

Pockenvirusinfektionen in der Dermatologie

Poxvirus infections in dermatology – the neglected, the notable, and the notorious

Patrick E. Obermeier^{1,2}  | Susanne C. Buder^{1,3}  | Uwe Hillen¹

¹ Klinik für Dermatologie und Venerologie, Vivantes Klinikum Neukölln, Berlin, Deutschland

² Abteilung für Infektionskrankheiten, Vaccine Safety Initiative, Berlin, Deutschland

³ Konsiliarlabor für Gonokokken, Fachgebiet Sexuell übertragbare bakterielle Krankheitserreger, Robert Koch-Institut, Berlin, Deutschland

Korrespondenzanschrift

Dr. med. Patrick E. Obermeier, Klinik für Dermatologie und Venerologie, Vivantes Klinikum Neukölln, Rudower Straße 48, 12351 Berlin, Deutschland.
Email: p.e.obermeier@gmail.com

Patrick E. Obermeier
Finanzielle Interessen: Nein
Erklärung zu nicht-finanziellen Interessen: GfV, ISDT, DTG

Susanne C. Buder
Finanzielle Interessen: Nein
Erklärung zu nicht-finanziellen Interessen: STI

Uwe Hillen
Finanzielle Interessen: Nein
Erklärung zu nicht-finanziellen Interessen: Keine

Zusammenfassung

Die Familie *Poxviridae* umfasst derzeit 22 Gattungen, die Wirbeltiere infizieren können. Humanpathogene Pockenviren gehören den Gattungen *Ortho-*, *Para-*, *Mollusci-* und *Yatapoxvirus* an. Bis zur Eradikation der Variola vera im Jahr 1979 waren die Pocken, im Volksmund auch Blattern genannt, eine schwerwiegende Gesundheitsbedrohung für die Bevölkerung. Noch heute sind Dermatologen mit zahlreichen Pockenvirusinfektionen konfrontiert, wie den Bauernhofpocken, die als Zoonosen nach Tierkontakten in ländlichen Gebieten oder nach Massenversammlungen auftreten können. In den Tropen können Erkrankungen durch Tanapox- oder Vaccinia-Viren zu den Differenzialdiagnosen gehören. Dellwarzen sind weltweit verbreitet und werden in bestimmten Fällen als sexuell übertragbare Pockenvirusinfektion angesehen. In jüngster Zeit hatten sich Mpox (Affenpocken) zu einer gesundheitlichen Notlage von internationaler Tragweite entwickelt, die eine rasche Identifizierung und angemessene Behandlung durch Dermatologen und Infektiologen erfordert. Fortschritte und neue Erkenntnisse über Epidemiologie, Diagnose, klinische Manifestationen und Komplikationen sowie Behandlung und Prävention von Pockenvirusinfektionen erfordern ein hohes Maß an Fachwissen und interdisziplinärer Zusammenarbeit in den Bereichen Virologie, Infektiologie und Dermatologie. Dieser CME-Artikel bietet einen aktualisierten systematischen Überblick, um praktizierende Dermatologen bei der Identifizierung, Differenzialdiagnose und Behandlung klinisch relevanter Pockenvirusinfektionen zu unterstützen.

Summary

The family *Poxviridae* currently comprises 22 genera that infect vertebrates. Of these, members of the *Ortho-*, *Para-*, *Mollusci-* and *Yatapoxvirus* genera have been associated with human diseases of high clinical relevance in dermatology. Historically, smallpox had been a notorious health threat until it was declared eradicated by the World Health Organization in 1979. Today, dermatologists are confronted with a variety of poxviral infections, such as farmyard pox, which occurs as a zoonotic infection after contact with animals. In the tropics, tanapox or vaccinia may

This is an open access article under the terms of the [Creative Commons Attribution-NonCommercial](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/) License, which permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited and is not used for commercial purposes.

© 2024 The Authors. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft* published by John Wiley & Sons Ltd on behalf of Deutsche Dermatologische Gesellschaft.

be in the differential diagnosis as neglected tropical dermatoses. Molluscum contagiosum virus infection accounts for significant disease burden worldwide and is classified as a sexually transmitted infection in certain scenarios. Recently, mpox (monkeypox) has emerged as a public health emergency of international concern, requiring rapid recognition and appropriate management by dermatologists and infectious disease specialists. Advances and new insights into the epidemiology, diagnosis, clinical manifestations and complications, treatment, and prevention of poxviral infections require a high level of expertise and interdisciplinary skills from healthcare professionals linking virology, infectious diseases, and dermatology. This CME article provides a systematic overview and update to assist the practicing dermatologist in the identification, differential diagnosis, and management of poxviral infections.

EINLEITUNG

„We have an outbreak that has spread around the world rapidly, through new modes of transmission, about which we understand too little [...]“ (Wir haben es mit einem Ausbruch zu tun, der sich durch neue Übertragungswege, über die wir noch zu wenig wissen, rasch um die Welt verbreitet hat [...]),¹ sagte WHO-Generaldirektor T. A. Ghebreyesus, als er im Juli 2022 den Ausbruch von Mpox (Affenpocken) in mehreren nicht endemischen Ländern zu einer gesundheitlichen Notlage von internationaler Tragweite (*Public Health Emergency of International Concern*, PHEIC) erklärte. Seit der Verabschiedung der Internationalen Gesundheitsvorschriften (IGV) im Jahr 2005 war dies der siebte PHEIC, aber der erste, der ohne Konsens des Notfallausschusses verkündet wurde.¹ Diese Tatsache unterstreicht, dass Pockenvirusinfektionen auch nach der Eradikation von Variola aktuell und brisant sind.

Molekularbiologie der Pockenviren

Pockenviren entstanden vermutlich vor circa 500 000 Jahren² und haben sich seitdem ständig fortentwickelt und diversifiziert. Sie bilden eine Familie komplexer und großer, ziegel- oder kokonförmiger, behüllter Doppelstrang-DNA-Viren mit zwei Unterfamilien: *Chordopoxvirinae*, die Wirbeltiere infizieren, und *Entomopoxvirinae*, die Insekten infizieren. Chordopoxviren umfassen nach aktueller Taxonomie des *International Committee on Taxonomy of Viruses* 22 antigenetisch unterschiedliche Gattungen (Stand 2023). Pockenerkrankungen des Menschen werden mit Vertretern aus vier Gattungen in Verbindung gebracht: *Ortho*-, *Para*-, *Mollusci*- und *Yatapoxvirus* (Abbildung 1).³

Pockenerkrankungen des Menschen werden mit Vertretern aus vier Gattungen in Verbindung gebracht: *Ortho*-, *Para*-, *Mollusci*- und *Yatapoxvirus*.

Das Molluscum-contagiosum-Virus (MOCV) und Variola-Virus (VARV) infizieren primär den Menschen (Anthropo-

nose), während andere Spezies ihr natürliches Reservoir im Tierreich haben und Zoonosen verursachen.⁴⁻⁶

Das Molluscum-contagiosum-Virus (MOCV) und Variola-Virus (VARV) infizieren primär den Menschen (Anthroponose), während andere Spezies ihr natürliches Reservoir im Tierreich haben und Zoonosen verursachen.

Tabelle 1 gibt einen Überblick über humanpathogene Pockenviren.

Von allen Pockenviren wurde das Vaccinia-Virus (VACV) am besten untersucht und dient somit als Prototyp für Orthopoxviren und verwandte Gattungen.⁷ Die VACV-Forschung hat zwei relevante infektiöse Formen von Pockenviruspartikeln aufgedeckt: (1) das hochresistente intrazelluläre reife Virion (*mature virion*, MV) mit einer einzigen Membran, die die interindividuelle Übertragung erleichtert, und (2) das fragilere extrazelluläre behüllte Virion (*enveloped virion*, EV) mit einer zusätzlichen Außenmembran, die eine effiziente intraindividuelle Virusverbreitung ermöglicht.^{7,8} Die Tatsache, dass Pockenviren zwei unterschiedliche infektiöse Formen haben, ist einzigartig in der Welt der Viren und deutet nicht nur auf deren Tenazität, sondern auch auf außergewöhnliche Infektionsdynamiken hin.⁹ Pockenviren verbreiten sich schneller als es ihrer durchschnittlichen Replikationszeit entspricht; zum Beispiel kann VACV im Durchschnitt alle 1,2 Stunden eine neue Zelle infizieren, während die Virionenbildung normalerweise ≥ 5 Stunden dauert. Dies ist auf die sogenannte Superinfektionsabstoßung zurückzuführen, das heißt die Abstoßung von EV von bereits infizierten Wirtszellen durch molekulare Markierung der Plasmamembran. Dadurch wird die Übertragung auf noch nicht infizierte Zellen bis zum Vierfachen beschleunigt.¹⁰

Pockenviruspartikel heften sich an Glykosaminoglykane und Laminine der Wirtszelle. Hochkonservierte Transmembranproteine steuern die Fusion von Virion und Wirtszellmembran. Bislang wurde kein spezifischer Zellrezeptor identifiziert, der die Fusion des Pockenviruspartikels mit der Wirtszelle vermittelt.⁷ Einige Pockenviren können eine bemerkenswerte Vielfalt von Arten und sogar verschiedene Klassen von Organismen infizieren. So kann

