

Herpes Zoster als Risikofaktor für Malignome

Herpes Zoster as a Risk Factor for Malignancy

Arndt Stahler, Linda Sanftenberg, Jörg Schelling

Hintergrund: Herpes Zoster gilt als Reaktivierung einer Varizellen-Infektion und ist in manchen Fällen mit einem beeinträchtigten Immunsystem assoziiert, was die Entwicklung von Malignomen begünstigen kann. Ziel dieser Arbeit war es, einen möglichen Zusammenhang zwischen Herpes Zoster und Malignomen sowie den Nutzen einer generellen Tumordiagnostik bei Zoster-Reaktivierung zu evaluieren.

Suchmethodik: Die Literaturrecherche erfolgte systematisch in Pubmed, Medline und Embase für internationale Originalartikel, die zwischen 2007 und 2016 publiziert wurden. In unsere Analyse wurden ausschließlich Kohortenstudien und Fall-Kontroll-Studien eingeschlossen.

Wichtigste Botschaften: Oftmals konnte in den untersuchten Arbeiten ein Zusammenhang zwischen Zoster und Malignomen nachgewiesen werden. Am häufigsten bestand eine Assoziation zu hämatologischen Erkrankungen. Die Richtung des Zusammenhangs ist unklar, da die Zoster-Reaktivierung durch Antigenstimulation ein Malignom verursachen könnte. Gleichzeitig könnte die Immundefizienz auch Folge eines Malignoms sein. Keiner der Autoren gab eine klare Empfehlung für oder gegen eine Tumordiagnostik nach Zoster-Reaktivierung.

Schlussfolgerungen: Der Nutzen einer ausführlichen Tumordiagnostik bei Zoster-Patienten ist zum jetzigen Zeitpunkt unklar, da die bisherigen Kollektive eine stark eingeschränkte Aussagekraft aufweisen. Um die wissenschaftliche Beleglage zu verbessern, sollte die Tumordiagnostik in prospektiven Studien noch näher untersucht werden.

Schlüsselwörter: Herpes Zoster; Malignom; Risiko; Diagnostik; Epidemiologie

Background: Herpes Zoster results from a reactivated varicella infection, which is associated with an impaired immune system that could favor the progression of malignant tumors. Evaluating possible associations of herpes zoster and malignoma and evaluating the benefit of general tumor diagnostic after zoster reactivation were the main objectives of this analysis.

Search methods: A systematic literature search was performed in Pubmed, Medline and Embase for international original articles published from 2007 to 2016. Only cohort studies as well as case-control studies were included in our analysis.

Main messages: Zoster and malignoma were frequently associated in the examined articles. A correlation with haematologic diseases was often found. The direction of correlation remains unclear, as malignoma might be caused by antigen stimulation of zoster reactivation. Simultaneously, immunodeficiency might also be caused by malignoma. Distinct recommendation for or against tumor diagnostic after zoster reactivation was not given by anyone of the authors.

Conclusions: Currently, benefit of extensive tumor diagnostic in zoster patients remains unclear as the investigated collectives lack validity. For more evidence, further research of tumor diagnostic in prospective trials is needed.

