

Diplomarbeit

**Analyse und Vergleich der HSV1-, HSV2- sowie der
VZV-PCR-Befunde bei pädiatrischen hämato-
/onkologischen PatientInnen**

Sind Screeninguntersuchungen für HSV1/2 und VZV sinnvoll?

eingereicht von

Alexandra Kroiss

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor(in) der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde

Klinischen Abteilung für pädiatrische Hämato/Onkologie

unter der Anleitung von

Ass.-Prof. Priv.-Doz. Dr.med.univ. Volker Strenger

Dr.med.univ. Markus Keldorfer

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 10.10.2019

Alexandra Kroiss eh

Vorwort

Diese Arbeit beschäftigt sich mit dem Auftreten bestimmter Herpesviren (*Herpes Simplex* und *Varizella Zoster*) bei Kindern mit verschiedenen hämato/onkologischen Grunderkrankungen einschließlich EmpfängerInnen allogener Stammzellen. Ein besonderes Augenmerk soll dabei auf die Diagnose mittels Polymerasekettenreaktion aus verschiedenen Materialien gelegt werden, insbesondere auch in Hinblick auf Screeninguntersuchungen welche zumeist mit Blutproben, selten auch mit Rachenspülflüssigkeit durchgeführt werden.

Da mich bakterielle und v.a. auch virale Infektionskrankheiten bei Kindern und Jugendlichen sehr interessieren und dieses Interesse auch einer der Trigger für mein Medizinstudium war, war es für mich naheliegend ein solches Thema für meine Diplomarbeit auszuwählen.

Es freute mich daher sehr, dass Ass. Prof. Volker Strenger zustimmte, meine Diplomarbeit zu betreuen und mir auch mehrere Themen zur Auswahl gab, wobei ich mich für die Auseinandersetzung mit dem Auftreten der ubiquitär vorkommenden Viren HSV und VZV bei immunsupprimierten PatientInnen entschied.

Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich bei all jenen Personen bedanken, die mich während der Verfassung dieser Arbeit und auch während meines gesamten Studiums unterstützt und motiviert haben.

Mein Dank gilt dabei insbesondere meinem Betreuer, Ass.-Prof. Volker Strenger, der mir dieses Thema sowie die benötigten Daten zur Verfügung gestellt hat, mich unterstützt, betreut und diese Arbeit auch begutachtet hat. Für die zahlreichen Anregungen und Hilfestellungen möchte ich mich herzlich bedanken. Ohne diese Betreuung wäre mir die Arbeit in diesem Ausmaß nicht gelungen.

Weiteres möchte ich mich bei der klinischen Abteilung für pädiatrische Hämato/Onkologie bedanken, dass ich die Daten und Aufzeichnungen verwenden durfte sowie beim Zentrum für Virologie der Medizinischen Universität Graz für die Liste mit den PCR-Befunden, welche mir freundlicherweise zur Verfügung gestellt wurde.

Ich möchte mich auch herzlich bei Dr. Fritz Göschl für das Korrekturlesen und Ausbessern meiner zahlreichen Beistrichfehler in dieser Arbeit bedanken.

Besonderer Dank gilt meiner Familie, meinen Eltern und meinem Bruder, die mich während des Studiums und auch dem Schreiben dieser Arbeit unterstützt haben und auf die ich mich stets verlassen kann. Eure ständige Unterstützung und der familiäre Rückhalt bedeuten mir sehr viel.

Anschließend möchte ich mich noch bei meinen lieben Freunden und zugleich Studienkollegen bedanken, die mich durchs ganze Studium begleitet und unterstützt haben und mich auch beim Fertigstellen dieser Arbeit immer wieder motiviert haben.

Zusammenfassung

Hintergrund:

Infektionen mit Herpes-simplex- (HSV-1/2) und Varizella-Zoster-Viren (VZV) können bei Immundefizienz zu schwerwiegenden Komplikationen führen. Es ist unklar, ob es vor Auftreten typischer muko/kutaner Läsionen zu einer Virämie kommt und auch, welche Materialien sich am besten zur Diagnostik einer HSV- bzw. VZV-Re-/Aktivierung eignen.

Patienten und Methoden:

Retrospektiv wurden HSV-1/2 und VZV-PCR-Befunde sowie Krankheitsverläufe von PatientInnen mit verschiedenen hämato/onkologischen Grunderkrankungen die an der pädiatrischen hämato/onkologischen Abteilung zwischen 2001-2017 behandelt wurden analysiert.

Ergebnisse:

Insgesamt wurden 17.262 Proben von 668 PatientInnen (Alter 0,0-26,4; median 9,7 Jahre) analysiert. HSV-1 wurde u.a. in 48 Proben (0,96%) bei 22 PatientInnen (4,24%) im Blut, in 142 Proben (26,84%) bei 48 PatientInnen (22,43%) in Abstrichen und in 14 Proben (14%) bei 12 PatientInnen (16,9%) in respiratorischen Sekreten nachgewiesen. HSV-2 wurde bei einmalig (0,03%) im Blut und einmalig (1,3%) im Liquor nachgewiesen. VZV wurde in 19 Proben (0,35%) bei 16 PatientInnen (2,72%) im Blut, in 16 Proben (16,49%) bei 12 PatientInnen (18,49%) in Abstrichen und in 2 Proben (2,25%) bei 2 PatientInnen (3,17%) im Liquor nachgewiesen. Bei PatientInnen mit Mb. Hodgkin zeigte sich ein signifikant erhöhtes Risiko ($p=0,07$) einer HSV-1 Infektion/Reaktivierung. Es besteht ein signifikant erhöhtes Risiko ($p=0,03$) einer VZV-Infektion/Reaktivierung für EmpfängerInnen allogener HSCT.

Diskussion:

Bei pädiatrischen hämato/onkologischen PatientInnen kommt es viel häufiger zu Re-/Aktivierungen von HSV-1 und VZV als von HSV-2. Besonders gefährdet für VZV-Infektionen/Reaktivierungen sind alloHSCT EmpfängerInnen, v.a. im ersten Jahr nach HSCT. Für HSV-1-Infektionen/Reaktivierungen zeigten PatientInnen mit Mb. Hodgkin ein signifikant erhöhtes Risiko, ALL- und NET-PatientInnen ein mäßig erhöhtes Risiko. Eine Virämie war selten festzustellen und ging zumeist mit herpetiformen Läsionen einher. Aufgrund der geringen Positivitätsrate zeigten sich Screeninguntersuchungen aus Blutproben nicht zielführend.

Abstract

Background

Herpes simplex viruses (HSV-1/2) as well as varicella zoster virus (VZV) infection or reactivation may lead to relevant complications in immunocompromised patients. But it is unclear, if there is a viraemia before vesicular and aphthous lesions will occur. Furthermore it will be interesting to see, which specimens are best to diagnose HSV and VZV as soon as possible.

Material/Methods

We retrospectively analysed HSV-1/2 and VZV PCR results from different specimens, including blood, swabs, mouthwash, cerebrospinal fluid (CSF) etc. in paediatric haemato-/oncologic patients of the Medical University of Graz between 2001 and 2017 to see, which patients are at the highest risk of an viral infection/reactivation and also to describe frequency of viraemia and its association with (muco-)cutaneous lesions as well as the meaning of screening.

Results

17.262 specimens obtained from 668 patients were analysed. HSV-1 was detected in blood in 48 (0.96%) specimens obtained from 22 (4.24%) patients, in swabs in 142 (26.84%) specimens obtained from 48 (22.43%) patients and in respiratory secrets in 14 (14%) specimens obtained from 12 (16.9%) patients. HSV-2 was detected in blood in 1 (0.03%) specimen and also in CSF in 1 (1.3%) specimen. VZV was detected in blood in 19 (0.35%) specimens obtained from 16 (2.72%) patients, in swabs in 16 (16.49%) specimens obtained from 12 (18,49%) patients and in CSF in 2 (2.25%) specimens obtained from 2 (3.17%) patients. Patients with Mb. Hodgkin showed a significant higher risk for an HSV-1 infection or reactivation ($p=0.07$) and patients undergoing allogeneic HSCT showed a significant higher risk for VZV infection or reactivation ($p=0.03$).

Conclusion

In paediatric haemato-/oncologic patients, HSV-1 and VZV are far more frequently detected than HSV-2. Patients with Mb. Hodgkin are most likely to get a HSV-1 infection/reactivation. Also children undergoing alloHSCT are at a significantly higher risk for an infection with VZV. Viraemia with these viruses were rarely detected and were accompanied by muco-/cutaneous lesions the majority of cases. Thus, routine screening for viraemia cannot be recommended.

Inhaltsverzeichnis

Vorwort.....	ii
Danksagungen	iii
Zusammenfassung.....	iv
Abstract.....	v
Inhaltsverzeichnis.....	v
Glossar und Abkürzungen.....	viii
Abbildungsverzeichnis.....	i
Tabellenverzeichnis.....	ii
1 Einleitung.....	1
1.1 Die Viren	2
1.1.1. Struktur.....	2
1.1.2. Übertragung.....	3
1.2. Klinik	5
1.2.1. HSV-1.....	5
1.2.2. HSV-2.....	6
1.2.3. VZV	6
1.3. Diagnostik	8
1.4. Therapie.....	9
1.5. HSV-1/2 und VZV bei immunsupprimierten PatientInnen.....	10
1.5.1. Klinik und Komplikationen	11
2 Material und Methoden.....	14
2.1. PatientInnen.....	14
2.2. Material	15
3 Ergebnisse – Resultate	17
3.1. Materialien.....	17
3.1.1 HSV-1	18
3.1.2 HSV-2	18
3.1.3 VZV.....	19

3.2 Grunderkrankung	20
3.2.1 Solide Tumore.....	22
3.2.2 Maligne hämatologische Erkrankungen.....	24
3.2.3 Non-maligne hämatologische Erkrankungen.....	27
3.2.4 Sonstige Erkrankungen	28
3.3. Screening	29
3.4 Stammzelltransplantations-PatientInnen.....	31
3.4.1 AlloHSCT.....	32
3.4.2 AutoHSCT.....	35
3.5 Serologie	36
3.7 Therapie	42
3.8 Blutbefunde	43
3.9 Abstriche	45
3.10 Liquor	46
3.11 Respiratorische Sekrete	47
3.12 Biopsien	48
3.13. Knochenmark	49
3.14 Stuhl.....	50
3.15 Harn	50
4 Diskussion	51
4.1 Häufigkeit der Infektionen und Reaktivierungen.....	51
4.2 PatientInnengruppen	52
4.2 Reaktivierung oder Primärinfektion? Was sehen wir öfter, was wann?	54
4.3 Klinik und Co-Infektionen.....	55
4.4 Welche Materialien eignen sich am besten als Testmaterial?.....	56
4.5 Therapie	57
4.6 Zusammenfassung und Limitationen	58
5 Literaturverzeichnis	62

Glossar und Abkürzungen

A		D	
ALL	akute lymphatische Leukämie	d+	Tag nach Stammzelltransplantation
ALC	tatsächliche Lymphozytenanzahl	DIC	disseminierte intravasale Koagulation
alloHSCT	hämatopoetische Stammzell-Transplantation mit allogenen (fremden) Stammzellen	DNA	Desoxyribonukleinsäure; Erbgut
ALPS		E	
ALPS	autoimmunes lymphoproliferatives Syndrom	EBV	Ebstein-Barr Virus
AML	akute myeloische Leukämie	EDTA	Ethylendiamin-tetraessigsäure, dient der Antikoagulation von Blutproben
autoHSCT	hämatopoetische Stammzell-Transplantation mit autologen (körpereigenen) Stammzellen	et al	und andere
AZ	Allgemeinzustand	etc.	et cetera, und so weiter
B		EVANS	Autoimmunerkrankung unklarer Genese, bei welcher Antikörper gegen körpereigene Erythrozyten und Thrombozyten gebildet werden
BK Virus	humanes Polyomavirus, eine Infektion tritt nur bei Immunsuppression auf	G	
Bzw.	beziehungsweise	GvHD	Graft-versus-Host-Disease, immunologische Reaktion die nach Erhalt einer Stammzell-Spende auftritt
C		H	
CML	chronisch myeloische Leukämie	Hep.B	Hepatitis B Virus
CMV	Cytomegalie-Virus	HGH	Human growth hormon, Wachstumshormon
Clostridium diff.	Clostridium difficile, anaerobes, grampositives, endosporenbildendes Stäbchenbakterium, im Darmtrakt vorkommend	HHV6	humanpathogenes Herpes Virus Typ 6, Erreger des Dreitagefiebers
CRP	C-reaktives Protein, unspezifischer Entzündungsmarker	HHV7	humanpathogenes Herpes Virus Typ 7,

	Erreger des Dreitagefiebers	P PCR	Polymerase-Chain- Reaction: Polymeraseketten- reaktion, Nukleinsäurenachweis
HHV8	humanpathogenes Herpes Virus Typ 8, Kawasaki-Syndrom		
HLH	hämophagozytische Lymphohistiozytose	PFAPA	Syndrom mit periodischem Fieber, aphthöser Stomatitis, Pharyngitis, zervikaler Adenitis
HSCT	hämatopoetische Stammzell- Transplantation		
HSV-1	Herpes Simplex Virus Typ 1	PHN	post herpetische Neuralgie
HSV-2	Herpes Simplex Virus Typ 2	Poland-Syndrom	Dysgenese mit Hyoplasie des M.pectoralis
I IgA	Immunglobulin A	S SAA	schwere aplastische Anämie
IgG	Immunglobulin G		
IgM	Immunglobulin M	Staph.	Staphylokokkus grampositives Bakterium, Hautkeim
iv	intravenös		
IVIG	intravenös verabreichte Immunglobuline	U u.a.	unter anderem
J JMML	juvenile myelomonozytäre Leukämie	V v.a.	vor allem
		VZV	Varizella Zoster Virus
M Mb.	Morbus; Erkrankung	Z z.B.	zum Beispiel
MDS	Myelodysplastisches Syndrom	Z.n.	Zustand nach
		ZNS	zentrales Nervensystem
N N	Anzahl		
NET	Neuroendokriner Tumor		

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Anzahl der HSV-1/2 und VZV positiven PatientInnen, nach Grunderkrankungen.	22
---	----

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: PatientInnen mit HSV-1/2 und VZV Infektionen in Zahlen (%).....	17
Tabelle 2: HSV 1 getestete Befunde und PatientInnen pos/getestet (%).....	18
Tabelle 3: HSV-2 getestete PatientInnen und Befunde pos./getestet(%)	19
Tabelle 4: VZV getestete Befunde und PatientInnen: pos./getestet (%).....	20
Tabelle 5: Anzahl aller PatientInnen getrennt nach Grundkrankheiten	20
Tabelle 6: Anzahl der PatientInnen mit zeitgleichem Nachweis anderer Viren	39
Tabelle 7: Übersicht über spezifische und weitere allgemeine Symptome der PatientInnen während der Infektionsepisoden.....	41
Tabelle 8: Therapie der HSV-1/2 und VZV Episoden	42
Tabelle 9: Übersicht über spezifische und allgemeine Symptome virämischer PatientInnen während der Infektionsepisoden.....	44

1 Einleitung

Herpes Simplex Virus Typ 1 und 2 (HSV-1/2) sowie das *Varizella Zoster Virus* (VZV) sind humanpathogene Herpesviren und weit verbreitet in der menschlichen Bevölkerung. Eine Infektion mit HSV-1 ist unter anderem verantwortlich für Fieberblasen, HSV-2-Infektionen für Genitalherpes und VZV-Infektionen für Varizellen und Herpes Zoster, um anfangs nur einige Beispiele zu nennen. (1–3) Solch eine virale Infektion ist für immunkompetente Personen zwar unangenehm, in den meisten Fällen ist der Verlauf jedoch relativ harmlos.(4) Bei immunsupprimierten PatientInnen hingegen wie auch bei pädiatrischen hämato-/onkologischen PatientInnen und Stammzelltransplantations-EmpfängerInnen treten Infektionen mit sowie Reaktivierungen von HSV-1/2 und VZV nicht nur gehäuft auf, auch der Verlauf ist oft schwerer und es besteht größere Gefahr einer Generalisierung, der Ausbreitung auf innere Organe, einer Sepsis, bakteriellen Superinfektion, Pneumonien und Enzephalitiden, um hier vorerst nur einige Komplikationen anzuführen. (2,3,5) Ein möglichst frühzeitiges Erkennen einer Infektion mit bzw. einer Reaktivierung von diesen Herpesviren ist deshalb bei pädiatrischen hämato-/onkologischen PatientInnen und Stammzelltransplantation-EmpfängerInnen von höchster Relevanz, um alsbald mit der Therapie beginnen zu können und etwaige Komplikationen zu minimieren.

Bei der Diagnostik von Herpesinfektionen stellt dabei die Polymerase-Chain-Reaction (PCR), durchgeführt mit Material, welches durch Abstriche von verdächtigen Läsionen gewonnen wird, aufgrund der Effizienz und hohen Sensitivität die Methode der Wahl dar. Vor Auftreten der Läsionen kann die Virus-DNA allerdings auch im Blut und im Speichel bzw. in der Rachenspülflüssigkeit nachweisbar sein, dies könnte ein Hinweis auf eine Generalisation und Komplikationen im weiteren Verlauf sein. (3,4)

Diese Arbeit befasst sich nun mit der Frage, ob man durch PCR-Screenings eine Re-/Aktivierung bereits vor Auftreten der für *Herpes Simplex*- und *Varizella Zoster*-Infektionen so typischen Bläschen oder anderen klinischen Symptome, feststellen kann, und auch damit, welche Materialien sich am besten dazu eignen, eine Infektion ehestmöglich zu erkennen.

1.1 Die Viren

Herpes Simplex Virus 1 (HSV-1), *Herpes Simplex Virus 2* (HSV-2) sowie das *Varizella Zoster Virus* (VZV oder HHV3) gehören zu den 8 humanpathogenen Herpesviren. Diese 3 Viren sind sogenannte α -Herpesviren, welchen zu eigen ist, dass sie latente Infektionen in den Ganglien des autonomen Nervensystems verursachen. Zur Familie der humanpathogenen Herpesviren gehören des weiteren β -Herpesviren (CMV, HHV6 und HHV7), die zu latenten Infektionen in Makrophagen führen, sowie γ -Herpesviren (EBV und HHV8), welche latente Infektionen in Lymphozyten verursachen. (2,3,5,6) Unter latenten Infektionen versteht man, dass die Virus-DNA in den jeweiligen Zellen ein Leben lang bestehen bleibt, allerdings wird das infektiöse Virus währenddessen nicht dauerhaft repliziert. Kommt es nach einer Primärinfektion, welche vor allem bei HSV-1 und -2 durchaus auch asymptomatisch verlaufen kann, zu einer darauffolgenden Aktivität und Symptomatik einer HSV-1/2 oder VZV-Infektion, spricht man von einer Reaktivierung. (2,3)

Während HSV-1 hauptsächlich dafür bekannt ist, orofaciale Bläschen oder eine Enzephalitis zu verursachen, bringt man HSV-2 typischerweise mit Genitalinfektionen in Verbindung. (2,3,7) VZV hingegen verursacht Varizellen, eine verbreitete Kinderkrankheit, die mit Fieber und generalisierten juckenden Bläschen einhergeht, als Primärreaktion und *Herpes Zoster* bei einer Reaktivierung des Virus. Charakteristisch für *Herpes Zoster* sind gruppierte, mit klarer Flüssigkeit gefüllte Bläschen, welche meist auf ein Dermatom beschränkt sind und mit stechenden Schmerzen einhergehen. (5)

1.1.1. Struktur

Herpes Simplex und *Varizella Zoster* Viren bestehen jeweils aus 4 Teilen: dem Kern, welcher die DNA enthält, dem ikosaedrischen Kapsid, dem *Tegmentum* (eine amorphe, das Kapsid umhüllende Proteinschicht) und der Virushülle. (3,5)

HSV-1/2 und VZV besitzen eine DNA, die aus zwei kovalent gebundenen Anteilen, einem langen und einem kurzen, flankiert von langen, umgekehrten Repeats (reversed repeats), besteht. (3,5) Die beiden letzteren Teile können sich vertauschen und unterschiedlich angeordnet sein, sodass 4 verschiedene Typen der DNA gebildet werden können, die sich nur in der Orientierung der DNA-Sequenzen unterscheiden, nicht jedoch im genetischen Code. (3) Bei den meisten

vollständigen *Varizella Zoster* Viren besteht die DNA jedoch aus zwei prädominanten Isomeren. (1) Die DNA von HSV-1/2 und VZV ist umhüllt, lang, linear und doppelsträngig. Die einzelnen Virenarten unterscheiden sich unter anderem in der Art der Proteine, die sie produzieren, wobei VZV das kleinste humanpathogene Herpesvirus ist und weniger für Proteine codierende Gene besitzt als HSV-1 und HSV-2, die immerhin für 84 verschiedene Polypeptide mit unterschiedlichen Funktionen codierend sind. (2,3,5) VZV hingegen produziert zumindest 6 Glykoproteine, welche wie auch die von Herpes Simplex produzierten Proteine nicht nur für die Anheftung zuständig sind, sondern vielmehr auch für das Eindringen und die Replikation der Viren. Allerdings werden diese Proteine zum Teil ebenfalls an der Zellmembran infizierter Zellen exprimiert und dienen somit als Angriffspunkt für Antikörper. (3,5)

Herpesviren binden an mindestens 3 unterschiedliche Klassen von Oberflächenzellrezeptoren der befallenen Zellen, dann verschmilzt die Virushülle mit der Zellmembran, und das Virus gelangt in die Zelle hinein, wo das Kapsid bis zum Zellkern gelangt, dort mit der Kernhülle verschmilzt und die Virus-DNA in den Zellkern lässt. (3) Im Zellkern repliziert sich das Virus für gewöhnlich in 3 Zyklen, α , β und γ . Im α -Zyklus werden vor allem Proteine transkribiert, welche für die Regulierung der Virusreplikation an sich verantwortlich sind, im β -Zyklus solche, die für die DNA-Synthese zuständig sind und im γ -Zyklus hauptsächlich die Virusproteine. (3,5) Im Laufe der Replikation werden nicht nur die Virusproteine gebildet, die betroffenen Zellen verändern sich auch zu vielkernigen Riesenzellen, welche schlussendlich platzen. (5)