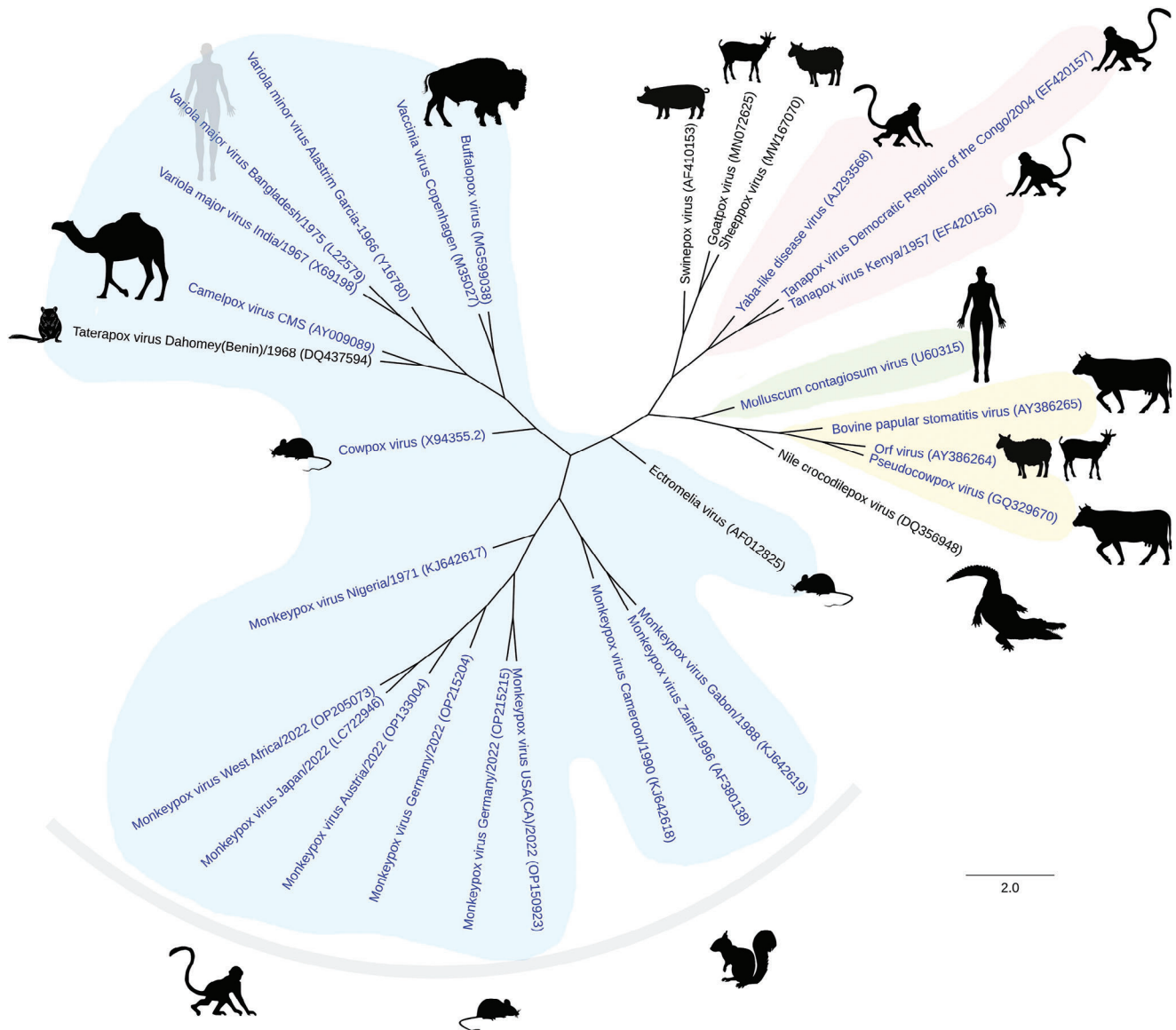


ABBILDUNG 1 Phylogenetischer Baum³ humanpathogener Pockenviren. Die Phylogenie wurde aus konkatenierten Nukleotidsequenzen der gesamten kodierenden Sequenz ausgewählter Chordopoxviren abgeleitet, deren vollständige Genomsequenzen auf GenBank verfügbar sind (GenBank-Zugangsnummern in Klammern). Land und Jahr der Infektion sind angegeben, sofern verfügbar. Der Maximum-Likelihood-Baum wurde erstellt mit RAXML 8.2.11³ (GTR-Gammamodell, 100 Bootstrap-Wiederholungen), implementiert in Geneious prime 2022.2.2, und wird in einem unverwurzelten Format dargestellt. Die Divergenzskala, die Substitutionen pro Position widerspiegelt, ist angegeben. Piktogramme zeigen vermutete natürliche Wirte. Blaue Schriftfarbe weist auf eine bekannte Verbindung zu menschlichen Krankheiten hin. Die Hintergrundfarben grenzen die folgenden humanpathogenen Pockenvirus-Gattungen ab. Blau: *Orthopoxvirus*, grün: *Molluscipoxvirus*, rot: *Yatapoxvirus*, gelb: *Parapoxvirus*.

das prototypische VACV beispielsweise verschiedene Säugetiere, Vögel und Insekten infizieren. Die erfolgreiche Replikation hängt letztlich von weiteren intrazellulären Virus-Wirt-Wechselwirkungen ab. Nach der Internalisierung des Virions findet die Replikation des Pockenvirus' im Zytoplasma der Wirtszelle statt. Andere Doppelstrang-DNA-Viren, wie zum Beispiel humane Papilloma- oder Herpesviren, benötigen zur Replikation den Kernimport. Sich neu formierende Pockenviruspartikel akkumulieren ab etwa 2 Stunden *post infectionem* als perinukleäres Viroplasma (*viral factories*).¹¹ Das Viroplasma kann licht-

mikroskopisch als Einschlusskörperchen vom Typ B sichtbar gemacht werden (Abbildung 2). Einschlusskörperchen vom Typ B in VACV- und VARV-infizierten Zellen werden als Guarnieri-Körperchen bezeichnet.¹² Einige Pockenviren, wie das Cowpox-Virus (CPXV), bilden auch eosinophile Proteinmatrizen um Viruspartikel im Zytoplasma der Wirtszelle (Einschlusskörperchen vom Typ A).^{12,13}

Nach der Internalisierung des Virions findet die Replikation des Pockenvirus' im Zytoplasma der Wirtszelle statt.

TABELLE 1 Überblick über humanpathogene Pockenvirus-Gattungen und -Spezies.

Genus	Spezies	Assoziierte Erkrankung
<i>Orthopoxvirus</i>	<i>Buffalopox-Virus</i> (BPXV)*	Büffelpocken
	<i>Camelpox-Virus</i> (CMLV)	Kamelpocken
	<i>Cowpox-Virus</i> (CPXV)	Kuhpocken (Katzenpocken)
	<i>Mpox</i> (Affenpocken)- <i>Virus</i> (MPXV)	Mpox (Affenpocken)
	<i>Vaccinia-Virus</i> (VACV)	Vaccinia
	<i>Variola-Virus</i> (VARV)	Pocken (Variola vera, Blattern)
<i>Parapoxvirus</i>	<i>Bovine-Papular-Stomatitis-Virus</i> (BPSV)	Stomatitis papulosa
	<i>Orf-Virus</i> (ORFV)	Orf
	<i>Pseudocowpox-Virus</i> (PCPV)	Melkerknoten (Paravaccinia)
<i>Molluscipoxvirus</i>	<i>Molluscum-contagiosum-Virus</i> (MOCV)	Molluscum contagiosum (Dellwarzen)
<i>Yatapoxvirus</i>	<i>Tanapox-Virus</i> (TANV)	Tanapocken
	<i>Yaba-like-Disease-Virus</i> (YLDV)*	Yaba-artige Erkrankung

*Klassifikation als eigenständige Spezies wird diskutiert.

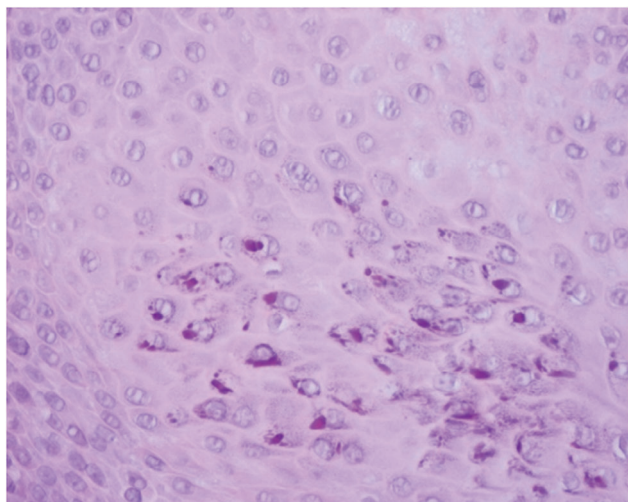


ABBILDUNG 2 Einschlusskörperchen vom Typ B bei einer Infektion mit dem Mpox-Virus (MPXV) (Hämatoxylin- und Eosinfärbung, Originalvergrößerung x 40).

Pockenviren kodieren für ihre eigene Replikationsmaschinerie und bringen ihre eigenen viralen Enzyme mit. Die Pockenvirus-DNA selbst ist nicht infektiös.