Keywords: herpes zoster; malignoma; risk; diagnostic; epidemiology

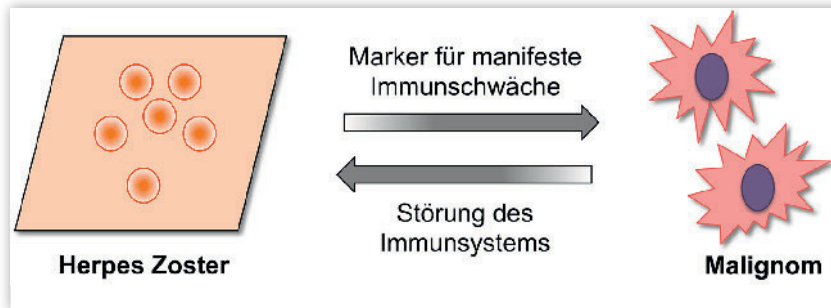


Abbildung 1 Übersicht über Assoziationen zwischen Herpes Zoster und Malignomen

Hintergrund

Herpes Zoster wird pathophysiologisch verstanden als Reaktivierung einer vorangegangenen Varizellen-Infektion [1]. Charakteristisch für das Hautbild sind gruppiert stehende vesikuläre Effloreszenzen auf einem erythematösen Grund mit einer ausgeprägten, dem Exanthem in der Regel drei Tage vorausgehenden Schmerzsymptomatik. Die Schmerzsymptomatik kann allerdings variieren und unterschiedliche Ausprägungen annehmen. Das klinische Bild ist in der Regel dermatombezogen und findet sich häufig im thorakalen Rumpfbereich. Daneben existieren jedoch auch Sonderformen wie der Zoster oticus und ophthalmicus oder der generalisierte Zoster [2]. Als Sonderfall ist außerdem ein Befall des Nervensystems im Rahmen einer Varizellen-Meningoenzephalitis zu nennen.

In manchen Fällen korrelieren Ausbrüche des Herpes Zoster mit einer Einschränkung des Immunsystems, wobei generalisierte Formen eher mit einer stärkeren Immunsuppression assoziiert sind. Innerhalb eines multifaktoriellen Modells wird Immunsuppression ebenfalls als Faktor für die Entstehung von Tumorerkrankungen diskutiert. Einige Untersuchungen diskutieren demnach auch die Rolle von Varizellen im Zusammenhang mit einer möglichen Krebserkrankung. In diesen Untersuchungen wurde der Zoster insbesondere mit proliferativen Erkrankungen des blutbildenden Systems, zum Beispiel Leukämien und Lymphome, assoziiert [3–10, 13]. Eine ebenfalls zu dieser Fragestellung durchgeführte Studie in Taiwan konnte jedoch kein generell erhöhtes Risiko für Krebserkrankungen feststellen, die auf eine Zoster-Erkrankung folgten [12].

Die Fragestellung unserer Untersuchung war, ob ein Ausbruch von Herpes Zoster mit Malignomen assoziiert und ob eine generelle Tumordiagnostik nach einer Zoster-Reaktivierung sinnvoll sein könnten.

Suchmethodik

Für diesen Fortbildungsartikel suchten wir systematisch in den Literaturdatenbanken Pubmed, Medline und Embase nach Studien innerhalb eines Zeitraumes der letzten zehn Jahre (2007–2016), welche sich mit unserer Fragestellung befassen. Da sich die Freitextsuche zwischen Pubmed und Medline unterscheidet, entschieden wir uns für eine Suche in beiden Datenbanken trotz inhaltlicher Ähnlichkeit, um zusätzliche Ergebnisse nicht unabsichtlich auszuschließen. Da sich unsere Untersuchung auf die Evaluation von Herpes Zoster als Risikofaktor für Malignome ungeachtet von Interventionen konzentrierte, suchten wir nach Fall-Kontroll- und Kohortenstudien als bevorzugtes Studiendesign. Die Suchmethodik wurde in Tabelle 1 zusammengefasst. Patientenzahlen, Ergebnisse und Ein-

schränkungen wurden ebenfalls tabellarisch dargestellt (Tab. 2).

Existiert ein Zusammenhang zwischen Herpes Zoster und Malignomen?

Herpes Zoster wird auf die Reaktivierung einer vorangegangenen Varizellen-Infektion zurückgeführt und ist in manchen Fällen assoziiert mit einer temporär eingeschränkten Immunkompetenz der Patienten. Neoplasien entstehen durch unterschiedliche Pathomechanismen, wobei die Penetranz derzeit nicht als vollständig angesehen werden kann. So können Viren wie zum Beispiel HPV die Entwicklung von Neoplasien durch Aufrechterhaltung einer chronischen Entzündung begünstigen. Weiterhin sorgen Mutationen in sogenannten Proto-Onkogenen für eine unkontrollierte Zellproliferation. Unter anderem entstehen Neoplasien ebenfalls durch die Unfähigkeit der zellulären Immunantwort, entartete Zellen zu zerstören oder die Apoptose in diesen Zellen zu induzieren. Eingeschränkte Immunkompetenz könnte somit ein Bindeglied zwischen Malignität und Herpes Zoster darstellen. Retrospektiven Kohortenstudien ist es gelungen, Herpes Zoster signifikant mit dem Auftreten von soliden Tumoren zu assoziieren.

