



Dr. Lisa Pleyer

Universitätsklinik für Innere
Medizin III Salzburg mit
Hämatologie & Internistischer
Onkologie
l.pleyer@salk.at



**Univ. Prof.
Dr. Richard Greil**

Vorstand Universitätsklinik für
Innere Medizin III Salzburg mit
Hämatologie & Internistischer
Onkologie
r.greil@salk.at

Herpesvirusinfektionen bei Tumorpatienten am Beispiel des Multiplen Myeloms

Im Folgenden soll ein kurzer Überblick über Infektionen gegeben werden, die durch Mitglieder aus der Familie der Herpesviren verursacht werden. Besonderes Augenmerk wird dabei auf die Bedeutung und den Verlauf von Varizella Zoster („Gürtelrose“) und Herpes simplex Virus („Fieberbläschen“) Infektionen gelegt werden. Es wird auf typische Symptome der Infektionen und deren mögliche Komplikationen eingegangen. Besonders soll die Situation immunkompromittierter Patienten hervorgehoben werden. Eine Schwächung der Immunabwehr kann beim multiplen Myelom aber auch anderen Tumorerkrankungen durch die Grunderkrankung selbst, etwa durch den Mangel an Immunglobulinen und die Störungen der T- und B Zellfunktionen bedingt, aber auch durch eine zytotoxische Therapie bedingt oder mit verursacht sein.

01 Einleitung

Die Gruppe der Herpesviren umfasst beinahe 100 bekannte Spezies, wovon 8 beim Menschen Krankheiten hervorrufen können. Innerhalb von wenigen Stunden nach der Infektion normaler Körperzellen werden bereits die ersten viralen Proteine in diesen infizierten Zellen produziert und die Viren beginnen sich innerhalb der Wirtszellen, unter Nutzung der wirtseigenen Produktionsmaschinerie, zu vermehren. Nach Zusammensetzung der neu hergestellten Virusbausteine, verlassen die Viren ihre Wirtszellen und infizieren unmittelbar benachbarte Zellen. Außerhalb von Zellen können Viren nur begrenzte Zeiten überleben. Daten über das Vorkommen (Epidemiologie), die

Infektions- und Ansteckungsart, sowie der Orte der Primär- und Sekundärmanifestation(en) können den Tabellen 1 und 2 entnommen werden.

Herpesviren haben, je nachdem welcher Subgruppe sie angehören, eine unterschiedliche Affinität zur Infektion bestimmter Zellarten. Herpes simplex Viren (HSV) und Varizella Zoster Viren (VZV) vermehren sich beispielsweise bevorzugt in den oberflächlichen Epithelzellen und den etwas tiefer gelegenen Fibroblasten der Haut und Schleimhäute, wohingegen sich Epstein-Barr Viren (EBV) bevorzugt in B-Lymphozyten und Herpesvirus Typ 7 (HHV 7) in CD4+ T-Lymphozyten vermehren.

Alle Herpesviren neigen dazu in menschlichen Geweben dauerhaft zu verbleiben, sie werden also durch die Immunabwehr meist nicht vollständig eliminiert, sondern bestenfalls in Schach gehalten. Auf diese Weise entsteht eine lebenslange latente (verborgene) Infektion. Bei einem Absinken der spezifischen Immunlage unter einen kritischen Schwellenwert werden die Viren wieder aktiv, sodass erneut eine floride Infektion entstehen kann. Derartige privilegierte, also vor dem Zugriff des Immunsystems geschützte Stätten, an denen Herpesviren überleben können, sind etwa die Nervenfasern bzw. Umschaltstellen zwischen verschiedenen Nervenfasern. Die selektive Ausbreitung der reaktivierten Viren während des Wiederaufblühens der Virusvermehrung im Rahmen der Schwächung der Immunabwehr führt bei der Gürtelrose zu dem typischen Ausbreitungsmuster der Bläschen in den Versorgungsregionen der Haut durch die Nervenfasern.

Variazella Zoster Viren

Herpesviren führen zu einer direkten Zerstörung des Gewebes. Manche Subgruppen unterdrücken die Immunabwehr ihrerseits weiter und fördern somit das Überspringen (die Dissemination) der Infektion auf andere Organe. Dadurch kann auch das Auftreten zusätzlicher „opportunistischer“ Infektionen begünstigt werden, die die Beschäftigung des Immunsystems mit der Abwehr der Herpesviren für die eigene Vermehrung und Ausbreitung nützen. Manche Arten der Herpesviren unterstützen auch eine bösartige Veränderung (neoplastische Transformation) des infizierten Gewebes. Dies trifft insbesondere auf die EBV Viren zu, die eine Bedeutung für die Entstehung bestimmter Formen von Lymphknotenkrebs, nicht aber für die Entstehung von Myelomen haben.

