

Einteilung der Herpesviren

- **Alpha-Herpesviren**

Herpes simplex Virus Typ1	HSV-1	HHV-1
Herpes simplex Virus Typ2	HSV-2	HHV-2
Varizella-Zoster-Virus	VZV	HHV-3

- **Beta-Herpesviren**

Zytomegalievirus	CMV	HHV-5
Humanes Herpesvirus 6		HHV-6
Humanes Herpesvirus 7		HHV-7

- **Gamma-Herpesviren**

Epstein-Barr-Virus (gamma 1)	EBV	HHV-4
Humanes Herpesvirus 8 (gamma 2)		HHV-8

Charakteristika der Herpesviren

- Grösse 180 - 200 nm
- Kapsidsymmetrie Ikosaeder
- Lipidhülle ja, Ether-empfindlich
- Nukleinsäure 2-DNA, 120-230 kbp
- Replikationsort Nukleus

HSV - Epidemiologie

- Verbreitung weltweit
der Mensch ist der einzige natürliche Wirt
- Übertragung: enger zwischenmenschlicher Kontakt
orale Sekrete > HSV-1, genitale Sekrete > HSV-2
- Durchseuchung:
>90% bei HSV-1, in zwei Stufen vor und nach der Pubertät
10 - 20 % bei HSV-2
- rekurrende Infekte häufig, Auslöser vielfältig

HSV - Primärinfektion

- **Orale Primärinfektion**
 - > meist asymptomatisch
 - > Gingivostomatitis (selten)
 - > Pharyngitis
 - > Beteiligung des Auges
- **Genitale Primärinfektion**
 - > Spektrum von asymptomatisch bis zu schmerzhaften Erosionen im Genital- und Perianalbereich

Rekurrierende HSV - Infektionen

- Herpes labialis
- Herpes genitalis
- Keratitis
- Keratokonjunktivitis
- Blepharitis

Komplikationen der HSV-Infektion

- **Enzephalitis**
Inzidenz 1:200.000 - 1:500.000/a, in allen Lebensaltern
Letalität (unbehandelt) > 50%
1/3 der Fälle bei Primärinfektion
- **Herpes neonatorum**
Häufigkeit 1 auf 5000 - 10.000 Geburten
Letalität bei disseminierten Verläufen 60%
- **generalisierte, schwere Verläufe** bei
Verbrennungsopfern oder Ekzematikern,
Immunsupprimierten

HSV-1 u. HSV-2 bei Immunsuppression

- asymptomatische Virusausscheidung beim Immunsupprimierten häufig
- zunächst harmlos erscheinende, lokalisierte HSV-Infektionen zeigen eine ausgeprägte Tendenz zur progressiven Ausweitung zu tiefen, nekrotisierenden Ulzerationen (meist orofazial bzw. anogenital)
- viszerale Beteiligung der Trachea, des Ösophagus, selten der Lunge
- Enzephalitis mit hoher Mortalität
- hämatogene Aussaat eher selten, Mortalität der HSV-bedingten Hepatitis $\geq 80\%$

Varizella-Zoster-Virus

- Vorkommen: Weltweit verbreitet
- 750.000 Neuerkrankungen pro a in Deutschland
- > 95% aller Erwachsenen und > 90% älterer Kinder sind immun

Varizella-Zoster-Virus

2 verschiedene Krankheitsbilder:

- Primärinfektion: Windpocken (Varizellen)
- Endogene Reaktivierung:
Herpes zoster (Zoster, Gürtelrose)

