

Virale Erkrankungen im Kindesalter

Infektionen verlaufen meist selbstlimitierend

WERNER KEMPF, SEVERIN LÄUCHLI, ZÜRICH

Virus-bedingte Infektionen der Haut sind häufige Erkrankungen im Kindesalter. Besonders die Infektionen mit humanen Papillomviren (HPV) sind weit verbreitet, aber auch Mollusken, Herpesviren oder Parvoviren können für Hausärzte, Pädiater und Dermatologen eine Herausforderung sein. Allerdings ist bei der Therapie viraler Hauterkrankungen stets zu berücksichtigen, dass die meisten Virusinfektionen bei Kindern spontan abheilen, und daher der Grundsatz gilt, dass irreversible Schäden durch die Behandlung zu vermeiden sind.

Nach Schätzungen wird davon ausgegangen, dass zwischen 4 und 19% aller Kinder in den Industrienationen an Viruswarzen (Humane Papillomviren HPV) erkranken, wobei der Altersgipfel bei der Altersgruppe der 12 bis 16-Jährigen liegt. Bei 70% der Erkrankten sind die Hände betroffen (Abb. 1). Die Inkubationszeit bis zum Auftreten sichtbarer Läsionen beträgt zwischen sechs Wochen und mehreren Monaten.

Vor Einleitung einer Behandlung sollte man sich stets bewusst sein, dass sich mehr als die Hälfte aller Warzen innerhalb von zwei Jahren spontan zurück-

bilden (siehe Beitrag auf S. xx). Dies gilt auch für die im Kindesalter eher seltenen anogenitalen Condylomata acuminata. Oberstes Gebot jeder Warzenbehandlung ist es daher, bleibende Schäden durch Therapiemassnahmen wie Vernarbungen, Nageldystrophien oder Traumatisierung durch wiederholte schmerzhafte Interventionen (Kryotherapie!) zu vermeiden. Andererseits sind die Beeinträchtigung im sozialen Kontakt bei ausgeprägtem Befall gerade bei Warzen an den Händen nicht zu unterschätzen. Schmerzen, Funktionsstörungen durch Fehlbelastungen und Schonhaltung (vor allem bei Warzen im Fussbereich) und kosmetische Beeinträchtigung stellen daher die wichtigsten Indikationen zur Behandlung von Warzen dar.

Leider vermag keine der bislang untersuchten Therapieverfahren alle Formen von Viruswarzen gleichermassen effizient anzugehen. Das ist mit ein Grund für das breite Spektrum an angebotenen Massnahmen. Es ist vorteilhaft, die Eltern auf die limitierte Wirksamkeit der einzelnen Methoden, die oftmals relativ zeitaufwendige Behandlung und die Rezidivfreudigkeit von Warzen aufmerksam zu machen, um einem therapeutischen Nihilismus und vorzeitigen Therapieabbrüchen entgegen zu wirken.

Erste Massnahme: Keratolyse

Erster und oftmals wichtigster Schritt bei der konservativen, nicht-chirurgischen Behandlung von Verrucae vulgares im Hand- und Fussbereich ist die Keratolyse. Salicylsäure in diversen Konzentrationen findet dabei in Form unterschiedlicher Grundlagen (Vaseline, Tinkturen, Pflaster) weite Verbreitung, meistens kombiniert mit oberflächlichem Abtragen mit einer Skalpellklinge. Aufgrund der Gefahr einer Intoxikation infolge Resorption, ist von einer grossflächigen Anwendung abzusehen. Als Alternativen können 70%-ige Ameisensäure (jeden zweiten Tag in zwölf Sitzungen) oder 15%-ige Glykolsäure in Gel-Form (tägliche Applikation über ca. acht Wochen) zur Anwendung gelangen, wobei Remissionsraten von über 90% mitgeteilt wurden. Bislang haben diese Substanzen aber noch keine weite Verbreitung gefunden. Der Vorteil der keratolytischen Verfahren besteht in der weitgehenden Schmerzfremheit der Behandlung und der narbenlosen Rückbildung der Warzen.