Allerdings kann diese Fähigkeit zur Unsterblichkeitsentwicklung und bösartigen Verwandlung von lymphozytären Abwehrzellen durch Aufwachsen von **EBV** bei Patienten nach allogener Stammzelltransplantation auch von Myelom- und Lymphompatienten als so genanntes **Post-Transplantations-Lymphoproliferationssyndrom** beobachtet werden. Diese Komplikation ist extrem selten, kann zum Teil durch Senkung der selektiven Immunsuppression (etwa von Cyclosporin A) erfolgreich behandelt werden, bedarf in vielen Fällen aber einer sehr aggressiven spezialisierten Therapie durch erfahrene Spezialisten. Zuletzt konnte gezeigt werden, dass ein Monitoring der EBV Virus-Last nach allogener Transplantation mittels PCR (Polymerase-Kettenreaktion) und bei ansteigender Viruslast jenseits eines kritischen Stellenwertes eine frühzeitige Behandlung mit Rituximab (Mabthera®) das Auftreten dieser schweren Komplikation vermeiden kann.

Da Rituximab selbst immunsuppressiv ist, und die schwere Immunsuppression ja die eigentliche Ursache dieser bösartigen Entwicklung ist, scheint die Behandlung mit Rituximab (Mabthera®) schwer verständlich. Das Wirkungsprinzip dieser speziellen Therapie lässt sich durch die Zerstörung der B Zellen, die das Reservoir der Virusvermehrung darstellen. Folglich wird das hauptsächliche Ziel der Transformation eliminiert.

02 Varizella Zoster Viren (VZV)

Das VZV führt bei der Erstinfektion, die üblicherweise im Kindesalter stattfindet, zur allseits bekannten **Windpocken- oder Schafplattner-Infektion** mit generalisiertem kleinfleckigem Ausschlag und Bläschenbildung. In der Regel verkrusten die Bläschen nach 7-10 Tagen und sind ab diesem

Zeitpunkt nicht mehr ansteckend. Diese Primärinfektion wird primär jedoch durch Tröpfchen übertragen und ist hochgradig ansteckend, heilt aber im Allgemeinen ohne schwerwiegende Konsequenzen ab. Komplikationen an inneren Organen sind in diesen Fällen selten.

Tritt die **Erstinfektion mit Windpockenviren jedoch bei immunsupprimierten Patienten** wie beispielsweise Patienten unter Chemotherapie auf, so ist sie sehr gefährlich und mit einer beträchtlichen Wahrscheinlichkeit für schwere Komplikationen und auch Todesfälle verbunden. Insbesondere können schwerste Lungenentzündungen sowie Entzündungen der Gehirnhäute und des Gehirngewebes selbst entstehen, die auch eine intensivste medizinische Behandlung erforderlich machen können. Aus diesem Grunde dürfen Kleinkinder üblicherweise die Bereiche schwerst immunsupprimierter Patienten in Krankenhäusern nicht betreten, da die Übertragung der Akutinfektion vermieden werden soll.

Werden hingegen die Varizella Zoster Viren nach ihrer „Überwinterung“ in den Ganglien der Nervenfasern durch ein Absinken der Abwehrlage im Patienten selbst aktiviert, so entsteht das typische Krankheitsbild der **Gürtelrose**. Die Bläschenbildung gruppiert sich typischerweise, im Gegensatz zu den Windpockeninfektionen, in den Innervationsbereichen bestimmter Hautabschnitte, da die Erreger entlang der Nervenfasern wandern und dann die Hautzellen infizieren. **Typischerweise geht eine 2-3 tägige Schmerzhaftigkeit in der befallenen Hautregion der Bläschenbildung voraus.** In dieser Phase wird oft auch von Ärzten nicht an eine mögliche Gürtelrose gedacht. Die Schmerzen können je nach Ort der Infektion, Art und Heftigkeit für eine Reizung des Lungenfells, des Herzfells oder gar eine Durchblutungsstörung des Herzens bis zum Herzinfarkt (bei Lokalisation im Brustkorbbereich)



Abbildung 1a: Kutaner Herpes Zoster

Herpes-Simplex-Infektionen

reich) gehalten werden. Bei Lokalisation im Hals- oder Rückenbereich kann vor allem bei Vorhandensein von Osteolysen bei Myelompatienten für eine Progression der Grundkrankheit oder eine Einklemmung einer Nervenwurzel gehalten werden. Diese Beschwerden lösen oft berechnete ausführliche auch bildgebende Untersuchungen aus, bis das Auftreten der Bläschenbildung Klarheit über die Ursache der Symptome bringt. Die Phase der Bläschenbildung dauert 3-5 Tage bei immunkompetenten, kann aber bei immunsupprimierten Patienten 2 Wochen dauern mit Beteiligung grösserer Hautflächen. Die Zosterbläschen bleiben in der Regel 10-15 Tage erhalten. Bei abwehrgeschwächten Myelompatienten ist eine 3-4 wöchige Abheilungsperiode jedoch nicht unüblich.

