

## 4

## Herpesviren und assoziierte Erkrankungen

## 4.1 Grundlagen

Helmut Schöfer

## ■ Morphologie, Einteilung

Die Familie der Herpesviren (*Herpesviridae*) gehört zu den komplexen DNA-Viren. Morphologisch sind sich diese etwa 100 nm großen Viren so ähnlich, dass auch elektronenmikroskopisch keine Differenzierung möglich ist. Die Doppelstrang-DNA der Herpesviren ist von ikosaedrisch angeordneten Kapsomeren umgeben, das Nukleokapsid wird jeweils von einer amorphen Tegumentschicht und einer Doppelmembran (Envelope) mit Pseudospikes eingeschlossen.

Nach genetischen Kriterien werden  $\alpha$ -,  $\beta$ - und  $\gamma$ -Herpesviren (Subfamilien) unterschieden. Von den zirka 100 bekannten Arten gelten bisher 8 als humanpathogen. Sie werden als humane Herpesviren (HHV-1 bis HHV-8) zusammengefasst [1]. HHV-6, HHV-7 und HHV-8 wurden erst in den Jahren 1980 bis 1994, zum Teil mit neu entwickelten Nachweismethoden (representational difference analysis), entdeckt. Mit dem Nachweis weiterer humanpathogener Herpesviren bzw. der Neuordnung bekannter Erkrankungen zu Vertretern dieser Virusfamilie ist daher zu rechnen.

## ■ Klinik

Die HHV haben ausgeprägte dermatotrope und neurotrope Eigenschaften, für das Epstein-Barr-Virus (EBV, HHV-5) und für HHV-8 wurde eine onkogene Potenz nachgewiesen. Das Spektrum der klinischen Manifestationen, die durch HHV hervorgerufen werden können, reicht von den „Fieberbläschen“ des Herpes labialis über schwere Enzephalitiden bis zum Burkitt-Lymphom und Kaposi-Sarkom (Tab. 4.1).

Die Primärinfektionen mit HHV sind meist asymptomatisch und rufen neben einer lebenslangen Viruslatenz eine humorale Immunität hervor, die oft über viele Jahre bis Jahrzehnte vor einer Zweitinfektion schützt. Bei sekundärer Immundefizienz treten jedoch häufig endogene Reaktivierungen latenter Viren auf. Die Schwere solcher

Erkrankungen korreliert meist mit der Schwere der Immundefizienz.

Eventuell spielen Herpesviren (insbesondere EBV?) eine erhebliche, krankheitsverschlechternde Rolle bei Autoimmunerkrankungen wie Lupus erythematoses, aber auch bei rheumatoider Arthritis und multipler Sklerose. EBV wird verdächtigt, durch molekulares Mimikry die Induktion von antinukleären Antikörpern (ANA) anzustoßen [2] [3].

## ■ Diagnostik

In der Virusdiagnostik wurde die etablierte Standard-Nukleinsäureamplifikation (PCR) durch die quantitative PCR mit parallelem Nachweis verschiedener Viren der Herpesfamilie verbessert [4]. Neu ist der Einsatz diagnostischer DNA-Microarrays. Mit diesen lassen sich in einem Arbeitsgang diverse HHV-Erreger (z.B. HSV-1/2, VZV, EBV, CMV, HHV-6 A/B) und Adenoviren hochsensitiv, hochspezifisch, rasch und kosteneffektiv differenzieren [5].

Die weitgehende Übereinstimmung ganzer Genomabschnitte (z.B. 60% Übereinstimmung aller Nukleinsäuresequenzen bei HHV-6A, HHV-6B und HHV-7), das gemeinsame Vorkommen verschiedener Herpesviren in der gleichen Zielzelle und die hohe Sensitivität der Nachweismethoden (z.B. PCR-Techniken) mit einer hohen Rate falsch-positiver Ergebnisse haben in der Vergangenheit immer wieder zu Zuordnungsproblemen der einzelnen Erreger und Erkrankungen geführt. Tab. 4.1 gibt einen Überblick über die humanen Herpesviren und die wesentlichen durch diese hervorgerufenen Erkrankungen.

Tabelle 4.1 Humane Herpesviren (HHV-1 bis HHV-8) und assoziierte Erkrankungen.