1.1.2. Übertragung

Die Übertragung von HSV-1, HSV-2 und VZV erfolgt hauptsächlich durch den engen Kontakt mit infizierten Personen und mit den durch die Viren verursachten Läsionen der Haut oder Schleimhäute, durch deren Sekrete sowie durch Speichel.(2) *Herpes Simplex* wird am häufigsten von Personen mit aktiven HSV-Infektionen übertragen, am einfachsten über Speichel, wobei das Virus einige Zeit auch außerhalb eines Wirtes überleben kann. Eine Übertragung ist also auch noch eine Zeitlang, nachdem Schleimhäute oder Speichel einer akut infizierten Person in Kontakt mit einem Gegenstand waren, möglich. Weiteres kann *Herpes Simplex* auch über Tröpfcheninfektion oder über den Kontakt mit Speichel bzw. mit mukokutanen Sekreten asymptomatischer VirenausscheiderInnen übertragen

werden. (2) Als asymptomatischer Virenausscheider gilt man dann, wenn sich die Viren außerhalb von Zellen nachweisen lassen, jedoch keine Hautläsionen oder Krankheitszeichen zu finden sind. Bei latenter Infektion befinden sich die Viren in den Zellen, Personen mit einer nicht-aktiven Infektion können das Virus also nicht übertragen.(2) HSV-2 wird oft sexuell übertragen und ist daher bei Kindern seltener anzufinden. Allerdings kann dieses Virus von infizierten Müttern perinatal auf deren Neugeborene übertragen werden. (1–3) Die initiale Inkubationszeit von HSV-1 und -2 beträgt zwischen 2 und 12 Tagen, woraufhin eine infizierte Person für mindestens eine, meist aber mehrere Wochen, infektiös ist. Während der Inkubationszeit und der aktiven Infektion ist das Virus aktiv und kann auch verbreitet werden, ohne dass die für Herpes typischen Bläschen ersichtlich sind.(2)

Über die sich aus den geplatzten Bläschen lösenden Viruspartikel werden *Varizella Zoster-Viren* auch über den Luftweg und somit über weitere Distanzen hinweg übertragen („Windpocken“). Im Gegensatz zu HSV-1/2, welche hauptsächlich von asymptomatischen Trägern durch Körperkontakt und Speichel übertragen werden, wird VZV fast ausschließlich von Personen mit Symptomen über den Luftweg übertragen.(4,5) Die Inkubationszeit von VZV beträgt 14-21 Tage.(5,7)

Nach der Erstinfektion bleibt eine latente Infektion, was bedeutet, dass das Virus in den dorsalen sensorischen Ganglien des autonomen Nervensystems bestehen bleibt, wo es, von der körpereigenen Immunabwehr ungestört, sich weiter innerhalb der Ganglienzellen replizieren kann.(2,5) Kommt es durch einen endogenen oder exogenen Auslöser zu einer Reaktivierung des Virus, wandert das Virus entlang der sensorischen Nerven, im Falle von HSV-1 und -2 in die mukokutane Region der Erstinfektion, VZV wandert entlang des sensorischen Nerven in das Dermatom, welches von dem befallenen Ganglion versorgt wird und man spricht von einer Herpes Zoster Infektion. Auslöser können Stress, Immunschwächen, Infektionen mit anderen Erregern, Fieber, Sonlichtexposition oder auch die Menstruation sein.(2,3,5)

1.2. Klinik

1.2.1. HSV-1

Eine Infektion mit HSV kann sich, je nach Übertragungsart, Alter und Immunstatus, sehr unterschiedlich präsentieren. Typischerweise kommt es jedoch zu Läsionen der Haut oder Schleimhäute in Form von kleinen, monomorphen, mit klarer Flüssigkeit gefüllten Vesikeln auf erythematösem Grund, welche in Folge rupturieren und verkrusten. Oft gehen den Hautläsionen Prodromalsymptome wie Stechen, Brennen, Parästhesien an der Stelle, wo die Läsionen auftreten werden, Myalgien, Fieber, Müdigkeit, Lymphadenopathien oder Kopfschmerzen voraus.(2,3) Die Primärinfektion mit HSV-1 verläuft aber auch oft asymptomatisch und wird von vielen Betroffenen nicht bemerkt. Kommt es zu einer Reaktivierung des Virus, dauern die Prodromi meist für 6 Stunden an, bevor es zum Auftreten der Vesikel kommt, welche für ca. 48 Stunden bestehen, bevor sie zu Ulcera werden und nach 3-4 Tagen schlussendlich verkrusten.(3,7) Nach 8-10 Tagen sind die Läsionen meist wieder vollständig verheilt.(7) Am häufigsten kommt es bei HSV-1 Infektionen und vor allem bei Reaktivierungen zu *Herpes labialis*. Hierbei bilden sich meist Vesikel an der Lippengrenze. Weiteres kann sich eine HSV-1 Infektion als Herpes Gingivostomatitis, *Herpes gladiatorum*, Keratokonjunktivitis, Herpes Enzephalitis, *Ekzema herpeticum* oder Genitalherpes präsentieren. Die HSV-1 induzierte Keratokonjunktivitis ist dabei weltweit die zweithäufigste Infektion, die zur Erblindung führen kann, gemeinsam mit den für HSV typischen Läsionen, welche auch an der Kornea exprimiert werden, tritt dabei eine purulente Konjunktivitis auf.(1,2) Bei einer Gingivostomatitis kommt es zu multiplen Läsionen an Gaumen, Zunge und Gingivae. Aufgrund der schmerzhaften Läsionen im Oralbereich ist vor allem bei Kindern die Gefahr einer Dehydration gegeben.(2,3) Die Herpes Enzephalitis kann als Primärinfektion oder HSV-Reaktivierung auftreten. Es kommt zur unspezifischen ZNS Symptomatik mit Schwindel, fokalen Ausfällen, Anfällen, verändertem mentalen Status, Persönlichkeitsveränderungen etc.(2) HSV kann aber auch das periphere Nervensystem und die Gehirnhäute betreffen und eine Meningitis, Myelitis oder Radiculitis verursachen.(2,3) Genitalherpes wird zwar hauptsächlich durch HSV-2 Infektionen verursacht, in letzter Zeit sind aber auch vermehrt HSV-1 Infektionen bei Genitalherpes zu beobachten.(2) Bei Kindern ist diese Form jedoch ebenfalls sehr selten, und

sexueller Missbrauch muss beim Verdacht auf Genitalherpes ausgeschlossen werden.(2)

1.2.2. HSV-2

HSV-2 Infektionen führen zumeist zu Genitalherpes. Dieser präsentiert sich mit Maculae und Papeln, welche sich zu mit klarer Flüssigkeit gefüllten Vesikeln entwickeln und schließlich rupturieren, ulzerieren und verkrusten. Lokalisiert sind diese Läsionen dabei meist perianal. Als Komplikationen können Parästhesien und Dysästhesien der Beine und des Perineums sowie Dysurien und Schwindel auftreten. (3) Eine Übertragung von HSV-2 von Mutter auf Kind während der Schwangerschaft findet nur selten statt, kommt es jedoch zu einer Übertragung, sind zumeist mehrere Organsysteme des Kindes betroffen, es kann zur Enzephalitis, nekrotisierenden Hepatitis und Gerinnungsstörungen sowie bei fetaler Infektion auch zur Retinitis oder Mikrozephalie kommen. (2,3) Die transversale Übertragung hängt dabei von mindestens 3 Faktoren ab: Eine vaginale Geburt steigert das Infektionsrisiko um 30-50%, transplazentäre Antikörper haben einen protektiven Effekt, und ein über 6 Stunden anhaltender Blasensprung erhöht das Risiko ebenfalls. Eine neonatale HSV Infektion kann *in utero*, intrapartum sowie postnatal auftreten, ist mit einem hohen Risiko verbunden und endet unbehandelt oft tödlich. Eine schnelle Diagnose und Behandlung sind daher essentiell. (2,3)

1.2.3. VZV

Das *Varizella Zoster Virus* infiziert und verbreitet sich zuerst in oropharyngealen Zellen, bevor T-Zellen infiziert werden. Über die T-Zellen gelangen die Viren in den Kreislauf und eine Infektion der Hautzellen und auch anderer Organe mit VZV ist somit möglich.(5) Primärinfektionen mit VZV, also Varizellen, geht eine relativ lange Inkubationszeit von bis zu 21 Tagen voraus. Die Infektionen zeigen sich zuerst durch Prodromi mit Fieber, Schwindel, Kopfschmerz und Bauchschmerzen. Die Prodromalsymptome dauern zumeist 1-2 Tage an, bevor die ersten Haut- und/oder Schleimhautläsionen auftreten.(5,7) Neben den Hautläsionen, welche sich zuerst als makulopapulöses Exanthem präsentieren, später mit klarer Flüssigkeit gefüllte gruppierte Vesikel bilden, die im Laufe der Erkrankung rupturieren und verkrusten, treten auch systemische Symptome auf. Dazu zählen Fieber und Müdigkeit, welche häufig auftreten, es kann jedoch auch zu schweren respiratorischen Symptomen kommen. (4,5,8) Bei einer Primärinfektion sind oft

Stamm, Gesicht, Kopfhaut und auch Extremitäten von dem Exanthem betroffen, während sich dieses bei VZV-Reaktivierungen meist auf ein Dermatom beschränkt und die Mittellinien nicht überschreitet. Ebenso können bei Varizellen Schleimhäute des Oropharynx, der Vagina sowie die Konjunktiven von schmerzhaften ulzerösen Läsionen betroffen sein. Im Gegensatz zu anderen Herpesviren wie HSV-1/2 zeigen sich Primärinfektionen mit VZV so gut wie immer symptomatisch. (5) Laborchemisch geht eine primäre VZV-Infektion oft mit einer Lymphozytopenie und Granulozytopenie sowie leicht erhöhten Leberfunktionsparametern als Zeichen einer zumeist asymptomatisch verlaufenden, transienten Hepatitis einher. (8) Zu den Varizellen-assoziierten Komplikationen zählen in erster Linie bakterielle Superinfektionen, v.a. durch *Staphylococcus aureus* oder *Streptococcus pyogenes*, welche zur Sepsis, nekrotisierenden Faszitis und Cellulitis führen können. (5,8) Eine VZV-Infektion kann auch zu einer Pneumonie, einhergehend mit Dyspnoe und Husten, und beginnend zumeist 1-6 Tage nach Auftreten des Exanthems, führen. Bei immunkompetenten Kindern sind VZV-Pneumonien jedoch sehr selten. Meningoenzephalitis und cerebelläre Ataxie sind die häufigsten Komplikationen einer VZV-Infektion, welche das zentrale Nervensystem betreffen. Davon sind zumeist Kinder unter 5 Jahren sowie Personen über 20 Jahren betroffen. (5) Bei Patienten mit einer Varizellen induzierten Enzephalitis oder cerebellären Ataxie zeigen sich zumeist eine leichte lymphatische Pleozytose sowie erhöhte Proteinwerte im Liquor. (5) Des Weiteren kann VZV auch zu hämorrhagischen Komplikationen wie Thrombozytopenie, Petechien, Purpura, Epistaxis, Hämaturie, disseminierter intravasaler Koagulopathie (DIC) und auch Nephritis führen, v.a. letztgenannte Komplikation tritt dabei jedoch sehr selten auf. (5,7) Auch virale Arthritis als Folge einer Varizellen-Infektion mit VZV Nachweis in der Gelenksflüssigkeit wird in der Literatur erwähnt. (5,9)

Bei einer Reaktivierung von VZV kommt es zu einem juckenden vesikulären Exanthem, welches zumeist auf ein Dermatom beschränkt ist. Die Vesikel konfluieren dabei häufig zu größeren Vesikeln, platzen später und verkrusten. V.a. bei Erwachsenen sind die Läsionen oft auch von stechenden neuralgischen Schmerzen begleitet, welche auch nach Abklingen der Infektion noch bestehen können. Es kann bei Reaktivierung von VZV zu Leukozyten und vermehrtem Proteinanteil im Liquor kommen. (5,8)

Obwohl die Hautläsionen das Leitsymptom für *Herpes Zoster* darstellen, kann es beim „*zoster sine herpate*“ zu einer VZV-Reaktivierung, jedoch ohne Exanthem kommen. Dabei klagen die Patienten über unilateralen neuralgischen Schmerz, der meist auf ein Dermatom begrenzt ist, ebenso sind IgG sowie IgM Antikörper und Akutphaseproteine erhöht, Hautläsionen sind jedoch nicht erkennbar. (5,8) Als häufigste Komplikation tritt bei *Herpes Zoster* eine postherpetische Neuralgie (PHN) auf, welche von 4 Wochen bis über 10 Jahre andauern kann. (4,8) Das Risiko, eine PHN zu entwickeln, steigt dabei mit Alter und bei Immunsuppression. Betrifft eine VZV Reaktivierung den *N. Ophthalmicus* des *N. Trigemini*, kann es zu einer Konjunktivitis, Iridocyclitis, dendritischen Keratitis (Hornhautläsion), bis hin zur Erblindung des betroffenen Auges, infolge einer retrobulbären Neuritis und *N. Opticus* Atrophie, führen. Ist der *N. Facialis* von der Reaktivierung betroffen (Ramsay-Hunt-Syndrom), kann es zu einer Facialisparesie kommen, bei Infektion des *Plexus Lumbalis* auch zur Blasendysfunktion. (5)

1.3. Diagnostik

Die Diagnose einer Infektion mit HSV-1/2 oder VZV beruht auf drei Säulen: der Klinik, dem Erregernachweis und dem Antikörper-Nachweis. (3,5,7,10)

Herpesviren können mittels Nukleinsäurenachweis (PCR) aus dem Bläscheninhalt, Blut, Sputum, Rachenspülflüssigkeit, Liquor etc. nachgewiesen werden.(11) Dies stellt die effizienteste, sicherste und schnellste Methode dar. Aber auch der Nachweis von Virusantigenen ist beweisend für eine Infektion. Eine Virusisolierung aus Zellkulturen ist eine aufwendige, aber ebenso mögliche Methode, die Erreger zu bestimmen. (7) Der serologische Antikörper-Nachweis ist aufgrund der relativ hohen Durchseuchungsrate nur bei Primärinfektion mit *Herpes Simplex* oder *Varizella Zoster* aussagekräftig. Dabei deuten bei Varizellen IgM-Antikörper oder ein mehr als vierfacher IgG-Titeranstieg innerhalb von 2 Proben auf eine Infektion hin, bei Herpes Zoster der Anstieg von IgA-Antikörpern. (7) Bei einer HSV-Erstinfektion sind IgM-Antikörper sowie eine Serokonversion aussagekräftig. Zusätzlich ist bei serologischen Bestimmungen jeweils der Immunstatus der getesteten Person miteinzubeziehen. Bei latenten Infektionen, passiven Impfungen (VZV-Hyperimmunglobulin oder intravenöse Immunglobuline)

oder Verabreichung von Blutprodukten kann der Serostatus IgG-Antikörper aufweisen. (5)

1.4. Therapie

Je nach Schwere und Ausprägung der Virusinfektion wird bei Herpesinfektionen eine symptomatische, bzw. eine virostatistische Therapie empfohlen. (7,10)

Bei HSV- und VZV-Infektion stellt dabei Aciclovir das Mittel erster Wahl dar; Aciclovir hemmt die DNA-Synthese des Virus und kann intravenös, oral und auch lokal verabreicht werden. Alternativ zu Aciclovir zeigen auch Valaciclovir, Famciclovir, Ganciclovir, Cidofovir oder Foscarnir eine gute Wirksamkeit bei primären HSV-Infektionen.(7) Indiziert sind systemische antivirale Therapien bei Herpesenzephalitis, floridem *Herpes genitalis*, Gingivostomatitis, schweren *Herpes Simplex* Verläufen und immunsupprimierten PatientInnen.(12–14) Bei Keratitis, *Herpes labialis*, *Herpes genitalis* und Gingivostomatitis kann Aciclovir auch lokal als Salbe angewandt werden, eine Reaktivierung des Virus wird durch die Therapie allerdings nicht verhindert. (3,10)

Varizellen werden bei immunkompetenten PatientInnen mit unkompliziertem Verlauf symptomatisch und antipyretisch behandelt, wobei Paracetamol vorgezogen wird, um das Aspirin-induzierte Reyes-Syndrom zu verhindern, und zusätzlich eine Zink-Schüttelmixtur zum Auftragen auf die Vesikel verwendet wird.(6,7,9) Bei schweren Infektionsverläufen und immunsupprimierten PatientInnen hat sich eine virostatistische Therapie über 7 bis 10 Tage mit intravenös verabreichtem, hochdosiertem Aciclovir etabliert. Alternativ können für die intravenöse Therapie auch Foscarnir und Cidofovir verwendet werden. (4) Aufgrund der im Vergleich zu Aciclovir erhöhten Toxizität letzterer Medikamente sollten diese jedoch nur verwendet werden, wenn eine Resistenz gegen Aciclovir besteht.(4,8)

Bei Herpes Zoster ist immer eine antivirale Therapie über 7 bis 10 Tage zu empfehlen. Dazu können Valaciclovir, Foscarnir und auch Brivudin verabreicht werden. (7) Aufgrund der besseren Bioverfügbarkeit werden diese Medikamente gegenüber Aciclovir in der oralen Gabe bevorzugt. (7) Bei immunsupprimierten PatientInnen ist auch bei Herpes Zoster eine intravenöse Gabe von Aciclovir über 7 bis 10 Tage indiziert, bzw. von Foscarnir bei Aciclovir resistenten VZV. (4) Bei

begleitenden Schmerzen kann zusätzlich eine Schmerztherapie in Form von NSAR, Lidocain Pflaster lokal, Antikonvulsiva, Trizyklischen Antidepressiva und Opioiden oder Opioid-Agonisten verabreicht werden.(4,5)

1.5. HSV-1/2 und VZV bei immunsupprimierten PatientInnen

Pädiatrische hämato-/onkologische PatientInnen weisen häufig, in Abhängigkeit von der Grunderkrankung, eine verringerte Leukozyten- und/ oder Thrombozytenzahl auf. Zudem sind die humerale sowie auch die zellgebundene Immunabwehr vermindert, die Symptome der Infektionen zeigen sich aufgrund der Neutropenie oft atypisch und auch Infektionen mit opportunistischen Keimen werden begünstigt. (15) Durch den Einsatz verschiedener Chemo- und Immuntherapien werden die blutbildenden Zellen angegriffen, wodurch die Anzahl der Leukozyten und Thrombozyten sinken kann und somit die Infektanfälligkeit und auch die Anfälligkeit für opportunistische Infektionen und Reaktivierung latenter Infektionen gesteigert wird. Zusätzlich erhöhen hochdosierte Glukokortikoide, welche v.a. bei malignen hämatologischen Erkrankungen zum Einsatz kommen, durch ihre immunsupprimierende Wirkung das Reaktivierungsrisiko einer HSV-1/2 oder VZV Infektion.(5,16)

Eine verbreitete Nebenwirkung der Chemotherapie stellt die Mukositis dar. Aufgrund der hohen Zellteilungsaktivität der Mukosazellen werden diese durch zytotoxische Substanzen angegriffen, wobei es zur Atrophie, Anschwellung, Rötung und schlussendlich zur Ulceration der Schleimhaut kommt. (17) Eine Mukositis ist mit starken Schmerzen, v.a. bei Nahrungsaufnahme, verbunden und kann zur Dehydratation führen sowie zum vermehrten Auftreten infektiöser Komplikationen. Bei HSV-1 IgG positiven Kindern kommt es dabei vermehrt zum Auftreten oraler Mukositiden. (17,18)

Eine besondere Risikogruppe für Infektionen stellen EmpfängerInnen von Stammzelltransplantationen dar. Bei der Stammzelltransplantation werden pluripotente Stammzellen, welche aus fetalen Blutbildungszellen, Plazentablut, Knochenmark oder auch nach Konditionierung aus peripherem Blut gewonnen werden können, nach Konditionierung der empfangenden Person transfundiert.(19)

Prinzipiell unterscheidet man die Transplantation von autologen, also körpereigenen Stammzellen von allogenen Stammzellen, welche von einem HLA-kompatiblen Spender stammen. Die Konditionierung verhindert durch eine zytostatische Vorbehandlung eine Abwehrreaktion gegen die allogenen Zellen. Zur Immunsuppression wird zumeist Cyclosporin A, Methotrexat und evtl. eine Vorbereitung mit Prednisolon verabreicht. Da die PatientInnen aufgrund der extremen Immunsuppression vor der Transplantation ein sehr hohes Infektionsrisiko haben, erfolgt eine Infektionsprophylaxe mit Antibiotika, Virostatika und Antimykotika sowie die Isolierung der PatientInnen. (19)

Da es nach der Transfusion der Stammzellen einige Zeit dauert, bis die blutbildende Knochenmarksfunktion wieder zurückerlangt wird und sich die EmpfängerInnen länger in einer starken Immunsuppression befinden, wird bis 120 Tage nach der Transfusion der Stammzellen eine Infektionsprophylaxe mit Antibiotika, Virostatika, Antimykotika und *Pneumocystis carinii* Prophylaxe durchgeführt.(19)

1.5.1. Klinik und Komplikationen

Bei immunsupprimierten PatientInnen treten Infektionen mit sowie Reaktivierungen von HSV-1/2 und VZV wesentlich häufiger und mit vermehrten Komplikationen auf. Dazu kommt, dass sich Herpesinfektionen bei Malignom-PatientInnen oft atypisch präsentieren.(20)

HSV-1 und -2 präsentieren sich bei immunsupprimierten PatientInnen und besonders bei EmpfängerInnen einer allogenen Stammzelltransplantation mit progressiven Krankheitsverläufen, bei diesen PatientInnen besteht auch ein erhöhtes Risiko einer Beteiligung des Respirationstraktes und Gastrointestinaltraktes.(3)

Immunsupprimierte PatientInnen zeigen bei Varizellen oder einem *Herpes Zoster* oft schwerere und vermehrt generalisierte Hautläsionen, längere Erkrankungszeiten und ein erhöhtes Risiko einer Virämie, Pneumonie, Enzephalitis, Hepatitis oder disseminierten intravasalen Koagulopathie (DIC). So dauern unbehandelte Zoster-Episoden bei Kindern mit Malignomen oder Knochenmarktransplantationen 2 bis 4 Wochen an, während die Erkrankungsdauer bei ansonsten gesunden Kindern unter 2 Wochen liegt. Liegt bei Kindern eine Granulozytopenie vor, ist zusätzlich das Risiko einer bakteriellen

Superinfektion erhöht. (5,21) Immunsupprimierte PatientInnen können auch einen generalisierten *Herpes Zoster* entwickeln, bei welchem nicht nur ein Dermatom, sondern der ganze Körper von dem Exanthem betroffen ist. Meist ist ein *Zoster generalisatus* mit einer Virämie und infolge dessen auch mit der Infektion anderer Organe verbunden, was zu einer Pneumonie, Enzephalitis, Hepatitis oder DIC führen kann. (5,8) Es ist zu beachten, dass das Risiko, an *Herpes Zoster* zu erkranken, sowohl bei hämatologischen Malignomen als auch bei soliden Tumoren erhöht ist, allerdings tritt ein *Herpes Zoster* vermehrt bei hämatologischen Malignomen, vor allem bei akuter lymphoblastischer Leukämie (ALL) und Lymphomen, auf. (22) Laut Sorensen *et al.* hängt das erhöhte Risiko einer *Herpes Zoster* Erkrankung auch mit der Intensität der Chemotherapie bei Kindern mit ALL zusammen. (16)

Bei pädiatrischen EmpfängerInnen allogener Stammzellen konnte man beobachten, dass Verläufe mit Komplikationen meist ca. 5 Tage nach der allogenen Stammzelltransplantation (HSCT) auftreten, wohingegen unkomplizierte *Herpes Simplex*-Verläufe innerhalb der ersten 2-3 Monate nach HSCT auftreten, unkomplizierte Zoster-Verläufe eher später, bis zu 3-4 Monate nach HSCT, auftreten. (23,24) Es ist bisher allerdings noch unklar, ob Infektionen bereits vor Auftreten von Symptomen per PCR mit aus Rachenspülflüssigkeit, Liquor oder auch Blut gewonnenem Material nachweisbar sind und ob es somit sinnvoll wäre, Screeninguntersuchungen für HSV-1/2 und VZV bei hämato/onkologischen PatientInnen, insbesondere auch bei jenen, die keine HSCT erhalten, durchzuführen, um ehestmöglichst mit einer Therapie beginnen zu können. Auch ist fraglich, wie sinnvoll eine Screeninguntersuchung bei HSCT-EmpfängerInnen ist, da diese in der vulnerablen, stark immunsupprimierten Phase nach HSCT prophylaktisch u.a. mit Aciclovir abgeschirmt sind.