Zosterinfektionen sind wie erwähnt oft sehr schmerzhaft, wobei man zwischen vorübergehenden (akute herpetische Neuritis) oder langanhaltenden (**post-herpetische Neuropathie**) Schmerzen unterscheidet. Die Schmerzqualität kann intermittierend-stechenden oder dauerhaft-brennenden Charakter annehmen. Mehr als die Hälfte aller >50-Jährigen haben beträchtliche Schmerzen die mehr als einen Monat lang anhalten. Eine rechtzeitige Kommunikation mit den behandelnden Ärzten über die Entwicklung bzw. die Lösung der Schmerzsymptomatik ist wesentlich um geeignete Maßnahmen einzuleiten (siehe weiter unten). Insbesondere bei Stammzelltransplantierten Patienten kann sich die Zosterinfektion in seltenen Fällen durch **ausgeprägte Bauchschmerzen** ankündigen, wobei die typischen Bläschen teilweise erst bis zu 2 Wochen später auftreten, was die Diagnose erschwert.

Eine besonders gefürchtete Komplikation der VZV-Reaktivierung ist die **Augenbeteiligung** (Herpes Zoster Ophthalmikus), welche nicht selten zu Trübungen der Hornhaut und Einbussen der Sehkraft bis hin zur Erblindung führen kann.



Abbildung 1b: Kutaner Herpes Zoster

Auch das **Ramsay-Hunt Syndrom** ist eine unangenehme Komplikation, bei der es zu einer Beteiligung der Mundschleimhäute, und des äusseren Gehörganges kommt. Geschmacksverlust, Halbseitenlähmung der Gesichtsmuskulatur und Ohrgeräusche (Tinnitus) können die Folge sein. Seltener Komplikation sind in Tabelle 3 aufgelistet.

Nicht jede Gürtelroseinfektion ist Ausdruck des Vorhandenseins einer bösartigen Erkrankung. Tatsächlich treten derartige VZV-Reaktivierungen bei ca. 15% aller Erwachsenen auf, und zu einem wesentlich höheren Anteil im hohen Alter und bei Patienten mit geschwächter Abwehrlage. Eine Gürtelrose muss daher auch nicht zwangsläufig ausgedehnte Untersuchungen zum Ausschluß bösartiger Erkrankungen nach sich ziehen, wenn ansonsten keine klinischen Hinweise für eine derartige Erkrankung gegeben sind.

03 Herpes-Simplex-Infektionen

Diese Infektionen sind typischerweise mit Bläschenbildung verbunden und finden sich im Lippenbereich sowie im Eingangsbereich der Nase (hauptsächlich Herpes Simplex Virus Typ 1), sie können jedoch insbesondere bei Verursachung durch den Herpes simplex Typ 2 auch im Anogenitalbereich auftreten. Wie bei den VZV ist die Erstinfektion oft mit Fieber und generellen Krankheitssymptomen vergesellschaftet. HSV-Reaktivierungen treten auch bei immunkompetenten Personen auf, wobei die „Auslöser“ (intensive UV-Strahlung, Stress, Alkohol, Menstruation, Trauma, Zahnextraktion) und Häufigkeit (2-12 Mal/Jahr) dieser Reaktivierungen von Person zu Person unterschiedlich sind.

Im Gegensatz zum Herpes Zoster treten diese Bläschen typischerweise einzeln an der Schleimhaut-Hautgrenze, und nicht gruppiert, auf. Auch diese Bläschen werden durch ein typisches Brennen vorangekündigt, sind schmerzhaft und persistieren 10-14 Tage. Der Bläscheninhalt ist in den ersten Tagen am infektiösesten, beinhaltet also lebende Viren die durch intime Kontakte übertragen werden können. Eine sogenannte Autoinokulation, also Übertragung auf andere Körperstellen, kann daher durch exzessive Manipulation an den Bläschen entstehen. Ca. 5% aller Virusträger jedoch, sezernieren das Virus, etwa im Speichel, oder in der Genitalflüssigkeit, auch ohne das Vorhandensein typischer Bläschen.

Komplikationen von Infektionen

Bei immunsupprimierten Patienten sind deutlich schwerere Verläufe möglich. Insbesondere können die Geschwürbildungen deutlich tiefer reichen und mit ausgedehnterer Gewebszerstörung verbunden sein. Wie bei VZV kann es auch zu einer Augenbeteiligung mit Erblindung und/oder Streuung in innere Organe kommen, was mit einer sehr hohen Sterblichkeitsrate verbunden ist (siehe unten).

