterielle Hypertonie	2 (2)
Herzinsuffizienz	7 (7)
Niereninsuffizienz	6 (6)
Polyneuropathie	2 (2)
chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	2 (2)
Urosepsis	1 (1)
zerebrale Leukenzephalopathie	1 (1)
Rejektion ≤ 3 Monate vor NVGE bei Patienten mit SOT [n]	1 (3)
GvHD ≤ 3 Monate vor NVGE bei Patienten mit HSCT [n]	4 (17)
zusätzliche immunsuppressive Therapie	1 (4)
CMV Reaktivierung ≤ 3 Monate vor NVGE [n (%)]	7 (7)
HSCT	5 (5)
SOT	2 (2)
chronische Immunsuppression [n (%)]	54 (54)

Legende: NVGE: Norovirusgastroenteritis, HM: maligne hämatologische Erkrankung, SOT: Organtransplantation, HSCT: Hämatopoetische Stammzelltransplantation, ST: solider Tumor, GvHD: „Graft-versus-Host Disease“ = Graft-versus-Host Erkrankung, CMV: Cytomegalievirus

4.1.1 Charakteristika der Patienten mit Organtransplantation (SOT)

Tabelle 5 stellt die Charakteristika der 36 organtransplantierten Patienten dar. 30 Patienten hatten eine Nierentransplantation, vier ein Nieren- und Pankreastransplantat, sowie jeweils ein Patient eine kombinierte Leber- und Dünndarmtransplantation bzw. eine Magen-, Dünndarm-, Leber- und Pankreastransplantation erhalten. Die Mehrheit erhielt innerhalb von drei Monaten vor NVGE Steroide (89%) und MMF (83%). Mehr als die Hälfte der Patienten wurde mit Tacrolimus behandelt (67%). Vier Patienten erhielten CsA und ein Patient Everolimus. Das am häufigsten angewandte immunsuppressive Schema war eine Kombination aus MMF, Tacrolimus und Steroid (47%). Andere immunsuppressive Kombinationstherapien wurden bei $\leq 17\%$ der Patienten eingesetzt. Die wichtigste Grundsubstanz der immunsuppressiven Therapie war in der Mehrheit der Fälle ein CNI (75%). Nur bei 3% erfolgte eine Therapie mit einem mTOR-Inhibitor als Basis der IS. In den drei Monaten vor Symptombeginn der NVGE wurde bei 26 Patienten keine Veränderung der IS vorgenommen, bei zehn Patienten wurde die IS reduziert. Von den zehn Patienten, bei denen die IS reduziert wurde, wurde bei einem Patienten ein Immunsuppressivum abgesetzt (MMF), bei einem weiteren Patienten wurde ein Immunsuppressivum pausiert (MMF) und die anderen beiden Medikamente (Prednisolon, CsA) in der Dosis reduziert. Bei einem dritten Patienten wurde die Dosis zweier Immunsuppressiva reduziert (Tacrolimus, Prednisolon) und ein weiteres Immunsuppressivum pausiert (MMF). Bei den restlichen sieben Patienten erfolgte lediglich eine Dosisreduktion der IS.

Tabelle 5: Charakteristika der Patienten mit Organtransplantation

		Patienten (n=36)
Transplantierte Organe [n (%)]		
	Niere	30 (83)
	Niere und Pankreas	4 (11)
	Leber, Pankreas, Magen und Dünndarm	1 (3)
	Leber und Dünndarm	1 (3)
Immunsuppressiva ≤ 3 Monate vor Beginn NVGE [n (%)]		
	MMF	30 (83)
	CsA	4 (11)
	Tacrolimus	24 (67)
	Steroid	32 (89)
	Everolimus	1 (3)
Schemata der Immunsuppression ≤ 3 Monate vor NVGE [n (%)]		
	MMF + Tacrolimus + Steroid	17 (47)
	MMF + Tacrolimus	3 (8)
	MMF + Steroid	6 (17)
	MMF + CsA + Steroid	3 (8)
	MMF + Betalacept + Steroid	1 (3)
	Tacrolimus + Azathioprin + Steroid	2 (6)
	Tacrolimus + Everolimus	1 (3)
	Tacrolimus + Steroid	1 (3)
	CsA + Steroid	1 (3)
	Steroid	1 (3)
Grundgerüst der Immunsuppression ≤ 3 Monate vor NVGE [n (%)]		
	CNI (Tacrolimus, CsA)	27 (75)
	MMF	7 (19)
	mTOR-Inhibitoren	1 (3)
	Steroid	1 (3)
Änderungen der Immunsuppression ≤ 3 Monate vor NVGE [n (%)]		
	keine Änderung	26 (72)
	Reduktion der Immunsuppression	10 (28)

Legende: NVGE: Norovirusgastroenteritis, MMF: Mycophenolat-Mofetil, CsA: Cyclosporin A, CNI: Calcineurin-Inhibitor

4.2 Klinik

Die NVGE wurde bei jeweils der Hälfte der Patienten mit Organtransplantation ambulant bzw. nosokomial erworben (Tabelle 6). Die Falldefinitionen nach *Lopman et al.* (Tabelle 1) erfüllten 85 (84%) Patienten. [38] Die Symptome der NVGE traten bei Patienten mit HSCT im median früher nach der Transplantation auf (m=1 Monat) im Vergleich zu den Patienten mit SOT (m=48 Monate; $p < 0,0001$). Das häufigste Symptom war Diarrhoe (97%), gefolgt von Erbrechen (62%), Dehydratation (39%), Abdominalschmerzen (15%) und Fieber (11%). Die maximale Stuhlfrequenz innerhalb von 24 Stunden lag bei 2-30 Stühlen und die maximale Häufigkeit von Erbrechen innerhalb eines Tages lag bei 1-10 Episoden. Die maximale Höhe

des Fiebers lag bei 38,6-41,0 °C. Die Symptombdauer variierte außerordentlich und lag zwischen einem und 1005 Tagen (m=9 Tage). Die Diarrhoe war durchschnittlich länger anhaltend im Vergleich zum Erbrechen (m=10 versus m=2 Tage). Bei der Hälfte der Patienten traten Abdominalschmerzen und Fieber entweder nicht auf oder dauerten maximal einen Tag an, wobei die maximale Dauer bei 20 bzw. 14 Tagen lag (Tabelle 6). Die mediane Symptombdauer der Patienten mit SOT war im Vergleich zu allen anderen Patienten signifikant länger ($p < 0,0001$; Abbildungen 4 und 5). Patienten mit SOT hatten eine mediane Erkrankungsdauer von 26 Tagen, Patienten mit HSCT von zwölf Tagen, Patienten mit HM von fünf Tagen, Patienten mit ST von vier Tagen und Personen ohne immunsupprimierende Erkrankungen von nur drei Tagen (Tabelle 6). Der Schweregrad der Symptome konnte für 74 (73%) Patienten mithilfe der Vesikari-Skala, welche eine maximale Punktzahl von 20 hat (Tabelle 3), bestimmt werden (Tabelle 6). [44] Die mediane Punktzahl lag bei elf Punkten (Tabelle 6). Beim Vergleich der Symptomlast (Vesikari Score) zeigte sich ein Trend zu geringer ausgeprägter Symptomlast bei Patienten mit ST und anderen, nicht-immunsupprimierenden Erkrankungen, wobei sich im Vergleich SOT Patienten mit allen anderen Patienten, sowie im Vergleich der einzelnen Subgruppen keine signifikanten Unterschiede zeigten (Abbildungen 6 und 7). Acht Patienten, darunter ausschließlich Patienten mit SOT, hatten innerhalb von drei Monaten nach Symptomende einen Rückfall der NVGE. Insgesamt wurden sieben Todesfälle registriert. Zwei Patienten (Morbus Hodgkin und T-NHL, HSCT) starben aufgrund einer Sepsis während der NVGE. Ein weiterer stammzelltransplantiertes Patient starb während der NVGE an einem respiratorischen Infekt. Kurze Zeit nach Symptomende der NVGE starben weitere vier Patienten: eine stammzelltransplantiertes Patientin aufgrund einer Aspiration, ein Patient ein Tag nach Symptomende aufgrund progredienter Lymphomerkkrankung, ein stammzelltransplantiertes Patient an einer Sepsis und eine weitere Patientin mit AML ebenfalls an einer Sepsis. Bei sechs Patienten konnte im Stuhl zusätzlich *Clostridium difficile* (HM n=2, ST n=1, HSTC n=1, SOT n=1, ST n=1) nachgewiesen werden. Rotaviren ließen sich bei zwei Patienten (HM n=1, nicht-immunsupprimierende Grunderkrankung n=1) und *Strongyloides stercoralis* bei einem Patienten mit T-NHL nachweisen (Tabelle 6).

Tabelle 6: Klinische Daten der Patienten

		Patienten (n=101)
Infektionsquelle [n (%)]		
	ambulant erworben	50 (50)
	nosokomial	51 (51)
Falldefinition nach <i>Lopman et al.</i> [38] erfüllt [n (%)]		85 (84)
	≥2 Episoden Erbrechen	3 (3)
	≥3 Episoden Diarrhoe	39 (39)
	≥2 Episoden Erbrechen+≥3 Episoden Diarrhoe in 24 Stunden	43 (43)
Auftreten der NVGE nach Transplantation in Monaten [m (R)]		
	HSCT und SOT	16 (0-280)
	SOT	48 (0-280)
	HSCT	1 (0-65)
Symptome [n (%)]		
	Diarrhoe	98 (97)
	nur Diarrhoe	38 (38)
	Erbrechen	63 (62)
	nur Erbrechen	3 (3)
	Erbrechen + Diarrhoe	60 (59)
	Abdominalschmerzen	15 (15)
	Fieber	11 (11)
	Dehydratation	39 (39)
Symptomausprägung [m (R)]		
	maximale Stuhlfrequenz in 24 Stunden	6 (2-30)
	maximale Frequenz des Erbrechens in 24 Stunden	2 (1-10)
	maximale Höhe des Fiebers in °C	39 (38,6-41,0)
Symptomdauer in Tagen [m (R)]		
	Symptomdauer insgesamt	9 (1-1005)
	Diarrhoe	10 (1-1005)
	Erbrechen	2 (1-411)
	Abdominalschmerzen	0 (0-20)
	Fieber	0 (0-14)
	SOT	26 (1-1005)
	HSCT	12 (1-58)
	HM	5 (1-79)
	ST	4 (3-29)
	andere nicht-immunsupprimierende Grunderkrankungen	3 (1-13)
andere Pathogene als NV im Stuhl [n (%)]		
	<i>Clostridium difficile</i>	6 (6)
	Rotavirus	2 (2)
	<i>Strongyloides stercoralis</i>	1 (1)
symptomatische Familienangehörige [n (%)]		9 (9)
Rückfall ≤3 Monate nach Symptomende [n (%)]		8 (9)
		Patienten (n=74)
Schweregrad: Vesikari Score [44] [m (R)]		
	alle Patienten	11 (4-20)
	SOT	12 (4-18)
	HSCT	13 (6-19)

	HM	11 (5-20)
	ST	10 (6-19)
	andere nicht-immunsupprimierende Grunderkrankungen	9 (5-13)

Legende: NVGE: Norovirusgastroenteritis, NV: Noroviren, SOT: Organtransplantation, HSCT: Hämatopoetische Stammzelltransplantation, HM: maligne hämatologische Erkrankung, ST: solider Tumor

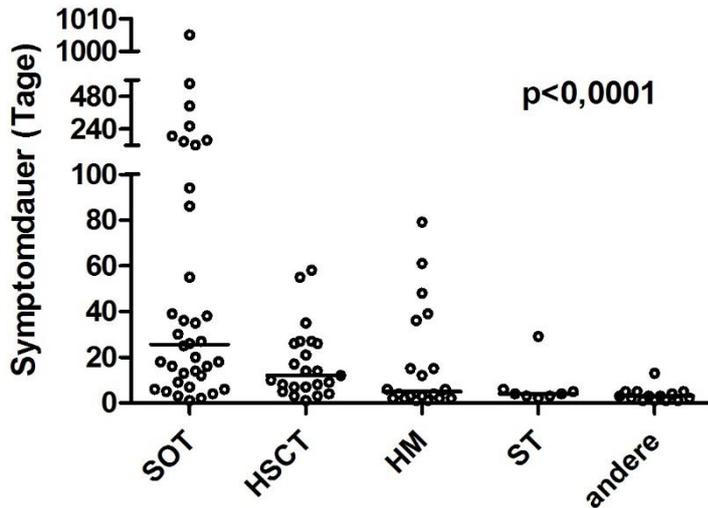


Abbildung 4: Symptombdauer in Tagen in den Subgruppen Organtransplantation, „solid organ transplantation“ (SOT) (n=36), hämatopoetische Stammzelltransplantation, „hematopoietic stem cell transplantation“ (HSCT) (n=23), maligne hämatologische Erkrankung, „hematological malignancy“ (HM) (n=20), solider Tumor (ST) (n=8) und andere, nicht-immunsupprimierende Grunderkrankungen (n=14) ($p < 0,0001$).