Varizellen = Windpocken:
aerogene Übertragung

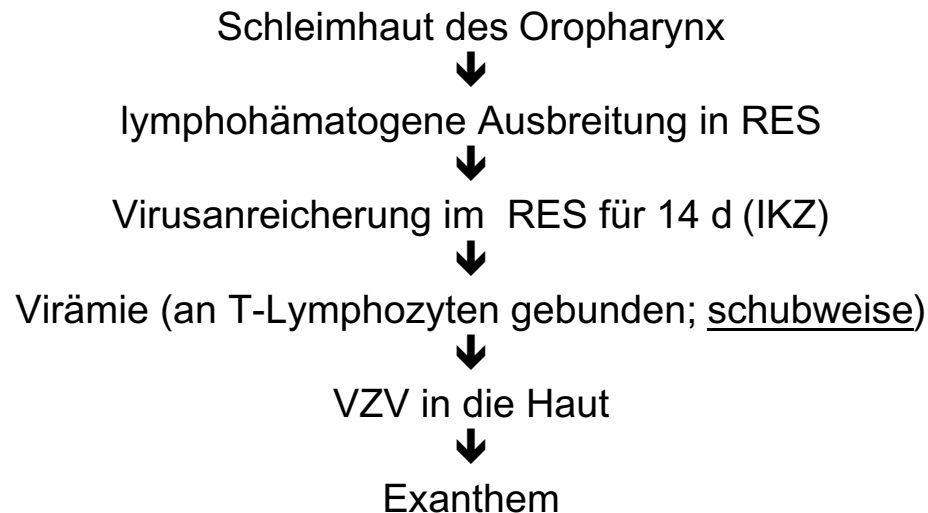
im Umkreis von mehreren Metern infektiös

Tröpfcheninfektion (Rachensekret)
oder Schleimhautkontakte

hoch kontagiös: Kontagionsindex nahe 1,0

IKZ = 14 -16 d (8 -28 d)

Pathogenese



Klinische Symptomatik bei Windpocken

1 - 2 d uncharakt. Prodromi >
juckendes Exanthem zuerst Stamm/Gesicht,
Fieber (selten > 39°C) für 3 - 5 d,
auch behaarter Kopf und Schleimhäute betroffen
hämorrhagischer Verlauf möglich (IS, Neugeborene)

Windpocken Komplikationen

- Bakterielle Superinfektion (Strep. pyogenes, Staph. aureus)
- Varizellen-Pneumonie: 3-5 d nach Exanthembeginn; Erw. bis 20%; Schwangere !
- ZNS-Manifestation: 0,1%
- In Einzelfällen: Myokarditis, Arthritis, Thrombozytopenie, Hepatitis, Kornea-Läsionen, Glomerulonephritis, Otitis media
- Komplikation steigen mit Alter !
- Letalität etwa 1:50.000 bei immunkompetenten Kindern, bei Erwachsenen bis zu 15-fach höher

ZNS-Komplikationen

Bei 0,1%:

- Cerebelläre Ataxie (Cerebellitis; gute Prognose)
- Meningeale Reizung
- (Meningo-)Enzephalitis (gutartiger als HSV)
- Myelitis transversa
- Guillain-Barre-Syndrom
- Bei Aspiringabe Gefahr eines Reye-Syndroms (Enzephalopathie) KEIN Aspirin bei Varizellen !

Deutschland

**ca. 2300 VZV-bedingte
Hospitalisierungen
bei Kindern < 16 pro Jahr**

**2003: 4 VZV-assoziierte Todesfälle
erfasst**

VZV-Latenz u. Reaktivierung

- vom Varizellen-Exanthem ausgehend
> sensible Neuronen > Spinalganglien
- latent persistierende Infektion
wenige Kopien des VZV-Genoms/Zelle in Neuronen und Satellitenzellen, Transkription einzelner Gene
- Reaktivierung bei Schwäche der zellvermittelten Immunität, im Alter, bei Tumoren, bei Immunsuppression
- Viren wandern zentrifugal vom Ganglion auf neuralem Wege in die Haut > Zoster

15 - 20% der Bevölkerung haben ein- o. mehr mal im Leben Zoster

Inzidenz des Herpes zoster	
Alter	Anzahl der Fälle pro Jahr und pro 1.000 Personen
10 - 19	1,4
40 - 49	2,9
60 - 69	6,8
80 - 84	10,1