Dieser Zusammenhang wurde häufig bei Frauen mit Mamma-, Bronchial-, Ovarial- und kolorektalem Karzinom gefunden, bei Männern hingegen bei Prostatakarzinomen und hämatologischen Erkrankungen [3–5]. Hierbei muss allerdings darauf hingewiesen werden, dass häufig nur Patienten mit einem Lebensalter über 50 Jahre in die Untersuchung inkludiert wurden. [3, 4].

Suchmethodik	
Suchbegriffe	Herpes zoster; varicella zoster; cancer; risk; epidemiology
Art der Suche	systematisch
Konsultierte Datenbanken	Pubmed, Medline, Embase
Eingeschlossener Zeitraum	2007–2016
Einschränkungen	Internationale Artikel, Sprache Englisch, ausschließlich Kohortenstudien und Fall-Kontroll-Studien
Letzter Suchtag	09.02.2016

Tabelle 1 Verwendete Suchmethodik

Studienübersicht Herpes Zoster – Malignome					
Autor	Studien- typ	Studienteilnehmer	Latenz Zoster – Malignom	Ergebnisse	Einschränkungen
Anderson LA et al. [6]	Fall-Kontroll-Studie	44.191 Non-Hodgkin-Lymphome, 1.832 Hodgkin-Lymphome, 200.000 Kontrollen	4 Kategorien: 13–30 Monate; 31–48 Monate; 49–72 Monate; > 72 Monate	Risiko für Non-Hodgkin-Lymphom und Zoster: OR [95%-KI] = 1,28 [1,22–1,35]; Risiko für Hodgkin-Lymphom und Zoster: OR [95% KI] = 1,55 [1,28–1,87]	Nur Patienten älter als 66 Jahre; keine Untersuchung auf Komorbiditäten; keine Untersuchung des Lebenswandels (Rauchen/Trinken)
Anderson LA et al. [7]	Fall-Kontroll-Studie	10.171 CLL-Patienten, 122.531 Kontrollen	3 Kategorien: 12 Monate; 24 Monate; 5 Jahre	CLL-Risiko und Zoster: OR [95%-KI] = 1,16 [1,06–1,28], p = 0,001 für eine Latenz von 2 Jahren zwischen Zoster und CLL; 1,02 [0,89–1,18], p = 0,386 für eine Latenz von 5 Jahren zwischen Zoster und CLL	Nur Patienten älter als 66 Jahre; keine Untersuchung auf Komorbiditäten; keine Untersuchung des Lebenswandels (Rauchen/Trinken); unvollständige Versicherungsdaten der untersuchten Population
Buntinx F et al. [3]	Retro-spektive Kohortenstudie	2.635 Fälle; 12.827 Kontrollen (Frauen); 2.186 Fälle; 10.594 Kontrollen (Männer)	Median: 3 Jahre; Range: 1,34 – 6,02 Jahre	Malignomrisiko und Zoster bei Frauen: HR [95%-KI] = 1,60 [1,21–2,11], p < 0,001; Subgruppen-Analyse der Frauen zeigt nur bei Alter > 65 Jahre eine HR [95%-KI] = 1,82 [1,25–2,66], p = 0,002 für jede Krebsart; HR [95%-KI] = 2,19 [1,00–4,80], p = 0,05 für kolorektales Karzinom; HR [95%-KI] = 2,14 [1,11–4,12], p = 0,02 für Brustkrebs; kein signifikantes Risiko für Männer	Unterschiedliche Arzt-konsultation der Patientengruppen; keine genauen Informationen über Todeszeitpunkt; keine Adjustierung des p-Werts für multiples Testen; nur Patienten älter als 65 Jahre