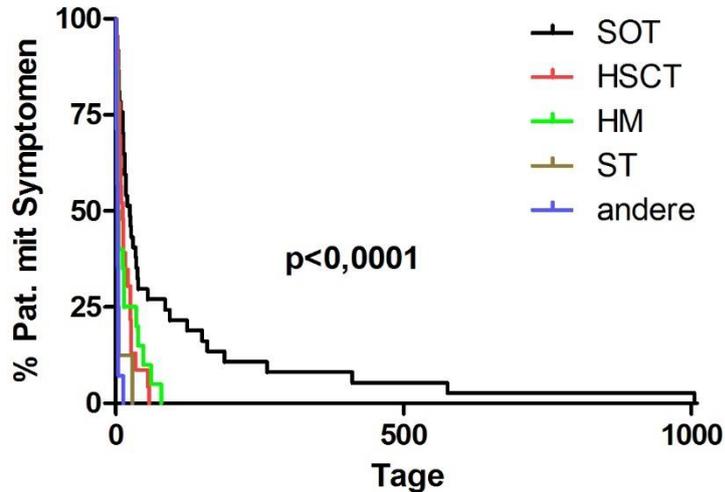


Abbildung 5: Kaplan-Meier Kurve: Symptomdauer in den Subgruppen von Patienten mit Organtransplantation, „solid organ transplantation“ (SOT) (n=36), hämatopoetischer Stammzelltransplantation, „hematopoietic stem cell transplantation“ (HSCT) (n=23), maligner hämatologische Erkrankung, „hematological malignancy“ (HM) (n=20), solidem Tumor (ST) (n=8) und anderen, nicht-immunsupprimierenden Grunderkrankungen (n=14) ($p < 0,001$).

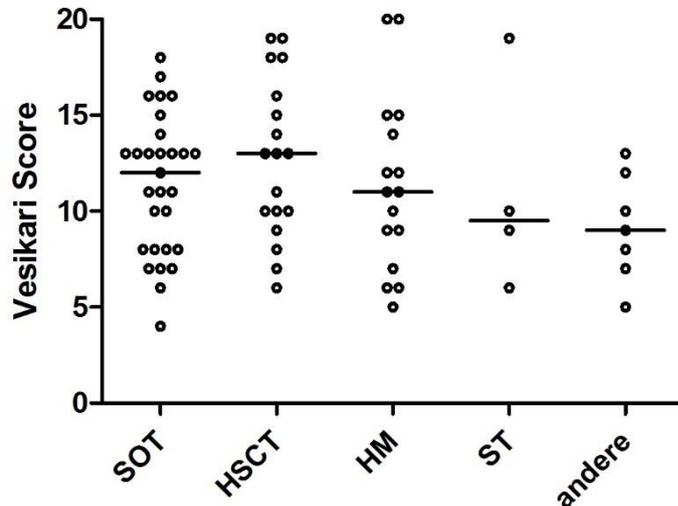


Abbildung 6: Symptomlast (Vesikari Score) der NVGE in den Subgruppen von Patienten mit Organtransplantation, „solid organ transplantation“ (SOT) (n=36), hämatopoetischer Stammzelltransplantation, „hematopoietic stem cell transplantation“ (HSCT) (n=23), maligner hämatologische Erkrankung, „hematological malignancy“ (HM) (n=20), solidem Tumor (ST) (n=8) und anderen, nicht-immunsupprimierenden Grunderkrankungen (n=14).

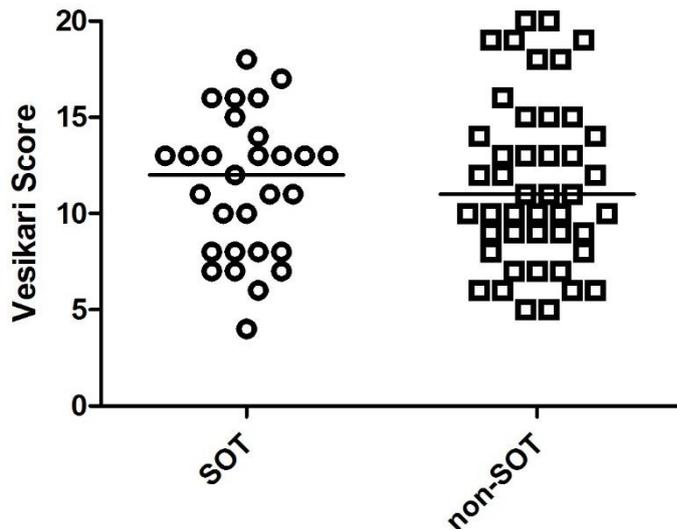


Abbildung 7: Symptomlast (Vesikari Score) der Norovirusgastroenteritis bei Patienten mit Organtransplantation, „solid organ transplantation“ (SOT) (n=36) und allen anderen Patienten (n=65).

4.2.1 Klinik der Patienten mit SOT

Die klinischen Daten, speziell für die organtransplantierten Patienten, sind in Tabelle 7 dargestellt. Die Mehrheit der Patienten mit SOT hatte die Infektion ambulant erworben (83%). Das mediane Zeitintervall zwischen Transplantation und Symptombeginn lag bei 48 Monaten (R=0-280 Monate). Zwei Patienten hatten innerhalb von drei Monaten vor NVGE eine CMV-Reaktivierung entwickelt. Ein Patient erhielt aufgrund einer akuten Rejektion innerhalb von drei Monaten vor NVGE eine intensivierete IS (zusätzlich Methylprednisolon). Alle 36 Patienten litten an einer Diarrhoe mit einer medianen Dauer von 23 Tagen (R=1-1005 Tage). Am zweithäufigsten trat Erbrechen auf (72%). Fieber (6%) und Abdominalschmerzen (22%) waren dagegen deutlich seltener. Unter allen Symptomen dauerte die Diarrhoe am längsten an (m= 23 Tage; R=1-1005 Tage) verglichen mit Erbrechen (m=1 Tag; R=1-411 Tage), Abdominalschmerzen (m=1 Tag; R=1-14 Tage) und Fieber (m=2 Tage; R=1-6 Tage). Insgesamt lag die mediane Symptombdauer bei 26 Tagen (R=1-1005 Tage). Von einer Dehydratation waren 32 (89%) der Patienten mit SOT betroffen. Der mediane Schweregrad der Symptome (Vesikari Score) lag bei elf Punkten (R=4-18 Punkte). Nur ein Patient war zusätzlich mit einem enteropathogenen Erreger (*Clostridium difficile*) infiziert. Bei 16 Patienten konnte eine Viruselimination (negative NV-spezifische PCR) nachgewiesen werden. Bei drei Teilnehmern kam es innerhalb von drei Monaten nach Symptomende zu einem Rückfall der NVGE, wobei unklar ist, ob diese Patienten das NV in der Zwischenzeit bereits eliminiert hatten. NV-assoziierte Todesfälle traten in dieser Patientengruppe nicht auf.

Tabelle 7: Klinik der Patienten mit Organtransplantation

		Patienten (n=36)
Infektionsquelle [n (%)]		
	ambulant erworben	30 (83)
	im Krankenhaus erworben	6 (17)
Diarrhoe		
	betroffene Patienten [n (%)]	36 (100)
	Dauer in Tagen [m (R)]	23 (1-1005)
	maximale Frequenz in 24 Stunden [m (R)]	6 (2-20)
Erbrechen		
	betroffene Patienten [n (%)]	26 (72)
	Dauer in Tagen [m (R)]	1 (1-411)
	maximale Frequenz in 24 Stunden [m (R)]	8
Fieber		
	betroffene Patienten [n (%)]	3 (6)
	Dauer in Tagen [m (R)]	2 (1-6)
	maximale Höhe in °C	39,0
Abdominalschmerzen		
	betroffene Patienten [n (%)]	8 (22)
	Dauer in Tagen [m (R)]	1 (1-14)
Gewichtsverlust/Dehydratation [n (%)]		32 (89)
Symptombdauer in Tagen [m (R)]		26 (1-1005)
Zeit zwischen Transplantation und Symptombeginn in Monaten [m (R)]		48 (0-280)
Klinischer Schweregrad: Vesikari Score mit maximal 20 Punkten [44] [m (R)]		11 (4-18)
akute Rejektion innerhalb 3 Monate vor NVGE [n (%)]		1 (1)
CMV Reaktivierung 3 Monate vor NVGE [n (%)]		2 (2)
negative NV-spezifische PCR im Verlauf [n (%)]		16 (44)
Koinfektionen		
	<i>Clostridium difficile</i> [n (%)]	1 (3)
Rückfall NVGE \leq 3 Monate nach Symptombende [n (%)]		3 (8)

Legende: NVGE: Norovirusgastroenteritis, CMV: Cytomegalievirus

4.3 Prädiktoren für eine verlängerte Symptombdauer

Um mögliche Prädiktoren für eine verlängerte Symptombdauer zu identifizieren, wurden für Patienten mit SOT folgende Parameter analysiert: Alter, Zeit seit der Transplantation in Monaten, CNI-basierte IS versus IS ohne CNI, Nierentransplantation versus andere Organtransplantationen, Reduktion der IS (Dosisreduktion, Absetzen oder Pausieren von Immunsuppressiva) versus keine Reduktion der IS (Dosiserhalt, Dosiserhöhung oder Umstellung auf ein anderes Immunsuppressivum). Eine Reduktion der IS, das Absetzen oder Pausieren von Immunsuppressiva war im Vergleich zu anderen Änderungen oder keinen Änderungen bezüglich der IS mit einer signifikant längeren Symptombdauer assoziiert ($p=0,0007$; Abbildung 8). Das Alter, die Zeit seit der Transplantation, eine CNI-basierte IS

versus eine IS ohne CNI (Abbildung 9) und eine Nierentransplantation versus eine andere Organtransplantation (Abbildung 10) waren nicht mit einer verlängerten Dauer der NVGE assoziiert.