Erreger	Subfamilie	Haut- und Schleimhautinfektionen	sonstige Erkrankungen
HHV-1 (HSV-1) Herpes-simplex-Virus 1	α	Herpes simplex labialis, Herpes genitalis, Ekzema herpeticum, chronisch progressiver mukokutaner Herpes bei Immundefizienz	ZNS-Infektionen: Enzephalitis, Fazialisparese, Trigeminusneuralgie, Polyradikulitis; Keratitis dendritica
HHV-2 (HSV-2) Herpes-simplex-Virus 2	α	genitaler/analer/glutealer Herpes simplex, chronisch progressiver mukokutaner Herpes bei Immundefizienz, Herpes neonatorum	ZNS-Infektionen: Meningitis, Enzephalitis; Myelitis, Polyradikulitis, Kaudasyndrom
HHV-3 (VZV) Varicella-Zoster-Virus	α	Varizellen, Herpes zoster	ZNS-Infektionen: Meningitis, Enzephalitis; Hirnnervenläsionen, Myositis, Guillain-Barré-Syndrom, Enzephalomyelitis, Pneumonie, Reye-Syndrom
HHV-4 (EBV) Epstein-Barr-Virus	γ	infektiöse Mononukleose (Pfeiffer-Drüsenfieber, Kissing Disease), orale Haarleukoplakie	Burkitt-Lymphom u.a., Nasopharyngealkarzinom, X-chromosomales, lymphoproliferatives Syndrom, Meningoenzephalitis, zerebelläre Ataxie, Fazialisparese, Polyradikulitis
HHV-5 (CMV) humanes Zytomegalievirus	β	Haut- und Schleimhautexantheme oder -ulzera bei schwerer Immundefizienz	kongenitale Neugeboreneninfektionen (Wyatt-Syndrom); bei schwerer Immundefizienz: Ösophagitis, Kolitis, Pneumonie, Hepatitis, Myelitis, Enzephalitis, Chorioretinitis, Infektionen der Nebennieren
HHV-6 [6]	β	Exanthema subitum (Dreitagefieber)	Hepatitis, Lymphadenopathie, chronisches Müdigkeitssyndrom? Transplantatabstoßungskrise? Enzephalitis? AIDS-Kofaktor? HIV-Periodontitis? Morbus Hodgkin und NHL? Multiple Sklerose?
HHV-7 [7]	β	Exanthema subitum? Mononukleose? Pityriasis rosea?	Reaktivierung latenter HHV-6-Infektionen, neurologische Symptome? Transplantatabstoßungskrise?
HHV-8 [8]	γ	Kaposi-Sarkom, HHV-8-Exanthem	Body-cavity based B-cell lymphoma (seltenes NHL), Castleman-Syndrom

NHL: Non-Hodgkin-Lymphom

## Literatur

- Pellet PE, Roizman B. The family herpesviridae: a brief introduction. In: Knipe DM, Howley P, Griffin DE et al., eds. Fields' virology, 5<sup>th</sup> ed. New York: Lippincott Williams & Wilkins; 2007: 2479–2499
- Posnett DN. Herpesviruses and autoimmunity. Curr Opin Investig Drugs 2008; 9: 505–514
- Niller HH, Wolf H, Minarovits J. Regulation and dysregulation of Epstein-Barr virus latency: implications for the development of autoimmune diseases. Autoimmunity 2008; 41: 298–328
- Engelmann I, Petzold DR, Kosinska A et al. Rapid quantitative PCR assays for the simultaneous detection of herpes simplex virus, varicella zoster virus, cytomegalovirus, Epstein-Barr virus, and human herpesvirus 6 DNA in blood and other clinical specimens. J Med Virol 2008; 80: 467–477
- Müller R, Ditzen A, Hille K et al. Detection of herpesvirus and adenovirus co-infections with diagnostic DNA-microarrays. J Virol Methods 2008; Dec 1 [Epub ahead of print]
- Salahuddin SZ, Ablashi DV, Markham PD et al. Isolation of a new virus, HBLV, in patients with lymphoproliferative disorders. Science 1986; 234: 596–601
- Frenkel N, Schirmer EC, Wyatt LS et al. Isolation of a new herpesvirus from human CD4+-T cells. Proc Natl Acad Sci (USA) 1990; 87: 748–752
- Chang Y, Cesarman E, Pessin MS. Identification of herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-associated Kaposi's sarcoma. Science 1994; 266: 1865–1869
- Berneman ZN, Ablashi DV, Li G et al. Human herpesvirus 7 is a T-lymphotropic virus and is related to, but significantly different from, human herpesvirus 6 and human cytomegalovirus. Proc Natl Acad Sci USA 1992; 89: 10552–10556
- Roizman B, Pellet PE. The family herpesviridae: a brief introduction. In: Knipe DM, Howley PM, eds. Fields virology, 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001: 2381–2397

## 4.2 Infektionen mit Herpes-simplex-Virus Typ 1

Hanne Martina Lilie, Sawko W. Wassilew

### ■ Definition

Primäre und rezidivierende Infektionen mit dem humanen Herpesvirus 1 (HHV-1).