Herpes Simplex und *Varizella Zoster* Viren sitzen nachweislich gerade zu Beginn der Infektion in oropharyngealen Zellen und diese Viren werden auch per Tröpfcheninfektion übertragen.(3,5) Es stellt sich somit die Frage, ob HSV und VZV bereits vorzeitig in Rachenspülflüssigkeit oder Sputum nachweisbar sind, bevor sichtbare Läsionen (Bläschen, Aphten) entstehen, und auch, ob eine systemische Virusinfektion vor Hauteffloreszenzen feststellbar ist. Schließlich werden die Viren v.a. bei Primärinfektionen vom Ort des Keimeintritts, zumeist dem Oropharynx, über den Blutweg zu den prädisponierten (muko)kutanen

Stellen, an denen die Hautläsionen später auftreten werden, transportiert und müssten somit bereits vor Auftreten der Bläschen in Rachenspülflüssigkeit und Blut nachweisbar sein.(3,5) Weiterhin ist auch fraglich, welche Materialien am besten getestet werden sollen und zu welchem Zeitpunkt es Sinn macht, diese zu testen. So erscheint es klar, Abstriche nur bei Bestehen mukokutaner Läsionen und Liquorproben bei Bestehen einer neurologischen Symptomatik auf HSV-1/2 und VZV zu testen, fraglich ist jedoch, ob eine Infektion tatsächlich bereits kurz zuvor in Blut oder Rachenspülflüssigkeit nachweisbar ist und bereits vor Auftreten der Läsionen bei immunsupprimierten PatientInnen Symptome wie Fieber, Kopfschmerz, Müdigkeit ausgeprägt sind, sodass ein Keimnachweis erforderlich ist.

Auch ist es von Interesse, ob Infektionen mit HSV-1/2 und VZV bei hämato/onkologischen PatientInnen stets mit Effloreszenzen einhergehen, oder diese sich auch allein mit einer Allgemeinsymptomatik (Fieber, Kopfschmerz, Müdigkeit, Mattigkeit, Abgeschlagenheit) präsentieren und aus welchen Materialien in diesen Fällen ein Keimnachweis erzielt werden kann.

2 Material und Methoden

2.1. PatientInnen

Retrospektiv wurden HSV-1/2- und VZV-PCR-Befunde, sowie die Krankenakten und serologischen Antikörperbefunde von pädiatrischen hämato/onkologischen PatientInnen, die während des Untersuchungszeitraums von März 2001 bis einschließlich September 2017 an der Medizinischen Universität Graz behandelt wurden, ausgewertet und analysiert.

Die 668 teilnehmenden PatientInnen, davon waren 388 männlich und 280 weiblich, hatten verschiedene hämatologische oder onkologische Grundkrankheiten, waren HSCT-EmpfängerInnen oder teilweise beides (siehe Tabelle 1). In die Studie wurden alle PatientInnen, die während des Untersuchungszeitraumes auf der hämato/onkologischen Station und auf der Ambulanz vorstellig wurden, miteinbezogen. Somit sind sowohl Screening-PatientInnen mit mindestens einer HSV-1/2- und VZV-PCR-Testung wöchentlich als auch PatientInnen, bei denen bei akutem Verdacht auf eine HSV-1/2- oder VZV-Infektion ein PCR-Test durchgeführt wurde, Teil der Studie.

Bei der Screening-Untersuchung wurden Blutproben der High-Risk PatientInnen (PatientInnen mit HSCT, ALL, AML und/oder vorangegangene HSV/VZV-Reaktivierung) über einen individuell unterschiedlichen Zeitraum von mehreren Monaten einmal pro Woche mittels PCR-Untersuchung auf HSV-1/2 und VZV, größtenteils aus EDTA-Blutproben, zum Teil auch aus Rachenspülflüssigkeitsproben, (auch ohne Vorliegen eines Verdachts auf eine Infektion) untersucht. Die Indikation zum Screening und Umfang desselben wurde vom jeweils verantwortlichen Arzt individuell bestimmt und hat sich im Lauf des untersuchten Zeitraumes geändert.

Bei Verdacht auf eine Virusinfektion, welcher sich bei Auftreten von verdächtigen herpetiformen Läsionen oder einer Mukositis (+/- Aphthen) stellte, sowie bei Verdacht auf eine Enzephalitis, bei Fieber ohne Fokus, bei plötzlicher Verschlechterung des Allgemeinzustandes, bei antibiotika-resistentem Fieber oder unerklärlich langer Myelodepression wurde gezielt auf bestimmte Viren wie auch HSV-1/2 und VZV getestet.

Bei allen PatientInnen, welche an der klinischen Abteilung für Pädiatrische Hämatologie/Onkologie Graz zur Therapie aufgenommen werden, wird vor Therapiebeginn ein Serostatus u.a. auch auf HSV-1/2 und VZV erhoben. Die serologischen Daten, welche in dieser Datenanalyse verwendet werden, beziehen sich dabei ausschließlich auf die Antikörper, die bei der ersten serologischen Untersuchung noch vor Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie oder Immunglobulin-Substitution evaluiert wurden. Bei allen PatientInnen, bei denen oben genannte Viren später per PCR nachgewiesen wurden, wurde der Serostatus zumindest 14 Tage vor einem positiven PCR-Ergebnis evaluiert. Bei einigen PatientInnen konnten die Serostatus allerdings nicht gewertet werden, da bereits vor der erstmaligen Antikörper-Erhebung an der klinischen Abteilung für Pädiatrische Hämatologie/Onkologie Graz - zumeist auswärts - eine Chemotherapie oder eine Antikörpersubstitution durchgeführt oder begonnen wurde und somit der später erhobene Serostatus für diese Analyse nicht mehr verwertbar war.

2.2. Material

EDTA-Blut, Abstriche, respiratorische Sekrete, Biopsien, Liquor, Knochenmarkspirat, Harn, Stuhl sowie einige wenige Proben von nicht genauer definierten Materialien (bezeichnet als DM, GW, LE, Punktat, S1, S2, S3, S4, SE, SO) wurden mittels qualitativer und quantitativer PCR-Methode auf HSV-1/2 und VZV getestet. Dabei wurden von HSCT-PatientInnen und PatientInnen unter Hochrisiko-AML- oder ALL-Therapie einmal wöchentlich Blut und/oder Rachenspülflüssigkeit untersucht, während bei den übrigen PatientInnen nur bei Verdacht auf eine akute HSV-1/2- oder VZV-Infektion eine PCR-Testung durchgeführt wurde.

Wie bereits erwähnt, wurde EDTA-Blut für Screening-Untersuchungen getestet, aber auch wenn eine klinische Verschlechterung, Fieber ohne Fokus oder der Verdacht einer Virusinfektion nahelag, getestet. Abstriche wurden bei Vorliegen von Läsionen, Aphten und einer Mukositis entnommen und getestet.

Liquor-Proben wurden entweder bei auf Verdacht Encephalitis oder auch im Rahmen der Liquorpunktion zur Verabreichung intrathekaler Chemotherapie auf

u.a. Herpesviren getestet. Knochenmarkaspirat-Untersuchungen wurden meist im Rahmen der Remissionsbeurteilung bei hämatologischen Erkrankungen oder in Einzelfällen bei protrazierter Chemotherapie-induzierter Myeloaplasie durchgeführt.

Aufgrund des langen Untersuchungszeitraumes änderten und überschritten sich allerdings verwendete Primer und die exakte PCR-Methode. So wurde in den Jahren 2001-2011 vor allem quantitative PCR verwendet, um die Viruslast festzustellen, von 2010-2017 hingegen vermehrt qualitative PCR, mit welcher lediglich zwischen positivem (vorhandene Virus-DNA) oder negativem Ergebnis (keine Virus-DNA vorhanden) unterschieden wird.

Die Ergebnisse der PCR-Untersuchungen wurden anschließend in einer Datenbank gesammelt und die für die Datenanalyse relevanten HSV-1/2- und VZV-Werte mittels Microsoft Excel analysiert. Die Werte wurden weiteres mittels Fisher exact-Test und odds ratio mithilfe von RStudio 1.2 statistisch ausgewertet.

Die klinischen Werte, serologische HSV-1/2- und VZV-Antikörperbestimmungen, Symptome, Krankheitsverläufe sowie der jeweilige Allgemeinzustand zur Zeit einer vorhandenen Infektion wurden den Arztbriefen, Dekursen und Ambulanzblättern entnommen und ausgewertet. Zur Beurteilung des serologischen Status wurden nur die initialen serologischen HSV-1/2- und VZV-Antikörperbestimmungen verwendet, da später abgenommene Serologien durch die Behandlung mit Zytostatika (mit möglicher B-Zell-Defizienz) oder die Substitution von Immunglobulinen den Serostatus verändern und somit die Aussagen verfälscht wären.

Zusätzlich fand auf Pubmed und über Mendeley eine Literaturrecherche statt, um den Hintergrund zu der Studie und deren Relevanz besser beleuchten zu können.

3 Ergebnisse – Resultate

3.1. Materialien

Insgesamt wurden 17.262 Proben aus EDTA-Blut, Abstrichen, Biopsien, Liquor, respiratorischer Sekrete, Knochenmark, Stuhl, Harn und anderen, nicht genauer definierten Materialien (im Weiteren als Sondermaterial benannt), von 668 PatientInnen (Alter 0,0-26,4 Jahre, Median 9,7 Jahre) getestet. Davon waren 253 (1,47%) Befunde von 105 PatientInnen positiv, 17.009 (98,53%) Befunde waren negativ.

Table 1: PatientInnen mit HSV-1/2 und VZV Infektionen in Zahlen (%), gelistet nach Grunderkrankung, Stammzelltransplantation und Therapie

Faktor	HSV-1 (N=82)	HSV-2 (N=2)	VZV (N=29)
Männlich	41 (50,62)	2	17 (58,62)
Weiblich	40 (49,38)	0	12 (41,38)
Alter (Median) in Jahren	9,7 (2-21)	16,4 (14-17)	9,8 (0-24)
Grunderkrankung			
Solider Tumor	24 (29,27)	0	10 (34,48)
Maligne häm. Erkrankung	44 (53,66)	2	11 (37,93)
Non-maligne häm. Erkrankung	10 (12,20)	0	3 (10,34)
Sonstiges	4 (4,88)	0	5 (17,24)
HSCT*			
alloHSCT	13 (16,05)	0	11 (37,93)
autoHSCT	4 (4,94)	0	3 (10,34)
ausgewählte Therapie der Grunderkrankung			
Hochdosis-MTX bei			
Osteosarkom	3 (3,70)	0	4 (13,79)
Radiotherapie	1 (1,23)	0	1 (3,45)
Virämie	20 (24,69)	1 (50,0)	16 (55,17)

*PatientInnen mit HSCT sind doppelt gelistet, da diese aufgrund ihrer Grunderkrankung Stammzellen erhielten.

HSV-1

HSV-1 wurde bei 6.286 Proben von 593 PatientInnen getestet (siehe Tab.3). Davon waren insgesamt 212 Proben (3,37%) von 82 PatientInnen (13,83%) positiv. Von 5.017 getesteten EDTA-Blut-Proben waren 48 (0,96%) Proben von 22 (4,24%) PatientInnen bei 535 getesteten PatientInnen positiv. Von 529 getesteten Abstrichen waren 142 (26,84%) Proben von 48 (22,43%) PatientInnen bei 214 getesteten PatientInnen positiv. Von 92 getesteten Liquor-Proben war 1 (1,09%) Probe bei 1 Patienten (1,45%) von 69 getesteten PatientInnen positiv. Von 100 getesteten Proben respiratorischer Sekrete waren 14 (14,00%) Proben von 12 (16,90%) PatientInnen bei 71 getesteten PatientInnen positiv. Von 305 getesteten Knochenmarksproben waren 3 (0,98%) Proben von 3 (1,82%) PatientInnen bei 165 getesteten PatientInnen positiv. Von 20 getesteten Biopsien war 1 (5,00%) Probe eines Patienten (7,14%) bei 14 getesteten PatientInnen positiv. Von 21 getesteten Stuhl-Proben waren 3 (14,2%) Proben von 2 (15,38%) PatientInnen bei 13 getesteten PatientInnen positiv. Alle 11 getesteten Harnproben von 9 PatientInnen, sowie alle 191 getesteten Sondermaterial-Proben von 76 PatientInnen erwiesen sich als negativ.

Tabelle 2: HSV 1 getestete Befunde und PatientInnen pos/getestet (%)

<i>Material</i>	HSV-1	
	Befunde	PatientInnen
	<i>positiv/getestet (%)</i>	<i>positiv/getestet (%)</i>
Blut	48/ 5.017 (0,96)	20/535 (3,74)
Abstrich	142/529 (26,84)	48/214 (22,43)
respiratorisches Sekret	14/100 (14,00)	12/71 (16,90)
Liquor	1/92 (1,09)	1/69 (1,45)
Knochenmark	3/305 (0,98)	3/165 (1,82)
Stuhl	3/21 (14,29)	2/13 (15,38)
Biopsie	1/20 (5,00)	1/14 (7,14)
Anderes	0/237 (0,00)	0/87 (0,00)
Gesamt	212/6.286 (3,37)	82/593 (13,83)

3.1.1 HSV-2

HSV-2 wurde bei 5.012 Proben von 577 PatientInnen getestet (siehe Tab.4). Davon waren 2 (0,04%) Proben von 2 (0,35%) PatientInnen positiv. Ein Patient (0,21%) von insgesamt 467 PatientInnen hatte einmalig 1 (0,03%) positiven

EDTA-Befund von insgesamt 3.942 getesteten EDTA-Proben. Ein Patient (1,67%) von 60 PatientInnen, bei denen der Liquor auf HSV-2 getestet wurde, hatte einmalig 1 (1,30%) positive Liquor-Probe, von insgesamt von allen PatientInnen entnommenen 77 getesteten Proben. Des Weiteren erwiesen sich alle getesteten 526 Abstriche von 211 PatientInnen, 67 Proben respiratorischer Sekrete von 52 PatientInnen, 255 Knochenmarks-Proben von 136 PatientInnen, 20 Biopsien von 14 PatientInnen, 9 Sputum-Proben von 7 PatientInnen, 15 Stuhlproben von 8 PatientInnen, 8 Harnproben von 7 PatientInnen sowie alle 93 getesteten Sondermaterial-Proben von 48 PatientInnen als negativ.

Tabelle 3: HSV-2 getestete PatientInnen und Befunde pos./getestet(%)

<i>Material</i>	HSV-2	
	Befunde positiv/getestet (%)	PatientInnen positiv/getestet (%)
Blut	1/3.942 (0,03)	1/467 (0,21)
Liquor	1/77 (1,30)	1/60 (1,67)
Abstrich	0/526 (0,00)	0/211 (0,00)
Biopsie	0/20 (0,00)	0/14 (0,00)
KM	0/255 (0,00)	0/136 (0,00)
respiratorisches Sekret	0/67 (0,00)	0/52 (0,00)
Stuhl	0/15 (0,00)	0/8 (0,00)
Anderes	0/110 (0,00)	0/76 (0,00)
Gesamt	2/5.012 (0,04)	2/577 (0,35)

3.1.2 VZV

VZV wurde bei 6.028 Proben von 646 PatientInnen getestet (siehe Tab.5). Davon waren insgesamt 39 (0,35%) Proben von 29 (4,49%) PatientInnen positiv. Von 5.362 getesteten EDTA-Blutproben waren 19 (0,35%) Proben von 16 (2,72%) PatientInnen bei 589 getesteten positiv. Von 97 getesteten Abstrichen waren 16 (16,49%) Abstriche von 12 (18,46%) PatientInnen bei 65 getesteten PatientInnen positiv. Von 89 getesteten Liquor-Proben waren 2 (2,25%) Proben von 2 (3,17%) PatientInnen bei 63 getesteten Personen positiv. Von 30 getesteten Proben respiratorischer Sekrete war nur eine (n=1, 3,33%) Probe bei einem Patienten (n=1, 3,85%) von 26 getesteten PatientInnen positiv. Von 240 getesteten Knochenmarksproben war ebenfalls nur 1 Probe (n=1, 0,42%) von 1 Patienten (0,75%) bei 134 getesteten PatientInnen positiv. Alle weiteren getesteten 16 Biopsien von 12 PatientInnen, 6 Sputum-Proben von 6 PatientInnen, 13 Stuhlproben von 11 PatientInnen, 15 Harnproben von 14 PatientInnen sowie alle

getesteten 160 Sondermaterial-Proben von 70 PatientInnen erwiesen sich als negativ.

Tabelle 4: VZV getestete Befunde und PatientInnen: pos./getestet (%)

Material	VZV	
	Befunde positiv/getestet (%)	PatientInnen positiv/getestet (%)
Blut	19/5.362 (0,35)	16/589 (2,72)
Abstrich	16/97 (16,49)	12/65 (18,46)
respiratorisches Sekret	1/30 (3,33)	1/26 (3,85)
Liquor	1289 (2,25)	2/63 (3,17)
Knochenmark	1/240 (0,42)	1/134 (0,75)
Stuhl	0/13 (0,00)	0/5 (0,00)
Anderes	0/166 (0,00)	0/76 (0,00)
Gesamt	39/6.028 (0,35)	29/646 (4,49)

3.2 Grunderkrankung

Nach ihrer jeweiligen Grunderkrankung wurden die 668 getesteten PatientInnen in Gruppen mit soliden Tumoren, malignen hämatologischen Erkrankungen, non-malignen hämatologischen Erkrankungen und sonstigen Erkrankungen eingeteilt.