Die Kryotherapie erfreut sich grosser Verbreitung bei der Behandlung von Warzen im Kindes- und Erwachsenenalter. Dabei scheint weder die Art der Applikation (Kontakttherapie mit Wattestäbchen vs. offenes Sprayverfahren) noch die Länge der Intervalle zwischen den Behandlungen, einen wesentlichen Einfluss auf die Wirksamkeit der Kryotherapie zu haben. Die Remissionsraten liegen in den meisten Studien bei maximal 50%, womit diese Therapieform anderen Verfahren nicht überlegen ist. Lediglich durch eine «aggressive Kryotherapie» mit Gefrierzeiten von zehn Sekunden oder eine Kombination der Kryotherapie mit Keratolyse (z.B. 70%-ige Salicylsäure täglich) lassen sich bessere Resultate erzielen, wobei die «aggressive» Form der Kryotherapie mit erheblichen Schmerzen verbunden ist. Dabei ist zu beachten, dass die wiederholte Anwendung schmerzhafter Therapieformen zu einer schlechten Akzeptanz bei Kindern und Eltern führt. Leider zeigt die vorgängige Applikation analgetisch wirksamer Externa (wie EMLA®-Crème) kaum eine befriedigende Wirkung zur Eindämmung der Kryothera-



Foto: W. Kempf, USZ Zürich

Abb. 1: Warzen an den Händen – die häufigste Lokalisation von Viruswarzen im Kindesalter.

pie-assoziierten Schmerzen. Bei planen Verrucae im Gesichtsbereich hat sich die Kryotherapie mit vorsichtigem Betupfen der Läsionen mittels Wattestäbchen als eine effiziente Therapieform erwiesen.

Eine valable Alternative zur Kryotherapie hartnäckiger plantarer Verrucae stellt die intraläsionale Injektion von Bleomycin mittels Dermojet dar. Die Injektion ist schmerzhaft, aber im Gegensatz zur Kryotherapie sind meist nur eine oder zwei Sitzungen nötig und die Wirksamkeit im Vergleich zur Kryotherapie deutlich besser (Remissionsraten bei Bleomycin-Injektion 90% vs. Kryotherapie 40–50%). Bleomycin-Injektionen sollten jedoch nicht im Bereich der Finger und Zehen durchgeführt werden.

Die chirurgische Exzision von Warzen ist aufgrund der Narbenbildung und dem Auftreten von Rezidiven als obsolet zu betrachten. Bei hartnäckigen oder grossen Warzen, welche auf die oben beschriebenen Verfahren nicht ansprechen, können mit einer Lasertherapie in ein bis zwei Sitzungen erstaunliche Ergebnisse erzielt werden. Neben dem CO₂-Laser findet der gepulste Farbstofflaser Anwendung, wobei Remissionraten von 48–92% mitgeteilt wurden. Die im Vergleich zum CO₂-Laser geringeren Schmerzen sowie die geringer ausgeprägte Narbenbildung und das Fehlen einer offenen Wundfläche stehen als Vorteile den relativ hohen Kosten des gepulsten Farbstofflasers gegenüber.

Stender und Mitarbeiter berichteten 1999 über Remissionsraten von bis zu 70% nach mehreren Sitzungen photodynamischer Therapie (PDT) mit 20% Aminolävulinsäure. Weitere Studien sind nötig, um den Stellenwert der PDT in der Behandlung von Verrucae vulgares zu klären. Neben der Lasertherapie und PDT ist in neueren Studien auch die Wirksamkeit von Immuntherapien bei Warzen belegt worden. Nach Sensibilisierung mit Diphencypron oder Quatratensäure kommt es bei 60–90% der Behandelten nach durchschnittlich fünf Sitzungen zu einer Rückbildung der Läsionen. Ein wesentlicher Vorteil der Immuntherapien scheint in der niedrigen Rezidivrate zu bestehen, welche möglicherweise auf der Induktion HPV-spezifischer T-Zellen beruht. Als Nebenwirkungen tre-

ten bei bis zu 60% der Kinder Blasenbildung, Pruritus und Ekzematisierung auf. Niedrige Rezidivraten sind auch nach mehrwöchiger bzw. mehrmonatiger Behandlung mit dem topisch applizierten Immunmodulator Imiquimod (Aldara®-Crème ein bzw. zwei mal pro Tag) verzeichnet worden. Die variablen Ansprechraten und die hohen Kosten einer Imiquimodtherapie bedingen vorderhand eine restriktive Indikationsstellung für diese Therapieform bei vulgären Warzen, während Imiquimod bei anogenitalen Condylomata acuminata –auch bei Kindern– eine Form der first-line Therapie darstellt. Dies ist insbesondere von Bedeutung, da die Applikation von Podophyllo toxin-haltigen Lösungen mit Nebenwirkungen (Schmerzen, Irritation, Brennen) behaftet ist.