### ■ Synonyme

Herpes simplex labialis, Gingivostomatitis herpetica, Keratoconjunctivitis herpetica, Ekzema herpeticum u.a.

### ■ Erreger

Humanes Herpesvirus 1 (HHV-1), Herpes-simplex-Virus Typ 1 (HSV-1).

### ■ Epidemiologie

Epidemiologische Daten zur Primärinfektion liegen nicht vor, da bis zu 90% der Primärinfektionen klinisch inapparent verlaufen, nur 9% geringe Beschwerden beschreiben und nur bei etwa 1% nach einer Inkubationszeit von bis zu 9 Tagen klinisch manifeste Symptome auftreten. Die Seroprävalenz variiert innerhalb der untersuchten Populationen: Aufgrund typspezifischer Serologien konnte bei 60–90% der Erwachsenen in Industrieländern HSV-1 nachgewiesen werden. Davon litten zirka 20–40% an rezidivierendem Herpes labialis [1–3]. Wutzler et al. wiesen eine stetig ansteigende Prävalenz von HSV-1-Antikörpern mit zunehmendem Alter nach, wobei mehr als 88% der über 40-jährigen Probanden seropositiv waren [4].

### ■ Übertragungswege

Die Übertragung erfolgt in der Regel durch Schmierinfektion von Mensch zu Mensch meist während einer symptomarmen oder symptomlosen Virusausscheidung.

### ■ Klinik

Bei der klinischen Manifestation werden primäre, latente und rezidivierende HSV-1-Infektionen unterschieden. Die Intensität der auftretenden Symptome ist von verschiedenen Faktoren, unter anderem von der Lokalisation der Hautveränderungen, abhängig [1, 2, 5].

**Primärinfektion.** Sie kann bis zu 3 Wochen und länger andauern. Klinisch finden sich unterschiedliche Symptome wie herpetiforme Bläschen auf erythematösem Grund, Ödeme, Erosionen und Ulzerationen (Abb.4.1). Bis zu 48 Stunden vor Auftreten der Hautveränderungen werden häufig allgemeine Symptome beschrieben wie Pruritus, Missempfindungen und lokaler Schmerz. Bei der Gingivostomatitis herpetica (Abb.4.2) handelt es sich um eine Primärinfektion, die vorwiegend bei Kleinkindern bis zum 5. Lebensjahr auftritt. Neben Fieber und allgemeinem Krankheitsgefühl finden sich Lymphknotenschwellungen. Bei der Maximalvariante, dem Aphthoid Pospischill-Feyrter, zeigen sich Vesikel, Aphthen und Ulzerationen im gesamten Mundschleimhautbereich.

**Latente Infektion.** In dieser Phase ist der Patient asymptomatisch, kann aber Viren ausscheiden; nachweisbar durch Viruskultur oder PCR.



Abb. 4.1 HSV-1: Herpes labialis (Primärinfektion).



Abb. 4.2 HSV-1: Primärinfektion (Gingivostomatitis herpetica).



Abb. 4.3 HSV-1: Herpes labialis (Rezidivinfektion).



Abb. 4.4 HSV-1: Ekzema herpeticum.

**Rezidivinfektion.** Die Reaktivierung der Viren erfolgt durch verschiedene Irritationen, beispielsweise durch physikalische Reize wie UV-Licht, psychologische Reize oder Stress. Die Symptome des Herpes labialis recidivans variieren in Ausprägung und Frequenz inter- und intraindividuell. Nach dem oft nur wenige Stunden andauernden Prodromalstadium mit Pruritus, Schmerzen, Missempfindungen und weiteren Symptomen treten herpetiforme Bläschen auf erythematösem Grund auf, die innerhalb weniger Tage eintrüben (Abb. 4.3). Nach etwa 6–10 Tagen heilt der Herpes labialis recidivans ab. Dabei kann die Virus-DNA mittels Polymerase-Kettenreaktion (PCR) über einen Zeitraum von bis zu 10 Tagen ab Beginn der Prodromalsymptome nachgewiesen werden [1, 5, 6]. Daneben kann es zur massiven Ausbreitung der HSV-Infektion kommen im Sinne eines Ekzema herpeticum (Abb. 4.4).