Chiu HF et al. [4]	Retro-spektive Kohortenstudie	38.743 Herpes-Zoster-Patienten; 116.229 Kontrollen	5 Kategorien: innerhalb 1 Jahr; 1–2 Jahre; 2–3 Jahre; 3–4 Jahre; 4–5 Jahre	Malignomrisiko bei HZ-Patienten: HR [95%-KI] = 1,58 [1,38–1,80]; höchstes Risiko bei Alter > 70 (HR [95%-KI] = 1,68 [1,45–2,01]); kein signifikanter Unterschied hinsichtlich Geschlecht; Risiko am höchsten 1 Jahr nach Arztbesuch (HR [95%-KI] = 1,58 [1,38–1,80]) gegenüber 5 Jahre nach Arztbesuch (1,08 [0,96–1,21])	Detektionsbias nicht ausgeschlossen; nur Patienten älter 50 Jahre; keine Falldaten vor 1997; HZ-Patienten und Kontrollen anhand Basis Charakteristika signifikant verschieden
Cotton SJ et al. [5]	Retro-spektive Kohortenstudie	13.428 Zoster-Patienten vs. 60.601 Kontrollen; davon 2.054 Krebsfälle	Maximales Follow-up von Patienten: 1.825 Tage (= 5 Jahre)	Malignomrisiko bei HZ-Patienten: HR [95%-KI] = 2,42 [2,21–2,66]; mediane Zeit bis Malignomdiagnose: 815 Tage; höchstes Risiko für Ovarialkarzinom (HR [95%-KI] = 5,35 [2,85–10,03]); höchstes Risiko für junge Patienten (HR [95%-KI] = 6,57 [4,18–10,41])	Verzerrung durch erhöhte Wachsamkeit für Malignome; keine Adjustierung für Familienanamnese von Krebserkrankungen; keine Untersuchung des Lebenswandels (Rauchen/Trinken), keine Untersuchung auf Komorbiditäten
Iglar K et al. [13]	Retro-spektive Kohortenstudie	542.575 Zoster-Patienten; 542.575 Kontrollen (matched control)	6 Kategorien: 180 Tage; 1 Jahr; 2 Jahre; 3 Jahre; 4 Jahre; 5 Jahre	Malignomrisiko bei HZ-Patienten über 5 Jahre signifikant gesteigert; am größten nach 180 Tagen (HR [95%-KI] = 1,19 [1,12–1,25], p = 0,0001), absteigend mit zunehmender Latenz (nach 5 Jahren: HR [95%-KI] = 1,08 [1,06–1,10], p = 0,0001); Risiko für Lymphome am Größten (HR [95%-KI] = 5,35 [2,85–10,03])	Patienten und Kontrollen anhand Basis-Charakteristika signifikant verschieden; Verzerrung durch erhöhte Wachsamkeit für Malignome