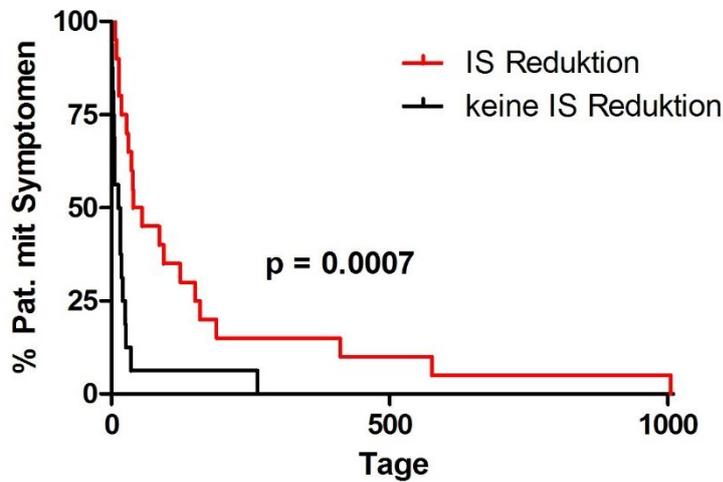


Abbildung 8: Symptomdauer in Tagen bei Patienten mit Organtransplantation und Reduktion der Immunsuppression (IS) (n=20) versus organtransplantierte Patienten ohne Reduktion der IS (n=16) (p=0,0007).

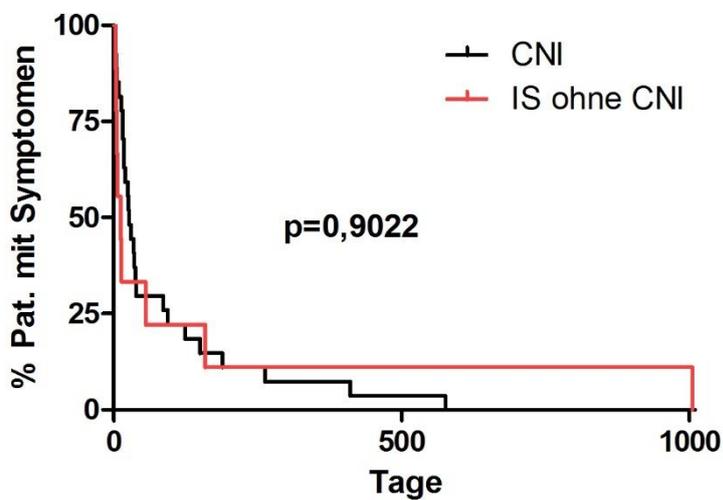


Abbildung 9: Symptomdauer der Patienten nach Organtransplantation mit (n=28) und ohne (n=8) Calcineurininhibitor (CNI) im Rahmen der immunsuppressiven Therapie (p=0,9022).

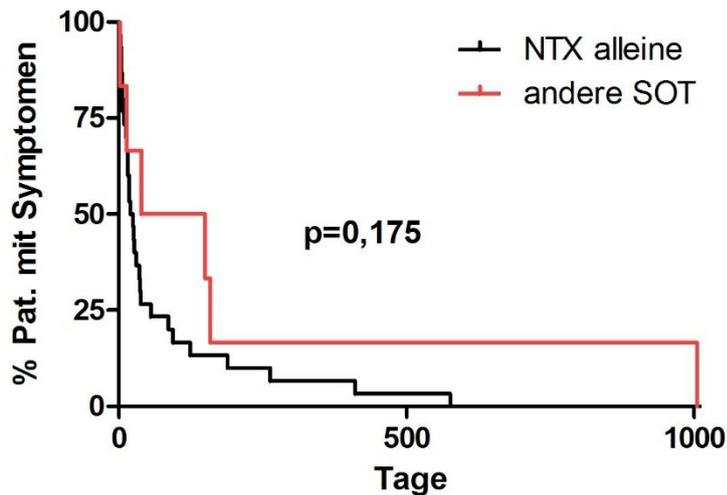


Abbildung 10: Symptomdauer der Patienten nach Nierentransplantation (NTX) (n=30) und Patienten nach anderer Organtransplantation, „solid organ transplantation“ (SOT) (n=6) (p=0,175).

4.4 Komplikationen während der Norovirusgastroenteritis

Bei einer stammzelltransplantierten Patientin wurde fünf Tage nach Beginn der NVGE eine akute GvHD Grad 1 im Sigma diagnostiziert, welche mit lokaler Steroidapplikation behandelt wurde. Während der NVGE wurde bei dieser Patientin die Dosis von CsA mit dem Ziel der Viruselimination reduziert. Eine Woche nach laborchemischer Diagnose der NVGE waren die Symptome beendet. Bei einer weiteren Patientin nach allogener Blutstammzelltransplantation wurde während der NVGE eine akute GvHD der Haut Grad 1 diagnostiziert. Auch hier erfolgte die Dosisreduktion der IS (Prednisolon, CsA) während der NVGE. Die Symptome sistierten 13 Tage nach Diagnose der NVGE. Ein weiterer Patient mit allogener Stammzelltransplantation, welcher bereits vor Symptombeginn der NVGE eine akute GvHD der Haut, Grad 4 entwickelte, zeigte zusätzlich während der Episode der NVGE eine akute GvHD des Darms, Grad 1. Bei diesem Patienten wurde die IS nicht verändert. Die Symptome der NVGE sistierten sieben Tage nach laborchemischer Diagnose der NVGE. Zudem kam es bei zwei Patienten mit B-NHL und allogener Stammzelltransplantation während der NVGE zu einem paralytischen Ileus. Bei vier Patienten mit SOT trat während der NVGE eine CMV-Reaktivierung auf. Zusätzlich kam es bei einem dieser Patienten zu einer akuten Rejektion. Bei diesem Patienten wurde fünf Tage nach Symptombeginn die IS von CsA auf Tacrolimus umgestellt und eine Stoßtherapie mit Prednisolon wegen der akuten Rejektion durchgeführt. Weitere 21 Tage später waren die Symptome beendet. Bei einem weiteren Patienten wurden NVGE und CMV-Reaktivierung mit Valganciclovir und der Pausierung von MMF therapiert. Nach sechs Tagen sistierten die Symptome und eine PCR bestätigte die Elimination von NV. Bei dem dritten Patienten mit

CMV-Reaktivierung, wurde MMF ebenfalls pausiert. Die Symptome waren vier Tage später beendet. Der vierte Patient mit CMV-Reaktivierung litt über fünf Monate unter Symptomen der NVGE. Bei ihm wurde MMF reduziert und teilweise auch pausiert. Des Weiteren kam es bei fünf nierentransplantierten Patienten innerhalb von 11-356 Tagen (m=189 Tage) nach Symptomende der NVGE zum Transplantatversagen, sodass eine Dialysetherapie nötig wurde. Bei einem von diesen fünf Patienten musste aufgrund einer akuten Rejektion elf Tage nach Symptomende eine Nephrektomie durchgeführt werden. Bei diesem Patienten erfolgte zur Therapie der NVGE die Umstellung von Tacrolimus auf Everolimus, die Rejektion trat vor Änderung der IS auf. Vier Tage später sistierten die Symptome. Bei einer weiteren nierentransplantierten Patientin wurde während der NVGE eine Rejektion diagnostiziert, weshalb die Dosis der Immunsuppressiva (Tacrolimus, MMF) erhöht wurde. Nach erfolgreicher Therapie konnte die IS in der Dosis wieder reduziert werden und die Symptome der NVGE sistierten. Ein Patient mit Dünndarm- und Lebertransplantation litt ebenfalls während der NVGE unter einer Rejektion des Dünndarms. Behandelt wurde diese durch Methylprednisolon, Thymoglobulin, Immunglobulin G und Plasmapherese. Die NVGE wurde durch Reduktion der Immunsuppressiva (Everolimus, Prednisolon) therapiert, wobei dies keinen positiven Effekt zeigte bei einer Symptombdauer von insgesamt mehr als 33 Monaten.

4.5 Laborwerte (Leukozytopenie, Neutropenie)

Zur Einschätzung der Immunitätslage wurden der Nadir der Leukozyten und Neutrophilen während der NVGE dokumentiert (Tabelle 8). Die niedrigsten Leukozytenwerte zeigten Patienten mit Erkrankungen des blutbildenden Systems (HM m=0,47/nl; R=0,03-10,61/nl) und Patienten nach Blutstammzelltransplantation (HSCT m=0,13/nl; R=0,01-7,25/nl). Diese Patienten wiesen auch die niedrigsten Werte für neutrophile Granulozyten auf (HM m=0/nl; R=0-11,4/nl; HSCT m=0,47/nl; R=0,001-14,0/nl). Der größte Anteil an Patienten mit Neutropenie befand sich in der Gruppe von Patienten, die eine Blutstammzelltransplantation erhielten (n=12; 52%). Drei organtransplantierte Patienten wiesen eine Leukozytopenie auf (1,53/nl, 158/nl und 2,72/nl) und die Symptombdauer lag bei diesen Patienten bei 1005, 20 und zwei Tagen. Bei den restlichen 33 organtransplantierten Patienten, welche keine Leukozytopenie aufwiesen, lag die Symptombdauer der NVGE bei 1-576 Tagen.

Tabelle 8: Ausmaß der Leukozytopenie und Neutropenie in den Patientenkohorten mit unterschiedlichen Grunderkrankungen

	SOT (n=36)	HM (n=20)	HSCT (n=23)	ST (n=8)	Sonstige (n=14)
Nadir	5,5	0,47	0,13	4,29	6,01
Leukozyten/nl					
[m (R)]	(1,53-17,02)	(0,03-10,61)	(0,01-7,25)	(4,09-15,22)	(4,24-10,94)
neutrophile Granulozyten					
Neutropenie [n (%)]	2 (6)	9 (45)	12 (52)	1 (13)	0 (0)
Nadir Neutrophile/nl	0,99	0	0,47	0,16	1,0
[m (R)]	(0,97-12,94)	(0-11,4)	(0,01-14,0)	(0,68-11,11)	(2,52-5,20)

Legende: SOT: Organtransplantation, HM: maligne hämatologische Erkrankung, HSCT: Hämatopoetische Stammzelltransplantation, ST: solider Tumor, sonstige Grunderkrankungen: nicht-immunsupprimierende Grunderkrankungen

4.6 Interventionen bei Patienten mit SOT

Die therapeutischen Maßnahmen bei Patienten mit SOT sind in Tabelle 9 aufgeführt. Die Mehrheit der Patienten mit SOT wurde stationär therapiert (n=19; 53%). Ambulant wurden elf Patienten (31%) und ambulant als auch stationär sechs Patienten (17%) behandelt. Die Therapie erfolgte vor allem supportiv mit intravenöser Flüssigkeitssubstitution (n=24; 67%), der Gabe des motilitätshemmenden Loperamid (n=3; 8%) und parenteraler Ernährung (n=2; 6%). Die Dauer der intravenösen Flüssigkeitssubstitution lag zwischen 0 und 22 Tagen. Bei 27 von 36 Patienten mit SOT erfolgte eine Änderung der IS. Bei der Mehrzahl dieser Patienten wurden die Dosis der IS reduziert (n=12; 33%) oder diese wurden pausiert bzw. gänzlich abgesetzt (n=8; 22%). Bei vier Patienten wurde die IS umgestellt: Wechsel von MMF zu Azathioprin (n=2), Wechsel von CsA zu Tacrolimus (n=1) und Wechsel von Tacrolimus zu Everolimus (n=1). Des Weiteren wurde bei drei Patienten die Dosis der IS erhöht. Dazu gehörte die Erhöhung von Tacrolimus, Tacrolimus und Azathioprin und eine Erhöhung von CsA. Bei neun Patienten wurde keine Änderung vorgenommen. Zwei Patienten erhielten intravenöse Immunglobuline zusätzlich zur Reduktion der IS, intravenöser Flüssigkeitssubstitution und Loperamid. Die Reduktion der IS (Dosisreduktion, Absetzen oder Pausieren immunsuppressiver Medikamente) bei 20 Patienten war im Vergleich zu einer Umstellung der

IS, Erhöhung der IS oder keiner Veränderung bei 16 Patienten mit einer signifikant längeren Symptombdauer assoziiert (m=47 Tage versus m=14 Tage; p= 0,0007; Abbildung 8).