Tabelle 5: Anzahl aller PatientInnen bei denen eine PCR-Testung auf HSV/VZV durchgeführt wurde (%) sowie die jeweils positiv getesteten PatientInnen (% in Bezug auf die Grunderkrankung) getrennt nach Grundkrankheiten bzw. Aufnahmegrund auf der pädiatrischen Hämato/Onkologie der Kinderklinik Graz

Grunderkrankung	Anzahl (N=668)	HSV-1 (=82)	HSV-2 (N=2)	VZV (N=29)
Solide Tumore	182 (27,25)	24 (3,59)	0	10 (1,50)
Medulloblastom	15 (2,25)	3 (20,0)	0	2 (13,33)
Gliom	15 (2,25)	0	0	2 (13,33)
Sarkom	65 (9,73)	12 (18,46)	0	3 (4,61)
Neuroblastom	20 (2,99)	2 (10,0)	0	1 (5,00)
Nephroblastom	9 (1,35)	0	0	1 (11,11)
Retinoblastom	6 (0,90)	1 (16,67)	0	0
Rhabdomyosarkom	13 (1,95)	1 (7,69)	0	1 (7,69)
Keimzelltumor	15 (2,25)	2 (13,33)	0	0
NET	9 (1,35)	3 (33,33)	0	0
Sonstige*	15 (2,25)	0	0	0
Maligne hämatologische Erkrankungen	262 (39,22)	44 (6,59)	2 (0,30)	11 (1,65)
ALL	142 (21,26)	22 (15,49)	1 (0,70)	5 (3,52)
AML	41 (6,14)	5 (12,19)	0	3 (7,31)
CML	2 (0,30)	0	0	0
JMML	5 (0,75)	1 (20,00)	0	1 (20,00)
Hodgkin-Lymphom	31 (4,64)	7 (22,58)	0	0
Non-Hodgkin-Lymphom	28 (4,19)	6 (21,42)	1 (3,57)	2 (7,14)
MDS	3 (0,45)	1 (33,33)	0	0
Langerhanszellhistiozytose	10 (1,50)	1 (10,00)	0	0

Non-maligne hämatologische Erkrankungen	112 (16,68)	10 (1,50)	0	3 (0,45)
SAA	17 (2,54)	1 (5,88)	0	1 (5,88)
Hämolytische Anämie	7 (1,05)	1 (14,28)	0	1 (14,28)
Fanconi-Anämie	4 (0,60)	0	0	0
Sichelzellanämie	8 (1,20)	3 (37,50)	0	0
Thrombozytopenie	29 (4,34)	2 (6,89)	0	0
Neutropenie	12 (1,80)	1 (8,33)	0	1 (8,33)
Erythroblastopenie	5 (0,75)	0	0	0
ALPS	4 (0,60)	0	0	0
Panzytopenie	8 (1,20)	0	0	0
Evans-Syndrom	4 (0,60)	0	0	0
Sonstige**	14 (2,10)	1 (7,14)	0	0
Andere Erkrankungen	104 (15,56)	4 (0,60)	0	5 (0,75)
primärer Immundefekt	17 (2,54)	1 (5,88)	0	1 (5,88)
Virale Infektion	11 (1,65)	1 (9,09)	0	0
Enzymdefekt	10 (1,50)	1 (10,00)	0	1 (10,00)
Chronisch-entzündliche				
Darmerkrankungen	3 (0,45)	0	0	1 (33,33)
Ophthalmopathie	4 (0,60)	0	0	0
Osteopathie	4 (0,60)	0	0	0
Neuropathie	10 (1,50)	0	0	0
Arthritis	3 (0,45)	0	0	0
Sonstige***	42 (6,29)	1 (2,38)	0	1 (2,38)

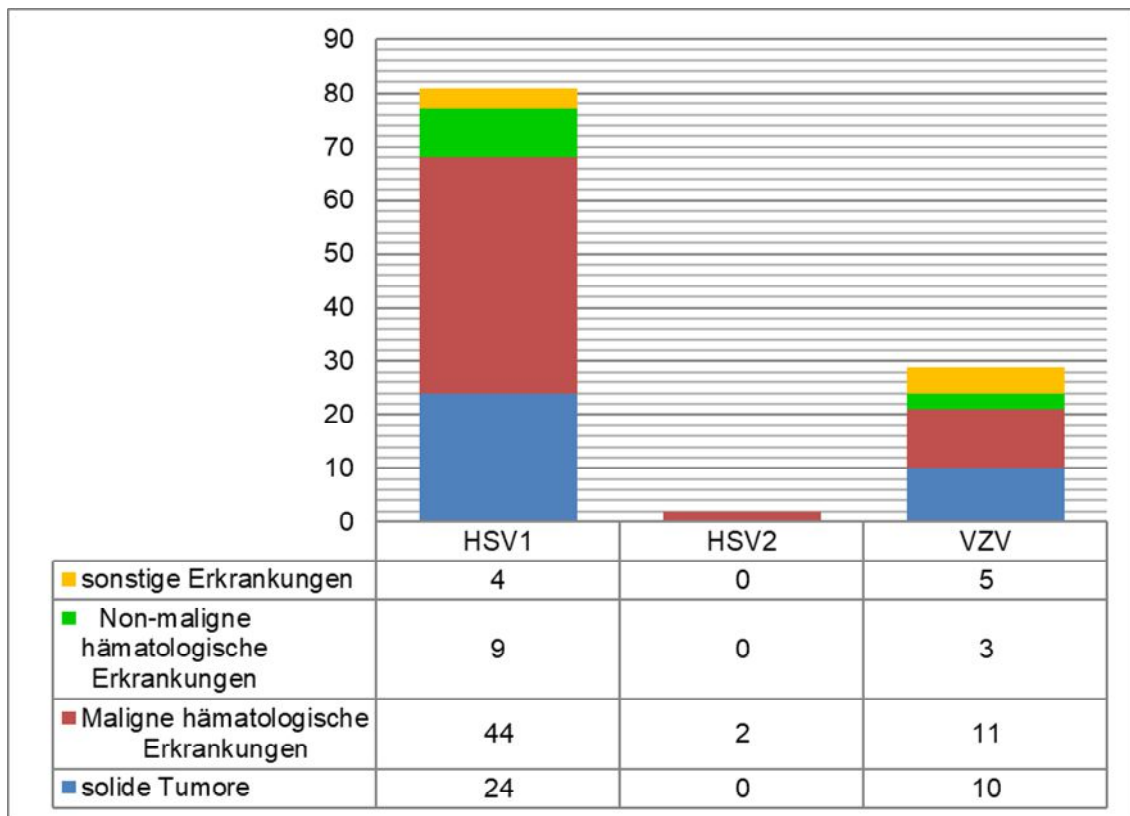
***sonstige solide Tumore:** Mesotheliom (n=1), Hamartom (n=1), HCC (n=2), Pineoblastom (n=2), Adenokarzinom Colon (n=1), Ependymom (n=1), Kraniopharyngeom (n=1), Plexuspapillom (n=1), Hämangioendotheliom (n=1), unklarer Tumor (n=4).

**** sonstige non-maligne hämatologische Erkrankungen:** Diamond-Blackfan-Anämie (n=1), Kugelzellanämie (n=1), α -Thalässämie (n=1), Zytopenie des Kindesalters (n=2), Anämie (n=2), Sphärozytose (n=1), Bizytopenie (n=1), Eisenmangelanämie (n=2), Mb. Kostmann (n=1), Hämoglobinopathie (n=1), V.a hämatologische Systemerkrankung (n=1).

***** sonstige andere Erkrankungen:** HGH-Mangel (n=1), immunologische Abklärung (n=4), vaskuläre Malformation (n=2), PFAPA-Syndrom (n=2), Poland Syndrom (n=1), Hypospadie (n=1), hypergonadotroper Hypogonadismus (n=1), Hämophagozytose (n=1), Vulvitis (n=1), unklarer Prozess (n=4), Spender (n=32)

In die Gruppe mit soliden Tumoren fielen 182 PatientInnen (davon Medulloblastom n=15, Gliome n=15, Sarkome n=65), in die Gruppe mit malignen hämatologischen Erkrankungen 262 (39,22%), in die mit non-malignen hämatologischen Erkrankungen 111 (16,62%) und in die Gruppe mit sonstigen Erkrankungen 105 (15,72%) PatientInnen.

Abbildung 1: Anzahl der HSV-1/2 und VZV positiven PatientInnen nach Grunderkrankungen



3.2.1 Solide Tumore

HSV-1

24 (13,19%) dieser 182 PatientInnen waren HSV-1 positiv. Darunter befanden sich 12 Sarkom-PatientInnen (Ewing-Sarkom n=5, Osteosarkom n=5, Synovialsarkom n=1, alveoläres Weichteilsarkom n=1). Keine dieser PatientInnen hatte eine Stammzelltransplantation und 1 Patientin befand sich im HSV-1/2-Screening. Bei 5 PatientInnen ist eine Mukositis dokumentiert, bei 3 PatientInnen Bläschen an der Oberlippe und bei weiteren 4 PatientInnen sind keine für *Herpes Simplex* typische Symptome beschrieben. Für Sarkom-PatientInnen besteht ein mäßig erhöhtes Risiko einer Infektion bzw. Reaktivierung mit HSV ($p=0,09$, Odds ratio=1,68), jedoch ist der Unterschied knapp nicht signifikant.

Medulloblastom-PatientInnen waren 3 (20,0%) von 15 HSV-1 positiv, 1 Patient davon war HSCT-Empfänger und dieser hatte zurzeit der HSV-1-Infektion ebenfalls eine chronische Graft-versus-Host-Disease (GvHD), ansonsten sind bei keinem der PatientInnen Symptome oder Effloreszenzen dokumentiert. Auch Medulloblastom-PatientInnen haben ein leicht erhöhtes, jedoch nicht signifikantes Risiko einer HSV-1 Infektion/Reaktivierung ($p=0,28$, Odds ratio=1,8).

Von allen 15 PatientInnen mit Keimzelltumoren waren 2 (13,33%) HSV-1 positiv. Bei 1 Patienten sind dabei weder Läsionen noch Fieber oder andere Infektionszeichen notiert, bei dem zweiten Patienten sind allerdings herpetiforme Bläschen labial sowie eine Immunschwäche zur Zeit der Infektion beschrieben. Diese PatientInnen zeigen kein erhöhtes Risiko einer HSV-1 Infektion/Reaktivierung ($p=0,57$, Odds ratio=1,09).

Von den 9 PatientInnen mit Neuroendokrinen Tumoren (NET) hatten 3 (33,33%) PatientInnen Infektionen mit HSV-1. Keine der PatientInnen erhielt eine Stammzelltransplantation und nur bei einer Patientin sind Effloreszenzen, aber keine weiteren Infektzeichen dokumentiert. PatientInnen mit NET haben ein, statistisch knapp nicht signifikantes, erhöhtes Risiko einer HSV-1 Infektion/Reaktivierung ($p=0,08$, Odds ratio=3,64).

2 von 20 (10,0%) Neuroblastom-PatientInnen waren zumindest einmal während des Untersuchungszeitraumes HSV-1 positiv. Bei 1 Patientin, welche ebenfalls allogene Stammzellen erhalten hatte, sind 5 Episoden mit einer HSV-1-Infektion, bis auf eine Episode immer einhergehend mit Bläschen ($n=3$ Episoden) oder einer Mukositis ($n=1$ Episode), beschrieben. Beim zweiten Patienten sind Bläschen labial, ansonsten keine Infektionszeichen oder Fieber dokumentiert. Es zeigte sich kein erhöhtes Risiko einer HSV-Infektion bei diesen PatientInnen ($p=0,7$, Odds ratio=0,77).

Des Weiteren waren noch 1 von 6 Retinoblastom-PatientInnen (16,67%) und 1 von 13 Rhabdomyosarkom-PatientInnen (7,69%) wiederholte Male HSV-1 positiv. Die Rhabdomyosarkom-Patientin hatte 2 HSV-1 positive Episoden, einmal war eine Mukositis beschrieben, das zweite Mal hatte sie eine HSV-Enzephalitis und wurde dementsprechend mit Aciclovir intravenös behandelt. Bei dem Retinoblastom-Patienten sind ebenfalls 2 Episoden mit einer HSV-1-Infektion, einmal mit dokumentierten Bläschen labial, einmal mit einer Mukositis, bekannt.

HSV-2

Bei keinem Patienten, keiner Patientin mit einem soliden Tumor konnte eine HSV-2 Infektion/Reaktivierung nachgewiesen werden.

VZV

Von 182 getesteten PatientInnen mit soliden Tumoren waren 10 PatientInnen

(5,49%) VZV positiv. Darunter befanden sich 3 PatientInnen mit Sarkomen (Ewing Sarkom n=2, Osteosarkom n=1). Eine Ewing-Sarkom-Patientin und der Osteosarkom-Patient waren HSCT-EmpfängerInnen und beide wurden auch auf VZV gescreent, wobei beide während des Screenings VZV positiv waren. Die zweite Ewing-Sarkom-Patientin hatte während des Untersuchungszeitraumes ebenfalls eine HSV-1-Infektion. Bei allen 3 PatientInnen sind Bläschen beschrieben. Es besteht kein erhöhtes Risiko einer Infektion mit bzw. Reaktivierung von VZV ($p=0,55$, Odds ratio=1,0).

Von den 15 PatientInnen mit Medulloblastom waren 2 (13,33%) VZV positiv. Bei beiden PatientInnen sind gruppierte Bläschen dokumentiert. Weiters konnte bei 2 der 15 Glioblastom-PatientInnen (13,33%) VZV nachgewiesen werden. Keiner dieser Patienten war HSCT-Empfänger. Bei einem Patienten wurde eine VZV-Infektion durch einen positiven Abstrich verifiziert, ebenso sind bei diesem Patienten Bläschen beschrieben. Beim zweiten Patienten wurde VZV im Blut festgestellt, bei diesem Patienten sind auch keine Hauterscheinungen dokumentiert. Sowohl für Medulloblastom- als auch für GliompatientInnen besteht ein mäßig erhöhtes Risiko einer VZV-Infektion ($p=0,14$, Odds ratio=3,54), welches jedoch knapp keine signifikanten Unterschied aufweist.

Jeweils 1 Patientin von 20 mit einem Neuroblastom (5,0%), 1 Patientin von 9 mit einem Nephroblastom (11,11%) und 1 von 13 Rhabdomyosarkom-PatientInnen (7,69%) waren zumindest einmal VZV positiv. Die Nephroblastom-Patientin war post autoHSCT Tag d+104 und die Patientin mit dem Wilmstumor post autoHSCT d+102. Bei allen PatientInnen sind teils konfluierende Bläschen dokumentiert.

3.2.2 Maligne hämatologische Erkrankungen

HSV-1

44 (16,41%) aller PatientInnen mit malignen hämatologischen Erkrankungen hatten HSV-1 positive Befunde. Darunter befanden sich 22 (15,49%) von 142 ALL-PatientInnen, welche insgesamt 57 Episoden mit einer HSV-1-Infektion hatten und 2 dieser PatientInnen waren EmpfängerInnen allogener Stammzellen, ein Patient hatte zur Zeit der Infektion eine GvHD des Darmes. 10 HSV-1 positive ALL-PatientInnen unterliefen Screening-Untersuchungen, wobei bei 5 PatientInnen Proben HSV-1-positiv im Screening waren. In 46 Episoden bei 18 PatientInnen ist

eine Mukositis dokumentiert, in 11 Episoden bei 7 PatientInnen sind Bläschen beschrieben. Für ALL-PatientInnen besteht ein mäßig erhöhtes Risiko einer HSV-1 Infektion bzw. einer Reaktivierung ($p=0,08$, Odds ratio=1,5), jedoch knapp nicht signifikant.

Von den 41 AML-PatientInnen hatten 5 (12,20%) eine Infektion mit HSV-1 während des Untersuchungszeitraumes. Alle 5 PatientInnen befanden sich im Virus-Screening für HSV-1/2 und VZV und bis auf 1 Patienten, dessen Abstriche HSV-1 positiv waren, wurden auch alle Infektionen während des Screenings entdeckt. 2 PatientInnen waren EmpfängerInnen allogener Stammzellen und einer davon hatte zur Zeit der HSV-1-Infektion ebenso eine GvHD. Effloreszenzen in Form einer Mukositis sind bei 2 PatientInnen beschrieben. Es besteht kein erhöhtes Risiko einer HSV-1-Infektion/Reaktivierung für AML-PatientInnen ($p=0,58$, Odds ratio=0,99).

7 der 31 (22,58%) Morbus Hodgkin PatientInnen hatten zumindest einmal HSV-1 positive Befunde. Eine Patientin hatte allogene Stammzellen erhalten und wurde unter anderem auf HSV-1/2 und VZV gescreent. Zeitgleich zur HSV-1-Infektion ist bei dieser Patientin ebenfalls eine GvHD dokumentiert. Bei 5 PatientInnen ist eine Mukositis beschrieben, bei 2 PatientInnen sind keine für *Herpes Simplex* typischen Effloreszenzen dokumentiert. Für diese PatientInnen besteht auch ein, knapp nicht signifikantes, erhöhtes Risiko einer HSV-Infektion ($p=0,07$, Odds ratio=2,16).

Von 28 Non-Hodgkin-Lymphom-PatientInnen hatten 6 (21,43%) HSV-1 positive Befunde. Keiner dieser PatientInnen erhielt Stammzellen. Bei 4 PatientInnen ist eine Mukositis beschrieben, bei 2 Bläschen labial. Auch für diese PatientInnen besteht ein mäßig erhöhtes Risiko einer HSV-Infektion ($p=0,12$, Odds ratio=1,99), wenn auch nicht relevant.

Ansonsten waren jeweils 1 von 5 JMML-PatientInnen (20,0%), 1 von 3 MDS-PatientInnen (33,33%) und 1 von 10 Langerhanszell-Histiozytose-PatientInnen (10,0%) HSV-1 positiv während des Untersuchungszeitraumes. Die MDS-Patientin hatte allogene Stammzellen erhalten und befand sich zur Zeit im Screening-Programm. Bei allen PatientInnen wurde die HSV-1-Infektion allerdings durch positive Abstrich-Proben verifiziert, dementsprechend sind auch bei allen 3 Bläschen beschrieben.

HSV-2

Beide Patienten, welche im Laufe des Untersuchungszeitraumes HSV-2 positive Proben hatten, hatten als Grunderkrankung maligne hämatologische Erkrankungen. Darunter befanden sich 1 von 142 ALL-PatientInnen (0,70%) und 1 von 28 Non-Hodgkin-Lymphom-PatientInnen (3,57%). Keiner der beiden Patienten war HSCT-Empfänger, jedoch wurden beide im Laufe ihrer Aufenthalte auch auf Herpes-Viren gescreent, wobei bei dem Patienten mit der ALL das Screening einmalig positiv für HSV-2 war, bei dem Lymphom-Patienten waren die Screeninguntersuchungen selbst jedoch immer negativ, bloß die außerhalb getestete Liquorprobe war einmalig positiv. Bei keinem Patienten sind Effloreszenzen beschrieben.

VZV

11 PatientInnen von 262 (4,20%) mit malignen hämatologischen Erkrankungen hatten eine Infektion oder Reaktivierung mit VZV. Darunter befanden sich 5 von 142 ALL-PatientInnen (3,52%). Einer dieser Patienten hatte allogene Stammzellen erhalten und insgesamt wurden 4 VZV positive ALL-PatientInnen gescreent, wobei bei 3 PatientInnen eine Infektion mit VZV durch das Screening festgestellt wurde. Herpetiforme Bläschen waren bei allen 4 PatientInnen beschrieben. Bei einem weiteren Patienten, welcher nicht gescreent wurde, sind keine Effloreszenzen beschrieben, bei ihm war jedoch auch eine Blutprobe VZV positiv. Für ALL-PatientInnen besteht kein erhöhtes Risiko einer VZV Infektion/Reaktivierung ($p=0,62$, Odds ratio=0,96).

Von 41 AML-PatientInnen waren 3 (7,32%) VZV positiv. Alle 3 PatientInnen wurden gescreent, wobei 2 PatientInnen während des Screenings positiv auf VZV getestet wurden, und 2 PatientInnen waren alloHSCT-EmpfängerInnen. Eine Patientin hatte während des Untersuchungszeitraumes auch eine Reaktivierung von HSV-1. Bei 2 PatientInnen sind konfluierende Bläschen beschrieben, bei einer Patientin keinerlei Symptome. Es besteht ein mäßig erhöhtes, wenn auch nicht signifikantes, Risiko einer VZV-Infektion/Reaktivierung bei diesen PatientInnen ($p=0,26$, Odds ratio=1,82).

2 von 28 (7,14%) Non-Hodgkin-Lymphom-PatientInnen hatten eine Infektion mit VZV während des Untersuchungszeitraumes. Keiner dieser beiden Patienten war HSCT-Empfänger und bei keinem der beiden Patienten sind Bläschen oder

andere Infektionszeichen beschrieben. Es gilt kein signifikant erhöhtes Risiko einer VZV-Infektion für PatientInnen mit einem Non-Hodgkin-Lymphom ($p=0,35$, Odds ratio=1,74).

Des Weiteren war noch 1 von 5 PatientInnen mit JMML (5,0%) VZV positiv. Auch bei diesem Patienten sind keine Bläschen oder sonstigen Symptome beschrieben.

3.2.3 Non-maligne hämatologische Erkrankungen

HSV-1

9 (8,10%) aller 111 PatientInnen mit non-malignen hämatologischen Erkrankungen waren insgesamt HSV-1 positiv. Darunter befanden sich 3 PatientInnen (2,70%) mit einer Sichelzellerkrankung. 2 dieser PatientInnen hatten allogene hämatopoetische Stammzellen erhalten und befanden sich zur Zeit der HSV-1-Infektion noch in der Screening-Untersuchung auf Viren. Allerdings waren von beiden PatientInnen Abstriche, welche außerhalb des Screenings auf HSV-1 getestet wurden, positiv. Bei allen PatientInnen ist eine Mukositis beschrieben.

Von 29 Thrombozytopenie-PatientInnen waren 2 (6,90%) während des Untersuchungszeitraumes HSV-1 positiv. Keiner der beiden PatientInnen war post-HSCT, aber bei beiden PatientInnen sind Bläschen labial sowie bei 1 Patienten eine zusätzliche bakterielle Infektion des oberen Respirationstraktes dokumentiert.

Jeweils 1 von 17 SAA-PatientInnen (5,88%), 1 von 7 PatientInnen mit hämolytischer Anämie (14,29%), 1 von 12 Neutropenie-PatientInnen (8,33%) und 1 Patient mit Diamond-Blackfan-Anämie hatten Infektionen mit HSV-1. Die Patientin mit hämolytischer Anämie sowie die SAA-Patientin hatten beide ebenfalls Infektionen mit VZV während des Untersuchungszeitraumes. Hämatopoetische Stammzellen hatten der Diamond-Blackfan-Anämie-Patient sowie die SAA-Patientin erhalten, diese durchmachte auch eine GvHD zur Zeit der HSV-1-Infektion.

HSV-2

Bei keinem Patienten, keiner Patientin mit einer non-malignen hämatologischen Erkrankung konnte eine HSV-2 Infektion/Reaktivierung nachgewiesen werden.

VZV

Von 111 PatientInnen mit non-malignen hämatologischen Erkrankungen hatten 3 (2,70%) während des Untersuchungszeitraumes eine Infektion/Reaktivierung mit VZV (SAA n=1, hämolytische Anämie n=1, kongenitale Neutropenie n=1). All diese PatientInnen waren ebenfalls zumindest einmalig HSV-1 positiv und wurden auch auf HSV-1/2 und VZV gescreent. Zusätzlich waren die SAA-Patientin und der Neutropenie-Patient EmpfängerInnen allogener hämatopoetischer Stammzellen.

3.2.4 Sonstige Erkrankungen

HSV-1

Auf der pädiatrischen Hämato/Onkologie waren innerhalb des Untersuchungszeitraumes ebenfalls 1 Patient mit einer konnatalen CMV-Infektion mit Multiorganbeteiligung, welcher allogene Stammzellen erhalten hatte, 1 Patient mit autoinflammatorischem Syndrom, 1 Patient mit Morbus Krabbe und 1 Patientin mit einem unklaren Lymphknotenprozess in Behandlung, welche teilweise zum wiederholten Male eine HSV-1-Infektion hatte. Bei allen PatientInnen ist eine Mukositis beschrieben.