Die systemische Therapie mit dem H₂-Rezeptorblocker Cimetidin scheint immunmodulatorische Eigenschaften zu besitzen und ist zur Behandlung diverser ausgedehnter viraler Infektionen im Kindes- und Erwachsenenalter eingesetzt worden. In Placebo-kontrollierten Studien war eine zweimonatige Monotherapie dem Placebo deutlich überlegen (komplette Remission unter Cimetidin 60% vs. Placebo 33%). Die Wirksamkeit lässt sich durch die Kombination von Cimetidin mit Levamisol noch steigern und damit lassen sich Remissionsraten von 86% nach siebenwöchiger Therapie erzielen. Die Gabe von Cimetidin führte auch bei Condylomata acuminata zur Rückbildung der Läsionen, wobei interessanterweise auch nach zwei Jahren keine Rezidive beobachtet wurden.

Komplementärmedizinische und so genannte suggestive Therapieformen erfreuen sich zunehmender Beliebtheit. Eine simulierte Radiotherapie oder die Applikation eines Pflasters für sechs Tage mit anschliessender Abtragung der Warzenoberfläche mittels Bimsstein zeigt Ansprechraten, die mit anderen Therapieverfahren vergleichbar sind. Komplementärmedizinische Verfahren sind nicht zwingendermassen nebenwirkungsfrei, wie die Phytotherapie durch Betupfen der Warzen mit Knoblauchzehen zeigt, bei welcher neben der Geruchsemission toxische Reaktionen mit Blasenbildung auftreten können. Dennoch zeigt gerade



Foto: W. Kempf, USZ Zürich

Abb. 2: Mollusca contagiosa – oft eine therapeutische Herausforderung.

diese Behandlung eine gute Wirksamkeit bei plantaren Warzen mit einem Ansprechen bereits nach drei Wochen.

Mollusca contagiosa

Die Haut stellt die Eintrittspforte und das Zielorgan für das Molluscum contagiosum-Virus aus der Familie der Poxviren dar. Die Seroprävalenz beträgt bei Erkrankten 58%, was darauf hinweist, dass nicht alle Erkrankten Antikörper gegen das Virus bilden. Es sind vor allem Kinder vor dem zehnten Lebensjahr, die an Mollusken erkranken, wobei die Hälfte der Betroffenen eine atopische Dermatitis bzw. ein atopisches Ekzem/Dermatitis-Syndrom (AEDS) aufweisen. Durchschnittlich entwickelt sich 10 bis 20 Mollusken, von denen sich nur gerade 16% innerhalb eines Jahres spontan wieder zurückbilden (Abb. 2). Zur Behandlung eignet sich die Applikation Salicylsäure-haltiger Pflaster oder die Abtragung der Läsionen mittels Curettage, Kauter oder CO₂-Laser. Leider sind die ablativen Verfahren auch nach EMLA®-Applikation nicht selten mit Schmerzen verbunden, weshalb Therapiealternativen gesucht werden. Von den antiviralen Medikamenten zeigen lediglich Podophyllo toxin und Cidofovir (Vistide®) eine Wirkung gegen MC. Cidofovir ist in der Schweiz jedoch nicht erhältlich, obgleich gerade bei ausgedehntem Befall, zum Beispiel

im Rahmen einer HIV-Infektion, gute Erfolge mit einer topischen Cidofovir-Therapie erzielt werden können. Ansprechraten zwischen 33 bis 82% sind nach topischer Therapie mit dem Immunmodulator Imiquimod (Aldara®-Crème) berichtet worden, wobei die Dosierungen bei den einzelnen Studien variieren. Pruritus stellt die wichtigste Nebenwirkung dieser Therapieform dar.