Quelle: Hope-Simpson, R.E., Proc. R. Soc. Med. 58, 9-20 (1965)

VZV bei Immunsuppression

- Primärinfektion verläuft wesentlich gravierender bei zellulärem Immundefekt
- Gefahr einer disseminierten Infektion mit bakteriellen Superinfektionen (Pneumonie, Enzephalitis)
- gehäuftes Auftreten eines Herpes zoster (evtl. bereits bei Kindern) mit lang anhaltendem Exanthem, viszeraler Beteiligung, ZNS-Beteiligung, Verstärkung einer Abstoßungsreaktion
- Gefahr eines disseminierten Herpes zoster, der klinisch den Varizellen ähneln kann

Diagnostik bei Windpocken

- Klinisch

Bei atypischen Verläufen/ Komplikationen/ Gravidität

- Labordiagnostik:

Direkter Virusnachweis mittels PCR

Abstrich, Bläscheninhalt, Liquor, BAL, EDTA-Blut (Virämie), Biopsie, Chorionzotten, Fruchtwasser, fetales Blut

Indirekter Virusnachweis mittels ELISA

akute Infektion: eventuell IgM vor IgG

Immunität: IgG

Diagnostik bei Herpes zoster

- Klinisch

- Labordiagnostik:

Direkter Virusnachweis: PCR

(Abstrich, Liquor, Kammerwasser)

Indirekter Virusnachweis

(IgM nicht immer positiv; IgG Titeranstieg)

Therapie von Herpesvirusinfektionen

- HSV und VZV:
Nukleosid-Analoga Aciclovir, Valaciclovir, Famciclovir (*in vivo* > Penciclovir), Brivudin (nicht gegen HSV-2!)
Pyrophosphat-Analogen Foscarnet
Indikationen: HSV-Enzephalitis u. schwere Hautläsionen, Zoster-Patienten

Therapie bei Windpocken

- Bei Immunkompetenten symptomatisch (Hautpflege, täglich Baden, juckreizlindernde Medikamente, z.B. Tannosynt Lotio®)
- Bei Immunsupprimierten: Aciclovir (i.v.)

Therapie bei Herpes zoster

Bei Immunkompetenten:

- Hautpflege
- Orale antivirale Therapie (7 d) mit Aciclovir (5x/d), Brivudin (1x/d), Famciclovir (3x/d) oder Valaciclovir (3x/d)

Bei Immunsupprimierten o. Zoster ophthalmicus

- Hautpflege
- Aciclovir i.v.
- Famciclovir p.o. (Erwachsene)

Bei Aciclovir-Resistenz (TK-): Foscarnet i.v.

Therapie bei Windpockenpneumonie

- Aciclovir i.v.
- Kortikosteroide

Windpocken und Schwangerschaft

Windpocken sind in der Schwangerschaft selten (hohe Durchseuchungsrate)
(0,5 – 0,7 auf 1000 Schwangerschaften)

Windpocken und Schwangerschaft

- Kongenitales Varzellensyndrom = Varizellen-Embryopathie (maternale Varizellen 5 - 24. SSW)
- Perinatale Varizellen = Neugeborenen-Varizellen = Neonatale V. (maternale Varizellen 5 d vor bis 2 d nach Geburt; sehr schwerer Verlauf beim Kind)

Neonatale Varizellen:

keine protektiven AK von Mutter

unreifes Immunsystem

Letalität bis zu 30%

größte Risiko: Erkrankung zwischen 5. - 12. Lebenstag

Risiko einer fetalen Infektion/ Embryopathie

Risiko fetaler Infektion

- 1.-12. SSW → 5%
- 13.-24. SSW → >10%
- 25.-36. SSW → 25%

Embryopathie-Risiko

- 1.-12. SSW → 0.4%
- 13.-20. SSW → 2%
- > 20. SSW → keine Embryopathien
(effektiver Transport mütterl. IgG durch Plazenta erst nach 20. SSW > passive Immunisierung des Feten)

Varizellen-Embryo/Fetopathie

- **Segmental angeordnete Hautveränderungen:** Ulcera, Narben
- **Neurologische Erkrankungen/Fehlbildungen/hypoplasien:** Hirnatrophie, Paresen, Krampfleidender, Mikrozephalie
- **Augenschäden:** Mikrophthalmie, Chorioretinitis, Katarakt
- **Skelettanomalien:** Gliedmaßenhypoplasie

Vermeidung der Varizellen-Embryopathie

- Seronegative vor Gravidität impfen !!