04 Verlauf von Herpesvirusinfektionen bei abwehrgeschwächten Patienten

Myelompatienten haben eine eingeschränkte Abwehrlage. Dies mag zwar auf den ersten Blick paradox erscheinen, wo doch zu viel an Antikörper als Abwehrstoff produziert wird. Dieses „Zuviel“ an Abwehrsubstanz ist jedoch gegen ein einziges Antigen gerichtet (gerade das macht die Monoklonalität aus), und hilft dem Patienten nicht bei der Immunabwehr eines breiten Spektrums von Krankheitserregern. Tabelle 4 listet die wichtigsten Faktoren auf welche Myelompatienten für Infektionen anfällig machen. Zusätzlich dazu kann durch die notwendige und lebensverlängernde Behandlung mit Chemoimmuntherapeutika, je nach verwendeter Dosierung und Substanz, eine weitere, vorübergehende Schwächung der Immunabwehr eintreten, was die Anfälligkeit für Infektionen und Reaktivierungen von Herpesvirusinfektionen unter Umständen erhöht. **Dies gilt insbesondere für Myelompatienten die eine autologe oder allogene Knochenmarkstransplantation hinter sich gebracht haben.**

Neben extensiver Beteiligung von Haut und Schleimhäuten, **kann auch eine Streuung in innere Organe erfolgen.** Obwohl diese Infektionen und Reaktivierungen oft asymptomatisch sind, können Geschwüre entstehen, die zusammenfließen (konfluieren) und unter Umständen zu Fistelbildungen führen. Eine der diagnostischen Schwierigkeiten besteht in der Unterscheidung zwischen Chemotherapie-induzierter und Herpesvirusbedingter Schleimhautentzündung (Mukositis). Klinische Erscheinungsbilder, Krankheitsverlauf und Schweregrad sind von Alter und Immunstatus des Patienten sowie dem Virustyp abhängig. Bei immunkompromitierten Patienten ist die **Primärinfektion**, bei der der Patient noch keine spezifischen antiviralen Antikörper besitzt, oft mit systemischen Symptomen und Fieber, sowie längerer Krankheitsdauer und Beteiligung von sowohl Haut als auch Schleimhäuten vergesellschaftet. **Herpesvirusreaktivierungen** bei Patienten mit schlechter Abwehrlage sind oft mit einem schwereren und

langwierigen Verlauf, sowie der Streuung in innere Organe, welche bei immunkompetenten Menschen nicht befallen werden, assoziiert (siehe auch Tabelle 3). **Sie können unter Umständen tödlich enden, wenn sie nicht rechtzeitig erkannt werden.**

05 Komplikationen von Herpesvirusinfektionen

Komplikationen von Herpesvirusinfektionen und deren Vorkommen bei den unterschiedlichen Subgruppen sind in Tabelle 3 aufgelistet. Eine subklinische, also vom Patienten nicht bzw. kaum wahrgenommene, **Beteiligung des zentralen Nervensystems (ZNS, also Gehirn und Rückenmark) ist nicht so selten wie ursprünglich angenommen.** Bei HSV Infektionen der äusseren Geschlechtsorgane etwa, beträgt die Rate an ZNS-Beteiligungen zirka 30%. Bei immunkompetenten Patienten ist nur selten ein Krankenhausaufenthalt aufgrund einer ZNS-Beteiligung notwendig, und verläuft meist gutartig mit Rückbildung aller Symptome und ohne Spätfolgen. An Symptomen wären beispielsweise Kopfschmerzen, Verwirrtheit, Lichtscheue (Photophobie), Erbrechen und Halssteife hervorzuheben. **Hierbei ist eine sofortige und intensive Behandlung mit intravenösen Virustatika erforderlich.**

Bakterielle Superinfektionen der Bläschen und Geschwüre sind in immunkompetenten Personen eine übliche Komplikation, und müssen bei immungeschwächten Patienten durch adäquate Hygiene, Lokaltherapie, und gegebenenfalls durch antibiotische Prophylaxe, vermieden werden. Tatsächlich können die herpetischen Geschwüre als Eintrittspforte für Erreger dienen die üblicherweise die Haut, die Schleimhaut von Mund und Nase besiedeln oder im Anogenitalbereich vorkommen. Derartige Superinfektionen äussern sich durch Vereiterungen und übermässige oder auch übel riechende Sekretbildungen. Vor allem aber kann es zu tief greifenden und weit sich ausbreitenden Infektionen von Haut oder Unterhaut mit Ausbildungen von Rotlauf (Erysipel) oder Phlegmonen kommen, die lebensgefährlich werden können. Auch eine septische Streuung solcher bakterieller Infektionen in die Blutbahn mit Besiedelung innerer Organe ist dabei möglich. Derartige Komplikationen sind jedenfalls lebensgefährlich und bedürfen intensivster und sofortiger Behandlung in einer spezialisierten onkologischen Abteilung. Ophthalmologische (Augen) Komplikationen sind nicht zu unterschätzen und stellen