Tabelle 9: Interventionen bei Patienten mit Organtransplantation und NVGE

	Patienten (n=36)
Behandlungsort [n (%)]	
ambulant	11 (31)
stationär	19 (53)
ambulant + stationär	6 (17)
supportive Therapie [n (%)]	
parenterale Ernährung	2 (6)
intravenöse Flüssigkeitssubstitution	24 (67)
Loperamid	3 (8)
Dauer intravenöser Flüssigkeitssubstitution in Tagen [m (R)]	1 (0-22)
Hauptänderungen der Immunsuppression [n (%)]	
keine Änderung	9 (25)
Dosisreduktion:	12 (33)
Tacrolimus	2 (6)
MMF	6 (17)
MMF + Tacrolimus	3 (8)
Everolimus + Prednisolon	1 (3)
Absetzen/Pause:	8 (22)
MMF	7 (19)
MMF + Tacrolimus	1 (3)
Umstellung:	4 (11)
CsA-Tacrolimus	1 (3)
Tacrolimus-Everolimus	1 (3)
MMF-Azathioprin	2 (6)
Dosiserhöhung:	3 (8)
CsA	1 (1)
Tacrolimus	1 (1)
Azathioprin + Tacrolimus	1 (1)
intravenöse Gabe von humanen Immunglobulinen [n (%)]	2 (6)

Legende: Mycophenolat-Mofetil (MMF), Cyclosporin A (CsA)

5. Diskussion

5.1 Zusammenfassung

Bei immunkompetenten Personen verursachen NV in der Regel eine milde GE von kurzer Dauer. Immungeschwächte Patienten sind neben akuten Verläufen häufig von chronischen Erkrankungsverläufen betroffen, welche mit verheerenden Konsequenzen assoziiert sein können. Bei diesen Risikopatienten sind wiederholte Krankenhausaufenthalte, chronische Diarrhoen über Monate bis Jahre, akutes Nierenversagen mit Notwendigkeit einer Dialyse, ausgeprägter Gewichtsverlust, Malnutrition, die eine enterale oder parenterale Ernährung erfordert, und sogar Todesfälle berichtet worden. [48, 53, 55, 67, 68] Die vorliegende Arbeit hatte zum Ziel, den klinischen Verlauf von NVI bei Immungeschwächten, insbesondere bei Organtransplantierten zu untersuchen sowie Prädiktoren für eine längere Symptombdauer und effektive Therapiemaßnahmen zu identifizieren.

5.2 Vergleich mit anderen Studien und Wertung der Ergebnisse

Von den insgesamt 101 Patienten, welche in die Studie eingeschlossen wurden, hatte die Mehrzahl der Patienten (n=36) eine NVGE nach Organtransplantation erworben. Die Daten dieser Patienten wurden eingehend analysiert und mit den Daten von Patienten aus anderen Risikogruppen (HM, HSCT, ST) sowie Personen ohne immunsupprimierende Erkrankung verglichen. Alle 36 organtransplantierten Patienten in der vorliegenden Arbeit hatten Diarrhoe, 88,9% waren dehydriert, 72,2% litten unter Erbrechen, 22,2% hatten Bauchschmerzen und 5,6% Fieber. Die mediane Symptombdauer lag bei 26 Tagen (R=1-1105 Tage). Die mediane Zeit bis zum Auftreten der Symptome nach der Transplantation lag bei 48 Monaten (R=0-280 Monate). Ein organtransplantiertes Patient war zusätzlich mit *Clostridium difficile* infiziert. Rückfälle erlitten drei Patienten innerhalb von drei Monaten nach Symptombende. NV-assoziierte Todesfälle lagen nicht vor. In einer vergleichbaren, retrospektiven Studie mit 152 organtransplantierten Patienten war die mediane Zeit bis zum Auftreten der Symptome nach Transplantation mit 1,7 Jahren (R=0,3-5,3 Jahre) bzw. 20,4 Monaten (R=3,6-63,6 Monate) kürzer als in der vorliegenden Untersuchung. Zudem zeigten 93% der Patienten Diarrhoe und im Gegensatz zur vorliegenden Arbeit kam es nur bei 37% zu Erbrechen, aber mit 20% häufiger zu Fieber. Die mediane Symptombdauer war mit sechs Tagen (R=2-11 Tage) deutlich kürzer als bei den organtransplantierten Patienten in der vorliegenden Arbeit (m=26 Tage). Zudem hatten im Vergleich zur vorliegenden Arbeit mehr Patienten eine gastrointestinale Koinfektion (18%) und Rückfälle traten häufiger auf (n=33; 22%). [77] In einer weiteren retrospektiven Studie mit 193 transplantierten Patienten, von denen 30 Organtransplantierte und ein

Stammzelltransplantierte mit NV infiziert waren, lag die mediane Zeit zwischen Transplantation und Symptombeginn bei 37 Monaten (R=<1-312 Monate). Alle Patienten in dieser Studie hatten Diarrhoe, bei 58% kam es zu Übelkeit/Erbrechen, 55% hatten Bauchschmerzen oder -krämpfe, Fieber wiesen 29% der Patienten auf und bei 35% kam es zu einem Gewichtsverlust >10%. Die durchschnittliche Dauer der Diarrhoe war mit vier Monaten (R=<1-20 Monate) länger als in der vorliegenden Arbeit. Rückfälle wurden bei elf von 31 (35,4%) Studienteilnehmern verzeichnet. Ein Patient war zusätzlich mit *Clostridium difficile* infiziert, sechs Patienten starben im Beobachtungszeitraum, aber kein Todesfall war mit der NVI assoziiert. [58] In einer prospektiven Studie mit 116 pädiatrischen Transplantationspatienten, von denen neun mit SOT und 16 nach HSCT (22%) eine NVI hatten, lag die mediane Zeit zwischen Transplantation und dem Auftreten der Symptome der NVGE bei 136,5 Tagen. Elf Patienten litten ≥ 14 Tage an Diarrhoe bei insgesamt einer medianen Dauer von 12,5 Tagen (R=1-324 Tage). Koinfektionen zeigten sich bei 20% der Patienten. Rückfälle innerhalb eines Monats nach Ende der Diarrhoe traten in sechs Fällen auf. [56] In einer weiteren retrospektiven Studie mit 192 SOT Patienten, von denen 67 mit NV infiziert waren, hatten alle infizierten Patienten Diarrhoe, 57% Übelkeit, 55% Erbrechen, 31% Bauchschmerzen und 22% Fieber. Die mediane Dauer der Diarrhoe lag bei 135 Tagen (R=1-2598 Tage). Sieben Studienteilnehmer waren mit *Clostridium difficile* koinfiziert. Einer von drei Todesfällen innerhalb eines Jahres nach Diagnose der NVGE war mit der NVI assoziiert. [47] In einer anderen retrospektiven Studie mit 65 Nierentransplantierten traten die Symptome der NVGE im Durchschnitt 59,6 Monate und einer Standardabweichung von +/- 62,7 Monate nach Transplantation auf. Auch in dieser Studie litten alle Patienten an Diarrhoe, 10,7% klagten über Abdominalschmerzen und 16,9% wiesen Fieber auf. Fünf Patienten waren zusätzlich mit *Clostridium difficile* infiziert. Ein Todesfall wurde während der NVGE verzeichnet. [49] Die Unterschiede in Symptombdauer und -ausprägung zwischen den Studien könnte möglicherweise durch Infektion mit unterschiedlichen Genotypen mit unterschiedlicher Virulenz, welche in der Bevölkerung zirkulieren, erklärt werden. Eine Assoziation zwischen GG und der Ausprägung klinischer Symptome ist jedoch bisher nicht belegt worden. [37] Zudem könnten Koinfektionen und deren Behandlung, der Zeitpunkt der Infektion in Bezug auf die Transplantation sowie die Intensität der IS die Symptombdauer beeinflusst haben. Außerdem hatten die meisten oben beschriebenen Studien eine größere Fallzahl untersucht und in einer dieser Studien wurden nur Kinder betrachtet. In der vorliegenden Arbeit zeigte sich eine längere Symptombdauer von Patienten mit SOT (m=26 Tage; R=1-1005 Tage) im Vergleich zu Patienten mit HSCT (m=12; R=1-58 Tage). Dies könnte dadurch erklärt sein, dass organtransplantierte Patienten eine

lebenslange IS benötigen, wohingegen stammzelltransplantierte Patienten nach initialer IS eine Immunrekonstitution entwickeln. Es erscheint daher wahrscheinlich, dass bei Patienten mit HSCT der Zeitpunkt der Infektion wesentlichen Einfluss auf die Symptombdauer hat.

Bei der Beurteilung des Schweregrades zeigten in der vorliegenden Studie die 14 Patienten ohne immunsupprimierende Grunderkrankungen einen medianen Vesikari Score von neun Punkten (R=5-13 Punkte) und in den anderen Subgruppen lagen die Medianwerte höher (SOT m=12 Punkte, R=4-18 Punkte; HSCT m=13 Punkte, R=6-19 Punkte; HM m=11 Punkte, R=5-20 Punkte; ST m=10 Punkte, R=6-19 Punkte). Signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Subgruppen ergaben sich jedoch nicht. Bisher wurde noch in keiner Studie mit immungeschwächten Personen der Schweregrad einer NVI anhand der Vesikari-Skala bestimmt. In einer prospektiven Studie wurde zur Beurteilung des Schweregrades bei hospitalisierten Patienten mit Gastroenteritis ohne immunsupprimierende Grunderkrankungen ein Severity Score verwendet, welcher elf Bereiche mit maximal 21 Punkten erfasst. Der mediane Severity Score lag in dieser Studie für NVGE bei sechs Punkten (R=0-12 Punkte). Für Infektionen mit Rotaviren lag der mediane Severity Score bei acht Punkten (R=0-14 Punkte). [37] Eine weitere Studie mit 71 immunkompetenten Kindern, die mit NV infiziert waren, zeigte wie in dieser Arbeit einen medianen Vesikari Score von neun Punkten (R=4-17 Punkte). [41]

Die Anwendung immunsuppressiver Medikamente sowie die Dosisreduktion oder -erhöhung dieser Medikamente kann mit verschiedenen Komplikationen wie einem erhöhten Infektionsrisiko, einer akuten Rejektion bei Organtransplantierten oder einer GvHD bei stammzelltransplantierten Patienten verbunden sein. [52, 98, 100] Ein stammzelltransplantiertes Patient aus der vorliegenden Kohorte, welcher in den drei Monaten vor NVI mit einer erhöhten IS aufgrund einer GvHD behandelt wurde, war womöglich daher anfälliger für einen prolongierten Verlauf der NVI. Das Gleiche gilt für einen organtransplantierten Patienten in dieser Arbeit, bei dem die IS aufgrund einer akuten Rejektion im Vorfeld der NVI erhöht wurde. Bei einer nierentransplantierten Patientin dieser Studie wurde die IS zur Behandlung der NVI reduziert und es kam zur Rejektion, sodass die IS wieder erhöht werden musste. Nach erfolgreicher Rejektionsbehandlung wurde die IS wieder reduziert, um eine Viruselimination zu begünstigen. Es kam zur Symptombesserung, aber es ist unklar, ob die Reduktion immunsuppressiver Medikamente auch zur Viruselimination beitrug, da kein negativer PCR Befund vorlag. In der oben genannten, retrospektiven Studie zu 31 Patienten mit NVGE nach Stammzell- oder Organtransplantation wurde bei 18 (58%) Patienten die IS reduziert und in 64% der Fälle wurde zusätzlich Nitazoxanid verabreicht. Trotz der Reduktion