HSV-2

Eine HSV-2 Infektion/Reaktivierung konnte bei keinem der PatientInnen mit einer nicht hämato/onkologischen Erkrankung nachgewiesen werden.

VZV

Während des Untersuchungszeitraumes hatten ebenfalls 5 PatientInnen mit nicht hämato/onkologischen Erkrankungen, welche auf der pädiatrischen Hämato/Onkologie stationär waren, Infektionen/Reaktivierungen mit VZV. Darunter befanden sich 2 PatientInnen mit Leukodystrophie, welche beide alloHSCT-EmpfängerInnen waren. Bei beiden sind Bläschen beschrieben. Des Weiteren war eine Patientin mit Griscelli-Syndrom, welche ebenfalls alloHSCT-Empfängerin war, VZV positiv, bei ihr sind jedoch keine Effloreszenzen beschrieben, sowie ein Morbus Crohn-Patient, welcher autoHSCT-Empfänger war, und ein Patient mit einer unklaren temporobasalen Läsion. Bei keinem/keiner dieser PatientInnen sind herpetiforme Bläschen beschrieben.

3.3. Screening

Von den insgesamt 668 getesteten PatientInnen wurde bei 190 (28,4%, Alter 0,0-26,4 Jahre, Median 9,7 Jahre) eine Screening-Untersuchung auf HSV-1/2 und VZV durchgeführt, bei den übrigen 478 (71,56%) wurde nur vereinzelt (zum Beispiel bei vorhandenen Bläschen, die den Verdacht auf eine Infektion mit einem Herpesvirus aufkommen ließen) auf HSV-1/2 oder VZV getestet.

Es unterliefen 190 PatientInnen eine Screening-Untersuchung, wovon 60 (31,58%) zumindest einmalig einen positiven HSV-1/2 und/oder VZV Befund hatten. Von diesen 60 PatientInnen wiederum wurde bei 28 (46,67%) während des Screenings mindestens einmal ein positiver Befund erhoben, 42 (53,33%) PatientInnen hingegen waren in den Screening-Untersuchungen immer unauffällig, aber es lieferten zeitgleich zum Screening durchgeführte Tests aus Abstrichen, respiratorischen Sekreten, Liquor, Stuhl oder Biopsien positive Befunde für HSV-1/2 und/oder VZV.

119 der 190 (62,63%) PatientInnen unterliefen im Laufe einer Stammzelltransplantation eine Screening-Untersuchung auf diverse Viren, unter anderem HSV-1/2 und VZV, davon erhielten 83 (69,74%) PatientInnen eine allogene und 45 (37,82%) PatientInnen eine autologe Stammzelltransplantation.

Von den 45 gescreenten post-autoHSCT PatientInnen hatten 11 PatientInnen (24,44%) positive HSV-1 (d+4 bis d+>100 post-autoHSCT) und/oder VZV (d+71 bis d+>100 post-autoHST) PCR-Befunde. Davon hatten 5 (11,11%) PatientInnen einen positiven PCR-Befund aus EDTA-Blut innerhalb des Screenings, 6 (13,33%) PatientInnen hingegen zeigten im Screening nur negative EDTA-Proben. Bei diesen 6 PatientInnen zeigten sich allerdings positive Ergebnisse in durchgeführten Abstrichen oder Tests mit respiratorischen Sekreten, die in diesem Fall nicht Teil des Screenings waren, sondern aufgrund von aufgetretenen Symptomen durchgeführt wurden. Allerdings wurde nur bei 2 PatientInnen (4,44%) ein positiver Befund in der vulnerablen Phase innerhalb der ersten 14 Tage post autoHSCT (d+4 und d+11), und dieser jeweils aus Abstrichen, erzielt.

Von den 83 gescreenten post-alloHSCT PatientInnen hatten 26 (31,33%) PatientInnen zumindest einmalig einen positiven HSV-1- und/oder VZV- PCR-

Befund, davon hatten 12 (46,15%) PatientInnen während des Screenings positive PCR-Befunde. Bei 14 (53,85%) PatientInnen hingegen waren die Screening-Proben durchgehend negativ. Allerdings wurden zeitweise gleichzeitig durchgeführte Abstriche, Knochenmark- oder Liquorproben mittels PCR positiv auf HSV-1- und/oder VZV getestet.

71 der 190 (37,37%) non-HSCT-PatientInnen wurden im Verlauf ihrer Erkrankung (ALL, AML, Lymphom, Sarkom) einer Screening-Untersuchung auf HSV-1/2- und VZV unterzogen. Von diesen 71 gescreenten PatientInnen hatten 23 (32,39%) zumindest einmal einen positiven HSV-1/2- und/oder VZV-PCR-Befund. Davon zeigten 11 (47,83%) PatientInnen innerhalb des Screenings zumindest einmal einen positiven PCR-Befund auf HSV-1/2 und/oder VZV. Bei 12 (52,17%) getesteten PatientInnen lag zwar zumindest einmalig ein positiver HSV-1/2- und/oder VZV- Befund vor, allerdings wurde dieser nicht während des Screenings erhoben, sondern vor Screening-Beginn oder zeitgleich zum Screening aus Abstrichen, respiratorischen Sekreten, Liquor- oder Stuhlproben, wohingegen die Blutproben fürs Screening immer negativ waren.

HSV-1

HSV-1 positiv waren insgesamt 38 der 190 (20%) gescreenten PatientInnen, davon wurden 14 (36,84%) PatientInnen im Laufe des Screenings zumindest einmalig positiv auf HSV-1 getestet. Die verbleibenden 24 (63,16%) PatientInnen wurden zwar während des Beobachtungszeitraums auf HSV-1 gescreent, allerdings war nie einer dieser PCR-Befunde positiv, sondern außerhalb des Screenings durchgeführte Tests aus Abstrichen, respiratorischen Sekreten, Liquor-, oder Knochenmarksproben. 21 (55,26%) der 38 gescreenten, positiv auf HSV-1 getesteten PatientInnen waren HSCT-EmpfängerInnen, 17 der 21 (80,95%) allogene und 7 (33,33%) autologe. Von den EmpfängerInnen autologer HSCT wurden 2 (28,57%) während des Screenings positiv auf HSV-1 getestet, allerdings mehr als 1 Jahr nach der autologen Stammzelltransplantation. Bei den 17 EmpfängerInnen allogener HSCT wurde HSV-1 bei 8 (47,06%) PatientInnen im Laufe des Screenings detektiert. 17 (44,74%) HSV-1 positive PatientInnen waren High-Risk Patienten und die Screening-Untersuchungen wurden wegen ihrer Grunderkrankung (AML, ALL, Lymphome, Anämie) durchgeführt, bei 7 (41,18%) PatientInnen wurde HSV-1 dabei durch die Screening-Untersuchungen detektiert.

HSV-2

Alle beiden HSV-2 positiv getesteten Patienten unterliefen Screening-Untersuchungen auf HSV-1/2 und VZV. Bei einem Patienten war HSV-2 im Laufe des Screenings positiv, bei dem zweiten Patienten waren die Screening-Untersuchungen auf HSV-2 immer negativ, allerdings lieferte ein außerhalb des Screenings durchgeführter PCR-Test einer Liquorprobe einen positiven Befund. Keiner der beiden HSV-2 positiven Patienten war HSCT-Empfänger.

VZV

21 (17,65%) der 190 PatientInnen, die eine Screening-Untersuchung unterliefen, wurden positiv auf VZV getestet, davon wurde bei 12 (57,14%) dieser 21 PatientInnen durch das Screening VZV in Blutproben entdeckt. Bei den verbleibenden 9 (42,86%) auf VZV-gescreente PatientInnen gab es zwar positive VZV-Befunde während des Beobachtungszeitraumes, diese wurden allerdings nicht durch das Screening entdeckt. Auch hier waren außerhalb des Screenings durchgeführte Tests aus Abstrichen, Knochenmarksproben respiratorischen Sekreten und Liquorproben positiv. 15 der 21 (71,43%) auf VZV gescreenten PatientInnen unterliefen die Screening-Untersuchung im Laufe einer Stammzelltransplantation, davon erhielten 11 (73,33%) der Stammzellen-EmpfängerInnen eine allogene und 5 (33,33%) eine autologe Stammzelltransplantation. Bei den autologen HSCT EmpfängerInnen wurde eine Infektion mit VZV bei 2 (40,00%) PatientInnen durch das Screening entdeckt, allerdings mehr als 1 Jahr nach der autologen Stammzelltransplantation. Bei den allogenen EmpfängerInnen wurde eine VZV-Infektion bei 7 (63,64%) PatientInnen durch das Screening entdeckt. 6 (28,57%) auf VZV gescreente PatientInnen unterliefen Screening-Untersuchungen aufgrund ihrer Grunderkrankung (ALL, autoimmunhämolytische Anämie), davon wurde bei 4 (66,67%) PatientInnen durch das Screening eine Infektion mit VZV festgestellt.

3.4 Stammzelltransplantations-PatientInnen

Von den 668 PatientInnen waren 159 (23,80%) PatientInnen HSCT-EmpfängerInnen (Alter 0,0-26,5 Jahre, Median 10,2 Jahre, m=92, w=64). 105 (66,04%) dieser PatientInnen erhielten allogene und 64 (40,25%) autologe Stammzellen, wobei 9 (5,67%) PatientInnen zuerst autologe und in Folge ihres

Krankheitsverlaufs und innerhalb des Beobachtungszeitraums ebenfalls allogene Stammzellen erhielten. In diesem Kapitel beziehen sich folglich alle auf PatientInnen bezogenen Angaben auf die Gruppe der jeweiligen HSCT-EmpfängerInnen (getrennt für alloHSCT und autoHSCT).

3.4.1 AlloHSCT

Von den 105 allogenen HSCT-EmpfängerInnen (Alter 0,0-23,1 Jahre, Median 7,8 Jahre, m=62, w=43) wurden insgesamt 68 (0,7%) von 9.677 getesteten Proben von 26 (24,76%) PatientInnen (d+9 bis d+346, median d+146) positiv auf HSV-1/2 und/oder VZV getestet. 83 der 105 alloHSCT PatientInnen unterliefen eine Screening-Untersuchung, davon wurde bei 26 (31,33%) PatientInnen eine Infektion mit HSV-1/2 und/oder VZV nachgewiesen. Allerdings wurde lediglich bei 13 (15,66%) gescreenten PatientInnen der positive HSV-1- und/oder VZV-Nachweis durch das Screening aus Blutproben erbracht. Bei den restlichen gescreenten PatientInnen gab es zeitgleich zum Screening positive Tests, diese wurden allerdings außerhalb dieses „Blut-Screenings“ (z.B. aus Abstrichen, Rachenspülflüssigkeiten) durchgeführt und die Screeninguntersuchungen aus Blutproben selbst war bei diesen oft negativ.

HSV-1

Dieses Virus wurde bei 3.353 Proben von 103 PatientInnen (Alter 0,0-24,79Jahre, Median 10,3 Jahre, m=60, w=43 d+9 bis d+548, median d+172) getestet. Davon waren 52 (1,55%) Proben von 17 (16,50%) PatientInnen (d+9 bis d+548, median d+172) HSV-1 positiv.

29 Blutproben von insgesamt 2.829 getesteten von 102 PatientInnen wurden bei 9 (8,82%) PatientInnen (d+2 bis d+299, median d+157) positiv auf HSV-1 getestet. Bei 7 (77,78%) dieser PatientInnen war die HSV-1-Screening-Untersuchung positiv, 5 (55,56%) PatientInnen hatten mehrmals während des Screenings positive Befunde. Bei 5 (55,56%) der im Blut positiv auf HSV-1 getesteten PatientInnen (d+10 bis d+267, median d+146) waren *Herpes Simplex* typische Bläschen oder eine Mukositis beschrieben, während bei 4 (44,44%, d+2 bis d+299, median d+232) der 9 positiv getesteten PatientInnen keinerlei Symptome beschrieben sind. Weiters wurde bei 6 (66,67%) der HSV-1 positiven PatientInnen (d+10 bis d+299, median d+192) zum Zeitpunkt der Infektion eine

GvHD beschrieben, davon bei 1 Patienten (d+10) eine akute Form, bei den anderen eine chronische GvHD.

Abstriche wurden 19 (15,08%) von 121 getesteten bei 8 (20,51%) von 39 PatientInnen (d+9 bis d+548, median d+99) positiv auf HSV-1 getestet. Bei 2 dieser positiv getesteten PatientInnen (d+10 und d+548) war Fieber beschrieben, die anderen befanden sich, bis auf die für *Herpes Simplex* typischen Bläschen, in einem guten Allgemeinzustand. Weiters zeigten 2 PatientInnen zeitgleich eine Re-/Aktivierung mit BK-Virus (d+60) bzw. mit Adenoviren (d+14).

Respiratorisches Sekret wurde bei 2 (5,26%) von 38 Proben bei 2 (9,52%) von 21 getesteten PatientInnen positiv auf HSV-1 getestet. Beide Patientinnen hatten zum Zeitpunkt der HSV-1 Infektion eine GvHD entwickelt, bei einer Patientin war dies Tag d+189, bei der anderen Tag d+299 post alloHSCT.

Eine (9,09%) von 11 durchgeführten Biopsien der Darmschleimhaut war bei 1 (16,17%) von 6 getesteten PatientInnen HSV-1-positiv. Dieser Patient hatte zum Zeitpunkt der HSV-1-Infektion (d+337 post alloHSCT) eine GvHD des Darms entwickelt, weiters war bei diesem Patienten eine ulzerös-erosiv destruierende Kolitis beschrieben.

Ebenso war 1 (0,68%) Knochenmarksprobe von 147 durchgeführten bei 1 (1,75%) von 57 PatientInnen HSV-1 positiv. Auch diese Patientin hatte zum Zeitpunkt der HSV-1 Infektion (Tag d+249) eine GvHD, allerdings der Haut, entwickelt. Weiters hatte sie gleichzeitig zur HSV-1 Infektion eine HHV6-Reaktivierung und subfebrile Temperaturen.

Die odds Ratio ergab, dass EmpfängerInnen allogener Stammzellen ein 0,2-fach erhöhtes Risiko einer HSV-1 Infektion/Reaktivierung haben, es besteht jedoch kein signifikante Unterschied ($p=0,35$). Kommt es bei EmpfängerInnen einer alloHSCT zu einer Infektion/Reaktivierung, tritt diese allerdings mit einer Inzidenz von 85% im ersten Jahr nach alloHSCT auf.

HSV-2

HSV-2 wurde bei 2.520 Proben von 95 alloHSCT PatientInnen (Alter 0,0-24,7 Jahre, Median 9,9 Jahre, m=55, w=40) getestet. Allerdings erbrachten alle Tests ein negatives Ergebnis.

VZV

In 3.032 Proben von 94 alloHSCT PatientInnen (Alter 0,0-24,7 Jahre, Median 9,9 Jahre, m=56, w=38) wurde *Varizella Zoster* getestet, davon waren 16 (0,53%) Proben von 11 (11,70%) PatientInnen (d+39 bis d+379, median d+226) positiv. 9 (0,33%) Blutproben von insgesamt 2.712 getesteten bei 7 (7,45%) von 94 PatientInnen wurden positiv auf VZV getestet. Bei 6 dieser PatientInnen (d+39 bis d+288, median d+226) waren die Blutproben im Laufe der Screening-Untersuchung auf VZV positiv, 2 PatientInnen (d+77 und d+206) hatten mehrfach während des Screenings positive Befunde. Weiters sind bei 7 dieser PatientInnen für VZV typische *Herpes Zoster* Effloreszenzen beschrieben, bei 2 PatientInnen hingegen weder Fieber, noch Bläschen, Effloreszenzen oder andere Symptome. Allerdings ist bei diesen 2 PatientInnen zeitgleich eine Infektion mit CMV (d+39) bzw. HHV6 (d+77) beschrieben. 6 PatientInnen hatten zum selben Zeitpunkt der Infektion eine chronische GvHD (d+77 bis d+288, median d+216).

Abstriche waren 5 (21,74%) von 23 getesteten bei 4 (30,77%) von 13 getesteten alloHSCT PatientInnen (d+209 bis d+335, median d+249) positiv. Bei keinem dieser PatientInnen ist Fieber oder eine zeitgleiche Infektion mit einem anderen Virus beschrieben, allerdings hatte 1 Patient zum selben Zeitpunkt eine chronische GvHD (Tag +209) entwickelt. Von den Liquorproben war 1 (3,13%) von 32 durchgeführten bei 1 (6,67%, d+379) von 15 getesteten alloHSCT PatientInnen positiv. Bei diesem Patienten sind zwar Kopfschmerzen, aber keine Effloreszenzen oder Infektionszeichen sowie kein Fieber beschrieben und zeitgleich durchgeführte Blutproben erbrachten alle negative Ergebnisse. Weiters war 1 (0,79%) Knochenmarksprobe von 126 getesteten bei 1 (1,89%, d+111) von 53 getesteten PatientInnen positiv. Bei diesem Patienten sind weder für Herpes typische Bläschen noch andere Symptome oder Infektzeichen beschrieben.

Berechnungen nach dem Fisher exact Test ergaben, dass EmpfängerInnen allogener Stammzellen ein signifikant, bis zu 3-fach erhöhtes, Risiko einer Infektion bzw. Reaktivierung mit VZV haben ($p=0,002$). Kommt es zu einer VZV-Infektion/Reaktivierung, tritt diese mit einer Inzidenz von 81% im ersten Jahr post allogener Stammzelltransplantation auf.

3.4.2 AutoHSCT

Von den insgesamt 63 autologen HSCT EmpfängerInnen (Alter 1,4-26,3Jahre, Median 12,4 Jahre, m=37, w=27) wurden insgesamt 21 von 2.743 getesteten Proben (0,77%) von 11 von 63 getesteten (17,46%) PatientInnen positiv auf HSV-1 und/oder VZV getestet. Allerdings befanden sich nur 5 (7,94%) PatientInnen im Zeitraum autoHSCT +100 Tage, bei den restlichen 6 PatientInnen, welche autologe Stammzellen erhalten hatten, konnte der Virus-Nachweis aufgrund des langen zeitlichen Abstandes zwischen der Stammzelltransplantation und der Infektion/Reaktivierung nicht mehr mit der autoHSCT assoziiert werden.

Von allen autoHSCT PatientInnen unterliefen 44 eine Screening-Untersuchung, wobei diese meistens im Laufe der Stammzelltransplantation durchgeführt wurde. Alle 5 PatientInnen, welche in unmittelbarer zeitlicher Nähe zur autologen Stammzelltransplantation einen HSV-1 und/oder VZV positiven Befund hatten, wurden auf ebendiese Viren und HSV-2 gescreent. Allerdings wurde bei keinem dieser PatientInnen ein positiver Befund direkt bei Screening-Untersuchungen erzielt, sondern entweder vor bzw. nach dem Screeningzeitraum oder aus parallel zum Screening getesteten anderen Materialien wie z.B. Abstrichen.

HSV-1

In 6 (0,61%) von 977 getesteten Befunden bei 4 (6,48%) von 59 getesteten PatientInnen (Alter 0,0-26,3 Jahre, Median 10,3 Jahre, m=33, w=26) war *Herpes Simplex* positiv. Davon war 1 Blutbefund von 843 getesteten bei 1 von 60 getesteten autoHSCT PatientInnen positiv. Bei dieser Patientin (Tag autoHSCT +96) sind zwar keine Bläschen oder Mukositis, allerdings Fieber und eine CRP-Erhöhung beschrieben. Abstriche waren 4 von 45 getesteten bei 3 von 21 getesteten PatientInnen (Tag autoHSCT d+3, d+102, d+104) positiv. Bei 2 dieser PatientInnen wurde zeitgleich eine Blutprobe getestet, die allerdings jeweils einen negativen Befund ergab. Weiters war bei einer Patientin, welche zum Zeitpunkt der Tests bestrahlt wurde, mit einem HSV-1 positiven Abstrich gleichzeitig ein Rachenspülflüssigkeitstest positiv auf HSV-1 (Tag autoHSCT d+102). Dies war auch der einzige positive Befund bei autoHSCT PatientInnen von Proben respiratorischer Sekrete von 19 durchgeführten Tests bei 7 PatientInnen.

HSV-2

Bei keinem der 712 getesteten Befunde bei 54 getesteten autoHSCT PatientInnen (Alter 0,0-26,5 Jahre, Median 9,9 Jahre, m=30, w=24) war HSV-2 positiv.

VZV

Es wurden 944 Proben von 59 autoHSCT PatientInnen (Alter 1,5-26,3 Jahre, Median 12,5 Jahre, m=35, w=24) auf VZV getestet. Davon waren 4 (0,42%) Befunde von 3 (5,08%) PatientInnen im Zeitraum post autoHSCT +150 Tage positiv. Blutbefund war 1 (0,11%) von 876 getesteten bei 1 (1,69%) von 59 getesteten PatientInnen positiv. Bei diesem Patienten (d+143) sind weder *Herpes Zoster* typische Bläschen noch Infektionszeichen beschrieben. Abstriche waren 2 (16,67%) von 12 getesteten bei 2 (25,0%) von 8 getesteten PatientInnen positiv. Bei beiden PatientInnen sind stammbetonte Effloreszenzen, allerdings kein Fieber beschrieben. Eine Patientin hatte zur selben Zeit eine VZV-positive Rachenspülflüssigkeitsprobe sowie eine nachgewiesene Infektion mit HSV-1.

3.5 Serologie

Alle 105 PatientInnen, welche im Laufe des Untersuchungszeitraumes dieser Datenanalyse zumindest einmalig einen positiven PCR-Befund auf HSV-1/2 und/oder VZV hatten, wurden serologisch auf Antikörper gegen diese Viren getestet. Initial – noch vor Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie und/oder einer Immunglobulin-Substitution – und zumindest 14 Tage vor einem Virus-Nachweis wurden 81 der später PCR-positiven PatientInnen auf Antikörper gegen HSV-1/2 und/oder VZV getestet. Konnten bei dieser initialen Serostatus-Erhebung bereits IgG-Antikörper nachgewiesen werden, musste eine Primärinfektion mit HSV-1/2 oder VZV bereits vor Aufnahme an der pädiatrischen hämato/onkologischen Abteilung stattgefunden haben. Konnten zu diesem Zeitpunkt keine IgG-Antikörper nachgewiesen werden, muss die Primärinfektion während der Behandlungszeit und im Laufe dieser Datenerhebung erfolgt sein.