Erfolge der Behandlung

in den USA die häufigste Ursache von Hornhauterblindung dar. **HSV-Keratitis (Hornhautentzündung)** manifestiert sich mit plötzlich einsetzenden Schmerzen, verschwommener Sicht, Bindehautentzündung (Konjunktivitis) und charakteristischen, astartig-verzweigten Trübungen der Hornhaut (siehe Abbildungen 2a, 2b und 3). Topische (also lokal applizierte) Cortisonpräparate müssen unter allen Umständen vermieden werden, da sie zu Symptomverschlechterungen und Beteiligung von tieferen Augenstrukturen, wie beispielsweise Netzhautentzündung mit Zerstörung der Sehfaseren und folglich Erblindung (**akute retinale Nekrose**, oft mit HSV-Gehirnentzündung vergesellschaftet), führen können, ebenfalls eine gefürchtete Komplikation. Behandlungsmöglichkeiten umfassen die intensive intravenöse Therapie mit Virustatika, allenfalls das Abtragen zerstörter Abschnitte bis hin zur Hornhauttransplantation durch einen spezialisierten Augenarzt, sowie lokale Behandlung mit Interferon und virushemmenden Medikamenten. In jedem Fall sollte möglichst früh bei Verdacht auf derartige Infektion eine Untersuchung durch einen Augenarzt stattfinden.

Eine perakut einsetzende **Leberentzündung (fulminante Hepatitis)** ist eine weitere seltene Komplikation die in >80% der Fälle tödlich endet. Sie wird mittels Leberbiopsie diagnostiziert. Auch hier kann sofortige hochdosierte intravenöse Verabreichung von Acyclovir lebensrettend sein.

06 Erfolge der Behandlung von Herpesvirusinfektionen bei Knochenmarkstransplantierten (Myelom) Patienten

Bei Stammzell-transplantierten Patienten beträgt die VZV-Infektionsrate ca. 35% im ersten Jahr, wobei knapp 50% davon eine disseminierte Hautbeteiligung und/oder eine Beteiligung der inneren Organe erfahren. Diese können effektiv durch konsequente vorbeugende Behandlungsmaßnahmen verhindert werden. Antivirale Vorbeugung kann auch die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von HSV-Reaktivierungen von 80% auf 5% senken. Bei Stammzell-transplantierten Patienten kommt insbesondere im allogenen Setting auch anderen Herpesviren eine klinische Bedeutung zu. Tatsächlich stellt die **Cytomegalievirus-Infektion** bei diesen Patienten eine sehr gefährliche Komplikation dar, obwohl die Erstinfektion bei immunkompetenten Menschen normalerweise selbst limitiert, ungefährlich (und häufig auch unbemerkt als grippaler Infekt) verläuft. Interstitielle Lungenentzündungen mit diesem Erreger

sind bei transplantierten Patienten gefürchtet und haben eine hohe Sterblichkeitsrate. Allerdings konnte die Rate an primären CMV-Infektionen bei seronegativen Patienten, also Patienten