der IS entwickelte nur ein Patient acht Monate nach NVGE eine akute Rejektion. [58] In einer retrospektiven Studie mit 87 nierentransplantierten Patienten und Diarrhoe, darunter 15 Patienten mit gesicherter NVGE, wurde bei fünf Patienten bioptisch eine Rejektion nachgewiesen, wobei vermutet wurde, dass dies mit der Reduktion der IS assoziiert war. [48] Bei einem ausführlich beschriebenen Patienten mit Pankreastransplantation führte eine reduzierte IS zu einer Viruselimination mit vermuteter Rejektionsreaktion des Pankreastransplantats woraufhin die IS erhöht wurde. Interessanterweise wurde bei diesem Patienten, der nachfolgend ein terminales Nierenversagen entwickelte, komplikationslos eine Nierentransplantation durchgeführt, ohne dass es zu einer Reaktivierung der NVI kam [69] Zwei weitere, herztransplantierte Patienten entwickelten infolge einer reduzierten IS im Rahmen der Therapie der NVI eine akute Rejektionsreaktion. Diese wurde erfolgreich mit einer Erhöhung der IS therapiert. [72] In der vorliegenden Studie trat bei drei Patienten nach HSCT eine GvHD in zeitlichen Zusammenhang mit der NVI auf. Bei einer stammzelltransplantierten Patientin kam es im Rahmen einer reduzierten IS zur Therapie der NVGE zu einer GvHD des Darmes. Diese wurde erfolgreich mit einer lokalen Steroidapplikation therapiert. Die NVGE war nach acht Tagen beendet. Bei einer weiteren, allogenen stammzelltransplantierten Patientin trat während der NVGE eine chronische GvHD der Haut Grad 1 auf. Auch bei dieser Patientin war im Vorfeld eine Dosisreduktion der IS zur Behandlung der NVGE vorgenommen worden. Die Symptome sistierten nach 35 Tagen. Bei einem weiteren Patienten nach allogener Stammzelltransplantation entwickelte sich während der NVGE eine akute GvHD des Darmes, Grad 1, wobei die IS bei diesem Patienten nicht verändert wurde. Die Symptome dauerten insgesamt 14 Tage. In einer prospektiven Studie wurde von dem Auftreten einer GvHD bei acht stammzelltransplantierten Patienten berichtet, darunter auch drei Patienten mit intestinaler GvHD, von denen zwei erfolglos mit einer Erhöhung der IS therapiert wurden. [56]

Um immungeschwächte Personen vor einer chronischen NVI schützen zu können, wurden mögliche Prädiktoren für eine chronische NVI und therapeutische Interventionen untersucht. Assoziiert mit einer verlängerten Symptombdauer bei Patienten mit SOT war die Reduktion der IS (Dosisreduktion, Pause/Absetzen; $p=0,0007$). Das Alter, die Zeit seit der Transplantation, eine CNI-basierte IS versus einer IS ohne CNI oder eine Nierentransplantation versus andere Organtransplantationen waren nicht mit einer verlängerten Symptombdauer der NVGE assoziiert. In einer retrospektiven Studie mit 152 SOT Patienten und NVGE zeigte sich, dass Übelkeit zum Zeitpunkt der NVGE (OR=4,41, 95% CI: 1,75-11,15) sowie eine CMV-Infektion innerhalb von 90 Tagen vor Symptombeginn der NVGE (OR=5,56, 95% CI: 1,12-27,62) unabhängige Risikofaktoren für das Persistieren der Diarrhoe waren. Das Alter zum Zeitpunkt

der Transplantation und der Einsatz von motilitätshemmenden Medikamenten waren nicht prädiktiv für eine verlängerte Dauer der Diarrhoe. [77] Eine andere retrospektive Studie mit 193 SOT und HSCT Patienten, von denen 31 mit NV infiziert waren, waren ein Gewichtsverlust, ein inkompatibler HLA- und/oder Blutgruppenstatus bei Nierentransplantation, Plasmapherese und eine Induktionsimmunsuppression mit Antithymozytenglobulin mit einer längeren Dauer der Diarrhoe assoziiert. [58] Eine retrospektive Studie zu 65 nierentransplantierten Patienten mit NVI zeigte, dass eine zurückliegende Rejektionstherapie sowie eine intensive IS Risikofaktoren für einen chronische Erkrankungsverlauf darstellen. [49] Bezüglich therapeutischer Interventionen bei NVGE wurde bei organtransplantierten Patienten in dieser Arbeit am häufigsten die IS reduziert (Dosisreduktion: 33,3%, Pause/Absetzen: 22,2%). Diese Patientengruppe zeigte eine signifikant längere Symptombdauer im Vergleich zu organtransplantierten Patienten bei denen andere Maßnahmen durchgeführt wurden (keine Änderung der IS, Umstellung auf ein anderes Immunsuppressivum, Erhöhung der IS) (m=47 Tage versus m=14 Tage; p= 0,0007). Dieses zunächst paradox erscheinende Ergebnis könnte sich entweder durch einen Selektionsbias oder durch Aggravation der Symptome bei Immunrestitution unter reduzierter immunsuppressiver Therapie erklären. In einer prospektiven Studie mit 13 stammzelltransplantierten Kindern mit chronischer NVI war die Viruselimination mit Anstieg CD3⁺ T-Zellen im peripheren Blut assoziiert. Die mediane Dauer der Virusausscheidung lag in dieser Studie bei 150 Tagen (R=60-380 Tage) und die mediane Zeit bis zum Anstieg der CD3⁺ T-Zellen >300/μl lag bei 150 Tagen (R=30-390 Tage). [54] Die längere Symptombdauer bei Patienten mit Reduktion der IS in der vorliegenden Studie könnte auch durch die relativ späte Dosisreduktion erklärt sein. In einer retrospektiven Studie mit 67 SOT Patienten und NVI wurde bei 66% der Patienten die Tacrolimus- und in 70% der Fälle die MMF-Dosis reduziert. Bei insgesamt 81% der Patienten wurde die Dosis der IS verändert, was mit einer längeren Dauer der Diarrhoe assoziiert war im Vergleich zu Patienten, bei denen die IS unverändert blieb (218 Tage versus 77 Tage). Die Autoren dieser Studie vermuten, dass dieser Effekt durch ein längeres Bestehen der Symptome begünstigt wurde. [47] Häufig wird versucht durch Reduktion der IS eine partielle Immunrestitution zu ermöglichen und hierdurch die Viruselimination zu beschleunigen. Fallberichte zeigen jedoch sehr variable Therapieerfolge. Zum einen wird über ein Scheitern dieses Vorgehens bei organtransplantierten Patienten berichtet. [17, 62, 63, 67, 69] Zum anderen gibt es aber auch Berichte, in denen die Reduktion der IS im Rahmen der Therapie der NVI bei organtransplantierten Patienten erfolgreich war. [48, 64, 65, 70-72] Eine Reduktion der IS sollte daher gut abgewogen werden, da sie mit einem erhöhten Risiko für das

Auftreten von GvHD oder akuten Rejektion einhergeht. [48, 49, 69, 72] Eine Reduktion der IS kann auch bei Patienten mit einer bereits bestehenden GvHD oder akuten Rejektion nicht durchführbar sein. [52, 73] Wenn der Allgemeinzustand des Patienten es zulässt, sollte demnach bei NVGE zunächst nur eine supportive Therapie erfolgen und im Verlauf über weitere therapeutische Interventionen entschieden werden, da eine spontane Viruselimination im Verlauf möglich ist. [58, 70] So wurde bei einem nierentransplantierten Patienten sieben Monate nach NVI eine spontane Viruselimination beobachtet. [70] In einer retrospektiven Studie mit 31 stammzell- oder nierentransplantierten Patienten, welche mit NV infiziert waren, wurde bei fünf Patienten ein spontanes Sistieren der NVGE beschrieben. [58] In der vorliegenden Arbeit kam es bei neun organtransplantierten Patienten unter rein supportiver Therapie zum Sistieren der Symptome. Die mediane Symptombdauer lag bei diesen Patienten bei zwölf Tagen (Range=1-35 Tage). Für fünf von diesen neun Patienten waren im Verlauf negative PCR Befunde verfügbar, was eine Viruselimination ohne spezifische therapeutische Intervention belegt. In der Literatur wird ferner diskutiert, ob mTOR-Inhibitoren wie Sirolimus und Everolimus eine verbesserte Therapiemöglichkeit für immungeschwächte Patienten mit NVI darstellen, da diese Substanzklasse über antivirale Eigenschaften verfügen soll. [50] Eine Meta-Analyse zeigt, dass der Einsatz von mTOR-Inhibitoren im Vergleich zu CNI oder Antimetaboliten bei nierentransplantierten Patienten mit einer niedrigeren Inzidenz von CMV-Infektionen assoziiert ist. [101] Einen vollständigen Infektionsschutz bietet eine mTOR-Inhibitor basierte immunsuppressive Therapie jedoch sicherlich nicht, da Patienten unter mTOR-Inhibitor-Therapie an NVGE erkranken können. [46, 49, 69] In der vorliegenden Arbeit erkrankte ein organtransplantiertes Patient unter Therapie mit dem mTOR-Inhibitor Everolimus an einer NVGE und zeigte einen prolongierten Krankheitsverlauf über fast drei Jahre. Ob mTOR-Inhibitoren die Inzidenz von NVI oder Symptombdauer einer NVGE reduzieren, bleibt aufgrund der geringen Fallzahl und der bisher publizierten Daten unklar. In der Therapie von NVI bei Immungeschwächten gibt es in der Literatur einige Versuche mit Umstellungen der IS von CNI auf mTOR-Inhibitoren. In der vorliegenden Arbeit erfolgte dies nur bei einem nierentransplantierten Patienten. Zuerst erfolgte die Reduktion von Tacrolimus und nach ausbleibendem Therapieeffekt die Umstellung auf Everolimus. Vier Tage später sistierten die Symptome. Auch weitere, publizierte Kasuistiken beschreiben Erfolge bei der Umstellung der IS auf mTOR-Inhibitoren: bei einer lungen- und stammzelltransplantierten Patientin mit NVGE kam es nach Umstellung von Tacrolimus auf Sirolimus zum Sistieren der Symptome sowie nachfolgend zur Viruselimination. [51] Die gleiche Intervention misslang jedoch bei einem nierentransplantierten Patienten. [73] Bei einem weiteren, herztransplantierten Patienten

bewirkte die Umstellung von Tacrolimus auf Everolimus ebenso das Sistieren der Symptome und eine Viruselimination acht Wochen nach Umstellung. [66]

Eine weitere mögliche Therapieoption ist die Gabe von humanen Ig, welche intravenös, enteral oder oral erfolgen kann. Die intravenöse Gabe zeigte in der Therapie von NVI bei organtransplantierten Patienten sowie bei Patienten mit maligner hämatologischer Erkrankung oder Infektion mit dem HI-Virus keinen Erfolg. [17, 60-62, 69, 72] In der vorliegenden Studie wurde einem organtransplantierten und einem stammzelltransplantierten Patienten intravenös humanes Ig verabreicht. Einer dieser Patienten war dünn darm- und lebertransplantiert und fast drei Jahre symptomatisch mit NV infiziert. Da bei diesem Patienten neben supportiven Maßnahmen eine Reduktion der IS erfolgte, kann keine Aussage gemacht werden, ob die Ig-Gabe einen positiven Effekt auf den Erkrankungsverlauf hatte. Bei dem zweiten Patienten wurde die immunsuppressive Therapie mit CsA nach HSCT nicht verändert und die Symptomdauer betrug 14 Tage. Da kein negativer PCR Befund im Verlauf verfügbar war, kann keine Aussage getroffen werden, ob mit der intravenösen Ig-Gabe eine Viruselimination erfolgte. Ein weiterer Patient mit B-CLL erkrankte trotz wöchentlicher Therapie mit intravenös verabreichten Ig, die aufgrund eines AK-Mangels prophylaktisch erfolgte. Berichte über die enterale und orale Verabreichung humaner Ig beschreiben ein variables Ansprechen. Die enterale Verabreichung über eine nasojejunale oder -duodenale Sonde mit dem Ziel eine Denaturierung der Ig durch Magensäure zu verhindern, führte bei organtransplantierten Patienten in Fallberichten zum Sistieren der Symptome sowie zur Viruselimination. [62, 68] Die orale Gabe von Ig zeigt hingegen unterschiedliches Therapieansprechen bei organtransplantierten Patienten. [17, 63, 67, 69, 72] Keiner der in der vorliegenden Arbeit eingeschlossenen Patienten erhielt das Antibiotikum Nitazoxanid, welches für Infektionen mit Kryptosporidien und Giardia intestinales in den USA zugelassen ist und zudem über antibakterielle und antivirale Eigenschaften verfügen soll. [102] In einer doppelt verblindeten Placebo-kontrollierten Studie war die Zeit bis zum Sistieren der Symptome bei der Gruppe, die Nitazoxanid erhielt signifikant kürzer im Vergleich zur Placebo-Gruppe (1,5 Tage versus 2,5 Tage). [102] In dieser Studie wurden jedoch keine immungeschwächten Patienten eingeschlossen, sodass unklar ist, ob die Studienergebnisse auf diese Patientengruppe übertragbar sind. In der Literatur gibt es Fallberichte zum Einsatz von Nitazoxanid bei immuninkompetenten Patienten mit unterschiedlichen Therapieerfolgen. [52, 69, 72, 73]