### ■ Differenzialdiagnosen

Angulus infectiosus, Herpes zoster, Impetigo contagiosa, Stomatitis aphthosa, Pyodermie, Kontaktdermatitiden.

### ■ Diagnostik

Die Diagnostik von Herpesvirus-Infektionen kann sowohl aus epidemiologischen als auch therapieorientierten Gründen durchgeführt werden.

Meist weisen Prodromalsymptome wie Juckreiz, Missempfindungen, lokalisierter und/oder neuralgiformer Schmerz sowie die kurze Zeit später auftretenden typischen Hautveränderungen auf eine HSV-Infektion hin. Beweisend für die Diagnose ist aber nur der Nachweis von Viren mittels Elektronenmikroskop, Viruskultur oder PCR. Hierzu eignen sich Abstriche von Haut- und Schleimhaut, Rachenspülwasser und Biopsien.

Der Nachweis virusinfizierter multinukleärer Riesenzellen im Tzanck-Test ist wenig spezifisch. Sensitiver und spezifischer ist der Schnellnachweis virusinfizierter Zellen mithilfe typspezifischer monoklonaler Antikörper. Die serologische Diagnostik mit dem Nachweis komplementbindender oder neutralisierender Antikörper ist durch den Nachweis von Antikörpern mit Immunfluoreszenz oder ELISA-Technik abgelöst worden. Diese Tests sind bei Verdacht auf zerebrale Infektionen sowie zur Klärung epidemiologischer Fragestellung sinnvoll [1].

### ■ Therapie

Die Therapie orientiert sich an der Akuität der Hautläsionen und umfasst sowohl antivirale, antiinflammatorische, antiseptische, kühlende als auch krustenlösende Therapeutika. Lokalmaßnahmen sind in der Regel ausreichend. Zur Abkürzung der Rezidive kann eine Episodentherapie mit den zur Verfügung stehenden Virostatika durchgeführt werden [7–9]. Da hierzu keinerlei Studien vorliegen, richtet sich die Dosierung nach den Empfehlungen zur Therapie des Herpes genitalis (s. Kap 4.3).

#### Wichtig

Da alle Virostatika nur während der Virusreplikation wirksam sind, ist ein sehr früher Therapiebeginn nach Auftreten der ersten Symptome bzw. Hautveränderungen anzustreben. Leider können die bekannten antiherpetischen Virostatika weder die latente Infektion noch das Auftreten der Herpesrezidive verhindern.

**Primärinfektion.** Behandlungsziele sind unter anderem die Hemmung der Virusreplikation, die Abkürzung der Schmerzdauer und die Verhinderung systemischer Komplikationen. Wenn eine Therapie notwendig wird, ist die intravenöse Aciclovirtherapie mit  $3 \times 5-10$  mg/kg KG/Tag sinnvoll.

**Latente Infektion.** Die Suppressionstherapie unterdrückt die subklinische Virusausscheidung und beeinflusst günstig die rezidivfreien Intervalle.

**Rezidivinfektion.** Eine penciclovirhaltige Creme (Fenistil Pencivir bei Lippenherpes) darf als bewiesenes Lokaltherapeutikum zur Behandlung der Symptome eines Herpes labialis angesehen werden. Sie kann die Dauer der Symptome wie Schmerzen und Juckreiz um 20–30% signifikant abkürzen sowie die Heilungsphase um 0,7–2 Tage reduzieren [10, 11]. Aciclovirhaltige Cremes haben eine ähnliche Wirksamkeit [12, 13]. Ob dieser Effekt ausreichend ist, muss in jedem Einzelfall entschieden werden.

Im Fall einer systemischen Therapie kommen sowohl Aciclovir, Valaciclovir als auch Famciclovir zum Einsatz:

- *Aciclovir*: 5 × 200 oder 400 mg täglich für 5 Tage [14, 15]
- hoch dosiertes *Valaciclovir*: 2 × 2 g für einen Tag (gegeben zu Beginn der Prodromalphase) [16]
- hoch dosiertes *Famciclovir*: 1500 mg als Einzeldosis oder 2 × 750 mg für einen Tag (gegeben zu Beginn der Prodromalphase) [17].