Herpesvirus-Infektionen

Die Durchseuchungsrate mit Herpes simplex-Virus (HSV) Typ 1 liegt in der Schweiz bei 77%. Die Übertragung von HSV erfolgt durch Tröpfchen- oder Schmierinfektion, das heisst durch direkten Kontakt oder über Speichel an den oralen Schleimhäuten oder dem Übergangsepithel der Lippen. Die Primärinfektion ist meistens symptomlos. Ist sie manifest, zeigt sie sich im frühen Kindesalter typischerweise als Gingivostomatitis aphthosa, welche nach einer Inkubationszeit von zwei bis zwölf Tagen in Erscheinung tritt. Die ausgedehnten, stark schmerzhaften Läsionen an der Mundschleimhaut können die Flüssigkeits- und Nahrungsaufnahme stark behindern und zur Dehydratation der betroffenen Kleinkinder führen. In der Adoleszenz und im Erwachsenenalter wird häufiger eine ulzerative Pharyngitis beobachtet. Die enorale Läsionen werden nicht selten von einer Lymphknotenschwellung, Fieber und Malaise begleitet. Neben einer symptomatischen Behandlung mit desinfizierenden und schmerzlindernden Mundspülungen vermag bei ausgedehntem Befall eine virostatische Therapie mit Aciclovir-Suspension (15 mg/kg fünf mal pro Tag über eine Woche) die febrile Phase und die Dauer der enorale Läsionen abzukürzen. Eine prophylaktische Gabe von Aciclovir ist trotz ihrer Effizienz angesichts der individuell unterschiedlichen Ausprägung einer HSV-1-Primärinfektion und nicht zuletzt auch der Kosten der virostatischen Behandlung sehr umstritten. Eine Impfung gegen HSV steht bislang nicht zur Verfügung.

Die erst in den vergangenen zwanzig Jahren entdeckten humanen Herpesviren 6 und 7 (HHV-6 und HHV-7) sind als Erreger verschiedener viraler

Exantheme identifiziert worden, wobei die Durchseuchungsrate mit 80–90% wie bei den meisten anderen Herpesviren hoch ist. Die Primärinfektion manifestiert sich in 50 bis 60% der betroffenen Kinder als Dreitagesfieber (Exanthema subitum) mit Lymphadenopathie, einem dreitägigen Status febrilis mit Temperaturen bis 40°C und Fieberkrämpfen, welchem ein rubeoliformes Exanthem folgt. Dieses Exanthem dehnt sich vom Stamm auf die Extremitäten aus und hält lediglich ein bis zwei Tage an. Ein Enanthem wird nicht beobachtet. Aciclovir eignet sich nicht zur Therapie, da die Replikation von HHV-6 und 7 nur ungenügend durch dieses Virostatikum beeinflusst wird. Neben dem Dreitagesfieber sind auch Primärinfektionen mit HHV-6 und 7 unter dem Bild der Masern, Röteln oder Mononukleose-artigen Bildern beschrieben worden. Als wichtigste Konsequenz für den Praktiker ergibt sich damit, dass distinkte klinische Bilder von Exanthenen durch unterschiedliche Viren hervorgerufen werden können (Tab.1).

Tabelle 1

Virale Exantheme und verursachende Erreger. Zu beachten: Unterschiedliche Viren können das gleiche klinische Bild auslösen.

Exanthema subitum
Humanes Herpesvirus (HHV)-6 und HHV-7

Mononukleose
Epstein-Barr-Virus (EBV),
Zytomegalievirus, HHV-6 und HHV-7

Masern
Masernvirus (Paramyxovirus),
HHV-6 und HHV-7

Parvovirus B19

Das Parvovirus B19 ist seit Beginn der 90erjahre vermehrt ins ärztliche Interesse gerückt. Die Durchseuchungsrate beträgt 40 – 70%, wobei die Übertragung über Tröpfchen erfolgt. Die Haut ist neben dem Knochenmark und dem Bewegungsapparat eines der Hauptzielorgane des Virus. Während bei einem Drittel



Foto: W. Kempf, USZ Zürich

Abb. 3: Ringelröteln: Eine Manifestationsform der Primärinfektion mit Parvovirus B19.