5.3 Stärken und Limitationen

Eine Stärke der vorliegenden Arbeit liegt in der großen Patientenzahl. In der Literatur gibt es bisher zahlreiche Fallberichte und -serien, aber nur wenige, größere Studienpopulationen. Es gibt fünf größere Studien mit organtransplantierten Patienten und NVI: eine retrospektive Studie mit 152 organtransplantierten Patienten, eine zweite retrospektive Studie mit 65 nierentransplantierten Patienten, eine andere prospektive Studie mit 25 Stammzell- und Organtransplantierten, eine weitere retrospektive Studie mit 31 Stammzell- und Organtransplantierten und eine retrospektive Studie mit 67 organtransplantierten Patienten. [47, 49, 56, 58, 77] Zudem ist es die erste Studie, welche fünf verschiedene Subgruppen von Patienten mit unterschiedlichem Grad der IS miteinander vergleicht. Limitationen ergeben sich vor allem durch den retrospektiven Charakter der Arbeit. Zudem sind die einzelnen Gruppen sehr heterogen und der Grad der IS variiert stark. Hinzu kommt, dass nur symptomatische Patienten erfasst wurden und unklar bleibt, wie viele Patienten asymptomatisch mit NV infiziert sind. Außerdem waren nur für 37 Patienten im Verlauf negative PCR Befunde verfügbar, sodass für die übrigen Patienten keine eindeutige Aussage über die Dauer der Virusausscheidung gemacht werden kann. Bei zwölf Patienten lagen Koinfektionen vor, welche möglicherweise einen Einfluss auf die Studienergebnisse hatten.

5.4 Fazit

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die mediane Erkrankungsdauer bei organtransplantierten Patienten am längsten ist im Vergleich zu allen anderen untersuchten Risikopatientengruppen. Eine Reduktion der IS war unerwartet mit einer verlängerten Symptombdauer bei Patienten nach Organtransplantation assoziiert. Der Schweregrad der NVGE war hingegen nicht signifikant unterschiedlich in den verschiedenen Subgruppen. Abgesehen von supportiven Maßnahmen (z.B. Flüssigkeitssubstitution, antiemetische Therapie) kann aufgrund der vorliegenden Daten keine klare Empfehlung zu weiteren therapeutischen Maßnahmen bei organtransplantierten Patienten mit NVI gemacht werden. Da eine Reduktion der IS das Risiko für eine Rejektion erhöht, sollte primär supportiv therapiert werden. Nur bei anhaltenden Symptomen einer NVGE, zunehmender Symptomlast oder drohender Gefährdung des Patienten oder Funktionseinschränkung der transplantierten Organe durch die NVI sollten eine Reduktion der IS oder weitere ebenfalls wenig gut in der Wirksamkeit belegte Maßnahmen (z.B. Umstellung auf mTOR-Inhibitoren, Nitazoxanid, Gabe von Immunglobulinen) erwogen werden. Es sind weitere Studien mit ausreichend großen Fallzahlen notwendig, um effektive Therapieansätze für immungeschwächte Patienten zu

entwickeln. Insbesondere ein Impfstoff wäre für vulnerable Patienten vorteilhaft, wobei dies jedoch aufgrund der genetischen Instabilität des NV eine Herausforderung darstellt.

Literaturverzeichnis

1. Patel, M.M., A.J. Hall, J. Vinje, and U.D. Parashar, *Noroviruses: a comprehensive review*. J Clin Virol, 2009. **44**(1): p. 1-8.
2. Zahorsky, J., *Hyperemesis hiemis or the winter vomiting disease*. Arch Pediatrics 1929. **46**(46): p. 391– 395.
3. Adler, J.L. and R. Zickl, *Winter vomiting disease*. J Infect Dis, 1969. **119**(6): p. 668-73.
4. Kapikian, A.Z., R.G. Wyatt, R. Dolin, T.S. Thornhill, A.R. Kalica, and R.M. Chanock, *Visualization by immune electron microscopy of a 27-nm particle associated with acute infectious nonbacterial gastroenteritis*. J Virol, 1972. **10**(5): p. 1075-81.
5. Kapikian, A.Z., *The discovery of the 27-nm Norwalk virus: an historic perspective*. J Infect Dis, 2000. **181 Suppl 2**: p. S295-302.
6. Glass, R.I., J. Noel, T. Ando, R. Fankhauser, G. Belliot, A. Mounts, U.D. Parashar, J.S. Bresee, and S.S. Monroe, *The epidemiology of enteric caliciviruses from humans: a reassessment using new diagnostics*. J Infect Dis, 2000. **181 Suppl 2**: p. S254-61.
7. Atmar, R.L. and M.K. Estes, *Diagnosis of noncultivable gastroenteritis viruses, the human caliciviruses*. Clin Microbiol Rev, 2001. **14**(1): p. 15-37.
8. Glass, R.I., U.D. Parashar, and M.K. Estes, *Norovirus gastroenteritis*. N Engl J Med, 2009. **361**(18): p. 1776-85.
9. Xi, J.N., D.Y. Graham, K.N. Wang, and M.K. Estes, *Norwalk virus genome cloning and characterization*. Science, 1990. **250**(4987): p. 1580-3.
10. Le Pendu, J., N. Ruvoen-Clouet, E. Kindberg, and L. Svensson, *Mendelian resistance to human norovirus infections*. Semin Immunol, 2006. **18**(6): p. 375-86.
11. Patel, M.M., M.A. Widdowson, R.I. Glass, K. Akazawa, J. Vinje, and U.D. Parashar, *Systematic literature review of role of noroviruses in sporadic gastroenteritis*. Emerg Infect Dis, 2008. **14**(8): p. 1224-31.
12. Hutson, A.M., R.L. Atmar, and M.K. Estes, *Norovirus disease: changing epidemiology and host susceptibility factors*. Trends Microbiol, 2004. **12**(6): p. 279-87.
13. Karst, S.M., S. Zhu, and I.G. Goodfellow, *The molecular pathology of noroviruses*. J Pathol, 2015. **235**(2): p. 206-16.
14. Donaldson, E.F., L.C. Lindesmith, A.D. Lobue, and R.S. Baric, *Viral shape-shifting: norovirus evasion of the human immune system*. Nat Rev Microbiol, 2010. **8**(3): p. 231-41.
15. Zheng, D.P., T. Ando, R.L. Fankhauser, R.S. Beard, R.I. Glass, and S.S. Monroe, *Norovirus classification and proposed strain nomenclature*. Virology, 2006. **346**(2): p. 312-23.
16. *Updated norovirus outbreak management and disease prevention guidelines*. MMWR Recomm Rep, 2011. **60**(Rr-3): p. 1-18.
17. Nilsson, M., K.O. Hedlund, M. Thorhagen, G. Larson, K. Johansen, A. Ekspong, and L. Svensson, *Evolution of human calicivirus RNA in vivo: accumulation of mutations in the*

- protruding P2 domain of the capsid leads to structural changes and possibly a new phenotype.* J Virol, 2003. **77**(24): p. 13117-24.
18. Ahmed, S.M., A.J. Hall, A.E. Robinson, L. Verhoef, P. Premkumar, U.D. Parashar, M. Koopmans, and B.A. Lopman, *Global prevalence of norovirus in cases of gastroenteritis: a systematic review and meta-analysis.* Lancet Infect Dis, 2014. **14**(8): p. 725-730.
 19. *Empfehlung zur Rotavirus-Standardimpfung von Säuglingen in Deutschland.* 11.02.2019, 19:11 Uhr]; Available from: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Impfen/ImpfungenAZ/Rotaviren/Bundesgesundheitsblatt_7_2013.pdf?__blob=publicationFile.
 20. Ozawa, K., T. Oka, N. Takeda, and G.S. Hansman, *Norovirus infections in symptomatic and asymptomatic food handlers in Japan.* J Clin Microbiol, 2007. **45**(12): p. 3996-4005.
 21. Lee, L.Y. and M.G. Ison, *Diarrhea caused by viruses in transplant recipients.* Transpl Infect Dis, 2014. **16**(3): p. 347-58.
 22. Atmar, R.L., A.R. Opekun, M.A. Gilger, M.K. Estes, S.E. Crawford, F.H. Neill, and D.Y. Graham, *Norwalk virus shedding after experimental human infection.* Emerg Infect Dis, 2008. **14**(10): p. 1553-7.
 23. Fankhauser, R.L., S.S. Monroe, J.S. Noel, C.D. Humphrey, J.S. Bresee, U.D. Parashar, T. Ando, and R.I. Glass, *Epidemiologic and molecular trends of "Norwalk-like viruses" associated with outbreaks of gastroenteritis in the United States.* J Infect Dis, 2002. **186**(1): p. 1-7.
 24. Jones, M.K., K.R. Grau, V. Costantini, A.O. Kolawole, M. de Graaf, P. Freiden, C.L. Graves, M. Koopmans, S.M. Wallet, S.A. Tibbetts, S. Schultz-Cherry, C.E. Wobus, J. Vinje, and S.M. Karst, *Human norovirus culture in B cells.* Nat Protoc, 2015. **10**(12): p. 1939-47.
 25. Agus, S.G., R. Dolin, R.G. Wyatt, A.J. Tousimis, and R.S. Northrup, *Acute infectious nonbacterial gastroenteritis: intestinal histopathology. Histologic and enzymatic alterations during illness produced by the Norwalk agent in man.* Ann Intern Med, 1973. **79**(1): p. 18-25.
 26. Troeger, H., C. Loddenkemper, T. Schneider, E. Schreier, H.J. Epple, M. Zeitz, M. Fromm, and J.D. Schulzke, *Structural and functional changes of the duodenum in human norovirus infection.* Gut, 2009. **58**(8): p. 1070-7.
 27. al., N.R.B.e., *Acute infectious nonbacterial gastroenteritis: etiology and pathogenesis.* Ann Intern Med, 1972. **76**(6): p. 993-1008.
 28. Schreiber, D.S., N.R. Blacklow, and J.S. Trier, *The mucosal lesion of the proximal small intestine in acute infectious nonbacterial gastroenteritis.* N Engl J Med, 1973. **288**(25): p. 1318-23.
 29. Meeroff, J.C., D.S. Schreiber, J.S. Trier, and N.R. Blacklow, *Abnormal gastric motor function in viral gastroenteritis.* Ann Intern Med, 1980. **92**(3): p. 370-3.
 30. Parrino, T.A., D.S. Schreiber, J.S. Trier, A.Z. Kapikian, and N.R. Blacklow, *Clinical immunity in acute gastroenteritis caused by Norwalk agent.* N Engl J Med, 1977. **297**(2): p. 86-9.