Studienübersicht Herpes Zoster – Malignome					
Autor	Studien- typ	Studienteilnehmer	Latenz Zoster – Malignom	Ergebnisse	Einschränkungen
Liu YC et al. [12]	Fall-Kontroll-Studie	42.498 Patienten mit Herpes Zoster und 169.983 Kontrollen	Ab 6 Monaten; keine genaue Angabe von Latenzen zwischen Zoster und Malignomen	Malignomrisiko bei HZ-Patienten generell gesteigert (Lymphome: HR [95%-KI] = 1,82 [1,29–2,55], p = 0,0006; Nicht-Lymphome: HR [95%-KI] = 1,07 [1,01–1,15], p = 0,0465); nach Adjustierung für Komorbiditäten und Einkommen signifikant erhöhtes Risiko nur für Lymphome (HR [95%-KI] = 1,68 [1,35–2,42], p = 0,0026)	Patienten und Kontrollen anhand Basis-Charakteristika signifikant verschieden; kein kompletter Ausschluss von viralen Erkrankungen bei Patienten; möglicherweise unkorrekte Zoster-Diagnose; Komorbiditäten als Confounder nicht sicher ausgeschlossen
McShane CM et al. [8]	Fall-Kontroll-Studie	693 Patienten mit LPL/M. Waldenström; 200.000 Kontrollen	Ab 13 Monaten; keine genaue Angabe von Latenzen zwischen Zoster und LPL/M. Waldenström	Risiko für M. Waldenström bei HZ-Patienten: HR [95%-KI] = 1,51 [1,12–2,04], p = 0,007. Keine signifikante Abhängigkeit von der Latenz	p-Wert nach Adjustierung für multiple Vergleiche nicht mehr signifikant; nur Patienten älter als 66 Jahre; Komorbiditäten als Confounder nicht sicher ausgeschlossen
McShane CM et al. [9]	Fall-Kontroll-Studie	15.318 Patienten mit Multiplem Myelom und 200.000 Kontrollen	Ab 13 Monaten; keine genaue Angabe von Latenzen zwischen Zoster und Multiplem Myelom	Risiko für Multiples Myelom bei HZ-Patienten: HR [95%-KI] = 1,39 [1,29–1,49], p < 0,001. Risiko erhöht unabhängig von der zeitlichen Latenz (1 Jahr bis > 6 Jahre)	nur Patienten älter als 66 Jahre; Komorbiditäten als Confounder nicht sicher ausgeschlossen; keine Untersuchung des Lebenswandels (Rauchen/Trinken)
Titmarsh GJ et al. [10]	Fall-Kontroll-Studie	8.489 AML-Patienten; 3.626 CML-Patienten; 200.000 Kontrollen; 3.072 MDS-Patienten; 2.001 MPS-Patienten; 97.681 Kontrollen	4 Kategorien: 13–30 Monate; 31–48 Monate; 49–72 Monate; > 72 Monate	MDS-Risiko bei HZ-Patienten: HR [95%-KI] = 1,31 [1,14–1,50], p < 0,001; AML-Risiko bei HZ-Patienten: HR [95%-KI] = 1,18 [1,07–1,30], p < 0,001	Nur Patienten älter als 66 Jahre; mögliche Unterrepräsentation von MDS und AML in der verwendeten Datenbank; unterschiedliche Arztkonsultation der Patientengruppen; keine Untersuchung des Lebenswandels (Rauchen/Trinken)
Wang YP et al. [11]	Retrospektive Kohortenstudie	35.871 Patienten mit Herpes Zoster; 1.000.000 Patienten als Kontrolle	3 Kategorien: < 1 Jahr; 1–5 Jahre; > 5 Jahre	Kein erhöhtes Malignomrisiko in der kompletten Population von HZ-Patienten (Inzidenzratio [95%-KI] = 0,99 [0,93–1,06]); Frauen haben erhöhtes Risiko für Multiples Myelom (Inzidenzratio [95%-KI] = 2,97 [1,19–6,12]); Männer haben erhöhtes Risiko für Knochen-/Weichteilkrebs (Inzidenzratio [95%-KI] = 5,77 [1,87–13,46])	keine Untersuchung des Lebenswandels (Rauchen/Trinken); keine Adjustierung für Familienanamnese von Krebserkrankungen; begrenztes Follow-up von 9 Jahren; Komorbiditäten als Confounder nicht sicher ausgeschlossen; keine Kontrollgruppe, sondern Vergleich mit der allgemeinen Bevölkerung

OR = Odds Ratio; **KI** = Konfidenzintervall; **CLL** = chronische lymphatische Leukämie; **HR** = Hazard Ratio; **LPL** = lymphoplasmatische Leukämie; **HZ** = Herpes Zoster; **AML** = akute myeloische Leukämie; **CML** = chronische myeloische Leukämie; **MDS** = Myelodysplastisches Syndrom; **MPS** = Myeloproliferative Neoplasie

Tabelle 2 Überblick über analysierte Studien und Ergebnisse über einen möglichen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Herpes Zoster und Malignomen