Pockenvirus-Nachkommen werden durch Zelllyse (MV) oder Knospung freigesetzt, wenn sie eine zusätzliche Membran vom Golgi-Apparat (EV) erworben haben.^{6,7,11,13}

Interaktionen zwischen Pockenviren und dem Wirt

Große Viren verfügen oft über ein ausgedehntes Repertoire an Immunevasionsstrategien.¹⁴ Pockenviruspartikel haben eine durchschnittliche Größe von 250 x 200 x 200 nm, vergleichbar mit der Größe des Bakteriums *Mycoplasma genitalium*.^{15,16} Das Genom der Pockenviren kodiert für etwa 200 Proteine, von denen mehr als die Hälfte über die Gattungen hinweg hochkonserviert sind. Die Mehrzahl der konservierten Proteine trägt zur viralen Replikation bei, während Virus-Wirt-Interaktionen in der Regel auf weniger konservierten Proteinen beruhen.⁷

Intrazelluläre Virus-Wirt-Interaktionen involvieren Virotransducer und Virostealth-Proteine.¹⁷ Virotransducer-Proteine modulieren angeborene Immunreaktionen durch Hemmung von Interferonen, Caspasen und Unterdrückung anderer Apoptose-Signale, zum Beispiel des oxidativen Bursts.¹⁴ Für die Bildung eines antioxidativen intrazellulären Milieus in der frühen Phase der viralen Replikation sind die Kern-flankierenden proteinhaltigen Seitenkörper (Abbildung 3) von wesentlicher Bedeutung. Die Seitenkörper enthalten Redoxproteine, mit deren Hilfe Mustererkennungsrezeptoren (*pattern recognition receptors*, PRR) und damit die Induktion von Autophagie der infizierten Zelle behindert werden.¹⁸

Virostealth-Proteine verbergen Anzeichen einer viralen Infektion und vereiteln so eine nachfolgende antivirale Reaktion. Zu den *Stealth*-Strategien gehört die Unterwanderung von DNA-Sensoren, insbesondere von solchen, die sich im Zytoplasma der Wirtszelle befinden, zum Beispiel das Gamma-Interferon-induzierbare Protein 16 (IFI16) oder das *Absent-in-Melanoma-Protein* 2 (AIM2). Dadurch wird die Inflammasom-vermittelte Signalübertragung gestört, einschließlich der Expression von Interleukin (IL) 1 β und IL-18, der Induktion von Interferon (IFN) γ und schließlich der Hochregulierung des Haupthistokompatibilitätskomplex MHC-Klasse I.^{17,19–21}

An der extrazellulären Immunmodulation sind viromimetische Proteine beteiligt, zu denen Virorezeptoren und Virokine gehören. Virorezeptoren wie Tumornekrosefaktor (TNF), IFN- oder IL-Rezeptor-Homologe können spezifische Zyto- und Chemokine des Wirts binden. Virokine sind virale Homologe ihrer oft antiinflammatorischen Pendanten im Wirt, zum Beispiel virales IL-10 von Parapoxviren.²²

Natürliche Killerzellen, CD4⁺ und CD8⁺ Lymphozyten spielen als Teil des adaptiven Immunsystems eine Schlüsselrolle bei der Virusbeseitigung zur Kontrolle der Primärinfektion.^{23,24} Über das Risiko einer Reinfektion mit einer bestimmten Pockenviruspezies oder einem bestimmten Pockenvirusstamm, die zu einer erneuten symptomatischen Erkrankung führt, liegen nur wenige Daten vor. Erkenntnisse aus der Zeit vor 1979 legen nahe, dass eine Pockenvirus-Wildinfektion zu lebenslanger Immunität führen kann. Lokale Infektionen und Impfungen bewirken jedoch, je nach Dosis und Verabreichungsweg, oft nur einen begrenzten Immunschutz.^{25,26}

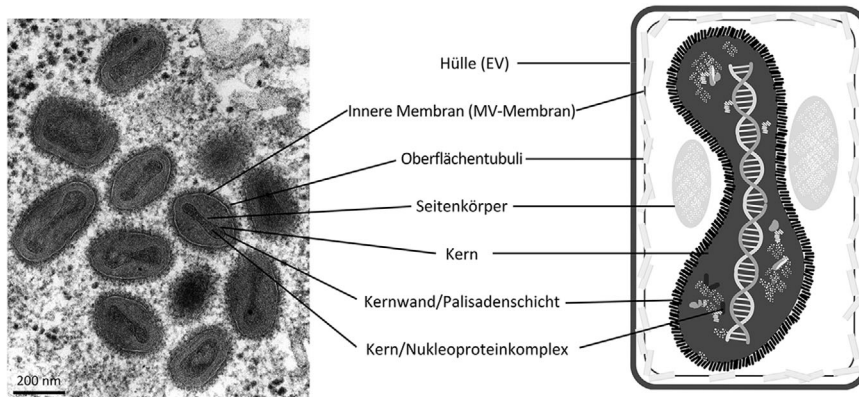


ABBILDUNG 3 Morphologie von Pockenviren am Beispiel des Variola-Virus (VARV, Orthopoxviren). Transmissionselektronenmikroskopie von VARV aus dem letzten deutschen Pockenfall in Hannover, 1972 (Quelle: Hans R. Gelderblom/RKI) und schematische Darstellung des behüllten Virions (EV)/ reifen Virions (MV).

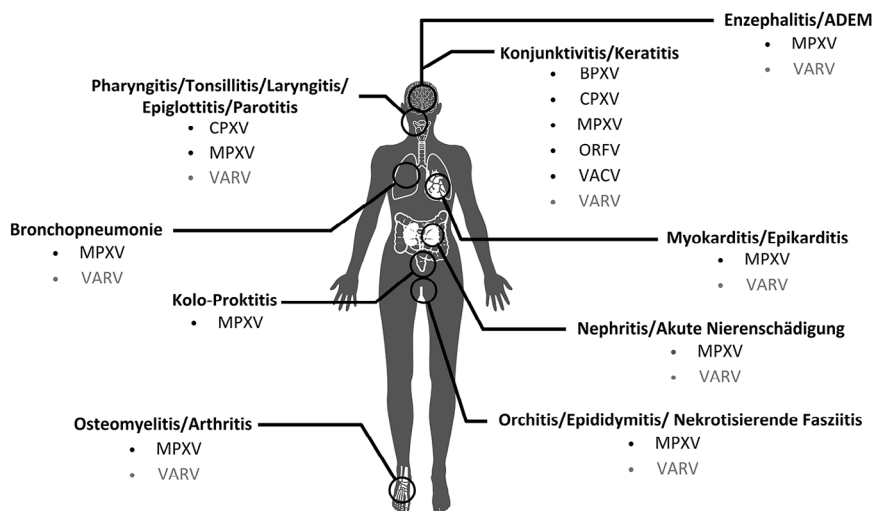


ABBILDUNG 4 Mögliche Manifestationen und Komplikationen von Pockenvirus-Wildinfektionen. Abk.: ADEM, akute disseminierte Enzephalomyelitis; BPXV, Buffalopox-Virus; CPXV, Cowpox-Virus; MPXV, Mpxo-Virus; ORFV, Orf-Virus; VACV, Vaccinia-Virus; VARV, Variola-Virus (grau schattiert bei offizieller Eradikation des Virus).

Pockenvirusinfektionen können die Lebensqualität stark beeinträchtigen, insbesondere bei komplizierten Erkrankungsverläufen mit Beteiligung des zentralen Nervensystems (ZNS), der Atemwege oder des Binde- und Stützgewebes, die auf peri/postinfektiöse Prozesse, aber auch auf die direkte Virusinfektion zurückzuführen sind. Abbildung 4 gibt einen Überblick über Manifestationen und Komplikationen von Pockenvirus-Wildinfektionen.^{27–41}

Transmissionswege und klinische Manifestationen

Die Übertragung von Pockenviren kann auf verschiedenen Wegen erfolgen; hauptsächlich jedoch durch direkten Kontakt, aber auch mittelbar über kontaminierte Oberflächen oder Gegenstände (Infektionsträger). Weitere Übertragungsmöglichkeiten schließen Tröpfchen/Aerosole und Arthropodenvektoren ein.^{42,43} Pockenviren gelten als widerstandsfähig, insbesondere gegenüber trockenen, kalten und dunklen Bedingungen. UV-Strahlung und Detergenzien können Pockenviruspartikel wirksam inaktivieren.⁴⁴

Die Übertragung von Pockenviren kann auf verschiedenen Wegen erfolgen; hauptsächlich jedoch durch direkten Kontakt, aber auch mittelbar über kontaminierte Oberflächen oder Gegenstände (Infektionsträger).

Pockenviren gelten als widerstandsfähig, insbesondere gegenüber trockenen, kalten und dunklen Bedingungen. UV-Strahlung und Detergenzien können Pockenviruspartikel wirksam inaktivieren.

Pockenvirus-DNA wurde in verschiedenen Probenotypen nachgewiesen, zum Beispiel in Sperma, Urin, Stuhl und Speichel. Die Frage, ob diese Proben infektiös sind, muss jedoch von Fall zu Fall geklärt werden, da Pockenvirus-DNA *per se* nicht infektiös ist.⁴⁵ Eine Ansteckung mit Pockenviren via Nadelstichverletzung wurde beschrieben. Analog dazu wird eine Übertragung durch Blutprodukte (zum Beispiel Transfusion) für möglich gehalten, wurde aber bislang nie gemeldet.^{46–48} Pockenvirus-Infektionen gelten in bestimmten Fällen als sexuell übertragbare Infektion (STI), zum Beispiel beim Mpxo-Ausbruch 2022 in nichtendemischen Ländern oder bei Molluscum contagiosum.^{49,50}

Im Allgemeinen gelten Pockenvirusinfektionen als ansteckend vom Beginn der Symptome bis zum Abklingen der Hautläsionen.

TABELLE 2 Überblick über Inkubationszeiten nach Exposition und beobachtetes Intervall der Kontagiosität humaner Pockenvirusinfektionen.