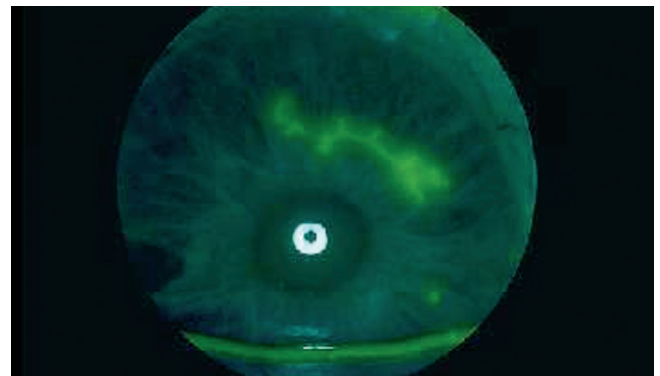


Abb. 2a: Typische Dendritikafigur, mit Blaulicht und Flurekainfärbung

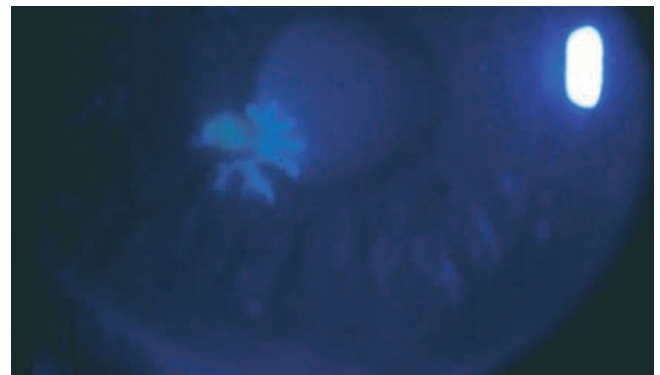


Abb. 2b: Typische Dendritikafigur, mit Blaulicht ohne Flurekainfärbung

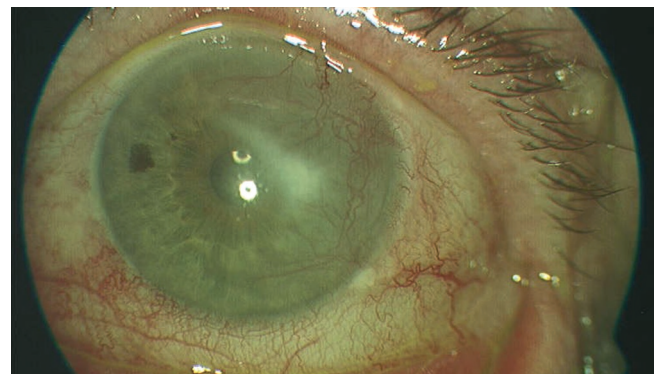


Abb. 3: Narben und Hornhautvaskularisation nach rezidivierender Herpeskeratitis;

Bilder freundlicherweise zur Verfügung gestellt von Dr. A. Dextl, Univ.Klinik f. Ophthalmologie, Salzburg

Systemische Behandlungsmöglichkeiten

ohne vorherigen Kontakt mit dem Erreger, durch zwei wesentliche Maßnahmen gesenkt werden: (i) durch Verwendung von CMV-seronegativen Blut- und Stammzellen-Spendern wurde die Erstinfektionsrate seronegativer Empfänger von 40% auf 1% gesenkt, (ii) durch Verwendung prophylaktischer Gaben von Gancyclovir oder Foscarnet konnte die CMV-Reaktivierung bei seropositiven Patienten sowohl im allogenen als auch im autologen Setting von 70% auf weit unter 20% reduziert werden. Die meisten EBV-Reaktivierungen sind subklinisch und benötigen keine Therapie. HHV-6-Reaktivierungen kommen in ca. 46% der Stammzell-transplantierten Patienten vor und verursachen in 2% Knochenmarkssuppressionen.

07 Systemische Behandlungsmöglichkeiten und Präventivmaßnahmen von Herpesvirusinfektionen bei Tumorpatienten

Die Behandlung von Herpesvirusinfektionen zielt primär auf eine frühere Abheilung der Läsionen und folglich Vermeidung von Komplikationen ab.

Acyclovir wird selektiv von viralen Enzymen, und somit nur von Herpesvirus infizierten Zellen, erkannt, und führt zu einer Störung in der Virusreplikation. **Acyclovir und verwandte antivirale Medikamente (Famcyclovir, Valacyclovir)** haben sich als Standard für Herpesvirusinfektionen von Haut, Schleimhäuten und inneren Organbeteiligungen durchgesetzt, wobei lokale, orale und intravenöse Verabreichungsformen existieren. Diese werden je nach Schweregrad der Infektion und Ausmaß der Immunsuppression ausgewählt. **Bei immunsupprimierten Tumorpatienten mit der Gefahr der Streuung der Infektion sollte jedoch so gut wie ausschließlich eine systemische Verabreichungsform (vor allem am Beginn vorzugsweise als Infusion) gewählt werden.** Für den zusätzlichen lokalen Gebrauch bei Augeninfektionen stehen Idoxuridine, Trifluorothymidine, Vidarabine und Cidofovir zur Verfügung. Bei immungeschwächten Patienten treten in ca. 5% **Aciclovir-resistente Virusstämme** auf, was eine Änderung der Therapie erforderlich macht. Bei Aciclovir-Resistenz ist aufgrund des Wirkmechanismus eine Kreuzresistenz zu Valacyclovir und Famcyclovir zu erwarten. In diesen Fällen kann Foscarnet oder Vidarabine als Alternative verwendet werden. Da diese Medikamente eine höheres Nebenwirkungsprofil haben, werden sie nur für tatsächlich resistente Fälle verwendet. Für schwere Verläufe von Erstinfektionen ist ein Varizella Zoster Immunglobulin erhältlich.