In einer Analyse wurden Suchtgewohnheiten wie Alkohol- und Nikotinkonsum nicht erhoben, wobei Nikotinkonsum einer der Hauptrisikofaktoren für ein Ovarialkarzinom darstellt. [5]. Häufiger wurde Zoster mit hämato-

logischen Erkrankungen, zum Beispiel Lymphome und chronisch lymphatische Leukämie, assoziiert [6, 7, 12]. Daneben konnten auch Assoziationen zum Multiplen Myelom und Morbus Waldenström sowie zum myelodysplas-

tischen Syndrom und der akuten myeloischen Leukämie hergestellt werden [8–10]. Eine Studie jedoch konnte keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Herpes Zoster und Krebserkrankungen nachweisen [11]. Innerhalb die-

Arndt Stahler ...



... ist studentischer Mitarbeiter am Institut für Allgemeinmedizin, Klinikum der Universität München und unter anderem an der allgemeinmedizinischen Forschung beteiligt.

ser Untersuchung war die Prävalenz von Krebserkrankungen mit 895 von 35.871 Patienten generell sehr niedrig. Weiterhin fehlte eine Kontrollgruppe, sodass das Risiko der untersuchten Patienten nur mit dem Risiko der allgemeinen Bevölkerung verglichen werden konnte. Abschließend muss jedoch festgestellt werden, dass die vorgestellten Patientenkollektive stark selektiert sind und häufig weder Komorbiditäten noch Lebenswandel in der Analyse berücksichtigt wurden. Darüber hinaus wiesen zwei Untersuchungen signifikante Unterschiede in den Basischarakteristika der zu vergleichenden Patientengruppen auf (Tab. 2). Abschließend sei erwähnt, dass zwar nach randomisierten, kontrollierten Studien (RCT) gesucht wurde, jedoch keine RCT den Nutzen eines Post-Zoster-Screenings evaluierte.

Besteht ein Risiko für Zoster-Patienten, ein Malignom zu entwickeln?

In den untersuchten Arbeiten wurden zwei verschiedene Theorien über den Zusammenhang von Herpes Zoster und Malignomen unterschieden (Abb. 1). Eine Vermutung besagt, dass Tumore über eine bestehende Immundefizienz entstünden, welche in einigen Fällen durch Herpes Zoster angezeigt werden könnte [5, 12]. Dieser Mechanismus könnte vorwiegend bei Erkrankungen des lymphatischen Systems eine Rolle spielen, sofern ein Defekt der zellulären Immunantwort (CD4+, CD8+ und natürliche Killerzellen) vorliegt. Ein funktioneller Ausfall dieses Systems begünstigt das Tumorstadium, da die Apoptose durch den Ausfall der zellulären Immunantwort teilweise beeinträchtigt wird [3]. Defekte in der humoralen Immunantwort könnten darüber hinaus sowohl bakterielle als auch virale Infekte begünstigen [7]. Die Störung des Immun-

systems könnte aber auch durch bereits bestehende Malignome verursacht werden. Durch diese tumorbedingte Immunsuffizienz können sich wiederum Varizellen-Reaktivierungen manifestieren, die in das klinische Bild des Herpes Zoster resultieren [5]. Chiu et al. vermuteten, dass man durch den zeitlichen Zusammenhang zwischen Herpes Zoster und Malignomen auf Herpes Zoster als Risikofaktor schließen könnte. Sofern ein Malignom in einem Zeitraum von maximal zwei Jahren nach einem Herpes Zoster diagnostiziert würde, wäre ein okkultes Malignom als Ursache der Zoster-Reaktivierung wahrscheinlicher [4]. Da okkulte Karzinome aber bereits mehr als zehn Jahre vor Ausbruch einer Symptomatik bestehen könnten, wäre die Durchführung einer Studie für den Beweis dieser Hypothese schwierig [3].

Lohnt sich eine ausführliche Tumordiagnostik bei Zoster-Patienten?