Erkrankung	Inkubationszeit	Dauer der Kontagiosität
Büffelpocken	3–19 Tage	Exposition bis zum Abfall der Krusten (ca. 1–3 Wochen)
Kamelpocken	3–19 Tage	–*
Kuhpocken (Katzenpocken)	7–12 Tage	–*
Melkerknoten (Paravaccinia)	2–15 Tage	–*
Mollusum contagiosum (Dellwarzen)	2–8 Wochen	Bestandsdauer kutaner Läsionen
Mpox (Affenpocken)	1–21 Tage	Exposition bis Abfall der Krusten (ca. 2–4 Wochen)
Orf	3–7 Tage	Bestandsdauer kutaner Läsionen
Pocken (Variola vera, Blattern)	7–19 Tage	Fieberbeginn bis Abfall der Krusten (circa 2–4 Wochen)
Stomatitis papulosa	2–5 Tage	–*
Tanapocken	3–5 Tage	–*
Vaccinia	Ca. 5 Tage	Exposition bis Abfall der Krusten (ca. 1–3 Wochen)
Yaba-artige Erkrankung	3–5 Tage	–*

*Keine Mensch-zu-Mensch-Transmission bekannt

Im Allgemeinen gelten Pockenvirusinfektionen als ansteckend vom Beginn der Symptome bis zum Abklingen der Hautläsionen (Tabelle 2). Neueste Erkenntnisse zeigen jedoch, dass zum Beispiel Mpox bereits in der präsymptomatischen Phase ansteckend sind.⁵¹

Schweregrad und Ausprägung der Krankheit, das heißt lokalisierte oder generalisierte Infektionen, können von mehreren Faktoren abhängen: unter anderem von Viruspezies, Virusstamm, Übertragungsweg, Infektionsdosis und Wirtsfaktoren wie zum Beispiel Immunsuppression.⁵²

Die Pockenvirusinfektion von Fibroblasten und Keratinozyten in der menschlichen Haut bleibt normalerweise lokal begrenzt. Insbesondere der Zelltropismus von MOCV ist ausschließlich auf basale epidermale Keratinozyten beschränkt.⁵³ Eine Unterbrechung der Hautbarriere, zum Beispiel durch eine Wunde oder ein Mikrotrauma, gilt als *conditio sine qua non* für eine Inokulation.⁵⁴

Eine Unterbrechung der Hautbarriere, zum Beispiel durch eine Wunde oder ein Mikrotrauma, gilt als *conditio sine qua non* für eine Inokulation.

Mit Ausnahme von MOCV zeigen Pockenviren oft einen breiten Tropismus auf zellulärer und Gewebeebene.⁵³ Zellen des mononukleär-phagozytären Systems gelten als primäres Ziel vieler Pockenviren.^{55,56} Nach Eintritt in die

Haut kommen die Viruspartikel mit dort residenten Immunzellen in Kontakt und migrieren dann in die peripheren Lymphknoten. Dort spielen vermutlich CD169⁺ Makrophagen, die sich von M1 und M2 Makrophagen unterscheiden und hauptsächlich in den sekundären Lymphorganen vorkommen, eine Schlüsselrolle bei der Verhinderung einer Virämie.^{55,56} Einige Pockenviren, zum Beispiel VARV und MPXV, können solche Makrophagen jedoch inaktivieren, sodass sie sich in diesem Stadium der viralen Clearance entziehen.⁵⁷

Zu einer generalisierten Infektion kommt es, wenn Viruspartikel in abfließende Lymphknoten einwandern und dort eine Leukozyten-assoziierte Virämie, das heißt eine hämatolymphatische Ausbreitung, verursachen. Während einer ersten virämischen Phase treten bei Patienten in der Regel unspezifische Prodromalsymptome auf, zum Beispiel Unwohlsein, Fieber oder Lymphadenopathie. Die Virämie ermöglicht eine weitere hämatogene Ausbreitung auf andere Organe und das gesamte Integument.^{15,55,58} Eine Virämie tritt nicht zwangsläufig bei allen Pockenvirusinfektionen auf: Während VARV-, MPXV- oder CPXV-DNA wiederholt in Blutproben nachgewiesen wurde (als Surrogatparameter für eine Virämie), findet sich MOCV-DNA nur selten im Blut.⁵⁹

Zu einer generalisierten Infektion kommt es, wenn Viruspartikel in abfließende Lymphknoten einwandern und dort eine Leukozyten-assoziierte Virämie, das heißt eine hämatolymphatische Ausbreitung, verursachen.

Nachweismethoden

Bei begründetem Verdacht, zum Beispiel passender Anamnese und/oder klinischer Symptomatik, ist die Labor Diagnostik das wichtigste Mittel zur Verifizierung der Diagnose.

Bei begründetem Verdacht, zum Beispiel passender Anamnese und/oder klinischer Symptomatik, ist die Labordiagnostik das wichtigste Mittel zur Verifizierung der Diagnose.

Die *Real-Time*-Polymerase-Kettenreaktion (RT-PCR) findet als Nukleinsäureamplifikationsverfahren breite Anwendung.

- Die *Real-Time*-Polymerase-Kettenreaktion (RT-PCR) findet als Nukleinsäureamplifikationsverfahren breite Anwendung.^{60,61} Geeignete Probenmaterialien sind Abstriche oder Aspirate von Hautläsionen, *touch preps*, Rachenabstriche/Speichel, Augenabstriche und/oder Schorf, je nach individuellem klinischem Bild. Die Proben können trocken oder in einem universellen/viralen Transportmedium aufbewahrt werden. Kühlung oder Tiefkühlung sind möglich, aber nicht notwendig. In jedem Fall sollte der Transport so schnell wie möglich in eine Laboreinrichtung der Biosicherheitsstufe 2 erfolgen.⁶² Außerdem werden Urin-, Stuhl-, Sperma- oder EDTA-Blutproben untersucht, insbesondere zu

Forschungszwecken.^{45,62} Formalin-fixierte, in Paraffin eingebettete Gewebeproben (FFPE) können für PCR-Tests verwendet werden, aber DNA-Quervernetzung und -Fragmentierung können sich negativ auf die diagnostische Genauigkeit und Interpretation der Viruslast auswirken.⁶³

- Die Elektronenmikroskopie ermöglicht den Nachweis und die Unterscheidung der großen ziegel- beziehungsweise kokonförmigen Pockenviruspartikel von anderen Virusfamilien. Sie gilt als schnell und zuverlässig, wird aber nur in verhältnismäßig wenigen Einrichtungen mit entsprechender Expertise durchgeführt. Zu den bevorzugten Probenotypen für die Elektronenmikroskopie gehören Aspiratproben aus Bläschen oder Pusteln. Diese können mit einer 26–29-Gauge-Nadel oder einem Kapillarröhrchen nach sterilem Aufstechen einer Hautläsion entnommen werden. Alternativ kann auch eine direkte Materialabnahme auf einen Objektträger erfolgen (*touch prep*). Abstriche sind für die Elektronenmikroskopie nicht geeignet.^{5,64}
- Zur Zweitliniendiagnostik gehören Viruskulturen und metagenomische Testverfahren, mit der zum Beispiel der erste brasilianische Fall von Mpox im Jahr 2022 entdeckt wurde.^{62,65} Über den Nachweis hinaus kann *Next Generation Sequencing* (NGS), einschließlich neuerer Entwicklungen wie etwa *Long Read Sequencing* (zum Beispiel Nanopore-Sequenzierung) die Vollgenomsequenzierung innerhalb weniger Stunden ermöglichen. Diese modernen Technologien versprechen eine zeitnahe Ausbruchererkennung und -nachverfolgung und sie eröffnen die Möglichkeit, einzelne Nukleotidpolymorphismen (*single-nucleotide polymorphisms*, SNP) über die volle Länge des Genoms und letztlich evolutionäre Trends mit potenzieller klinischer Relevanz nachzuweisen.⁶⁶
- Eine serologische Untersuchung allein wird nicht zur Bestätigung einer akuten Pockenvirusinfektion empfohlen. Der Nachweis speziesspezifischer Pockenvirus-Antikörper aus dem Blut (Serum oder Plasma) ist aufgrund von Kreuzreaktivitäten nur bedingt aussagekräftig.⁶²

Eine serologische Untersuchung allein wird nicht zur Bestätigung einer akuten Pockenvirusinfektion empfohlen.

Die histopathologische Untersuchung, einschließlich Immunhistochemie (Abbildung 5), stellt eine wertvolle Ergänzung zu den molekularvirologischen Nachweisverfahren dar. Zu den frühen dermatohistologischen Befunden im makulopapulösen Stadium gehören die Erweiterung kleiner Kapillaren und Lymphgefäße, die epidermale Hyperplasie und die Ballonierung von Keratinozyten, die den zytopathischen Effekt der Virusinfektion widerspiegeln. Im weiteren Verlauf des vesikulären Stadiums sind Akanthose, Spongiose und Ödem des Stratum basale, der Basalmembran und der dermalen Papillen zu beob-

achten. Perivaskuläre und interstitielle Mischinfiltrate aus Lymphozyten und Plasmazellen, Eosinophilen und Neutrophilen, teilweise mit Kernfragmentierung als Kernstaub (Leukozytoklasie), sind häufig. Während des vesikulären Stadiums kann es zu einer weiteren ballonierenden Degeneration der Keratinozyten kommen. Die verbleibenden vitalen Keratinozyten können, beginnend im papulösen Stadium, mehrere eosinophile Nukleoli aufweisen.^{67–69} Zytoplasmatische Einschlusskörperchen vom Typ B (Abbildung 2) lassen sich mittels Giemsa-Färbung oder mit der Hämatoxylin-Eosin-Färbung in der Nähe des Zellkerns darstellen; sie gelten als charakteristisches mikroskopisches Merkmal aller humanen Pockenvirusinfektionen.^{12,13,68} Der Begriff „Guarnieri-Körperchen“ sollte ausschließlich für VACV- und VARV-Einschlusskörperchen vom Typ B verwendet werden.¹² Eosinophile Einschlusskörperchen vom Typ A (Feulgen-negativ) können bei einer CPXV-Infektion auftreten.^{12,70} Im pustulösen Stadium finden sich in der Dermis zahlreiche Neutrophile, die in die Epidermis einwandern und eine Pustel bilden. Im Stadium der zentralen Nabelung und Ulzeration entwickeln sich Nekrosen, die bis in die tiefe Dermis reichen und zur Narbenbildung führen können.³⁰