Seit 1995 steht ein Impfstoff gegen **Varizella/Zoster Virus mit abgeschwächten Lebendviren** zur Verfügung, welcher primär zur Verhinderung der Erstinfektion bei Kindern und somit der Bevölkerungsdurchseuchung eingesetzt wird. Durch Einsatz dieses Impfstoffes konnte klar gezeigt werden, dass das Auftreten von Herpes Zoster deutlich reduziert wird. Desweiteren wird bei denjenigen Patienten die dennoch einen Zoster entwickeln die Dauer der Erkrankung einerseits und die Rate an post-Zoster Neuralgien (Schmerzen) deutlich vermindert. Der Impfstoff wird generell für solche Erwachsene empfohlen, die in engem Kontakt mit immunsupprimierten Patienten stehen, sowie für Individuen die älter als 60 Jahre sind und noch keinen Kontakt mit dem Virus hatten. In einer Studie an Kindern mit akuter lymphatischer Leukämie konnte gezeigt werden, dass das Auftreten von Zoster in der geimpften Gruppe reduziert war. Initiale Befürchtungen, dass der Gebrauch des Impfstoffes bei Kindern, und speziell bei immunsupprimierten Kindern, zu erhöhten Raten an Vaccin-induzierten Herpes Zoster führen könnten, wurden somit nicht bestätigt.

Über den Gebrauch des Impfstoffs bei erwachsenen Tumorpatienten existieren jedoch keine Sicherheitsdaten und somit kann an dieser Stelle keine diesbezügliche Empfehlung ausgesprochen werden.

In 6% der geimpften Erwachsenen kommt es nach der Impfung zu einem meist gering ausgeprägten Varizellen-ähnlichen Ausschlag. Übertragung und Ausbildung von aktiven Infektionen mit dem Impfstoffvirus sind in extrem seltenen Fällen, insbesondere bei abwehrgeschwächten Patienten, beschrieben worden. Aufgrund der potentiellen Gefahr die von attenuierten Lebendviren bei stark immunsupprimierten Patienten ausgeht, wird es diese Daten vermutlich auch nie geben, und **es ist daher von dem Gebrauch bei Myelompatienten definitiv abzuraten.**

Die Schmerztherapie der Zosterneuralgien ist oft für Patienten und betreuenden Arzt unzufriedenstellend, da diese Schmerzen teilweise nur sehr schlecht auf die üblichen Medikamente ansprechen. Insbesondere muss bedacht werden, dass es sich hier um einen sogenannten ‚neuropathischen‘ Schmerz handelt, der von den betroffenen Nerven ausgeht. Zur Anwendung kommen neben den üblichen nicht-steroidalen Antirheumatika, trizyklische Antidepressiva wie z.B. Amitriptyline, Antikonvulsiva wie z.B. Gabapentin, sowie Vitamin B12 das den Wiederaufbau von Nervenscheiden begünstigt, lokalanästhetische Salben und auch Morphinderivate.

Tabellen und Statistiken

Tabelle 1: Transmission und Seroepidemiologie von humanpathogenen Herpesviren:

Virustyp	Übertragung durch direkten Kontakt	Übertragung als Tröpfcheninfektion (Aerosol)	Nachweis von Antikörpern als Ausdruck stattgef. Infektion bei gesunden Kindern	Nachweis von Antikörpern als Ausdruck stattgef. Infektion bei gesunden Erwachsenen
HSV1	+	-	20-40 %	50-70 %
HSV2	+	-	0-5 %	20-50 %
VZV	+	+	50-75 %	85-95 %
CMV	+	-	10-30 %	40-70 %
HHV 6	+	?	80-100 %	80-100 %
HHV 7	+	-	40-80 %	40-80 %
HHV 8	+	-	< 3 %	< 3 %
EBV	+	-	10-30%	80-95 %

Tabelle 2: Manifestationsorte der Primärinfektion sowie der rekurrenten Infektion bei immunokompetenten sowie immunsupprimierten Patienten:

Virus	Primärinfektion	Rekurrente Infektion	Manifestation bei immunkomprimitierten	Ort der Viruslatenz
HSV1	Entzündung von Zahnfleisch, Mundschleimhaut, Hornhaut und Bindehaut, Befall von Haut und Geschlechtsorganen	Beteiligung von Lippen, Horn- und Bindehaut, Haut	Entzündung von Zahnfleisch, Mundschleimhaut, Hornhaut und Bindehaut, Befall von Haut Befall innerer Organe	Sensorische Neuronen
HSV 2	Genitaler Herpes, Kutaner Herpes Gingivostomatitis Aseptische Hirnhautentzündung	Genitaler Herpes Kutaner Herpes Aseptische Hirnhautbeteiligung	Befall von Haut und geschlechtsorganen Generalisierte Infektionen	Sensorische Neuronen
VZV	Varizellen („Schafplattern“)	Herpes Zoster	Disseminierte Infektionen	Sensorische Neuronen
CMV	Mononukleose Leberentzündung	?	Leberentzündung Netzhautentzündung Infektionen von Lunge und anderen inneren Organen	Monozyten? Neutrophile?
HHV 6	Roseola infantum (Hautausschlag) Mittelohrentzündung Gehirnentzündung	?	Fieber, Lungentzündung Gehirnentzündung Knochenmarksunterdrückung	CD4 Lymphozyten?
HHV 7	Roseola infantum (Hautausschlag)	?	?	CD4 Lymphozyten?
HHV 8	Mononukleose? Febriles Exanthem?	?	Fieber Knochenmarksaplasie?	?
EBV	Mononukleose („Pfeiffersches Drüsenfieber“), Leberentzündung Gehirnentzündung	?	Lymphoproliferative Syndrome Haarige Leukoplakie	B-Lymphozyten