31. Johnson, P.C., J.J. Mathewson, H.L. DuPont, and H.B. Greenberg, *Multiple-challenge study of host susceptibility to Norwalk gastroenteritis in US adults*. J Infect Dis, 1990. **161**(1): p. 18-21.
32. Tan, M. and X. Jiang, *Norovirus and its histo-blood group antigen receptors: an answer to a historical puzzle*. Trends Microbiol, 2005. **13**(6): p. 285-93.
33. Huang, P., T. Farkas, S. Marionneau, W. Zhong, N. Ruvoen-Clouet, A.L. Morrow, M. Altaye, L.K. Pickering, D.S. Newburg, J. LePendou, and X. Jiang, *Noroviruses bind to human ABO, Lewis, and secretor histo-blood group antigens: identification of 4 distinct strain-specific patterns*. J Infect Dis, 2003. **188**(1): p. 19-31.
34. Marionneau, S., N. Ruvoen, B. Le Moullac-Vaidye, M. Clement, A. Cailleau-Thomas, G. Ruiz-Palacois, P. Huang, X. Jiang, and J. Le Pendu, *Norwalk virus binds to histo-blood group antigens present on gastroduodenal epithelial cells of secretor individuals*. Gastroenterology, 2002. **122**(7): p. 1967-77.
35. Thorven, M., A. Grahn, K.O. Hedlund, H. Johansson, C. Wahlfrid, G. Larson, and L. Svensson, *A homozygous nonsense mutation (428G-->A) in the human secretor (FUT2) gene provides resistance to symptomatic norovirus (GGII) infections*. J Virol, 2005. **79**(24): p. 15351-5.
36. Lindesmith, L., C. Moe, S. Marionneau, N. Ruvoen, X. Jiang, L. Lindblad, P. Stewart, J. LePendou, and R. Baric, *Human susceptibility and resistance to Norwalk virus infection*. Nat Med, 2003. **9**(5): p. 548-53.
37. Rockx, B., M. De Wit, H. Vennema, J. Vinje, E. De Bruin, Y. Van Duynhoven, and M. Koopmans, *Natural history of human calicivirus infection: a prospective cohort study*. Clin Infect Dis, 2002. **35**(3): p. 246-53.
38. Lopman, B.A., M.H. Reacher, I.B. Vipond, J. Sarangi, and D.W. Brown, *Clinical manifestation of norovirus gastroenteritis in health care settings*. Clin Infect Dis, 2004. **39**(3): p. 318-24.
39. Kaplan, J.E., R. Feldman, D.S. Campbell, C. Lookabaugh, and G.W. Gary, *The frequency of a Norwalk-like pattern of illness in outbreaks of acute gastroenteritis*. Am J Public Health, 1982. **72**(12): p. 1329-32.
40. Goller, J.L., A. Dimitriadis, A. Tan, H. Kelly, and J.A. Marshall, *Long-term features of norovirus gastroenteritis in the elderly*. J Hosp Infect, 2004. **58**(4): p. 286-91.
41. Murata, T., N. Katsushima, K. Mizuta, Y. Muraki, S. Hongo, and Y. Matsuzaki, *Prolonged norovirus shedding in infants <or=6 months of age with gastroenteritis*. Pediatr Infect Dis J, 2007. **26**(1): p. 46-9.
42. Tu, E.T., R.A. Bull, M.J. Kim, C.J. McIver, L. Heron, W.D. Rawlinson, and P.A. White, *Norovirus excretion in an aged-care setting*. J Clin Microbiol, 2008. **46**(6): p. 2119-21.
43. Mattner, F., D. Sohr, A. Heim, P. Gastmeier, H. Vennema, and M. Koopmans, *Risk groups for clinical complications of norovirus infections: an outbreak investigation*. Clin Microbiol Infect, 2006. **12**(1): p. 69-74.

44. Ruuska, T. and T. Vesikari, *Rotavirus disease in Finnish children: use of numerical scores for clinical severity of diarrhoeal episodes*. Scand J Infect Dis, 1990. **22**(3): p. 259-67.
45. Green, K.Y., *Norovirus infection in immunocompromised hosts*. Clin Microbiol Infect, 2014. **20**(8): p. 717-23.
46. van Beek, J., A.A. van der Eijk, P.L. Fraaij, K. Caliskan, K. Cransberg, M. Dalinghaus, R.A. Hoek, H.J. Metselaar, J. Roodnat, H. Vennema, and M.P. Koopmans, *Chronic norovirus infection among solid organ recipients in a tertiary care hospital, the Netherlands, 2006-2014*. Clin Microbiol Infect, 2017. **23**(4): p. 265.e9-265.e13.
47. Lee, L.Y., D.P. Ladner, and M.G. Ison, *Norovirus infection in solid organ transplant recipients: a single-center retrospective study*. Transpl Infect Dis, 2016. **18**(6): p. 932-938.
48. Roos-Weil, D., K. Ambert-Balay, F. Lanternier, M.F. Mamzer-Bruneel, D. Nochy, P. Pothier, V. Avettand-Fenoel, D. Anglicheau, R. Snanoudj, L. Bererhi, E. Thervet, M. Lecuit, C. Legendre, O. Lortholary, and J. Zuber, *Impact of norovirus/sapovirus-related diarrhea in renal transplant recipients hospitalized for diarrhea*. Transplantation, 2011. **92**(1): p. 61-9.
49. Brakemeier, S., S.I. Taxeidi, M. Durr, J. Hofmann, D. Schmidt, F. Bachmann, J. Gaedeke, and K. Budde, *Clinical outcome of norovirus infection in renal transplant patients*. Clin Transplant, 2016. **30**(10): p. 1283-1293.
50. Bok, K. and K.Y. Green, *Norovirus gastroenteritis in immunocompromised patients*. N Engl J Med, 2012. **367**(22): p. 2126-32.
51. Blanco, N.B., R. Kuonen, C. Bellini, O. Manuel, C. Estrade, J. Mazza-Stalder, J.D. Aubert, R. Sahli, and P. Meylan, *Chronic norovirus gastroenteritis in a double hematopoietic stem cell and lung transplant recipient*. Transplant Infectious Disease, 2011. **13**(2): p. 213-215.
52. Siddiq, D.M., H.L. Koo, J.A. Adachi, and G.M. Viola, *Norovirus gastroenteritis successfully treated with nitazoxanide*. J Infect, 2011. **63**(5): p. 394-7.
53. Schwartz, S., M. Vergoulidou, E. Schreier, C. Loddenkemper, M. Reinwald, M. Schmidt-Hieber, W.A. Flegel, E. Thiel, and T. Schneider, *Norovirus gastroenteritis causes severe and lethal complications after chemotherapy and hematopoietic stem cell transplantation*. Blood, 2011. **117**(22): p. 5850-6.
54. Saif, M.A., D.K. Bonney, B. Bigger, L. Forsythe, N. Williams, J. Page, Z.O. Babiker, M. Guiver, A.J. Turner, S. Hughes, and R.F. Wynn, *Chronic norovirus infection in pediatric hematopoietic stem cell transplant recipients: a cause of prolonged intestinal failure requiring intensive nutritional support*. Pediatr Transplant, 2011. **15**(5): p. 505-9.
55. Roddie, C., J.P.V. Paul, R. Benjamin, C.I. Gallimore, J. Xerry, J.J. Gray, K.S. Peggs, E.C. Morris, K.J. Thomson, and K.N. Ward, *Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Norovirus Gastroenteritis: A Previously Unrecognized Cause of Morbidity*. Clinical Infectious Diseases, 2009. **49**(7): p. 1061-1068.

56. Ye, X., J.N. Van, F.M. Munoz, P.A. Revell, C.A. Kozinetz, R.A. Krance, R.L. Atmar, M.K. Estes, and H.L. Koo, *Noroviruses as a Cause of Diarrhea in Immunocompromised Pediatric Hematopoietic Stem Cell and Solid Organ Transplant Recipients*. *Am J Transplant*, 2015. **15**(7): p. 1874-81.
57. Lemes, L.G., T.S. Correa, F.S. Fiaccadori, D. Cardoso, M. Arantes Ade, K.M. Souza, and M. Souza, *Prospective study on Norovirus infection among allogeneic stem cell transplant recipients: prolonged viral excretion and viral RNA in the blood*. *J Clin Virol*, 2014. **61**(3): p. 329-33.
58. Avery, R.K., B.E. Lonze, E.S. Kraus, K.A. Marr, and R.A. Montgomery, *Severe chronic norovirus diarrheal disease in transplant recipients: Clinical features of an under-recognized syndrome*. *Transpl Infect Dis*, 2017. **19**(2).
59. Robles, J.D., D.K. Cheuk, S.Y. Ha, A.K. Chiang, and G.C. Chan, *Norovirus infection in pediatric hematopoietic stem cell transplantation recipients: incidence, risk factors, and outcome*. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2012. **18**(12): p. 1883-9.
60. Ronchetti, A.M., B. Henry, K. Ambert-Balay, P. Pothier, J. Decroocq, V. Leblond, and D. Roos-Weil, *Norovirus-related chronic diarrhea in a patient treated with alemtuzumab for chronic lymphocytic leukemia*. *BMC Infect Dis*, 2014. **14**: p. 239.
61. Wingfield, T., C.I. Gallimore, J. Xerry, J.J. Gray, P. Klapper, M. Guiver, and T.J. Blanchard, *Chronic norovirus infection in an HIV-positive patient with persistent diarrhoea: a novel cause*. *J Clin Virol*, 2010. **49**(3): p. 219-22.
62. Chagla, Z., J. Quirt, K. Woodward, J. Neary, and C. Rutherford, *Chronic norovirus infection in a transplant patient successfully treated with enterally administered immune globulin*. *J Clin Virol*, 2013. **58**(1): p. 306-8.
63. Gairard-Dory, A.C., T. Degot, S. Hirschi, A. Schuller, A. Leclercq, B. Renaud-Picard, B. Gourieux, and R. Kessler, *Clinical usefulness of oral immunoglobulins in lung transplant recipients with norovirus gastroenteritis: a case series*. *Transplant Proc*, 2014. **46**(10): p. 3603-5.
64. Kaufman, S.S., N.K. Chatterjee, M.E. Fuschino, M.S. Magid, R.E. Gordon, D.L. Morse, B.C. Herold, N.S. LeLeiko, A. Tschernia, S.S. Florman, G.E. Gondolesi, and T.M. Fishbein, *Calicivirus enteritis in an intestinal transplant recipient*. *Am J Transplant*, 2003. **3**(6): p. 764-8.
65. Kaufman, S.S., N.K. Chatterjee, M.E. Fuschino, D.L. Morse, R.A. Morotti, M.S. Magid, G.E. Gondolesi, S.S. Florman, and T.M. Fishbein, *Characteristics of human calicivirus enteritis in intestinal transplant recipients*. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2005. **40**(3): p. 328-33.
66. Engelen, M.A., S. Gunia, and J. Stypmann, *Elimination of norovirus in a chronic carrier under immunosuppression after heart transplantation--effect of everolimus*. *Transpl Int*, 2011. **24**(11): p. e102-3.