Einen Überblick über Diagnostik-Einrichtungen, die verschiedene Nachweismethoden in den EU-(Kandidaten-) Ländern bereitstellen, bietet das Online-Verzeichnis des *Emerging Viral Diseases-Expert Laboratory Network* (EVD-LabNet).⁷¹

INFEKTIONEN MIT ORTHOPOXVIREN

Die Pocken – ein kurzer historischer Diskurs

Die Pocken (*Variola vera*, Blattern) waren eine der gefürchtetsten viralen Infektionskrankheiten aller Zeiten. Auslöser ist das hochansteckende VARV der Gattung *Orthopoxvirus*. Das Virus ist vermutlich vor 3000–4000 Jahren in Afrika entstanden und hat sich an den Menschen als einziges natürliches Reservoir angepasst.⁷² Die ersten Hinweise auf Pocken finden sich in indischen Schriften aus der Zeit um 1500 v. Chr. Allein im 20. Jahrhundert forderten die Pocken schätzungsweise 500 000 Todesopfer, bevor sie durch eine von der WHO von 1967 bis 1979/1980 organisierte, intensivierte globale Überwachungs- und Impfkampagne weltweit eradiziert wurden.⁷³ Der letzte bekannte Fall einer VARV-Wildinfektion wurde 1975 aus Bangladesch gemeldet (Abbildung 6). Seitdem existiert das Virus nach offiziellen Angaben nur noch an zwei gesicherten Orten: in den *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) in Atlanta, Georgia, USA und im staatlichen Forschungszentrum für Virologie und Biotechnologie (VECTOR-Institut) in Koltsovo, Russland.^{73–75}

Auf Grundlage molekularvirologischer Unterschiede und der klinischen Präsentation können zwei Clades von VARV klassifiziert werden: *Variola major* und *Variola alastrim minor*, von denen die erste in circa 30% der Fälle zu

ABBILDUNG 5 Immunhistochemische Anfärbung einer perianalen Hautläsion zum Nachweis von Orthopoxviren, hier speziell MPXV (FFPE). Orthopoxvirus-generische immunhistochemische Färbung mittels Anti-CPXV-Antikörpern mit Reaktivität im Zytoplasma infizierter Keratinozyten der läsionalen Epidermis. Deutliche Abgrenzung zur nichtinfizierten periläsionalen Epidermis: (a) Übersicht, Originalvergrößerung x 40 und (b) Detailansicht der zytoplasmatischen und betont perinukleären (Pfeil), aber nicht nukleären Färbung, Originalvergrößerung x 100 (mit freundlichem Dank an Dr. med. vet. A. Breithaupt).

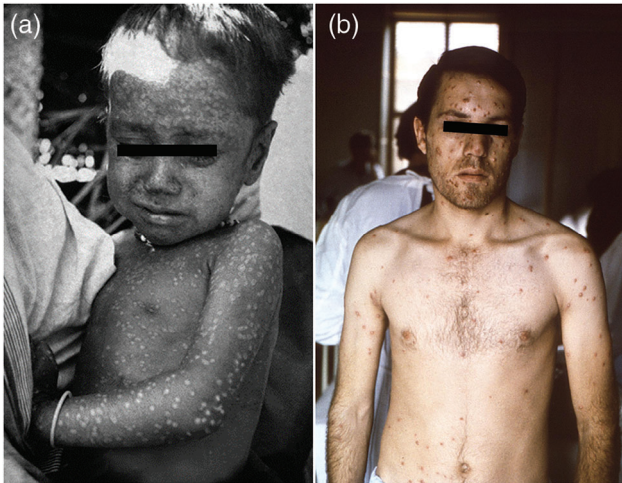
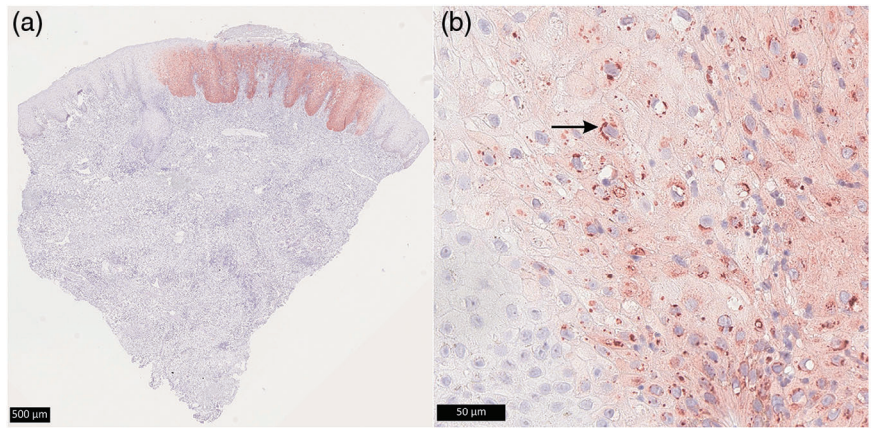


ABBILDUNG 6 Letzter bekannter Fall einer Variola-Virus-Wildinfektion und zentrifugales Verteilungsmuster gewöhnlicher Variola vera. (a) Historisches Foto aus dem Jahr 1975, das die zweijährige Rahima Banu aus Kuralia auf der Insel Bhola im Bezirk Barisal, Bangladesch, zeigt. Die junge Patientin war der letzte bekannte Fall von natürlich vorkommenden Pocken weltweit (mit freundlicher Genehmigung der US Centers for Disease Control and Prevention und der Weltgesundheitsorganisation, Stanley O. Foster MD, MPH, Bild hinterlegt in der Public Health Image Library) und (b) typisches zentrifugales Verteilungsmuster gewöhnlicher Variola vera mit vesikulopustulösem Exanthem betont an Extremitäten und Gesicht. Historisches Foto aus dem Jahr 1968 (mit freundlicher Genehmigung US Center for Disease Control and Prevention, Dr. John Noble, Jr., Bild hinterlegt in der Public Health Image Library).

schweren und tödlichen Erkrankungen führte, insbesondere bei ungeimpften Personen.^{30,72,76} Nach einer WHO-Klassifizierung gab es fünf Formen von Pocken: (1) gewöhnliche, (2) modifizierte, (3) *Variola sine eruptione*, (4) flache und (5) hämorrhagische Pocken. Die gewöhnlichen Pocken, die häufigste Form, verursachten einen diskreten, konfluierenden, vesikulopustulösen Ausschlag, der hauptsächlich das Gesicht und die Extremitäten betraf (Abbildung 6b). Die Inkubationszeit betrug 10–14 Tage und zu den systemischen Symptomen in der präeruptiven Phase zählten Fieber, Kopf- und Rückenschmerzen.

Modifizierte Pocken und *Variola sine eruptione* waren in der Regel mild. Flache und hämorrhagische Pocken hingegen waren mit einer Sterblichkeitsrate von fast 100% assoziiert.³⁰

Die Pocken stellen keine unmittelbare Bedrohung mehr dar, gehören aber nach wie vor zum „dreckigen Dutzend“ der Krankheitserreger mit bioterroristischem Potenzial.⁷⁷

Die Pocken stellen keine unmittelbare Bedrohung mehr dar, gehören aber nach wie vor zum „dreckigen Dutzend“ der Krankheitserreger mit bioterroristischem Potenzial.

Mpox (monkeypox, Affenpocken)

Am 22. August 1970 erkrankte ein 9 Monate alter Junge in einem Dorf im tropischen Regenwald bei Bokenda, Mongala, Demokratische Republik Kongo, an Fieber und Hautausschlag. Der Patient entwickelte eine Otitis media und eine Mastoiditis und wurde in ein städtisches Krankenhaus überwiesen, wo Proben entnommen wurden, um den Verdacht auf Pocken (*Variola vera*) zu bestätigen. Diese Proben wurden im WHO-Kollaborationszentrum für Pocken und andere verwandte Infektionen am damaligen Moskauer Forschungsinstitut für Viruspräparate überraschenderweise negativ auf VARV, aber positiv auf MPXV getestet. Dies war somit der erste dokumentierte Fall von Affenpocken beim Menschen. Der Junge, der unfreiwillig Geschichte machte, erholte sich von den Affenpocken, starb aber einige Wochen später an Masern.⁷⁸

Seitdem wurden sporadische Fälle und kleinere Ausbrüche aus Ländern südlich der Sahara gemeldet, in denen die Krankheit als endemisch gilt: Sierra Leone, Liberia, Côte d'Ivoire, Nigeria, Benin, Kamerun, Zentralafrikanische Republik, Südsudan, Gabun, Republik Kongo und Demokratische Republik Kongo, wobei letztere das epidemiologische Epizentrum bildet.^{55,79,80}

Im Jahr 2003 erregten die Affenpocken Aufmerksamkeit, als der erste Ausbruch in nichtendemischen Ländern in