Tabelle 1 und 2: Modifiziert von Mandell et al., Principles and Practice of Infectious Diseases

Tabelle 3: Komplikationen bei Herpesviren:

Befallsort	HSV 1	HSV2	VZV	CMV	EBV	HHV6	HHV7	HHV8
Zahnfleisch und Mundschleimhaut	+	+	-	-	-	-	-	-
Geschlechtsorgane	+	+	+	-	-	-	-	-
Haut	+	+	+	-	-	-	-	+
Hornhaut- und Bindehaut	+	+	+	-	-	-	-	-
Netzhaut	+	+	+	+	-	-	-	-
Speiseröhre	+	+	+	+	-	-	-	-
Lunge	+	+	+	+	+	+	-	-
Leber	+	+	+	+	+	+	-	-
Herzmuskel	-	-	+	+	+	-	-	-
Gehirnhaut	-	+	+	-	-	+	-	-
Gehirn	+	+	+	+	+	+	-	-
Rückenmark	+	+	+	+	+	-	-	-
Erythema multiforme	+	+	+	-	-	-	-	-
Gelenke	-	-	+	-	+	-	-	-
Auflösung roter Blutkörperchen (Hämolytische Anämie)	-	-	+	+	+	-	-	-
Leukopenie	-	-	+	+	+	+	-	-
Thrombozytopenie	-	-	+	+	+	+	-	-
Mononukleose	-	-	-	+	+	+	+	+
Lymphknotenkrebs	-	-	-	-	+	-	-	+
Kaposi Sarkom	-	-	-	-	-	-	-	+
Andere Tumore	-	-	-	-	+	-	-	+

Modifiziert von Mandell et al., Principles and Practice of Infectious Diseases

Tabelle 4: Faktoren die zur Infektionsneigung prädisponieren bei Tumorpatienten:

Immunität	Zelluläre Immunität	Störung
	<ul style="list-style-type: none"> • Granulozyten • Makrophagen • CD4-T-Zellen • B-Zellen 	<ul style="list-style-type: none"> • Quantitative Änderungen (Zellzahl) • Qualitative Änderungen (Funktion)
	Humorale Immunität	Störung
	<ul style="list-style-type: none"> • Immunglobuline • Komplementfaktoren 	<ul style="list-style-type: none"> • Immunglobulinmangel • Mangel an funktionstüchtigen Immunglobulinen • Mangelndes Spektrum an Immunglobulinen • Komplementmangel
Zusammenbruch physikalischer Barrieren bei toxischer Schleimhautschädigung und reduzierter Abwehrlage	Haut	
	Magendarmtrakt	<ul style="list-style-type: none"> • Mukositis • Neutropenische Enterokolitis
Andere Ursachen	<ul style="list-style-type: none"> • Ernährungszustand • Konsumierende Begleiterkrankungen (z.B. Nierenversagen) • Eisenüberladung durch Bluttransfusionen • Antibiotikatherapie • Venenkanülen, Porth-a-kath • Zentralvenenkatheter 	<ul style="list-style-type: none"> • für Pilzinfektionen • für Blutvergiftungen mit Bakterien • ebenso

Impressum Herausgeber: Selbsthilfegruppe Myelom Kontakt Österreich (ZVR: 847140381), Josef Mayburgerkai 54, 5020 Salzburg, Tel: 0664/4250161 info@myelom.at, Redaktionsteam: Elke Weichenberger, Elfi Jirsa, Fritz Richter, Christa Strobl, Gerhard E. Pálfi, Heidrun Weichenberger, Gestaltung: DI Martin Zehentner, elements.at New Media Solutions, Auflage: 2000 Stück, Nachdruck nur mit vorheriger Genehmigung, Druck: Digitales Druckzentrum

Spendenkonto Myelom Kontakt Österreich / Salzburger Sparkasse Bank AG / BLZ 20404 / Konto 06509152299 / IBAN: AT202040406509152299 BIC: SBGSAT2S / Bei der Annahme von Spenden beachten wir die Datenschutzgesetze und geben Mitglieder- und Spenderdaten nicht weiter.