der Infizierten die Infektion asymptomatisch verläuft, äussert sich die Primärinfektion bei der Mehrheit unter dem Bild der Ringelröteln oder des «papular purpuric gloves-and-socks syndrome». Die Ringelröteln sind durch charakteristisch konfigurierte Hautveränderungen (Abb. 3), eine Wangenröte (sog. «slapped cheek») und eine periorale Blässe gekennzeichnet und persistieren ein bis drei Wochen. Beim «papular purpuric gloves-and-socks syndrome», welches 1990 von M. Harms und Mitarbeitern beschrieben wurde, finden sich petechiale und purpuriforme Hautläsionen an den Händen und Füßen, welche sich gegen die Vorderarme und Unterschenkel ausdehnen und eine scharfe proximale Begrenzung zeigen. Die Hautveränderungen werden nicht selten von Schmerzen und Fieber begleitet. Gelenksbeschwerden v.a. der Knie treten bei 8% der erkrankten Kinder im Rahmen der Primärinfektion auf. Die Diagnose wird aufgrund des klinischen Bildes und der Serologie (Nachweis von IgM-Antikörpern) oder durch direkten Virusnachweis mittels Polymerasekettenreaktion (PCR) aus Biopsien erkrankter Haut gestellt. Bei Patienten mit vorbestehenden Anämien (z. B. Sichelzellanämie, Thalassemie, autoimmunhämolytische Anämie) kann es durch einen Befall der Erythroblasten mit konsekutiver passagerer Retikulozytopenie zu einer transienten, selten letal verlaufenden aplastischen Krise kommen. Persistierende chronische Infektionen mit Parvovirus B19 und chronischer Anämie können

sich bei immunsupprimierten Patienten entwickeln. Eine Primärinfektion in der Schwangerschaft stellt eine Gefahr dar, da es bei 6–10% der zwischen der 9.–20. Woche erkrankten Schwangeren zu einem Abort kommt. Eine Infektion des Foetus kann zum Bild des Hydrops foetalis führen. Patienten mit einem «Gloves-and-socks»-Syndrom sind darauf hinzuweisen, dass sie während der Präsenz der Hautveränderungen das Virus übertragen können, während Kinder 10 bis 14 Tage vor Auftreten beim Erythema infectiosum ansteckend sind. Die Therapie eines Parvovirus B19-Infektes ist in erster Linie symptomatisch. Bei Risikopatienten (Anämie, Immunsuppression, Schwangerschaft) ist eine intravenöse Behandlung mit hochdosierten Immunglobulinen in Erwägung zu ziehen.

Viride infektallergische Reaktionen

Unter den Viriden sind das Gianotti-Crosti-Syndrom (GCS) (Acrodermatitis papulosa eruptiva infantilis; Abb. 4) und das Erythema exsudativum multiforme (EEM) hervorzuheben. Zahlreiche Berichte haben in den vergangenen Jahren gezeigt, dass das GCS durch diverse Viruserkrankungen im Sinne einer infekt-



Foto: W. Kempf, USZ Zürich

Abb. 4: Gianotti-Crosti-Syndrom: Infektallergische Reaktion auf diverse Virusinfekte.

allergischen Reaktion ausgelöst werden kann. Herpesviren (EBV, CMV, HHV-6), Hepatitisviren (A,B,C), das Respiratory syncytial Virus, Parainfluenza Viren, Enterovirus, Coxsackie Virus, Parvovirus B19 und HIV-Infektionen sind als Auslöser beschrieben worden. Interessanterweise kann das GCS auch nach Impfungen auftreten.

Das EEM ist in 60 bis 80% der Fälle mit einem orofazialen oder genitalen HSV-Infekt assoziiert. Mittels PCR wurde virale DNS in den Hautläsionen nachgewiesen. Als genetische Prädispo-

sition für ein rezidivierendes EEM konnte ein HLA DQw3 Status identifiziert werden. Eine Langzeittherapie mit Virostatika hat sich bei rezidivierenden Formen des EEM im Rahmen einer HSV-Infektion als wirksam erwiesen.

Aussichten

Neue antivirale Medikamente wie Cidofovir (Vistide®) weisen eine breite antivirale Aktivität auf. Die Wirksamkeit von Cidofovir ist in Studien oder Fallserien bereits gut dokumentiert. Es ist davon auszugehen, dass derartige Präparate auch in der Schweiz in näherer Zukunft zugelassen werden. Die Entwicklung von Impfstoffen wird insbesondere zur Prophylaxe und Therapie von HPV und HSV Infekten vorangetrieben. Es ist zu hoffen, dass damit die Anzahl und das Ausmass klinisch manifester viraler Hautinfektionen abnehmen wird.

PD Dr. med. Werner Kempf, Oberarzt
 FMH Dermatologie und Venerologie
 Dermatologische Klinik
 Universitätsspital Zürich
 Gloriastrasse 31
 8091 Zürich
 Email: kempf@derm.unizh.ch