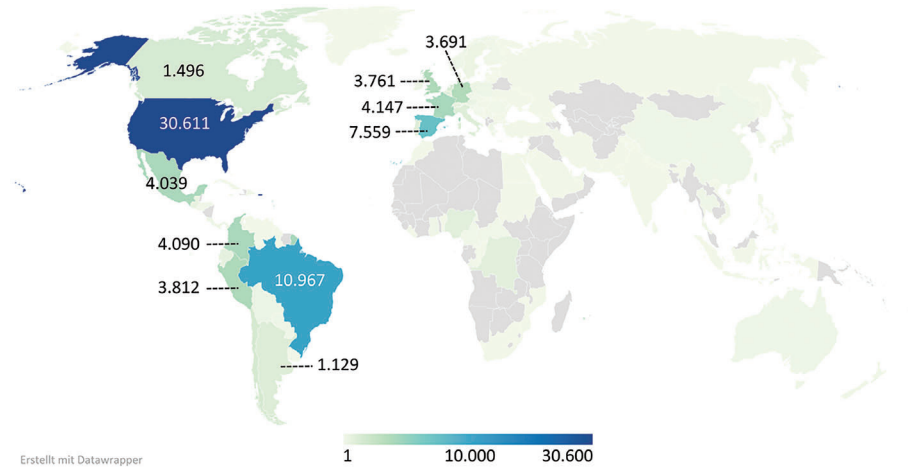


ABBILDUNG 7 Globale Mpox-Fallzahlen im Rahmen des 2022/2023er Ausbruchs in zuvor nichtendemischen Ländern von 01.01.2022–19.07.2023. Fallzahlen ≥ 1000 je Staat/Staatenbund werden explizit dargestellt (erstellt mit datawrapper: <https://datawrapper.dwcdn.net/eT5ba/1/>).

mehreren Staaten des mittleren Westens der USA festgestellt wurde. Die wahrscheinlichste Infektionsquelle waren mit MPXV infizierte Präriehunde, die zusammen mit kranken gambischen Riesenhamsterratten gehalten wurden. Während dieses Ausbruchs wurde keine Übertragung von Mensch zu Mensch beobachtet.^{81–83}

Von 2003 bis 2018 beschränkten sich die Fallberichte auf die endemischen Länder. Zwischen 2018 und 2021 wurden jedoch mehrere kleinere Ausbrüche in der westlichen Hemisphäre festgestellt, darunter ein erster Fall einer Übertragung von Mensch zu Mensch.^{84–87}

Der größte Ausbruch in nichtendemischen Ländern begann im Mai 2022 und wurde im Juli 2022 zu einem PHEIC erklärt. Die meisten Fälle im Rahmen dieses Ausbruchs von internationaler Tragweite wurden in den USA detektiert, gefolgt von Brasilien, Spanien und anderen westeuropäischen Staaten, einschließlich Deutschland (Abbildung 7).⁸⁸ Im Verlauf des Jahres 2023 nahm die Zahl laborbestätigter Mpox-Fälle in nichtendemischen Ländern wieder ab, sodass der PHEIC im Mai 2023 offiziell von der WHO für beendet erklärt wurde.^{89,90} Global wurden in diesem Zeitraum $> 80\,000$ Fälle registriert. Weiterhin werden im Jahr 2023 lokal begrenzte Fallserien von Mpox in verschiedenen WHO-Regionen berichtet.^{91–94} Es ist daher zu vermuten, dass von Mensch-zu-Mensch übertragene MPXV-Infektionen über die ursprünglichen Endemiegebiete hinaus auch in Zukunft auftreten werden. Der Mpox-Ausbruch von 2022/2023 ist ein Paradebeispiel dafür, wie die Evolution die epidemiologischen und klinischen Merkmale einer Infektionskrankheit verändern kann.

Am 28. November 2022 gab die WHO ihre Empfehlung bekannt, den Begriff „Affenpocken/monkeypox“ in „Mpox“ zu ändern, um eine Stigmatisierung zu vermeiden.

Nomenklatur

Am 28. November 2022 gab die WHO ihre Empfehlung bekannt, den Begriff „Affenpocken/monkeypox“ in „Mpox“ zu ändern, um eine Stigmatisierung zu vermeiden. Für eine Übergangszeit von einem Jahr werden beide Begriffe (Mpox/monkeypox) verwendet und dann vollständig durch „Mpox“ ersetzt. Allerdings wird „Affenpocken/monkeypox“ auch in Zukunft in der Internationalen Klassifikation der Krankheiten (ICD) auffindbar sein.

Erreger und Transmission

Affenpocken, jetzt „Mpox“ als Synonym und neue bevorzugte Bezeichnung,⁹⁵ galt als eine seltene tropische Zoonose. Höchstwahrscheinlich sind Nagetiere und/oder andere kleine Säugetiere, einschließlich nichtmenschlicher Primaten in Regenwaldregionen, die natürlichen Wirte und das Reservoir von MPXV.^{55,96} In endemischen Ländern wurde eine MPXV-Übertragung mit engem Kontakt, der Jagd oder dem Verzehr von Wildtieren in Verbindung gebracht.^{55,78,97} Biogeografische Grenzen zwischen dem zentralafrikanischen Kongobecken und Westafrika könnten die Segregation und Co-Evolution verschiedener phylogenetischer Clades beeinflussen haben:⁹⁶ Clade I (Zentralafrika) und II (Westafrika) mit den Subclades IIa und IIb (Stand 2023) (Abbildung 8).⁹⁸

Unsere phylogenetische Analyse, die auf öffentlich zugänglichen Genomsequenzen von MPXV aus 40 verschiedenen Ländern von 1970 bis 2023 basiert, zeigt, dass derzeit Vertreter aller Clades zirkulieren. Während Genomsequenzen der Vertreter aus Clade I und IIa primär

ABBILDUNG 8 Phylogenetische Analyse³ von MPXV. Die Phylogenie wurde aus Nukleotidsequenzen der zentralen Genomregion (Position ca. 60 000–170 000) von 117 ausgewählten öffentlich auf GenBank verfügbaren MPXV-Genomsequenzen (GenBank-Zugangsnummern in Klammern) aus der Zeit von 1970–2023 aus 40 Ländern abgeleitet. Herkunftsland und Jahr der Probengewinnung sind angegeben, soweit bekannt. Nukleotidsequenzen wurden mit MAFFT³⁰⁸ (Multiple Alignment using Fast Fourier Transform) v7.490 (Default-Einstellungen) aligniert; die 5' inverted terminal repeat (ITR) Sequenz wurde getrimmt. Der Maximum-Likelihood-Baum wurde erstellt mit RAxML 8.2.11³ (GTR-Gammamodell, 100 Bootstrap-Wiederholungen), implementiert in Geneious prime 2023.2.1, und wird in einem unverwurzelten Format dargestellt. Die Divergenzskala, die Substitutionen pro Position widerspiegelt, ist angegeben. Orange Schriftfarbe weist Clade I, grüne Schriftfarbe Clade IIa, braune Schriftfarbe Clade IIb-A und türkise Schriftfarbe Clade IIb-B (hMPXV) aus.



aus der WHO-Region Afrika stammen, zeigt sich für Clade IIb ein vielfältigeres Bild mit Ursprungsländern aus allen WHO-Regionen (Abbildung 8). Um den genetischen und epidemiologischen Unterschieden Rechnung zu tragen, wird die Clade IIb auch als humanes MPXV (hMPXV) bezeichnet.⁹⁸ Vollgenomanalysen haben ergeben, dass sich hMPXV mit etwa zwölf Mutationen pro Genom pro Jahr durch eine überraschend hohe Mutationsrate auszeichnen. Diese und andere evolutionäre Veränderungen

innerhalb der Clade oder darüber hinaus könnten sich potenziell als klinisch relevant erweisen.⁶⁶

Während des Mpox-Ausbruchs in den Jahren 2022/2023 war die Übertragung von Mensch zu Mensch ein charakteristisches Merkmal, wobei es sich hauptsächlich um enge, intime und sexuelle Kontakte zwischen Männern handelte (MSM/GBMSM).

Im entsprechenden epidemiologischen Kontext wird die MPXV/hMPXV-Infektion als STI betrachtet.

Während des Mpox-Ausbruchs in den Jahren 2022/2023 war die Übertragung von Mensch zu Mensch ein charakteristisches Merkmal, wobei es sich hauptsächlich um enge, intime und sexuelle Kontakte zwischen Männern handelte (MSM/GBMSM [schwule, bisexuelle und andere Männer, die Sex mit Männern haben]).^{29,99} Im entsprechenden epidemiologischen Kontext wird die MPXV/hMPXV-Infektion als STI betrachtet.^{29,100,101}

Als weitere Übertragungswege sind die Transmission über kurze Distanzen durch die Luft, die vertikale Übertragung von Mutter zu Kind, Nadelstichverletzungen oder indirekter Kontakt mit infizierten Partikeln beschrieben.^{46,55,102} Die Übertragung kann über Infektionsträger und Oberflächen erfolgen, zum Beispiel Textilien (auch Handtücher), Besteck und Geschirr, Mobiltelefone oder Türklinken.¹⁰³ Vitale MPXV-Partikel wurden bis zu 15 Tage lang auf Oberflächen nachgewiesen.¹⁰⁴

Für infizierte Personen gilt ein Maßnahmenkatalog zur Infektionskontrolle, wie zum Beispiel Isolierung, spezifische Desinfektionsverfahren und Entsorgung potenziell infektiöser Gegenstände wie Verbandsmaterial und Hygieneartikel.^{44,105} Solange Symptome bestehen, in der Regel bis zum Abfallen der Krusten innerhalb von 2–4 Wochen, ist eine Übertragung möglich. Strenge Vorsichtsmaßnahmen sind ratsam, wenn das klinische Bild schwerwiegend ist und zum Beispiel Hautläsionen an nicht von Kleidung bedeckten Stellen, insbesondere im Gesicht und an den Händen, vorhanden sind. Kontakte mit gefährdeten Personen/-gruppen sollten vermieden werden.^{101,105,106} Vitale MPXV-Partikel wurden über längere Zeit in Samenflüssigkeit nachgewiesen.¹⁰⁷ Daher sollten Männer, die an Mpox erkrankt waren, bis zu 8 Wochen nach Abheilung aller Läsionen beim Sex Kondome benutzen.^{101,105}

Nationale Gesundheitsbehörden geben detaillierte Empfehlungen für Mpox-Kontaktpersonen. Die wichtigsten Maßnahmen sind die Selbstkontrolle, das Aufsuchen eines Arztes beim Auftreten von Symptomen sowie die Impfung als Postexpositionsprophylaxe (PEP).^{105,106,108}

Mpox als zoonotische Infektion hat mit dem ersten Bericht über eine mögliche Übertragung vom Menschen auf den Hund zusätzliche Aufmerksamkeit erhalten.^{109,110} Zur Vermeidung von *Spillover* und/oder *Spillback* sollten in den infektiösen Stadien von Mpox enge Kontakte zu Tieren vermieden werden.