Bei regelhaft schmerzhaften Herpes-labialis-Rezidiven empfiehlt sich eine temporäre Suppression durch die perorale Gabe eines Virostatikums entsprechend der Suppressionsbehandlung beim Herpes genitalis (s. Kap. 4.3) [17–19]. Eine intravenöse Virostatikatherapie ist beim Ekzema herpeticum und bei der Meningoenzephalitis herpetica mit bis zu 3 × 10 mg/kg KG/Tag für 7–10 Tage indiziert [1, 9].

Andere in Deutschland zugelassene lokale Virostatika, wie das zinksulfathaltige Virudermin Gel und die melissenextrakthaltige Lomaherpan Creme sind nicht bewiesen wirksam.

## ■ Literatur

1. Fatahzadeh M, Schwartz RA. Human herpes simplex virus infections: epidemiology, pathogenesis, symptomatology, diagnosis, and management. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57 (5): 737–763
2. Gilbert ST. Management and prevention of recurrent herpes labialis in immuno-competent patients. *Herpes* 2007; 14 (3): 56–61
3. Nahmias AJ, Lee FK, Beckman-Nahmias S. Sero-epidemiological and -sociological patterns of herpes simplex virus infection in the world. *Scand J Infect Dis* 1990; 69 (Suppl.): 19–36
4. Wutzler P, Doerr HW, Faerber I et al. Seroprevalence of herpes simplex virus type 1 and type 2 in selected german populations-relevance for the incidence of genital herpes. *J Med Virol* 2000; 61: 201–207
5. Gross G. Herpes simplex Virusinfektionen. *Der Hautarzt* 2004; 9: 818–830
6. Gilbert SC. Oral shedding of herpes simplex virus type 1 in immunocompetent persons. *J oral Pathol Med* 2006; 35: 548–553
7. Field JH, Thackray AM. Can herpes simplex virus latency be prevented using conventional nucleoside analogon chemotherapy? *Antivir Chem Chemother* 1997; 8 (Suppl. 1): 59–66
8. Wassilew SW. Virustatika in Therapeutische Verfahren in der Dermatologie. In: Korting HC, Sterry W, Hrsg. *Dermatika und Kosmetika*. Berlin, Wien: Blackwell Wissenschaftsverlag; 2001: 307–318
9. Mahler V, Schuler G. Therapie von Varizella-Zoster und Herpes-simplex-Virus-bedingten Erkrankungen. Teil 1–2. *Hautarzt* 2001; 52: 464–471 u. 554–574
10. Boon R, Goodman JJ, Martinez J et al. Penciclovir cream for the treatment of sunlight-induced herpes simplex labialis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Ther* 2000; 22: 76–90
11. Spruance SL, Rea TL, Thoming C et al. Penciclovir cream for the treatment of herpes simplex labialis. A randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *JAMA* 1997; 277: 1374–1379
12. Fiddian AP, Ivanyi L. Topical acyclovir in the management of recurrent herpes labialis. *Br J Dermatol* 1983; 109: 321–326
13. Spruance SL, Wolff R, Johnson J et al. Acyclovir cream for treatment of herpes simplex labialis: results of two randomized, double-blind, vehicle-controlled, multicenter clinical trials. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 2238–2243
14. Spruance SL, Stewart JC, Rowe NH et al. Treatment of recurrent herpes simplex labialis with oral acyclovir. *J Infect Dis* 1990; 161: 185–190
15. Rahorn GW, McGaw WT, Grace M et al. Oral acyclovir and herpes labialis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Am Dent Assoc* 1987; 115: 38–42
16. Spruance SL, Jones TM, Blatter MM et al. High-dose, short-duration, early valacyclovir therapy for episodic treatment of cold sores: results of two randomized, placebo-controlled, multicenter studies. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 1072–1080
17. Spruance SL, Bodsworth N, Resnick H et al. Single-dose, patient-initiated famciclovir: a randomized, double-blind placebo-controlled trial for episodic treatment of herpes labialis. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55: 47–53
18. Rooney JF, Straus SE, Mannix ML et al. Oral acyclovir to suppress frequently recurrent herpes labialis. A double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1993; 118: 268–272
19. Spruance SL, McKeough MB. Combination treatment with famciclovir and a topical corticosteroid gel versus famciclovir alone for experimental ultraviolet radiation-induced herpes simplex labialis: a pilot study. *J Infect Dis* 2000; 181: 1906–1910