Keiner der genannten Autoren sprach sich für oder gegen eine Tumordiagnostik bei Zoster-Patienten aus. Ein großes Problem stellt in dieser Hinsicht vor allem die zeitliche Latenz zwischen einer Zoster-Reaktivierung und dem Auftreten eines Malignoms dar. Diese Latenz schwankte zwischen zwei und zehn Jahren in retrospektiven Fall-Kontroll-Studien. Die Etablierung eines geeigneten, regelmäßigen Screeningverfahrens erscheint über einen derart langen Zeitraum schwierig. Ein weiteres Problem ist die niedrige Spezifität einer Zoster-Reaktivierung für bestimmte Malignome. Für eine frühzeitige Erkennung von Malignomen wäre dementsprechend ein umfassendes Screening für möglichst viele Arten von Neoplasien notwendig. Allerdings existieren derzeit nur für die wenigsten Tumorerkrankungen wirkungsvolle, aber auch nicht unumstrit-

tene Maßnahmen zur Früherkennung, zum Beispiel die Mammografie für das Mammakarzinom. Darüber hinaus ist der prognostische Wert von Malignom-Screeningverfahren derzeit noch nicht vollständig erwiesen.

Nach aktuellen Kriterien der WHO und dem National Screening Committee Großbritanniens (UK-NSC) muss ein neues Screeningverfahren fünf Punkte erfüllen [14]:

- Die gesundheitliche Bedrohung muss häufig und kostengünstig durch Interventionen adressierbar sein.
- Das Testverfahren muss einfach, präzise, sicher und validiert sein.
- Die Intervention muss einen relevanten Behandlungsvorteil für die jeweilige Erkrankung erwarten lassen.
- Die Evidenzlage sollte auf randomisierten, kontrollierten Studien beruhen.
- Die Einschlusskriterien für das Screeningverfahren müssen klar definiert sein.

Eine klare Empfehlung für diagnostische Verfahren wird nach diesen Kriterien durch die niedrige Prävalenz der vorgestellten Malignome erschwert. Eine niedrige Prävalenz verzerrt den positiv prädiktiven Wert dieser diagnostischen Verfahren und ermöglicht dadurch eine hohe Rate an falsch-positiven Ereignissen. Ein Beispiel für ein falsch-positives Ergebnis wäre eine Lymphozyten-Erhöhung im Rahmen eines akuten Infektgeschehens. Gerade falsch-positive Ergebnisse könnten Patienten beunruhigen und zu einer Beeinträchtigung der Lebensqualität führen. In diesen Situationen würde der Schaden dieser diagnostischen Verfahren den Nutzen eindeutig überwiegen. Nicht zuletzt geht jede diagnostische Maßnahme auch mit der Möglichkeit von Komplikationen einher, welche den Patienten auch bei Ausschluss des Malignoms zusätzlich belasten könnten. Daher kann aktuell keine klare Empfehlung für Verfahren zur Diagnostik von Malignomen nach einer Zoster-Reaktivierung ausgesprochen werden. Da zu diesem Zeitpunkt jedoch noch prospektive Untersuchungen über den Nutzen einer Malignomdiagnostik bei Zoster-Patienten fehlen, könnte sich hier die Möglichkeit für weitere Studien bieten. Hierbei müsste ein Verfahren mit möglichst hoher Spezifität entwickelt wer-

den, um die Lebensqualität der Patienten zu wahren.

Schlussfolgerungen

Die vorliegenden Studien weisen auf eine Erhöhung des Malignom-Risikos für Zoster-Patienten hin, wobei die Richtung des Zusammenhangs noch unklar bleibt. Diesbezüglich ist die Datenlage widersprüchlich, sodass eindeutige Beziehungen noch nicht gesichert werden konnten. Maligne Neoplasien könnten über eine Immundefizienz verursacht werden, oder selber im okkulten Status eine Immundefizienz bewirken. Die Suche nach Malignomen stellt allerdings

eine Herausforderung dar, da momentan geeignete Screeningverfahren für die hausärztliche Praxis fehlen. Die Prävalenz der assoziierten Neoplasien ist im allgemeinmedizinischen Rahmen zu niedrig, sodass die Kriterien der WHO und UK-NSC für Screeningverfahren nicht erfüllt werden können. Weiterhin wird eine Aussage über Assoziationen von Herpes Zoster und Malignomen durch die niedrige Qualität der vorliegenden Studien stark erschwert. Vor einer Tumorsuche bei Zoster-Patienten sollte der Nutzen einer ausführlichen Malignomdiagnostik daher in weiteren prospektiven Studien noch näher untersucht werden. Zum jetzigen Zeitpunkt können wir hierzu keine wissenschaft-

lich begründete Empfehlung aussprechen.