Klinisches Bild

Die Extrema der Inkubationszeit von Mpox belaufen sich auf 1–21 Tage, primär abhängig von der Art der Exposition. Kürzere Intervalle werden bei invasiver und/oder komplexer Exposition (zum Beispiel über Wunden oder Schleimhäute) beobachtet, während längere Intervalle bei nichtinvasiver Exposition (zum Beispiel durch Tröpfchen über die Atemwege) zu verzeichnen sind.^{111–113}

Die MPXV-Infektion kann in zwei Phasen unterteilt werden: die Invasions- oder präeruptive Phase (erste Virämie),

in der die Patienten über Fieber, Kopfschmerzen, Unwohlsein und/oder Lymphknotenschwellung klagen, und die eruptive Phase (nach sekundärer Virämie), in der sich Hautläsionen entwickeln.²⁷

Die MPXV-Infektion kann in zwei Phasen unterteilt werden: die Invasions- oder präeruptive Phase (erste Virämie), in der die Patienten über Fieber, Kopfschmerzen, Unwohlsein und/oder Lymphknotenschwellung klagen, und die eruptive Phase (nach sekundärer Virämie), in der sich Hautläsionen entwickeln.

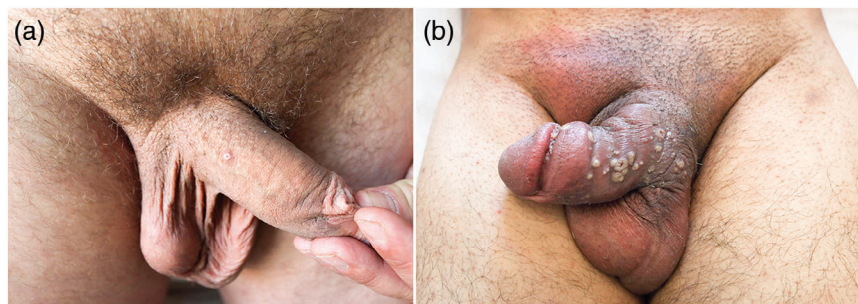
Klinisches Bild in endemischen Ländern (vor 2022): In der präeruptiven Phase waren eine submandibuläre und zervikale bis hin zur disseminierten Lymphadenopathie typische Symptome in den ersten 3 Tagen nach Einsetzen des Fiebers. Die eruptive Phase war klassischerweise durch Hautläsionen gekennzeichnet, die vorwiegend in einem zentrifugalen Muster auftraten und auch die Handflächen und Fußsohlen betrafen. Die Hautläsionen folgten in der Regel einer monomorphen Abfolge von zum Teil schmerzhaften oder juckenden Makeln bis hin zu Papeln, oft mit zentraler Nabelung sowie über Bläschen bis zu Pusteln, die schließlich eine Kruste bildeten und abfielen. Die Läsionen heilten oft unter Narbenbildung ab.²⁷

Klinisches Bild in zuvor nichtendemischen Ländern (ab 2022): Im Rahmen des Mpox-Ausbruchs von 2022/2023 zeigte sich die mediane Inkubationszeit mit 8–9 Tagen¹¹⁴ kürzer als bei nicht primär sexuellem und damit tendenziell weniger invasivem/komplexem Transmissionsmodus in ursprünglich endemischen Ländern vor 2022 (8–13 Tage). In Deutschland wurde, während des Ausbruchsgeschehens 2022, in einer Datenauswertung von 161 Fällen mit einem definierten Expositionszeitpunkt eine stark verkürzte Inkubationszeit von 1–3 Tagen nachgewiesen.¹¹³

Ebenso unterscheidet sich das klinische Erscheinungsbild von Mpox des Ausbruchs von 2022/2023 von früheren endemischen Ausbrüchen, was sowohl die typische Lokalisation der Lymphadenopathie und Hautläsionen als auch die zeitliche Abfolge der Effloreszenzen betrifft. Bei Patienten, die sich auf sexuellem Weg mit MPXV infizierten, fand sich häufig eine inguinale und/oder anale Lymphadenopathie^{115,116} und eine asynchrone Entwicklung von Hauteffloreszenzen.^{55,115,117} Hauterscheinungen können ausschließlich im Ano-/Genitalbereich, in der Mundhöhle und/oder im Analkanal auftreten, je nachdem, wo die Primärinokulation stattgefunden hat.¹¹⁵ Zu den neu berichteten klinischen Symptomen von Mpox gehören Tenesmen, Schmerzen beim Stuhlgang, eitriger oder blutiger Stuhl und/oder Penis-ödeme (Abbildung 9) sowie Fournier-Gangrän-ähnliche Komplikationen.¹¹⁸

Ebenso unterscheidet sich das klinische Erscheinungsbild von Mpox des Ausbruchs von 2022/2023 von früheren endemischen Ausbrüchen, was sowohl die typische Lokalisation der Lymphadenopathie und Hautläsionen als auch die zeitliche Abfolge der Effloreszenzen betrifft.

ABBILDUNG 9 Klinisches Spektrum peniler Mpox nach sexueller Übertragung (STI). (a) 34-jähriger Patient mit einer solitären penilen Pustel (3–4 mm Durchmesser) und blander Umgebung, MPXV-positiv per PCR. (b) 59-jähriger Patient mit > 40 penilen und skrotalen Pusteln, teilweise genabelt und konfluierend, ausgedehntes peniles Ödem und inguinale Lymphadenopathie (*Bubo*), MPXV-positiv per PCR.



Während des Ausbruchs 2022/2023 in nichtendemischen Ländern wurde über atypische Mpox und damit verbundene Komplikationen berichtet, die andere Organsysteme als die Haut betrafen (Abbildung 4), einschließlich Augenmanifestationen,¹¹⁹ Arthritis und Osteomyelitis,³⁶ Myokarditis³⁷ oder Enzephalitis/Enzephalomyelitis.^{28,39} Zu den sekundären Komplikationen gehören bakterielle Superinfektionen.^{27,55,118,120} Insgesamt können Mpox asymptomatisch verlaufen oder eine subtile, selbstlimitierende Krankheit mit 2–4 Wochen Krankheitsdauer sein. Die meisten Infektionen verlangen keine Hospitalisation.^{55,121} Schwere Krankheitsverläufe mit tödlichem Ausgang sind möglich.^{27,55,122,123} Der Schweregrad ist unter anderem Clade-abhängig, das heißt Clade I wird mit einer höheren Sterblichkeitsrate von bis zu 11% in Verbindung gebracht,¹²⁴ verglichen mit < 4% bei Clade II.⁸⁰ Das globale Ausbruchsgeschehen in den Jahren 2022 und 2023 ließ sich auf Clade IIb zurückführen (Abbildung 8).

Diagnose

Zunächst sollten die Patienten nach der Abfolge der Symptome einschließlich Prodromi, der Reiseanamnese und dem Besuch von Festen, dem Sexualverhalten (zum Beispiel GBMSM, nicht-exklusive Partnerschaft, Kondomgebrauch), dem Beruf (zum Beispiel Sexarbeiter, Beschäftigte im Gesundheitswesen, Zoowärter), Risikokontakten, Tierkontakt, Grunderkrankungen (insbesondere Immundefizienz) und dem Impfstatus befragt werden.^{99,115,125} In der Versorgung sollte stets das Risiko von Stigmatisierung, Diskriminierung und zunehmender Homophobie berücksichtigt werden.¹²⁶

Um Mpox-Diagnosen zu standardisieren, haben Gesundheitsbehörden einheitliche Falldefinitionen erarbeitet (Tabelle 3).¹⁰⁶

Mittels RT-PCR können in der Regel alle MPXV-Clades mit sehr hoher Genauigkeit nachgewiesen werden. In einigen Labors wird zur Erhöhung der diagnostischen Sensitivität ein Doppeltest auf MPXV und Orthopoxviren durchgeführt.¹²⁷

Elektronenmikroskopie, histopathologische Befunde und Immunhistochemie (Abbildungen 2, 5) spielen aufgrund der begrenzten Verfügbarkeit in ausgewählten Speziallaboratorien eine untergeordnete Rolle, können

STI-Diagnostik bei Mpox

Bei häufig gemeldeten STI-Koinfektionen, einschließlich HIV- und Hepatitis-B- und -C-Virusinfektionen, Gonorrhö, *Chlamydia-trachomatis*-Infektion, *Mycoplasma-genitalium*-Infektion und Syphilis,²⁹ empfehlen wir eine STI-Testung als wichtigen Bestandteil der diagnostischen Aufarbeitung im Zusammenhang mit sexuell übertragbaren Mpox.