HSV-1

Von den 82 HSV-1 positiven PatientInnen hatten nur 11 (13,41%) eine Primärinfektion, 53 PatientInnen (64,63%) hatten bereits bei Vorstellung an der pädiatrischen hämato/onkologischen Abteilung einen positiven bzw. grenzwertigen

HSV-1/2-IgG-Titer und bei 18 PatientInnen (21,95%) war der initial serologische Befund nicht verwertbar. Jene PatientInnen mit nicht verwertbaren Befunden hatten bereits vor Aufnahme auf der pädiatrischen hämato/onkologischen Abteilung und Abnahme des Serostatus eine IVIG-Substitution oder Chemotherapie erhalten.

Ebenso war der IgM-Status von 20 HSV-1-positiven PatientInnen (24,39%) nicht verfügbar, bei 52 PatientInnen (63,41%) war HSV-1-IgM negativ und 7 PatientInnen (8,54%) hatten einen grenzwertigen oder positiven (grenzwertig n=6, positiv n=1) initialen IgM-Status.

Bei 10 (90,9%) der 11 PatientInnen mit Primärinfektion kam es zu keinen Reaktivierungen während des Beobachtungszeitraumes, auch ist bei 8 (72,7%) PatientInnen zur Zeit der HSV-1 Infektion ein klinisch guter Allgemeinzustand und zumeist keine Aplasie, Neutropenie oder Panzytopenie beschrieben. *Herpes Simplex* verdächtige Läsionen in Form von Bläschen sind allerdings bei 7 (63,6%) PatientInnen mit HSV-1 Erstinfektion aufgefallen. Infektion/Reaktivierungen, insbesondere mehrmalige Reaktivierungen, treten signifikant häufiger auf ($p=0,03$, Odds ratio=7,48), wenn PatientInnen bereits vor Auftreten der Grunderkrankung mit *Herpes Simplex* infiziert waren.

HSV-2

Beide HSV-2 positiven Patienten hatten initial einen negativen HSV-1/2-IgG-Befund und somit eine Primärinfektion während des Untersuchungszeitraumes. Bei diesen Patienten kam es im Laufe des Beobachtungszeitraumes zu keinen Reaktivierungen.

VZV

Von den 29 VZV positiven PatientInnen hatten 14 (48,28%) bereits bei Aufnahme einen positiven VZV-IgG-Titer, bei diesen PatientInnen kam es während des Untersuchungszeitraumes zumeist einmalig zu einer VZV-Reaktivierung, wobei es bei einem Patienten zweimal zu einer Reaktivierung kam.

3 PatientInnen (10,34%, Alter 1,5, 0,4 und 7,4 Jahre) hatten einen negativen IgG-Befund, also muss in diesen Fällen die Primärinfektion mit VZV während des Untersuchungszeitraumes stattgefunden haben.

Bei 11 PatientInnen (37,93%) war der serologische Befund aus weiter oben genannten Gründen nicht verwertbar. Kein Patient hatte bei der initialen serologischen Antikörperbestimmung eine akute VZV-Infektion im Sinne eines positiven IgM-Titers.

Insgesamt kam es bei 3 PatientInnen (10,3%) zu Primärinfektionen mit *Varizella Zoster*. Von diesen hatten 2 PatientInnen eine allogene HSCT (d+39 und d+111 post HSCT). Bei keinem der Kinder, welche eine VZV-Primärinfektion hatten, kam es innerhalb des Beobachtungszeitraumes zu einer weiteren Reaktivierung.

3.6 Klinik und Co-Infektionen

HSV-1

Während des Untersuchungszeitraumes waren 81 PatientInnen (Alter 1,0-23,2 Jahre, Median 12,1 Jahre, m=42, w=39) in 153 Episoden HSV-1 positiv. Dabei waren insgesamt 212 Proben diverser Materialien (siehe oben) positiv. In 97 Episoden (63,34%) sind herpetiforme Bläschen (N=39, 25,49%) und/oder eine Mukositis (N=62, 40,52%) in den Arztbriefen und Dekursen beschrieben. In 89 Episoden (58,17%) waren dabei Abstriche positiv, in 7 Episoden (4,58%) respiratorische Sekrete und in 3 Episoden (1,20%) sowohl Abstriche als auch respiratorische Sekrete. In 56 (36,66%) Episoden hingegen sind weder Bläschen noch eine Mukositis dokumentiert.

20 PatientInnen (24,69%) hatten in 29 (18,95%) Episoden eine Virämie.

In 20 Episoden bei 14 virämischen PatientInnen sind keine HSV-1 typischen Bläschen der Haut und Schleimhäute bekannt. 7 dieser PatientInnen hatten im Zuge der Therapie ihrer Grunderkrankung eine allogene Stammzelltransplantation erhalten (d+2 bis d+548 post alloHSCT), 6 davon (d+10 bis d+299) hatten zur Zeit der HSV-1 Infektion eine GvHD der Haut oder des Darmes (siehe Tabelle 7). Bei 8 HSV-1-positiven PatientInnen (9,88%) kam es in 12 Episoden (7,84%) gleichzeitig zu einer Infektion mit einem anderen Virus (siehe **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.**6). In 3 Fällen ist eine Infektion mit 3 - 4 Viren gleichzeitig beschrieben (Patient 1: HSV-1 Virämie, BK-Virus im Harn, CMV- und HepB Virämie; Patientin 2: HSV-1, HHV6, Norovirus jeweils im Stuhl nachweisbar; Patientin 3: HSV-1 im Abstrich, HHV7 Virämie, BK-Virus im Harn nachweisbar).

Bei Patient 1 mit ALL, Tag +11 post alloHSCT und chronischer Hepatitis B, der zugleich HSV-1, BK-Virus und CMV positiv war, ist Fieber dokumentiert, allerdings keine Effloreszenzen. Bei Patientin 2 mit Grunderkrankung einer autoimmun-hämolytischen Anämie, sie war keine HSCT-Empfängerin, waren alle 3 Viren (HSV-1, HHV6, Norovirus) im Stuhl nachweisbar, bei ihr sind Durchfälle, allerdings kein Fieber oder Effloreszenzen beschrieben. Bei Patientin 3 mit Grunderkrankung einer AML unter Erhaltungstherapie ist eine Mukositis bei ansonsten gutem Allgemeinzustand beschrieben.

Tabelle 6: Anzahl der HSV-1 und VZV positiven PatientInnen N (%) mit zeitgleichem Nachweis anderer Viren

Faktor	HSV-1 (N=81)	VZV (N=28)
Viren		
HHV6/7	6 (7,41)	1 (3,57)
CMV	2 (2,47)	1 (3,57)
Adenovirus	1 (1,23)	0
BKV	3 (3,70)	0
Norovirus	3 (3,70)	0
ParvovirusB19	1 (1,23)	0
Hepatitis B	1 (1,23)	0

Bei 7 PatientInnen (8,64%) ist eine zu HSV-1 zeitgleiche bakterielle Infektion dokumentiert (*Bordetella pertussis*, Pneumokokken, Mykoplasmen, *Pseudomonas aeruginosa*, *Clostridium diff*, *Staph. epidermidis*, unbekannt, je N=1). Keiner dieser PatientInnen hatte Stammzellen erhalten und bei 6 von 7 PatientInnen sind Fieber und für HSV-1 typische Bläschen dokumentiert.

HSV-2

HSV-2 positiv waren insgesamt 2 PatientInnen (Grundkrankheit ALL N=1 und diffus großzelliges B-Zell Lymphom N=1). Bei dem ALL Patienten war eine Blutprobe positiv, bei dem Patienten mit dem B-Zell Lymphom eine Liquorprobe. Bei dem Patienten mit der positiven Blutprobe sind keine der für Herpes typischen Bläschen oder Fieber beschrieben. Bei dem Patienten mit der positiven Liquorprobe sind keine Effloreszenzen, Bläschen, Mukositis oder Fieber, allerdings neurologische Symptome im Sinne eines konstanten Kribbelns sowie eine Beinschwäche rechts in den klinischen Befunden beschrieben und es wurde eine HSV-Enzephalitis diagnostiziert, welche mit Aciclovir behandelt wurde.

VZV

VZV positiv waren in 30 Episoden 29 PatientInnen. Bei 18 PatientInnen (64,29%) sind herpetiforme Effloreszenzen in Form von gruppierten Bläschen dokumentiert. Bei 8 dieser PatientInnen (28,57%) mit beschriebener Zoster- oder Varzellensymptomatik war VZV im Blut nachweisbar, bei 12 PatientInnen (42,86%) in Abstrichen und bei 2 (7,14%) in Blut und Abstrichen zugleich. In 12 Episoden bei 12 virämischen PatientInnen sind keine Bläschen dokumentiert.

4 PatientInnen (14,29%) hatten zur selben Zeit zur VZV-Infektion einen respiratorischen Infekt (siehe Tabelle 5), bei 3 dieser PatientInnen mit respiratorischem Infekt wurde VZV im Blut nachgewiesen, bei 1 im Liquor. Bei 3 PatientInnen (10,71%) ist ein *Zoster generalisatus* beschrieben, davon hatten 2 PatientInnen eine maligne hämatologische Grundkrankheit (AML, ALL) und 1 Patient ein Osteosarkom; 1 Patient mit *Zoster generalisatus* war Stammzellenempfänger (d+212 post alloHSCT), dieser hatte auch eine GvHD. Es hatten 3 PatientInnen (10,71%) mit Varzelleninfektion zeitgleich eine GvHD. Bei 3 PatientInnen mit VZV-Nachweis (10,71%) ist außerdem eine VZV-Sepsis, davon bei 2 PatientInnen mit Leukodystrophie, bei 1 Patienten mit ALL, beschrieben.

Tabelle 7: Übersicht über allg. PatientInnen-Daten sowie spezifische und weitere allgemeine Symptome der PatientInnen während der Infektionsepisoden (N=Anzahl der Episoden (%)). Die meisten PatientInnen weisen in einzelnen Episoden mehrere Symptome auf.

Faktor	HSV-1 N=153	HSV-2 N=2	VZV N=30
Männlich	71 (46,41)	2 (100)	17 (56,67)
Weiblich	82 (53,59)	0	13 (43,33)
Alter (Median) in Jahren	12,21	16,66	9,70
HSCT			
allogen	30 (19,61)	0	10 (33,33)
autolog	3 (1,96)	0	2 (6,67)
GvHD	14 (9,15)	0	3 (10,0)
Effloreszenz			
Mukositis	62 (40,52)	0	0
Bläschen	39 (25,49)	0	18 (60,0)
Fieber	34 (22,22)	0	8 (26,67)
Hämophagozytose	2 (1,31)	0	0
Sepsis	9 (5,88)	0	4 (13,33)
Virämie	29 (18,95)	1 (50,0)	16 (53,33)
Hämatologisch			
Neutropenie	7 (4,58)	0	1 (3,33)
Thrombozytopenie	3 (1,96)	0	1 (3,33)
Aplasie	7 (4,58)	0	3 (10,0)
Panzytopenie	6 (3,92)	0	1 (3,33)
Neurologie			
Enzephalitis/Arachnoiditis	2 (1,31)	0	0
Kopfschmerz	1 (0,65)	1 (50,0)	2 (6,67)
Krampfgeschehen	3 (1,96)	0	1 (3,33)
Respiratorisch			
Pneumonie	3 (1,96)	0	1 (3,33)
Bronchitis	1 (0,65)	0	0
Infekt der oberen Atemwege	10 (6,54)	1 (50,0)	4 (13,33)
Gastrointestinal			
Durchfall	5 (3,27)	0	0
Erbrechen	2 (1,31)	0	1 (3,33)
Bauchschmerzen	9 (5,88)	0	1 (3,33)
Uropathie	4 (2,61)	0	0
Hepatopathie	7 (4,58)	0	0
Bakt. Infektion	7 (4,58)	0	0
Virale Infektion	13 (8,50)	0	2 (6,67)
Candidiasis	2 (1,31)	0	0

Hepatopathien (chronische Hepatitis B, Hepatozytolyse, Anstieg Lebertransaminasen), Uropathien (Zystitis, Makrohämaturie, Schmerzen beim Harnlassen).

3.7 Therapie

HSV-1/2 positive PatientInnen (N=83) wurden in 155 Episoden (N=153 HSV-1, N=2 HSV-2) mit Aciclovir, Val-Aciclovir, und Cidofovir behandelt (siehe Tab.8). 2 PatientInnen mit ausgeprägter Mukositis wurden mit Immunglobulinen behandelt. Einer dieser Patienten erhielt dabei die Immunglobuline zusätzlich aufgrund der schweren Virusinfektion, der zweite Patient bekam aufgrund einer schweren Myelodepression mit IgG-Mangel routinemäßig Immunglobuline substituiert.

VZV positive PatientInnen (N=28) wurden mit Aciclovir (N=21), Foscavir (N=1), Valaciclovir (N=3) und Cidofovir (N=1) behandelt. 1 ALL-Patient mit VZV im Liquor bekam zusätzlich VZV-Hyperimmunglobulin und 1 Osteosarkom- und alloHSCT-Patient bekam zusätzlich zu einer Therapie mit Aciclovir intravenös Immunglobuline (IVIg) verabreicht.

Tabelle 8: Therapie der HSV-1/2 und VZV Episoden; Kombinationstherapie: mehrere Präparate wurden zusammen gegeben, z.B. Aciclovir und Zovirax, Varitect und Zovirax oder IVIG und Virostatika

*Therapie mit IVIG, Aciclovir und Valtrex

Therapie	HSV-1 (N=153)	HSV-2 (N=2)	VZV (N=28)
Aciclovir	73 (47,71)	1 (50)	21 (75,00)
i.v.	28 (18,30)		12 (42,86)
p.o.	27 (17,65)		8 (28,57)
lokal	11 (7,19)		1 (3,57)
Foscavir	12 (7,84)	0	1 (3,57)
Cidofovir	8 (5,22)	0	1 (3,57)
Valaciclovir	11 (7,19)	0	3 (10,71)
Herviros	4 (2,61)	0	0
IVIg	4 (2,61)	0	1 (3,57)
+ Aciclovir	3	0	1 (3,57)*
+ Foscavir	1	0	0
VZV-	0	0	2 (7,14)
Hyperimmunglobulin			
Kombinationstherapie	19 (12,42)	0	8 (28,57)
Nicht beschrieben	65 (42,48)	1 (50)	7 (25,00)

3.8 Blutbefunde

Insgesamt wurden 14.263 Blutproben von 582 PatientInnen (Alter 0,0-26,5 Jahre, Median 9,5 Jahre) auf HSV-1/2 und VZV getestet.

HSV-1

HSV-1 positiv waren 48 (0,96%) Blutproben von insgesamt 5.017 getesteten bei 20 (3,74%) von 535 getesteten PatientInnen. Bei 11 virämischen PatientInnen wurde gleichzeitig (gleichzeitig= +/- 7 Tage) zur Blutprobe ein Abstrich (n=5), bzw. eine Probe mit respiratorischem Sekret (n=3), Knochenmark (n=2) oder Liquor (n=1) durchgeführt. Von diesen 11 waren bei 9 (81,82%) PatientInnen Proben beider Materialien zur gleichen Zeit positiv. Bei 2 PatientInnen waren die Blutbefunde positiv, die anderen durchgeführten Tests (Liquor n=1, Abstrich n=1) allerdings negativ.

Alleinige PCR-Untersuchungen von Blutproben (bei diesen wurde kein gleichzeitiger Abstrich oder Test mit einem anderen Material durchgeführt) wurden insgesamt 31-mal bei 12 PatientInnen positiv getestet. Davon sind lediglich bei 4 (12,90%) Befunden von 4 PatientInnen Bläschen oder eine Mukositis beschrieben. Innerhalb des Untersuchungszeitraumes hatten 20 PatientInnen 29 Virämie-Episoden. Eine Mukositis und/oder Aphten sind dabei bei 8 PatientInnen in 9 Episoden (31,03%) beschrieben, in den restlichen 20 Episoden sind keine Effloreszenzen beschrieben/dokumentiert (siehe Tabelle 8). Bei 11 PatientInnen kam es im Rahmen einer GvHD zu einer HSV-1-Virämie. Bei 4 Episoden von 4 virämischen PatientInnen ist ein Ende (und damit die Dauer) der Virämie weder durch Labor- noch durch klinische Befunde dokumentiert. Die Virämie-Episoden dauerten bei den restlichen 16 virämischen PatientInnen 3-42 Tage (Median 8,5 Tage, Durchschnitt 14,45 Tage).

HSV-2

HSV-2 positiv war 1 (0,03%) von 3.942 durchgeführten Blutbefunden bei 1 (0,21%) von 467 getesteten PatientInnen. Bei diesem Patienten wurde zeitgleich (+/-7 Tage) ebenfalls eine PCR-Untersuchung mit Material eines Abstriches durchgeführt, diese war allerdings negativ. Effloreszenzen, Bläschen oder Mukositis sowie Fieber oder andere Infektionszeichen sind bei diesem Patienten nicht beschrieben. Auch die Dauer der Virämie ist nicht dokumentiert.

VZV

VZV positiv waren 19 (0,35%) von 5.362 getesteten Blutproben bei 16 (2,72%) von 586 getesteten PatientInnen. Bei 4 virämischen PatientInnen wurde zeitgleich ein Abstrich (n=2) oder eine PCR-Testung mit respiratorischem Sekret (n=2) durchgeführt. Wobei bei den 2 PatientInnen, bei denen der Abstrich durchgeführt wurde, dieser auch positiv war und die Testungen mit respiratorischem Sekret jeweils negativ.

Insgesamt sind bei den 19 positiven Blutproben von 16 PatientInnen in 16 Episoden bei 11 (57,89%) Proben von 9 PatientInnen (56,25%) *Herpes Zoster* typische Effloreszenzen, entweder auf ein Dermatom begrenzt (n=8) oder generalisiert (n=3), beschrieben, bei 8 (42,19%) Proben sind bei den virämischen PatientInnen keine Effloreszenzen dokumentiert. Die Dauer einer VZV-Virämie-Episode konnte bei 10 virämischen PatientInnen analysiert werden und lag zwischen 3-32 Tagen (Median 7 Tage, Durchschnitt 13,62 Tage). Bei 6 PatientInnen ist ein Ende der Virämie allerdings weder durch Labor- noch durch klinische Befunde dokumentiert.

Tabelle 9: Übersicht über allgemeine PatientInnen-Daten sowie spezifische und allgemeine Symptome virämischer PatientInnen während der Infektionsepisoden (Anzahl der PatientInnen =N (%)); da einige PatientInnen mehrere Symptome zugleich aufweisen, scheinen einige mehrfach auf. Ein kausaler Zusammenhang lässt sich im Einzelfall nicht belegen.

Faktor	HSV-1 N=29	HSV-2 N=1	VZV N=16
Männlich	17 (58,62)	1	11 (68,75)
Weiblich	12 (41,38)	0	5 (31,25)
Alter (Median) in Jahren	12	14	11
Grunderkrankung			
Solide Tumore	5 (17,24)	1	5 (31,25)
Maligne häm. E.*	15 (51,72)	0	7 (37,50)
Non-maligne häm. E.*	8 (27,59)	0	2 (12,50)
Sonstige E.*	1 (3,45)	0	2 (12,50)
HSCT			
allogen	16 (55,17)	0	6 (37,50)
autolog	1 (3,45)	0	3 (18,75)
GvHD	12 (41,38)	0	3 (18,75)
Primärinfektion	3 (10,34)	0	4 (25,00)
Reaktivierung	17 (58,62)	1	5 (31,25)
Serologie nicht verfügbar	9 (31,03)	0	6 (37,50)

Zeitgleich getestete Proben mit demselben Virus			
Abstrich	5 (17,24)	0	1 (6,25)
Rachenspülflüssigkeit	3 (10,34)	0	0
Knochenmark	2 (6,90)	0	0
Liquor	1 (3,45)	0	0
Stuhl	1 (3,45)	0	0
Effloreszenz			
Bläschen	2 (6,90)	0	9 (56,25)
Mukositis	7 (24,14)	0	0
Fieber	12 (41,38)	0	5 (31,25)
Hämophagozytose	2 (6,90)	0	0
Sepsis	3 (10,34)	0	1 (6,25)
Hämatologisch			
Neutropenie	1 (3,45)	0	1 (6,25)
Aplasie	2 (6,90)	0	1 (6,25)
Panzytopenie	2 (6,90)	0	2 (12,50)
Neurologisch			
Cephalea	1 (3,45)	0	1 (6,25)
Krampfgeschehen	1 (3,45)	0	0
Respiratorisch			
Pneumonie	1 (3,45)	0	0
URTI**	1 (3,45)	0	3 (18,75)
Gastrointestinal			
Durchfall	2 (6,90)	0	0
Erbrechen	1 (3,45)	0	0
Bauchschmerzen	2 (6,90)	0	1 (6,25)
Hepatopathie	4 (13,79)	0	0
Virale Infektion	6 (20,69)	0	2 (12,50)

*E: Erkrankung, **URTI: upper respiratory tract infect

3.9 Abstriche

Insgesamt wurden 1.138 Abstriche bei 224 PatientInnen getestet. Davon wurden 158 (13,88%) Befunde von 45 (33,48%) PatientInnen positiv auf HSV-1/2 und/oder VZV getestet.

HSV-1

HSV-1 positiv waren 142 (26,84%) von 529 getesteten Abstrichen und somit 48

(22,43%) von 214 getesteten PatientInnen. In 51 Testepisoden bei 31 PatientInnen wurden zur gleichen Zeit (+/- 7 Tage), in der ein positiver Abstrich-Befund vorlag, Blutproben auf HSV-1 getestet. In diesen 51 Episoden hatten 31 PatientInnen 47 mal (92,16%) einen positiven Abstrich, allerdings einen negativen Blutbefund, bei 4 PatientInnen waren 4 mal (7,84%) sowohl Abstrich- als auch zeitnahe Blutbefunde positiv.

HSV-2

Auf HSV-2 wurden 526 Abstriche von 211 PatientInnen getestet. Allerdings war keine PCR-Untersuchung aus Abstrichen positiv.