Ungeimpfte ohne Varizellen-Anamnese:

- Bestimmung der VZV-IgG Antikörper kurz nach Kontakt mit Varizellen o. Zoster
- Gabe von VZV-Immunglobuline bei fehlendem VZV-IgG innerhalb von 96 h

Vermeidung neonataler Varizellen

- Seronegative vor Gravidität impfen !!

Ungeimpfte ohne Varizellen-Anamnese:

- Hinauszögern der Geburt: Bildung maternaler AK (1-2 d für diaplazentaren Transport)
- wenn Hinauszögern nicht möglich:
sofort Gabe von VZV-Immunglobulinen an NG (trotzdem 14% schwere Verläufe)
- Zusätzlich ACV an NG (event. auch Mutter)

Aktive Immunisierung

Lebendimpfstoff (z.B. Varivax® , Varilrix®, 49 _)

Alle Kinder im 11.- 14. m (mit MMR)

Alle ungeimpften 9-17-Jährigen ohne Varizellen-Anamnese

< 13 a: 1 Dosis

≥ 13 a: 2 Dosen im Abstand von ≥ 6 w

Aktive VZV-Immunsisierung

Seronegative Frauen mit Kinderwunsch

Seronegative

Patienten vor immunsuppr. Therapie o. TPL

Patienten unter nicht-intensiver immunsuppr. Therapie

Leukämie-Patienten(nach klin. Remission ≥ 12 m und nach hämatolog. Remission ≥ 1200 Lymphozyten/mm³)

Neurodermitis-Patienten

Personen mit engem Kontakt zu o.g. Patienten

Seronegatives med. Personal Pädiatrie, Onkologie, Gynäkologie/
Geburtshilfe, Intensivmedizin, Betreuung von IS

Seronegatives Personal in Einrichtungen für Vorschulalter

STIKO 07/2004

Wirksamkeit der Varizellen-Impfung

1 Impfdosis (bis 13 a): Serokonversionsrate 97%

Langanhaltende Immunität

Schutz vor schweren Varizellen > 95%

Verhinderung der Krankheit 70 - 90%

Postexpositionelle VZV-Prophylaxe

Inkubationsimpfung (Lebendimpfstoff)

**z.B. für Ungeimpfte ohne Varizellen-Anamnese
mit Kontakt zu Risikopersonen**

innerhalb von 5 d nach Exposition o.

innerhalb von 3 d nach Beginn des Exanthems beim Indexfall

Exposition:

≥ 1 h mit infektiöser Person in einem Raum

face-to-face Kontakt

Haushaltskontakt

Schwangere nicht aktiv impfen !!

STIKO 07/2004

Postexpositionelle VZV-Prophylaxe

Passive Immunsisierung: Varizella-Zoster-Immunglobulin (VZIG)

Varicellon® i.m., 0,2 ml kg/KG (5 ml: 676 _)

Varitect CP® i.v., 1ml kg (20 ml: 654 _)

innerhalb von 96 h nach Exposition

kann Ausbruch verhindern o. deutlich abschwächen

- **Ungeimpfte Schwangere ohne Varizellen-Anamnese (i.m)**
- **Immundefiziente mit unbekannter o. fehlender VZV-Immunität (i.m., i.v.)**
- **Neugeborene von Müttern die 5 d vor bis 2 d nach Entbindung an Varizellen (o. Zoster) erkrankten (i.m., i.v.).**

STIKO 07/2004