67. Florescu, D.F., L.A. Hill, M.A. McCartan, and W. Grant, *Two cases of Norwalk virus enteritis following small bowel transplantation treated with oral human serum immunoglobulin*. *Pediatr Transplant*, 2008. **12**(3): p. 372-5.
68. Ebdrup, L., B. Bottiger, H. Molgaard, and A.L. Laursen, *Devastating diarrhoea in a heart-transplanted patient*. *J Clin Virol*, 2011. **50**(4): p. 263-5.
69. Echenique, I.A., V. Stosor, L. Gallon, D. Kaufman, C. Qi, and T.R. Zembower, *Prolonged norovirus infection after pancreas transplantation: a case report and review of chronic norovirus*. *Transpl Infect Dis*, 2016. **18**(1): p. 98-104.
70. Westhoff, T.H., M. Vergoulidou, C. Loddenkemper, S. Schwartz, J. Hofmann, T. Schneider, W. Zidek, and M. van der Giet, *Chronic norovirus infection in renal transplant recipients*. *Nephrol Dial Transplant*, 2009. **24**(3): p. 1051-3.
71. Schorn, R., M. Hohne, A. Meerbach, W. Bossart, R.P. Wuthrich, E. Schreier, N.J. Muller, and T. Fehr, *Chronic norovirus infection after kidney transplantation: molecular evidence for immune-driven viral evolution*. *Clin Infect Dis*, 2010. **51**(3): p. 307-14.
72. Jurgens, P.T., L.A. Allen, A.V. Ambardekar, and C.K. McIlvennan, *Chronic Norovirus Infections in Cardiac Transplant Patients*. *Prog Transplant*, 2017. **27**(1): p. 69-72.
73. Haubrich, K., S. Gantt, and T. Blydt-Hansen, *Successful treatment of chronic norovirus gastroenteritis with nitazoxanide in a pediatric kidney transplant recipient*. *Pediatr Transplant*, 2018. **22**(4): p. e13186.
74. Ludwig, A., O. Adams, H.J. Laws, H. Schrotten, and T. Tenenbaum, *Quantitative detection of norovirus excretion in pediatric patients with cancer and prolonged gastroenteritis and shedding of norovirus*. *J Med Virol*, 2008. **80**(8): p. 1461-7.
75. Mai, H., Y. Gao, X. Cong, H. Wang, N. Liu, X. Huang, L. Xu, Y. Chen, and L. Wei, *GII.4 Sydney_2012 norovirus infection in immunocompromised patients in Beijing and its rapid evolution in vivo*. *J Med Virol*, 2016. **88**(2): p. 224-33.
76. Siebenga, J.J., M.F. Beersma, H. Vennema, P. van Biezen, N.J. Hartwig, and M. Koopmans, *High prevalence of prolonged norovirus shedding and illness among hospitalized patients: a model for in vivo molecular evolution*. *J Infect Dis*, 2008. **198**(7): p. 994-1001.
77. Chong, P.P., D. van Duin, J.L. Sonderup, W.J. Grant, A.C. Kalil, and D.F. Florescu, *Predictors of persistent diarrhea in norovirus enteritis after solid organ transplantation*. *Clin Transplant*, 2016. **30**(11): p. 1488-1493.
78. Henke-Gendo, C., G. Harste, B. Juergens-Saathoff, F. Mattner, H. Deppe, and A. Heim, *New real-time PCR detects prolonged norovirus excretion in highly immunosuppressed patients and children*. *J Clin Microbiol*, 2009. **47**(9): p. 2855-62.
79. Chan, M.C., J.J. Sung, R.K. Lam, P.K. Chan, N.L. Lee, R.W. Lai, and W.K. Leung, *Fecal viral load and norovirus-associated gastroenteritis*. *Emerg Infect Dis*, 2006. **12**(8): p. 1278-80.

80. Sukhrie, F.H., P. Teunis, H. Vennema, C. Copra, M.F. Thijs Beersma, J. Bogerman, and M. Koopmans, *Nosocomial transmission of norovirus is mainly caused by symptomatic cases*. Clin Infect Dis, 2012. **54**(7): p. 931-7.
81. Turcios, R.M., M.A. Widdowson, A.C. Sulka, P.S. Mead, and R.I. Glass, *Reevaluation of epidemiological criteria for identifying outbreaks of acute gastroenteritis due to norovirus: United States, 1998-2000*. Clin Infect Dis, 2006. **42**(7): p. 964-9.
82. Butot, S., F.S. Le Guyader, J. Krol, T. Putallaz, R. Amoroso, and G. Sanchez, *Evaluation of various real-time RT-PCR assays for the detection and quantitation of human norovirus*. J Virol Methods, 2010. **167**(1): p. 90-4.
83. Nishimura, N., H. Nakayama, S. Yoshizumi, M. Miyoshi, H. Tonoike, Y. Shirasaki, K. Kojima, and S. Ishida, *Detection of noroviruses in fecal specimens by direct RT-PCR without RNA purification*. J Virol Methods, 2010. **163**(2): p. 282-6.
84. Gray, J.J., E. Kohli, F.M. Ruggeri, H. Vennema, A. Sanchez-Fauquier, E. Schreier, C.I. Gallimore, M. Iturriza-Gomara, H. Giraudon, P. Pothier, I. Di Bartolo, N. Inglese, E. de Bruin, B. van der Veer, S. Moreno, V. Montero, M.C. de Llano, M. Hohne, and S.M. Diedrich, *European multicenter evaluation of commercial enzyme immunoassays for detecting norovirus antigen in fecal samples*. Clin Vaccine Immunol, 2007. **14**(10): p. 1349-55.
85. de Bruin, E., E. Duizer, H. Vennema, and M.P. Koopmans, *Diagnosis of Norovirus outbreaks by commercial ELISA or RT-PCR*. J Virol Methods, 2006. **137**(2): p. 259-64.
86. Kageyama, T., S. Kojima, M. Shinohara, K. Uchida, S. Fukushi, F.B. Hoshino, N. Takeda, and K. Katayama, *Broadly reactive and highly sensitive assay for Norwalk-like viruses based on real-time quantitative reverse transcription-PCR*. J Clin Microbiol, 2003. **41**(4): p. 1548-57.
87. Trujillo, A.A., K.A. McCaustland, D.P. Zheng, L.A. Hadley, G. Vaughn, S.M. Adams, T. Ando, R.I. Glass, and S.S. Monroe, *Use of TaqMan real-time reverse transcription-PCR for rapid detection, quantification, and typing of norovirus*. J Clin Microbiol, 2006. **44**(4): p. 1405-12.
88. Coste, J.F., V. Vuiblet, B. Moustapha, A. Bouin, S. Lavaud, O. Toupance, A. de Rougemont, L. Benejat, F. Megraud, A. Wolak-Thierry, I. Villena, C. Chemla, E. Le Magrex, C. de Champs, L. Andreoletti, P. Rieu, and N. Leveque, *Microbiological diagnosis of severe diarrhea in kidney transplant recipients by use of multiplex PCR assays*. J Clin Microbiol, 2013. **51**(6): p. 1841-9.
89. Kele, B., G. Lengyel, and J. Deak, *Comparison of an ELISA and two reverse transcription polymerase chain reaction methods for norovirus detection*. Diagn Microbiol Infect Dis, 2011. **70**(4): p. 475-8.
90. Dimitriadis, A., L.D. Bruggink, and J.A. Marshall, *Evaluation of the Dako IDEIA norovirus EIA assay for detection of norovirus using faecal specimens from Australian gastroenteritis outbreaks*. Pathology, 2006. **38**(2): p. 157-65.

91. Costantini, V., L. Grenz, A. Fritzingler, D. Lewis, C. Biggs, A. Hale, and J. Vinje, *Diagnostic accuracy and analytical sensitivity of IDEIA Norovirus assay for routine screening of human norovirus*. J Clin Microbiol, 2010. **48**(8): p. 2770-8.
92. Florescu, D.F., E.D. Hermsen, J.Y. Kwon, D. Gumeel, W.J. Grant, D.F. Mercer, and A.C. Kalil, *Is there a role for oral human immunoglobulin in the treatment for norovirus enteritis in immunocompromised patients?* Pediatr Transplant, 2011. **15**(7): p. 718-21.
93. Riddle, M.S. and R.I. Walker, *Status of vaccine research and development for norovirus*. Vaccine, 2016. **34**(26): p. 2895-2899.
94. Bernstein, D.I., R.L. Atmar, G.M. Lyon, J.J. Treanor, W.H. Chen, X. Jiang, J. Vinje, N. Gregoricus, R.W. Frenck, Jr., C.L. Moe, M.S. Al-Ibrahim, J. Barrett, J. Ferreira, M.K. Estes, D.Y. Graham, R. Goodwin, A. Borkowski, R. Clemens, and P.M. Mendelman, *Norovirus vaccine against experimental human GII.4 virus illness: a challenge study in healthy adults*. J Infect Dis, 2015. **211**(6): p. 870-8.
95. Atmar, R.L., D.I. Bernstein, C.D. Harro, M.S. Al-Ibrahim, W.H. Chen, J. Ferreira, M.K. Estes, D.Y. Graham, A.R. Opekun, C. Richardson, and P.M. Mendelman, *Norovirus vaccine against experimental human Norwalk Virus illness*. N Engl J Med, 2011. **365**(23): p. 2178-87.
96. *Norovirus-Gastroenteritis RKI Ratgeber*. 15.09.2019, 09:03 Uhr]; Available from: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Noroviren.html;jsessionid=40645C8469129F939B9650EADDABB1FF.2_cid290#doc2374562bodyText11.
97. Doshi, M., S. Woodwell, K. Kelleher, K. Mangan, and P. Axelrod, *An outbreak of norovirus infection in a bone marrow transplant unit*. Am J Infect Control, 2013. **41**(9): p. 820-3.
98. Aulagnon, F., A. Scemla, S. DeWolf, C. Legendre, and J. Zuber, *Diarrhea after kidney transplantation: a new look at a frequent symptom*. Transplantation, 2014. **98**(8): p. 806-16.
99. Echenique, I.A., S. Penugonda, V. Stosor, M.G. Ison, and M.P. Angarone, *Diagnostic yields in solid organ transplant recipients admitted with diarrhea*. Clin Infect Dis, 2015. **60**(5): p. 729-37.
100. Dang, W., Y. Yin, Y. Wang, W. Wang, J. Su, D. Sprengers, L.J.W. van der Laan, K. Felczak, K.W. Pankiewicz, K.O. Chang, M.P.G. Koopmans, H.J. Metselaar, M.P. Peppelenbosch, and Q. Pan, *Inhibition of Calcineurin or IMP Dehydrogenase Exerts Moderate to Potent Antiviral Activity against Norovirus Replication*. Antimicrob Agents Chemother, 2017. **61**(11).
101. Webster, A.C., V.W. Lee, J.R. Chapman, and J.C. Craig, *Target of rapamycin inhibitors (sirolimus and everolimus) for primary immunosuppression of kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis of randomized trials*. Transplantation, 2006. **81**(9): p. 1234-48.
102. Rossignol, J.F. and Y.M. El-Gohary, *Nitazoxanide in the treatment of viral gastroenteritis: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial*. Aliment Pharmacol Ther, 2006. **24**(10): p. 1423-30.

Anhang

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Verena König, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Norovirusinfektionen bei immunsupprimierten Patienten“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich ganz herzlich bei Herrn PD Dr. med. Stefan Schwartz für die Überlassung des Themas bedanken. Die sehr gute Betreuung während aller Phasen dieser Arbeit, die konstruktive Kritik, die Anregungen und sein Engagement trugen wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit bei.

Bei Herrn Prof. Dr. Jörg Hofmann möchte ich mich für die Überlassung der diagnostischen Datengrundlage bedanken.

Des Weiteren möchte ich mich bei Frau Dr. Straub-Hohenbleicher und den Mitarbeitern des MVZ Nephrologie Campus Benjamin Franklin sowie bei Frau Dr. med. Brakemeier und den Mitarbeitern der Medizinischen Fachambulanz für Nephrologie, Charité Campus Mitte und bei Frau Professor Dr. Reinke, Dr. Boldt aus dem MVZ Nephrologie, Virchow-Klinikum sowie bei PD Dr. Eurich für die Unterstützung bedanken.

Ein besonderer Dank gilt meiner Schwester Lydia König, welche mir stets mit guten Ratschlägen zur Seite stand und mich ermutigte diese Arbeit voranzubringen.