VZV

VZV positiv waren 16 (16,49%) von 97 getesteten Abstrichen bei 12 (18,46%) von 65 getesteten PatientInnen. Bei 7 PatientInnen wurden zeitgleich (+/- 7 Tage) zum positiven Abstrich Blutproben auf VZV getestet. Diese waren bei 2 (28,57%) PatientInnen gleichzeitig positiv, bei 5 (71,43%) PatientInnen war der Abstrich positiv, die Blutprobe(n) allerdings nicht.

3.10 Liquor

Liquor wurde insgesamt 257-mal bei 70 PatientInnen (Alter m=39, w=31) auf HSV-1/2 und/oder VZV getestet.

HSV-1

HSV-1 positiv war 1 (1,09%) von 92 getesteten Liquor-Proben bei 1 von 69 PatientInnen. Bei dieser Rhabdomyosarkom-Patientin sind weder HSV-1 Effloreszenzen noch Fieber beschrieben, allerdings eine HSV-Enzephalitis, eine Facialisparese links sowie ein sekundäres Krampfgeschehen. Die zeitgleich getestete Blutprobe zeigte ein negatives Ergebnis. Bei 6 PatientInnen wurden gleichzeitig (+/- 7 Tage) Liquor und Abstriche oder Blutproben mit einem zumindest einmalig HSV-1 positiven Befund getestet. Bei 4 PatientInnen wurden Abstriche gleichzeitig mit Liquor getestet, davon waren alle 4 Abstrich-Proben HSV-1 positiv, die Liquorproben waren allesamt negativ. Bei 2 PatientInnen wurde Liquor gleichzeitig mit Blut auf HSV-1 getestet, dabei war bei einem die Blutprobe positiv, die Liquorprobe negativ, bei der zweiten Patientin war die Liquorprobe positiv, die Blutprobe allerdings negativ.

HSV-2

HSV-2 positiv war 1 (1,30%) von 77 getesteten Liquor-Proben bei 1 von 60 PatientInnen. Die zeitgleich getestete Blutprobe war auch bei diesem Patienten negativ und es sind ebenso keine Effloreszenzen, Bläschen, Mukositis oder Fieber, allerdings ein konstantes Kribbeln sowie eine Beinschwäche rechts in den klinischen Befunden beschrieben.

VZV

VZV positiv waren 2 (2,25%) von 89 Liquor-Proben bei 2 (3,17%) von 63 getesteten Patienten. Bei beiden Patienten sind initial keine Effloreszenzen berichtet. Bei einem Patienten sind Kopfschmerzen beschrieben, 2 Tage nach dem VZV-Nachweis aus dem Liquor kam es zum Auftreten von Bläschen auf der Kopfhaut, welche ebenso VZV positive Abstriche erwiesen, zeitgleich getestete Blutproben zeigten negative Befunde. Beim zweiten Patienten wurden zeitgleich keine weiteren Materialien getestet. Bei diesem Patienten wurde zur Abklärung einer temporobasalen Läsion und eines Grand mal Anfalls, aufgrund dessen er auf der Abteilung für pädiatrische Hämato-/Onkologie vorstellig war, eine Liquorpunktion durchgeführt und der Liquor auch auf VZV getestet.

3.11 Respiratorische Sekrete

Es wurden insgesamt 219 Proben respiratorischer Sekrete (unter diesem Begriff sind Rachenspülflüssigkeit, Rachenabstrich, Nasensekret, Sputum und – selten (N=10)- Bronchiallavage zusammengefasst) von 71 PatientInnen (Alter 0,5-23,1 Jahre, Median 13,6 Jahre, m=29, w=42) getestet. Davon wurden 15 (6,85%) Proben von 11 PatientInnen (15,49%) auf HSV-1 und/oder VZV positiv getestet.

HSV-1

HSV-1 positiv waren 14 (15,38%) von 91 getesteten Proben bei 11 (17,19%) von 64 getesteten PatientInnen. Bei 7 positiv getesteten PatientInnen (63,64%) sind muko/kutane Läsionen in Form einer Mukositis, n=3 (27,27%) oder mit gruppierten Bläschen labial, n=4 (36,36%), beschrieben. Bei den übrigen 4 PatientInnen (36,36%) sind weder dermatologische Auffälligkeiten noch andere Infektionszeichen beschrieben.

Bei 2 PatientInnen (18,18%) wurde zeitgleich ein Abstrich positiv auf HSV-1 getestet, bei 3 PatientInnen (27,27%) eine Blutprobe. Generell wurden in 72 Testepisoden respiratorisches Sekret und Blut zeitgleich getestet, wobei in 50 (69,44%) Testepisoden beide Proben negativ waren, in 6 (8,33%) Episoden die respiratorischer Sekrete positiv, die Blutprobe jedoch negativ und in weiteren 6 (8,33%) Episoden bei 3 PatientInnen waren sowohl die Probe aus respiratorischen Sekreten als auch Blutprobe positiv. Bei all diesen kongruenten Ergebnissen sind auch muko/kutane Läsionen bei den PatientInnen beschrieben.

HSV-2

HSV-2 wurde bei 67 Proben respiratorischer Sekrete von 52 PatientInnen getestet. Allerdings war keine dieser PCR-Untersuchungen positiv.

VZV

Insgesamt wurden 30 Proben respiratorischer Sekrete auf VZV getestet. VZV positiv war 1 (3,85%) von 26 getesteten PatientInnen. Diese Patientin wurde zeitgleich in Abstrichen und respiratorischem Sekret positiv auf HSV-1 und VZV getestet.

3.12 Biopsien

Biopsien wurden insgesamt 56 von 14 PatientInnen (Alter 2,3-17,9 Jahre, Median 7,8 Jahre, m=8, w=6 Jahre) getestet.

Davon wurde 1 (1,79%) Biopsie der Darmschleimhaut positiv auf HSV-1 getestet. Bei diesem Patienten sind weder herpetiforme Bläschen, noch Fieber, andere Infektionszeichen oder eine Virämie beschrieben, allerdings hatte dieser Patient eine nach durchgeführter Koloskopie histologisch beschriebene ulzerös-erosiv destruierende Kolitis als Ausdruck einer GvHD des Darmes (11 Monate nach alloHSCT). Da bei ebenjener Koloskopie allerdings auch die HSV-1 positive Biopsie der Darmschleimhaut entnommen wurde, gilt eine HSV-Colitis als Differentialdiagnose. Dem histologischen Bild zufolge war eine GvHD des Darmes allerdings wahrscheinlicher. Zeitgleich getestete Knochenmarksproben waren negativ.

20 Biopsien von 14 PatientInnen wurden auf HSV-2 und 16 Biopsien von 12 PatientInnen wurden auf VZV getestet. Diese waren jedoch alle negativ, ebenso wie weitere 19 auf HSV-1 getestete Biopsien von 13 PatientInnen.

3.13. Knochenmark

308 Knochenmarksproben von 91 PatientInnen (Alter 0,1-23,2 Jahre, Median 10,4 Jahre, m=58, w=37) wurden auf HSV-1/2 und/oder VZV getestet.

HSV-1

HSV-1 positiv waren 3 (0,98%) von 305 getesteten Proben bei 3 (1,82%) von 165 getesteten PatientInnen. Eine Patientin mit einer mikroangiopathischen hämolytischen Anämie nach alloHSCT (als Therapie einer schweren aplastischen Anämie) hatte einen HSV-1 positiven Knochenmarksbefund sowie eine HSV-1 Virämie 249 Tage nach alloHSCT, zur selben Zeit eine GvHD Grad II-III der Haut und zeitgleich eine Infektion mit HHV6 (nachgewiesen im Blut). Herpetiforme Bläschen oder Aphten sind bei ihr keine beschrieben, allerdings subfebrile Temperaturen.

Effloreszenzen sind auch bei den anderen beiden PatientInnen mit HSV-1 positivem Knochenmarksbefund (Grunderkrankung ALL bzw. AML) keine beschrieben. Jedoch sind bei einem dieser beiden PatientInnen febrile Temperaturen und eine Histiolympozytäre Hämophagozytose (HLH) beschrieben.

HSV-2

HSV-2 positiv war keiner der 255 getesteten Knochenmark-Befunde von 136 PatientInnen.

VZV

VZV positiv war 1 (0,42%) von 240 getesteten Knochenmark-Proben bei 1 (0,75%) von 134 getesteten PatientInnen. Bei diesem Patienten mit einer juvenilen myelomonozytären Leukämie am Tag 111 post alloHSCT sind jedoch weder Effloreszenzen noch Fieber oder andere Infektionszeichen beschrieben, auch eine Virämie konnte nicht nachgewiesen werden, da zeitgleich getestete Blutproben

negativ waren. Laut Dekurs befand er sich zu dieser Zeit sogar in einem guten Allgemeinzustand.

3.14 Stuhl

49 Stuhlproben von 15 PatientInnen (Alter 3,2-24,3 Jahre, Median 14,5 Jahre, m=8, w=7) wurden insgesamt auf HSV-1/2 und/oder VZV getestet. Davon hatten insgesamt 2 PatientInnen (20,0%) positive Proben, wobei diese alle HSV-1 positiv waren.

Es wurden 21 Stuhlproben von 13 PatientInnen auf HSV-1 getestet, von denen 3 Proben (14,29%) von 2 PatientInnen (15,38%) positiv waren. Keiner dieser beiden bekam eine allogene HSCT. Bei einem Patienten sind herpetiforme Bläschen, Durchfälle, vermehrte Tränensekretion, Schmerzen und Rötung im Bereich des rechten Auges, Fieber, sowie im weiteren Verlauf ein hypovolämischer Schock im Laufe einer HSV-1-Sepsis beschrieben. Zeitgleich getestete Blutproben (+1 Tag) und Proben respiratorischer Sekrete (+/-3 Tage) waren ebenfalls HSV-1 positiv. Bei der zweiten Patientin mit einmaliger positiver Stuhlprobe sind keine Effloreszenzen beschrieben, allerdings Durchfälle, und im Stuhl waren zur selben Zeit auch Noroviren und HHV6 nachweisbar.

3.15 Harn

Harnproben wurden 34 von 14 PatientInnen (Alter 0,6-19,4 Jahre, Median 11,1 Jahre, m=7, w=7) auf HSV-1/2 und/oder VZV getestet, allerdings war keine davon positiv. Bei virämischen PatientInnen wurde Harn nie zeitgleich auf HSV-1/2 und VZV getestet, eine Patientin hatte jedoch gleichzeitig zu den negativen Harnproben je eine auf HSV-1 positive Abstrichs- und Probe respiratorischer Sekrete.

4 Diskussion

4.1 Häufigkeit der Infektionen und Reaktivierungen

Infektionen mit sowie auch Reaktivierungen von *Herpes Simplex* und *Varizella Zoster* Viren verursachen bei Immunsupprimierten einschließlich Kindern, welche Stammzellen erhalten haben, eine erhöhte Morbidität und Mortalität und sollten somit alsbald erkannt und behandelt werden. (3,5,12) Diesbezüglich und auch um die Diagnostik effizient zu gestalten, ist es von Bedeutung zu wissen, welche PatientInnen mit welchen Grunderkrankungen am häufigsten von HSV und VZV Infektionen oder Reaktivierungen betroffen sind und welche Materialien sich am besten dazu eignen, eine vermehrte Viruspopulation zu erkennen. Da aufgrund der erhöhten Morbidität und Mortalität bei EmpfängerInnen allogener Stammzellen, sowie bei ALL- und AML-PatientInnen unter High Risk Therapie auch Screeninguntersuchungen zur ehestmöglichen Evaluierung einer HSV bzw. VZV Infektion und/oder Reaktivierung durchgeführt werden, ist es weiteres interessant, ob diese Screenings- auch in Hinblick auf den damit einhergehenden erhöhten Kostenaspekt- zielführend und sinnvoll durchzuführen sind, zumal die Rate der dabei erzielten positiven Befunde sehr gering ausfiel.

In dieser retrospektiven Datenanalyse von insgesamt 17.262 PCR-Befunden von beinahe 700 PatientInnen waren während des gesamten Beobachtungszeitraums insgesamt 13,8% der auf HSV-1 getesteten PatientInnen tatsächlich mit HSV-1 infiziert, allerdings hatten nur 0,4% der auf HSV-2 getesteten PatientInnen eine HSV-2-Infektion/Reaktivierung und eine VZV-Infektion/Reaktivierung war nur bei 4,5% nachzuweisen. Zieht man alle durchgeführten PCR-Tests in Betracht, waren 3,4% der HSV-1-Befunde, 0,04% der HSV-2-Befunde und 0,7% der VZV-Befunde positiv.

Da generell nur 2 von 5.012 getesteten Befunden HSV-2 positiv waren, von 2 Patienten mit sehr unterschiedlichen Krankheitsverläufen (ein Patient mit einer symptomlosen HSV-2 Virämie sowie ein Patient mit einer Enzephalitis), welche im vorigen Teil schon zur Genüge erläutert wurden, und aufgrund der geringen Relevanz von den 2 Proben wird sich die weitere Diskussion vor allem auf HSV-1 und VZV beziehen.

Es stellte sich bei den auf HSV-2 getesteten PatientInnen auch heraus, dass aufgrund der niedrigen Prävalenz von HSV-2 unter Kindern und Jugendlichen Screeninguntersuchungen auf HSV-2 nicht sinnvoll sind. So sollte es ausreichend sein, HSV-2 bloß bei naheliegender Verdacht einer Infektion (z.B. Herpes typische Bläschen im Genitalbereich, Zeichen einer Herpesenzephalitis) zu testen.

4.2 PatientInnengruppen

Bei hämato/onkologischen Erkrankungen kommt es zur herabgesetzten zellulären Immunabwehr, zusätzlich neigen diese Kinder durch die Therapie dieser Grunderkrankungen zu schweren Neutropenie-Phasen (bis hin zur Aplasie), was Infektionen und Reaktivierungen weiters begünstigt. (16,22) Obwohl Leukämien, Lymphome, solide Tumore, aber auch nicht-maligne hämatologische Erkrankungen wie Anämien, idiopathische Thrombopenien und auch primäre Immundefekte mit einem höheren Infektions- und v.a. Reaktivierungsrisiko von HSV und VZV assoziiert sind, sollen maligne hämatologische Erkrankungen, allen voran die ALL, das höchste Risiko einer Virus-Infektion/Reaktivierung darstellen. (22) Allerdings beschrieben Feldmann *et al.* 1973 anhand einer Studie mit 1.132 pädiatrischen hämato/onkologischen PatientInnen bei *Herpes Zoster* eine Inzidenz von 8,9%, wobei bei den meisten Erkrankten (22%) ein Mb. Hodgkin als Grunderkrankung vorlag. (25) Auch Menon *et al.* beschrieben 2001 sowie Lin *et al* 2016 eine erhöhte Inzidenz von *Herpes Zoster* bei Kindern mit Leukämie und Lymphomen. (22,26)

In unserer Datenanalyse stellte sich heraus, dass das Risiko einer HSV- und/oder VZV-Infektion/Reaktivierung bei PatientInnen mit ALL im Vergleich zu anderen hämato/onkologischen PatientInnen 0,5-fach, also mäßig, wenn auch knapp nicht signifikant, erhöht ist. Dabei gilt es allerdings zu berücksichtigen, dass die Vergleichsgruppe ebenfalls aus großteils immunsupprimierten Kindern bestand. Für VZV-Infektionen/Reaktivierungen besteht für ALL-PatientInnen kein höheres Risiko als für PatientInnen mit anderen hämato/onkologischen Grunderkrankungen. Für AML-Erkrankte ließ sich im Vergleich zu den anderen PatientInnen kein erhöhtes Risiko einer HSV-, jedoch ein mäßig erhöhtes, wenn auch nicht signifikantes Risiko einer VZV-Infektion/Reaktivierung, ableiten. Ebenfalls besteht bei Non-Hodgkin-Lymphom PatientInnen ein mäßig erhöhtes,

jedoch nicht relevantes Risiko einer HSV-1-Infektion, allerdings kein erhöhtes Risiko einer VZV-Infektion/Reaktivierung. Bei Hodgkin-Lymphom PatientInnen konnten wir signifikant ein deutlich erhöhtes Risiko einer HSV-1-Infektion/Reaktivierung feststellen. Auch bei PatientInnen mit bestimmten soliden Tumoren besteht im Vergleich zu Kindern mit anderen hämato/onkologischen Erkrankungen ein mäßig erhöhtes Risiko einer HSV-1-Infektion/Reaktivierung. Zu diesen soliden Tumoren zählen Sarkome, Neuroendokrine Tumore und Medulloblastome. Für letzter genannte, sowie auch für GliompatientInnen gilt auch ein mäßig erhöhtes Risiko einer VZV-Infektion/Reaktivierung. Bei Neuroblastom- und KeimzelltumorpatientInnen ließ sich kein erhöhtes Risiko einer HSV-1- und/oder VZV- Infektion/Reaktivierung feststellen. Bei weiteren Grunderkrankungen (siehe Tabelle 5) besteht für einzelne Immundefekte, maligne und auch hämatologische Erkrankungen ebenso kein erhöhtes Risiko einer HSV-1 und/oder VZV Infektion/Reaktivierung im Vergleich zu anderen hämato/onkologischen Grunderkrankungen.

Bei Kindern, die eine allogene HSCT erhalten haben, ist mit $p=0,3$ ebenfalls kein signifikant erhöhtes Risiko für HSV-1 Infektionen/Reaktivierungen erkennbar. Falls es zum Auftreten einer HSV-1 Infektion/Reaktivierung kommt, geschieht dies allerdings mit einer Inzidenz von 85% im ersten Jahr post alloHSCT. Für diese Patientengruppe besteht weiteres ein signifikantes, bis zu 3-fach erhöhtes Risiko einer VZV Infektion/Reaktivierung ($p=0,002$). Insbesondere *Varizella Zoster* Reaktivierungen zählen zu den häufigsten infektiösen Komplikationen der HSCT, so ist allein im ersten Jahr nach der HSCT die Inzidenz einer Reaktivierung bei Kindern nach alloHSCT zwischen 23% und 67% beschrieben. (24,27,28) Das vermehrte Auftreten im ersten Jahr post allogener HSCT lässt sich in dieser Datenanalyse mit einer Inzidenz einer VZV-Infektion/Reaktivierung im ersten Jahr post allogener HSCT von 81% bestätigen. VZV-Infektionen/Reaktivierungen traten zumeist um Tag d+200 post alloHSCT auf, generell von d+39 bis d+379 post alloHSCT. Zum Auftreten von HSV-1 Infektionen/Reaktivierungen kam es um den Tag d+170 nach HSCT, wobei PatientInnen vom Tag d+9 bis d+548 auftraten, die Inzidenz einer HSV-1 Infektion/Reaktivierung innerhalb im ersten Jahr post allogener HSCT liegt allerdings bei 85,7% und zeigt sich somit als signifikant erhöht.

Zusammenfassend lässt sich erkennen, dass von pädiatrisch hämato/onkologischen PatientInnen mit diversen Grunderkrankungen ALL-, Non-Hodgkin-Lymphom-, Mb. Hodgkin PatientInnen sowie PatientInnen mit Sarkomen, Medulloblastomen und NET ein erhöhtes Risiko einer HSV-1 Infektion/Reaktivierung haben, wobei insbesondere bei PatientInnen mit Mb. Hodgkin ein signifikant erhöhtes Risiko festgestellt werden konnte. Bei AML-PatientInnen sowie PatientInnen mit Gliomen und Medulloblastomen besteht ein mäßig erhöhtes Risiko einer VZV-Infektion/Reaktivierung und EmpfängerInnen einer allogenen HSCT haben ein signifikant deutlich erhöhtes Risiko einer VZV-Infektion/Reaktivierung. Bei EmpfängerInnen allogener Stammzellen besteht *per se* keine signifikant erhöhtes Risiko einer HSV-1 Infektion/Reaktivierung, kommt es jedoch zu einer Virusinfektion oder -reaktivierung mit HSV-1, tritt diese dann mit einer Inzidenz von 81%-85% im ersten Jahr nach einer allogenen HSCT auf.

4.2 Reaktivierung oder Primärinfektion? Was sehen wir öfter, was wann?

Einen positiven HSV-1 Serostatus hatten bereits 53 der später PCR positiven PatientInnen (64,6%) initial bei Vorstellung an der hämato/onkologischen Klinik. Bei diesen PatientInnen kam es während des Untersuchungszeitraumes zu HSV-1 Reaktivierungen. Eine Primärinfektion mit HSV-1 während unseres Untersuchungszeitraumes fand bei 11 PatientInnen (13,4%) statt, wobei bei 64% der PatientInnen mit Primärinfektion *Herpes Simplex* typische Hautläsionen beschrieben sind. Daraus lässt sich ableiten, dass eine Reaktivierung bei Kindern, welche bereits mit HSV-1 infiziert sind, deutlich häufiger bei immunsupprimierten pädiatrisch hämato/onkologischen PatientInnen auftritt als eine Primärinfektion während des Behandlungszeitraumes der Grunderkrankung und eine Primärinfektion in nur etwas mehr als der Hälfte mit Hautläsionen auftritt. Ebenso sind mehrmalige Reaktivierungen während der Behandlung der Grunderkrankung signifikant häufiger, wenn bereits zuvor eine *Herpes Simplex* Infektion stattgefunden hat. Es lässt sich kein genaues Muster erkennen, wann genau es zum vermehrten Auftreten von HSV-1 Reaktivierungen kommt.

Einen positiven VZV-Serostatus hatten 14 PatientInnen (48,3%), diese hatten im Verlauf zumindest eine VZV-Reaktivierung. Bei 3 PatientInnen (10,3%) kam es zu

Primärinfektionen mit *Varizella Zoster*, wobei es bei keinem dieser Kinder innerhalb des Beobachtungszeitraumes zu einer weiteren Reaktivierung kam. Reaktivierungen mit VZV sind bei pädiatrischen hämato/onkologischen PatientInnen ebenso häufiger als Primärinfektionen.