Interessenkonflikte: keine angegeben.

Korrespondenzadresse

Dr. rer. nat. Linda Sanftenberg
Institut für Allgemeinmedizin
Campus Innenstadt
Klinikum der Universität München
Pettenkoferstraße 8a
80336 München
Tel.: 089 4400-53779
linda.sanftenberg@med.uni-muenchen.de

Literatur

1. Robert Koch-Institut (Hrsg.). Windpocken, Herpes Zoster (Gürtelrose). RKI-Ratgeber für Ärzte. Berlin: Robert Koch-Institut, 2016
2. Stahler A, Reuter S, Sanftenberg L, Schelling J. Diskussion unklarer Hautbefunde im Listserver Allgemeinmedizin. *Z Allg Med* 2015; 91: 512–516
3. Buntinx F, Bartholomeeusen S, Belmans A, et al. Association between recent herpes zoster but not herpes simplex infection and subsequent risk of malignancy in women: a retrospective cohort study. *Epidemiol Infect* 2014; 142: 1008–1017
4. Chiu HF, Chen BK, Yang CY. Herpes zoster and subsequent risk of cancer: a population-based study. *J Epidemiol* 2013; 23: 205–210
5. Cotton SJ, Belcher J, Rose PK, Jagadeesan S, Neal RD. The risk of a subsequent cancer diagnosis after herpes zoster infection: primary care database study. *Br J Cancer* 2013; 108: 721–726
6. Anderson LA, Atman AA, McShane CM, Titmarsh GJ, Engels EA, Koshiol J. Common infection-related conditions and risk of lymphoid malignancies in older individuals. *Br J Cancer* 2014; 110: 2796–2803
7. Anderson LA, Landgren O, Engels EA. Common community acquired infections and subsequent risk of chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol* 2009; 147: 444–449
8. McShane CM, Murray LJ, Engels EA, Anderson LA. Community-acquired infections associated with increased risk of lymphoplasmacytic lymphoma/Waldenström macroglobulinaemia. *Br J Haematol* 2014; 164: 653–658
9. McShane CM, Murray LJ, Engels EA, Landgren O, Anderson LA. Common community-acquired infections and subsequent risk of multiple myeloma: a population-based study. *Int J Cancer* 2014; 134: 1734–1740
10. Titmarsh GJ, McMullin MF, McShane CM, Clarke M, Engels EA, Anderson LA. Community-acquired infections and their association with myeloid malignancies. *Cancer Epidemiol* 2014; 38: 56–61
11. Wang YP, Liu CJ, Hu YW, Chen TJ, Lin YT, Fung CP. Risk of cancer among patients with herpes zoster infection: a population-based study. *CMAJ* 2012; 184: E804–9
12. Liu YC, Yang YH, Hsiao HH, et al. Herpes zoster is associated with an increased risk of subsequent lymphoid malignancies – a nationwide population-based matched-control study in Taiwan. *BMC Cancer* 2012; 12: 503
13. Iglar K, Kopp A, Glazier RH. Herpes zoster as a marker of underlying malignancy. *Open Med* 2013; 7: e68–73
14. Public Health England. Criteria for appraising the viability, effectiveness, and appropriateness of a screening programme. www.gov.uk/government/publications/evidence-review-criteria-national-screening-programmes/criteria-for-appraising-the-viability-effectiveness-and-appropriateness-of-a-screening-programme (letzter Zugriff am 09.08.2016)