Die erhöhte Häufigkeit von Reaktivierungen im Vergleich zu Primärinfektionen könnte allerdings auch damit zusammenhängen, dass die Durchseuchungsrate in unseren Breitengraden bei Kindern mit 10 Jahren bei 80 bis über 90% liegt und somit der Großteil dieser Kinder bereits vor Ausbruch der hämato/onkologischen Erkrankung mit VZV und auch HSV-1 infiziert ist.(29)

4.3 Klinik und Co-Infektionen

Bei HSV-1 Infektionen/Reaktivierungen konnten in 25,5% aller Episoden das Auftreten von *Herpes Simplex* typischen Bläschen, in 40,5% aller Episoden allerdings das Auftreten muko/kutaner Läsionen in Form einer Mukositis, welche z.B. auch durch die Therapie der Grunderkrankung ausgelöst hätte werden können (18), beobachtet werden. Im Gegensatz dazu sind bei PatientInnen mit einer VZV-Infektion/Reaktivierung bei 60% aller Episoden *Varizella Zoster* typische Bläschen vorhanden und nie Läsionen in Form einer Mukositis. Ansonsten kommt es in 22,2 %(HSV-1) und 26,7% (VZV) zum Auftreten von Fieber, in 6,5% (HSV-1) sowie in 13,3%(VZV) zum zeitgleichen Auftreten eines oberen Atemwegsinfektes. Auch haben 8,5% (HSV-1) sowie 6,7%(VZV) der PatientInnen zeitgleich Infektionen mit anderen Viren, wobei v.a. das BK-Virus, HHV-6, HHV-7, CMV, Adenovirus, Norovirus und Hepatitis B dominierten.

Während der HSV-1 Virämie-Episoden präsentierten sich die PatientInnen in nur 6,9% mit *Herpes Simplex* typischen Bläschen, sowie in 24,1% mit einer Mukositis, allerdings in 41,4% mit Fieber und vereinzelt seltenen Symptomen wie einer Hämophagozytose, neurologischer Symptomatik, Bauchschmerzen, Atemwegsinfekten sowie zum Teil auch mit einer Sepsis und einer generellen AZ-Verschlechterung. Bei jeder fünften Episode tritt eine HSV-Virämie zugleich mit anderen viralen Infektionen, verursacht v.a. durch BK-Virus, CMV und HHV-6, auf. Diese PatientInnen mit polyviralen Infektionen waren alle in einer Neutropenie oder Panzytopenie und 66,7% dieser PatientInnen hatten zur selben Zeit auch

eine GvHD. Vor allem bei starker Immunsuppression ist auch das Risiko polyviraler Infektionen erhöht.

Die 16 PatientInnen mit einer VZV-Virämie präsentierten sich in 56,3% mit für *Herpes Zoster* typischen Läsionen, wobei diese zumeist auf ein Dermatom begrenzt, aber auch generalisiert auftreten. Zu einer zeitgleichen Mukositis zur VZV-Infektion/Reaktivierung kam es in keinem der Fälle. Allerdings präsentierten sich auch diese PatientInnen in 31,3% mit Fieber, in 18,8% mit oberen Atemwegsinfektion sowie in 12,5% mit polyviralen Infektionen, insbesondere mit anderen Herpesviren (HHV-6/7 und CMV).

4.4 Welche Materialien eignen sich am besten als Testmaterial?

Der Großteil der positiven Befunde war von jenen Proben, die zumeist entnommen wurden, wenn der Verdacht auf eine rezente HSV- und/oder VZV-Aktivierung naheliegend war. So wurden immerhin 26,8% aller darauf getesteten Abstriche und 14,3% aller getesteten respiratorischen Sekrete positiv auf HSV-1 getestet, sowie 16,5% aller darauf getesteten Abstriche positiv auf VZV, während nur 1% (HSV1) bzw. 0,4% (VZV) der getesteten Blutproben positiv waren. Nun werden, wie bereits erwähnt, v.a. Abstriche aber erst dann entnommen und getestet, wenn bereits Läsionen vorhanden sind, welche verdächtig auf eine Herpesvirusinfektion oder -reaktivierung sind. Es gilt anzumerken, dass es bei pädiatrisch hämato/onkologischen PatientInnen aufgrund der oralen Mukositis als Nebenwirkung von Chemo- und Radiotherapie und der Immunsuppression vermehrt zu Läsionen der Mundschleimhaut kommt. Insbesondere PatientInnen, welche bereits vor Therapiebeginn HSV- oder VZV-IgG-Antikörper aufweisen, sind gefährdet, im Laufe einer therapie-induzierten Mukositis vermehrt eine Reaktivierung von HSV/VZV zu erleiden. (18) Es ist somit durchaus adäquat und wichtig, Abstriche aus Mukositis-Läsionen sowie solche von verdächtigen, neu aufgetretenen Läsionen auf HSV und VZV zu testen. Die Ergebnisse der Abstriche und Proben aus respiratorischen Sekreten scheinen auch relevanter zu sein als reine Blutproben. So wurden in 72 Testepisoden Proben respiratorischer Sekrete und Blutproben gleichzeitig getestet, wobei zwar in 69,4% beide Proben HSV oder VZV negativ waren, in je 8,3% der Testepisoden allerdings entweder sowohl Proben respiratorischer Sekrete als auch Blutproben positiv waren oder nur die

Proben respiratorischer Sekrete positiv und die Blutproben negativ. Es trat nie der Fall auf, dass eine Blutprobe positiv, eine Probe respiratorischen Sekrets jedoch negativ war. Auch bei zeitgleich getesteten Abstrichen zeigt sich ein ähnliches Bild, so wurden in 51 Testepisoden mit HSV-1 positiven Abstrichen Blutproben zeitgleich auf HSV-1 getestet, wobei auch hier in 4 Episoden die Blutproben zeitgleich positiv waren, in den restlichen 47 Testepisoden waren zwar die Abstriche positiv, Blutproben jedoch negativ und nur in einem Fall kam es vor, dass zwar die Blutprobe positiv war, der Abstrich jedoch HSV-1 negativ. Zu einer „reinen Virämie“, wo keine weiteren Materialien auf HSV-1 und/oder VZV getestet wurden (HSV-1, VZV je N=12 PatientInnen) bzw. andere getestete Materialien negativ waren (HSV-1, VZV je N=2 PatientInnen), kam es jeweils bei 2% aller getesteten PatientInnen.

Screeninguntersuchungen, welche v.a. bei PatientInnen nach einer allogenen HSCT und PatientInnen mit einer High Risk Therapie bei ALL/AML durchgeführt wurden, wurden in den meisten Fällen mit Blutproben durchgeführt, vereinzelt auch mit Rachenspülflüssigkeit-Proben. Dies ist insofern sinnvoll, da sich die Viren auch über die Atemwege verbreiten und es bei Primärinfektionen während der Inkubationszeit zu einer zellassozierten Virämie vor Ausbruch der Krankheit kommt (5). Zu einer Virämie kommt es in der Zeit, in welcher die Viren vom Eintrittsort, zumeist dem Oropharynx, zu den Epidermiszellen gelangen (3,5). Bei 7,4% (HSV-1) bzw. 6,3% (VZV) kam es innerhalb des Blut-Screenings zu einem positiven Befund. Beim Großteil der PatientInnen, welche Screeninguntersuchungen unterliefen, waren allerdings die Blutproben während des Screenings negativ, jedoch lieferten bei Verdacht auf eine Infektion/Reaktivierung durchgeführte Proben aus Abstrichen, Liquor und auch respiratorischer Sekrete einen Virusnachweis.

Ein gezieltes Testen aus muko/kutanen Läsionen bzw. bei verdächtigen neurologischen Symptomen oder unklarem Fieber scheint somit sowohl bei HSV-1 als auch bei VZV sinnvoller als ein Screening aus Blutproben.

4.5 Therapie

Bei einem Virusnachweis von *Herpes Simplex* und/oder *Varizella Zoster* und bestehender Klinik wurden die PatientInnen zumeist mit Aciclovir, Foscavir

Cidofovir, und Valaciclovir, sowie lokalen Aciclovir-Salben, behandelt. Vereinzelt bekamen PatientInnen zusätzlich auch VZV-Hyper-Immunglobulin und/oder IVIG verabreicht. Es gilt anzumerken, dass alle Kinder, welche sowohl autologe als auch allogene Stammzellen erhielten, auch eine Prophylaxe mit Aciclovir oder Foscavir erhielten. Somit hatte der Nachweis einer Virämie ohne Klinik im Screening bei diesen PatientInnen keine direkten therapeutischen Konsequenzen. Eine erweiterte Therapie der HSV-1 und/oder VZV-Infektion/Reaktivierung wurde dann verabreicht, wenn muko/kutane Effloreszenzen sichtbar waren und/oder es zur deutlichen Verschlechterung des klinischen Zustandes, zumeist einhergehend mit Fieber, kam.

4.6 Zusammenfassung und Limitationen

Es lässt sich feststellen, dass PatientInnen mit Sarkomen, Medulloblastomen, NET, ALL, Mb. Hodgkin und auch Non-Hodgkin Lymphomen im Gegensatz zu PatientInnen mit anderen hämato/onkologischen Grunderkrankungen ein deutlich erhöhtes Risiko einer HSV-1 Infektion/Reaktivierung haben. Bei PatientInnen mit Medulloblastom, Gliom oder einer AML besteht ein mäßig erhöhtes Risiko einer VZV-Infektion/Reaktivierung. Bei weiteren hämato/onkologischen Krankheitsbildern wie weiteren soliden Tumoren und auch nicht malignen hämatologischen Erkrankungen und Immundefekten ist das Risiko einer HSV-1 und/oder VZV Infektion/Reaktivierung im Vergleich zu den jeweils anderen hämato/onkologischen Erkrankungsbildern nicht erhöht.

Bei PatientInnen, welche eine allogene Stammzelltransplantation erhalten haben, stellte sich heraus, dass die Inzidenz einer HSV-1 Infektion/Reaktivierung im ersten Jahr nach der Stammzelltransplantation bei 85% liegt. Es besteht auch–trotz Aciclovir-Prophylaxe - ein 3-fach erhöhtes Risiko einer VZV Reaktivierung nach einer allogenen Stammzelltransplantation. Insofern ist bei dieser PatientInnengruppe besonders auf klinische Infektionszeichen und die für *Varizella Zoster* typischen Bläschen zu achten und das Ergebnis zeigt auch, dass eine virostatistische Prophylaxe durchaus sinnvoll und wichtig ist.

Es kommt häufiger zu Reaktivierungen als zu Primärinfektionen mit *Herpes Simplex* und *Varizella Zoster*, was allerdings durchaus mit der hierorts hohen Durchseuchungsrate von 80-90% bei Kindern unter 10 Jahren zusammenhängen

könnte (30). Insbesondere eine Neutropenie, Panzytopenie oder Aplasie scheinen eine Reaktivierung dabei zu begünstigen.

Eine VZV- Reaktivierung geht in 64% mit typischen Bläschen einher, wohingegen sich eine HSV-1 Reaktivierung seltener, nur etwa in einem Viertel der Fälle, mit typischen Bläschen präsentiert, jedoch in 40,5% der HSV-1 Infektionen/Reaktivierungen eine Mukositis auffällig ist. Obwohl diese jedoch auch als Nebenwirkung der Therapie vieler Grunderkrankungen auftritt, ist durchaus angebracht, bei Bestehen einer Mukositis großzügig auf HSV-1 zu testen. Weiters kommt es bei HSV- und VZV-Infektionen/Reaktivierungen zum Auftreten von generalisierten Symptomen wie z.B. Fieber, Kopfschmerzen, Abgeschlagenheit aber auch begleitende Infekte des oberen Atemwegs oder polyvirale Infektionen treten auf.

Während des Untersuchungszeitraumes waren allgemein <1% der HSV-1 sowie 0,4% der VZV Blutbefunde positiv, eine Virämie erwies sich als selten. Zumeist wurden positive Befunde durch eine gezielte Entnahme aus Abstrichen oder respiratorischen Sekreten gewonnen. Es war auch auffällig, dass dann, wenn mehrere Materialien gleichzeitig mit Blutproben (+/- 7 Tage, wobei Blutproben oft 1-3 Tage zuvor getestet wurden) auf HSV-1 und/oder VZV getestet wurden, zumeist die Blutproben negativ waren, andere Materialien jedoch positiv. Weiters gilt anzumerken, dass eine „reine HSV-1 Virämie“ beinahe ausschließlich (Anm.: bis auf 2 Osteosarkom-PatientInnen unter MTX-Therapie) bei PatientInnen, welche allogene Stammzellen erhalten hatten, festzustellen war und diese PatientInnen bereits prophylaktisch mit Aciclovir oder Foscavir behandelt wurden. Der Virusnachweis hatte also keine direkten therapeutischen Konsequenzen, insofern sich diese PatientInnen auch in einen klinisch guten Zustand präsentierten. Auch eine reine VZV-Virämie hatte keine direkten therapeutischen Konsequenzen, insofern sich die Kinder asymptomatisch präsentierten.

Ein Vorteil dieser Datenanalyse liegt darin, dass über 11 Jahre lang konsequent alle HSV-1/2 und VZV PCR-Befunde an der pädiatrischen hämato/onkologischen Abteilung gesammelt wurden, wodurch schlussendlich immerhin 17.262 Befunde von 668 PatientInnen ausgewertet werden konnten, was eine große Population ergibt. Zusätzlich wurde nicht nur eine Gruppe mit einer speziellen Indikation, wie z.B. PatientInnen nach HSCT oder mit ALL, betrachtet, vielmehr flossen sämtliche

pädiatrische hämato/onkologische Krankheitsbilder in diese Datenanalyse mit ein, sodass auch Vergleiche zwischen den einzelnen Grunderkrankungen und Interventionen durchgeführt werden konnten.

Der lange Beobachtungszeitraum stellt allerdings auch eine gewisse Limitation dar, da sich in diesem die für die PCR verwendeten Primer und die Art der PCR änderten. So wurden in den ersten beiden Jahren vermehrt qualitative PCR durchgeführt, später wurden ausschließlich quantitative PCR verwendet. Ebenso flossen in die Datenbank sowohl die PCR-Befunde verschiedener Indikationen ein, was die Vergleichbarkeit der Daten ebenso erschwerte. So wurde ein Teil der PatientInnen gescreent, ein weiterer Teil aufgrund eines Infektions- bzw. Reaktivierungsverdachts untersucht, wobei bei einigen PatientInnen, die in beide Gruppen fielen, die Grenzen zwischen Screening und Infektionssuche teilweise verschwammen. Weiters war bei zwei PatientInnen die Krankengeschichte zum Teil lückenhaft, sodass nicht zu allen positiven PCR-Befunden eine klinische Korrelation mit vorhandenen Symptomen, Fieber und auch Therapie erhoben werden konnte. Zudem wurden auch nur die Krankengeschichten der PatientInnen mit positiven PCR-Befunden erhoben, wodurch es unmöglich war, weitere Risikofaktoren als die Grunderkrankung und eine etwaige Stammzelltransplantation herauszufiltern.

Eine weitere Limitation besteht darin, dass viele Unterschiede (knapp) nicht signifikant sind, was jedoch auch mit der geringen Anzahl an PatientInnen in manchen Untergruppen zusammenhängen könnte, aufgrund dessen in einigen Gruppen ein signifikanter Unterschied knapp nicht erreicht werden konnte.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass Screeninguntersuchungen von HSV-1/2 und VZV aus dem Blut – auch in Hinblick auf die hohen Kosten bei jedoch geringer Positivitätsrate - nicht zielführend erscheinen, großzügig getestete Abstriche und Rachenspülflüssigkeit sowie auch getesteter Liquor bei bestehendem Verdacht einer Enzephalitis liefern ökonomischer einen positiven Virusnachweis und erscheinen somit sinnvoller. Das Auftreten von Bläschen sowie von Fieber und eine Verschlechterung des klinischen Zustandes können hinweisend für eine HSV-1 und/oder VZV-Infektion/Reaktivierung sein, wobei Reaktivierungen deutlich häufiger auftreten als Primärinfektionen. Besonders gefährdet für VZV-Reaktivierungen und HSV-1 Reaktivierungen insbesondere im

ersten Jahr danach sind dabei PatientInnen nach einer allogenen Stammzelltransplantation und auch PatientInnen mit ALL und insbesondere Mb. Hodgkin haben ein signifikant erhöhtes Risiko einer HSV-1 Infektion.

5 Literaturverzeichnis

1. Arvin A, Whitley R, Gutierrez K. Herpes Simplex Virus Infections. *Infect Dis Fetus Newborn Infant*. 2006;357:1513–8.
2. Chayavichitsilp P, Buckwalter J V, Krakowski AC, Friedlander SF, Disclosure Chayavichitsilp A. Herpes Simplex.
3. Whitley RJ, Roizman B. Herpes simplex virus infections. *Lancet*. 2001;357(9267):1513–8.
4. Gershon AA, Breuer J, Cohen JI, Cohrs RJ, Michael D, Gilden D, et al. Varicella zoster virus infection. *Nat Rev Dis Prim*. 2017;1(1):1–41.
5. Arvin AM. Varicella-zoster virus. *Clin Microbiol Rev* [Internet]. 1996 Jul [cited 2018 Aug 30];9(3):361–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8809466>
6. Dreyfus DH. Herpesviruses and the microbiome. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2013;132(6):1278–86. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2013.02.039>
7. Herold G. *Innere Medizin*. Herold G, editor. Köln; 2015. 849–854 p.
8. Kennedy PGE, Gershon AA. Clinical Features of Varicella-Zoster Virus Infection. 2018;1–11.
9. Zerboni L, Sen N, Oliver SL, Arvin AM. Molecular mechanisms of varicella zoster virus pathogenesis. *Nat Rev Microbiol* [Internet]. 2014 Mar [cited 2018 Aug 30];12(3):197–210. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24509782>
10. Freer G, Pistello M. Varicella-zoster virus infection : natural history , clinical manifestations , immunity and current and future vaccination strategies. 2018;95–105.
11. Krumbholz A, Schäfer M, Lorentz T, Sauerbrei A. Quadruplex real-time PCR for rapid detection of human alphaherpesviruses. *Med Microbiol Immunol* [Internet]. 2019; Available from: <https://doi.org/10.1007/s00430-019-00580-2>
12. Patrick K. The yield of monitoring for HSV and VZV viremia in pediatric hematopoietic stem cell transplant patients.
13. MALTEZOU HC, KAFETZIS DA, ABISAID D, MANTZOURANIS EC, CHAN KAWAH, ROLSTON KVI. Viral infections in children undergoing hematopoietic stem cell transplant. *Pediatr Infect Dis J* [Internet].

- 2000;19(4):307–12. Available from:
http://journals.lww.com/pidj/Fulltext/2000/04000/Viral_infections_in_children_undergoing.9.aspx
14. Whitley R, Baines J. Clinical management of herpes simplex virus infections: past, present, and future. *F1000Research* [Internet]. 2018 [cited 2019 Jan 3];7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30443341>
 15. Imbach Paul, Kühne T., Arceci R. et al. *Kompendium Kinderonkologie*. 3rd ed. Imbach, Kühne A, editor. *Kompendium Kinderonkologie*. Berlin Heidelberg: Springer Medizin; 2014. 29–30 p.
 16. Danielsen TK, Schrøder H, Sci M. The Epidemiology of Herpes Zoster in 226 Children with Acute Lymphoblastic Leukemia. 2011;(January):993–7.
 17. Raber-Durlacher JE, Elad S, Barasch A. Oral mucositis. *Oral Oncol* [Internet]. 2010;46(6):452–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.oraloncology.2010.03.012>
 18. Righini-Grunder F, Humi M, Warschkow R, Rischewski J. Frequency of Oral Mucositis and Local Virus Reactivation in Herpes Simplex Virus Seropositive Children with Myelosuppressive Therapy. *Klin Pädiatrie* [Internet]. 2015 Oct 26 [cited 2018 Aug 27];227(06/07):335–8. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0035-1564086>
 19. H.-J. Senn, P. Drings, A. Glaus WFJ, H. B. Pralle, R. Sauer PMS. *Checkliste Onkologie*. 5.Auflage. Sturm A., Largadier F. WO, editor. Stuttgart: Thieme; 2001. 124–130 p.
 20. Aggarwal R, Bansal D, Naru J, Salaria M, Rana A, Minz RW, et al. HSV-1 as well as HSV-2 is frequent in oral mucosal lesions of children on chemotherapy. *Support Care Cancer*. 2014;22(7):1773–9.
 21. Meyers J.D., N. Flourney EDT. Cell-mediated immunity to varicella-zoster virus after allogeneic bone marrow transplant. *J Infect Dis*. 1980;141:479–87.
 22. Lin H-C, Chao Y-H, Wu K-H, Yen T-Y, Hsu Y-L, Hsieh T-H, et al. Increased risk of herpes zoster in children with cancer: A nationwide population-based cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(30):e4037.
 23. Van Der Beek MT, Vermont CL, Bredius RGM, Marijt EWA, Van Der Blij-De Brouwer CS, Kroes ACM, et al. Persistence and antiviral resistance of varicella zoster virus in hematological patients. *Clin Infect Dis*.

- 2013;56(3):335–43.
24. Vermont CL, Jol-van der Zijde ECM, Hissink Muller P, Ball LM, Bredius RGM, Vossen AC, et al. Varicella zoster reactivation after hematopoietic stem cell transplant in children is strongly correlated with leukemia treatment and suppression of host T-lymphocyte immunity. *Transpl Infect Dis*. 2014;16(2):188–94.
 25. Feldman S, Hughes WT KH. Herpes zoster in children with cancer. *Am J Dis Child*. 1973;126:178–84.
 26. Menon BS, Wan Maziah WM. Herpes zoster in children with cancer. *Malays J Pathol*. 2001;23(1):47–8.
 27. NAKAYAMA H, OKAMURA J, OHGA S, MIYAZAKI C, MATSUZAKI A, IKUNO Y, et al. Herpes zoster in children with bone marrow transplantation: Report from a single institution. *Pediatr Int*. 1995;
 28. Leung TF, Chik KW, Li CK, Lai H, Shing MMK, Chan PKS, et al. Incidence, risk factors and outcome of varicella-zoster virus infection in children after haematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2000;25(2):167–72.
 29. Wutzler P, Färber I, Wagenpfeil S, Bisanz H, Tischer A. Seroprevalence of varicella-zoster virus in the German population. *Vaccine* [Internet]. 2001 Oct 12 [cited 2019 Sep 7];20(1–2):121–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11567755>
 30. Wutzler P, Färber I, Wagenpfeil S, Bisanz H, Tischer A. Seroprevalence of varicella-zoster virus in the German population. *Vaccine* [Internet]. 2001 Oct [cited 2019 Sep 7];20(1–2):121–4. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0264410X01002766>