Meldepflicht

Viele Länder haben eine Meldepflicht für Verdachtsfälle und/oder bestätigte Mpox-Diagnosen an die Gesundheitsbehörden und die Einhaltung der Empfehlungen zur Infektionsprävention und -kontrolle gesetzlich verankert. In Deutschland besteht eine Meldepflicht gemäß § 6 Abs. 1 Nr. 5 IfSG für klinisch tätige Ärzte, Pathologen und Personen anderer Heilberufe und § 7.2 IfSG für Laboren.

aber in Einzelfällen bei der Diagnose von Mpox hilfreich sein. Die histopathologische Abgrenzung von anderen Virusinfektionen kann jedoch schwierig sein.

Neuere Entwicklungen in der Diagnose von Mpox schließen Technologien aus dem Feld der künstlichen Intelligenz und des maschinellen Lernens ein. Insbesondere *Deep Neural Networks*, mehrschichtige mathematische Modelle, versprechen unter Einbeziehung der Morphe und Lokalisation verdächtiger Läsionen eine verlässliche Entscheidungshilfe zumindest in der Abgrenzung von Mpox zu Differenzialdiagnosen wie Windpocken oder Masern.¹²⁸ Der praktische Nutzen dieser technischen Entwicklungen bleibt jedoch abzuwarten, und die Bedeutung virologischer Tests wird vorerst unbestritten erhalten bleiben.

TABELLE 3 Mpox-Falldefinition, angepasst an die CDC-Falldefinition zur Verwendung in der Mpox-Response 2022.¹⁰⁶

Verdachtsfall	Wahrscheinlicher Fall	Bestätigter Fall
Neuer charakteristischer Ausschlag ODER Erfüllung eines der epidemiologischen Kriterien* und begründeter klinischen Verdacht auf Mpox	Kein Verdacht auf eine andere kürzliche Orthopoxvirus-Exposition <u>UND</u> Nachweis von Orthopoxvirus-DNA per PCR <u>ODER</u> Nachweis von Orthopoxviren durch immunhistochemische oder elektronenmikroskopische Untersuchungsmethoden <u>ODER</u> Nachweis von Anti-Orthopoxvirus-IgM-Antikörpern 4–56 Tagen nach Ausbruch des Ausschlags	Nachweis von MPXV-DNA per PCR oder Next-Generation-Sequenzierung aus einer klinischen Probe <u>ODER</u> Isolierung von MPXV in Kultur aus einer klinischen Probe
*Epidemiologische Kriterien, innerhalb von 21 Tagen nach Ausbruch der Krankheit: Berichte über den Kontakt mit einer Person/Personen, die einen ähnlich aussehenden Ausschlag haben oder bei denen eine bestätigte oder wahrscheinliche Mpox-Diagnose gestellt wurde <u>ODER</u> Enger oder intimer Kontakt zu Personen in einem sozialen Netzwerk mit Mpox-Fällen; dies schließt GBMSM ein, die Partner über eine Online-Website, eine App oder ein soziales Ereignis treffen <u>ODER</u> Reisen ins Ausland beziehungsweise in ein Land mit bestätigten Mpox-Fällen oder in ein Land, in dem MPXV endemisch ist <u>ODER</u> Kontakt mit einem toten oder lebenden Wildtier oder einem exotischen Haustier, das zu einer in Afrika endemischen Art gehört oder Kontakt zu einem aus solchen Tieren gewonnenem Produkt (zum Beispiel Wildfleisch, Cremes, Lotionen, Puder usw.) Ausschlusskriterien Nachweis einer eindeutig alternativen Diagnose <u>ODER</u> Eine Person mit Symptomen, die mit Mpox übereinstimmen, entwickelt innerhalb von 5 Tagen nach Ausbruch der Krankheit keinen Hautausschlag <u>ODER</u> Fehlender Nachweis von Orthopoxviren oder MPXV oder von Antikörpern gegen Orthopoxviren im geeigneten Untersuchungsmaterial		

Abk.: GBMSM, schwule, bisexuelle und andere Männer, die Sex mit Männern haben; DNA, Desoxyribonukleinsäure; MPXV, Mpox-Virus; PCR, Polymerase-Kettenreaktion

Prävention und Therapie

Zu den primären Präventionsstrategien gehört die Vermeidung von Risikokontakten, insbesondere von sexuellen/intimen Kontakten mit Personen, die Anzeichen und Symptome von Mpox zeigen oder bei denen ein epidemiologischer Zusammenhang mit Mpox besteht, aber auch die Vermeidung des Kontakts mit Oberflächen, die durch Mpox-Patienten und/oder potenziell infizierte Tiere kontaminiert sein könnten. Die Einhaltung von Hygienemaßnahmen (Desinfektionsmittel auf Alkoholbasis und/oder Seife) trägt zur Verringerung des Übertragungsrisikos bei.

Die WHO befürwortet die primär präventive Impfung gegen Mpox für Risikogruppen wie MSM/GBMSM, Sexarbeiter, Transgender-Personen sowie Gesundheits- und Laborpersonal mit Pockenimpfstoffen der zweiten oder dritten Generation, die eine Kreuzprotektion gegen MPXV bewirken.

Die Indikation zur Impfung für weitere Personen(-gruppen), wie zum Beispiel (iatrogen) Immunkompromitierte, muss individuell abgewogen werden.¹²⁹

Man geht davon aus, dass Pocken-Impflinge aus der Zeit vor 1980 mehrere Jahrzehnte lang – also vermutlich bis heute – zumindest vor schweren Mpox-Manifestationen geschützt sind.¹³⁰ Durchbruchinfektionen wurden in dieser Personengruppe beobachtet, sodass eine *Boosterung* sinnvoll sein kann.¹³¹

Zur Pockenimpfung wurden ursprünglich Impfstoffe der ersten Generation wie Dryvax (USA) oder Lister/Elstree (Vereinigtes Königreich) verwendet, die lebende VACV enthalten, welche auf der Haut lebender Tiere vermehrt wurden. Sie sind jedoch nicht mehr erhältlich, da sie nicht den modernen Herstellungsstandards (*Good Manufacturing Practice*, GMP) entsprechen und mit schweren unerwünschten Ereignissen nach der Immunisierung (*Adverse Event Following Immunization*, AEFI) in Verbindung gebracht wurden. Ab 2022 sind zwei Impfstoffe zur Pocken- und Mpox-Impfung von der US-amerikanischen *Food and Drug Administration* (FDA) zugelassen, nämlich der aus Zellkulturen gewonnene replikationskompetente VACV-Lebendimpfstoff ACAM2000 der zweiten Generation und ein aus modifiziertem Vaccinia Ankara (MVA) gewonnener attenuierter Lebendimpfstoff der dritten Generation (Markenname Jynneos/Imvamune/Imvanex).^{132,133} Ein weiterer Impfstoff der zweiten Generation, der Pockenimpfstoff von Aventis Pasteur (APSV), ist als experimenteller Impfstoff für den Notfalleinsatz verfügbar.¹³³ In der EU ist ab 2022 nur Imvanex der dritten Generation für die Pocken-, Vaccinia- und Mpox-Impfung zugelassen.¹³⁴ Daten aus dem Jahr 2023 belegen eine Effektivität zur Prävention einer MPXV-Infektion mittels Drittgenerationsvakzine von 68,1% nach einer Impfdosis beziehungsweise 88,5% nach der zweiten Impfdosis.¹³⁵

Japan hat 1975 den LC16m8-Impfstoff der dritten Generation zugelassen.¹³⁶ Tabelle 4 gibt einen Überblick über zugelassene Pocken-/Mpox-Impfstoffe.^{108,133,137}

TABELLE 4 Zugelassene Pocken-/Mpox-Impfstoffe (Stand 2023).

Impfstoff- Bezeichnung	Generation/Vakzine	Impfschema	Indikation	Immunreaktion	Immunschutz
ACAM2000	Replikations- kompetentes Vaccinia-Virus der 2. Generation	1 Dosis, perkutan, Mehrfach- punktionstechnik, zum Beispiel mit einer Bifurkationsnadel ca. 15 x; Auffrischungsdosis alle 3 Jahre	Personen im Alter von ≥ 1 Jahr mit dem Risiko einer MPXV-Infektion; nicht empfohlen während der Schwangerschaft oder für immungeschwächte Personen; in mehreren Ländern außer der EU zugelassen	Rote, juckende Makula/Papel/Plaque $\rightarrow$ Vesikel $\rightarrow$ Kruste $\rightarrow$ Narbe (take); Seltene AEFI wie Myoperikarditis/ Perikarditis und Übertragung des Vaccinia-Virus	Maximale Immunreaktion 4 Wochen nach der Impfung; Korrelat des Schutzes nicht etabliert; Langzeitschutz ist unbekannt
Jynneos/ Imvamune/ Imvanex	Replikations- defizientes modifiziertes Vaccinia Ankara (MVA)-Virus der 3. Generation	2 Dosen im Abstand von ≥ 28 Tagen, subkutan oder intradermal (off-label, Stand 2022); nur 1 Dosis, wenn zuvor gegen Pocken geimpft wurde	Erwachsene mit dem Risiko einer MPXV-Infektion; kann während der Schwangerschaft oder bei immungeschwächten Personen, auch bei Patienten mit atopischer Dermatitis, angewendet werden; zugelassen in der EU, Kanada, USA	Myalgie, Müdigkeit, Hautausschlag, Erythem, Schmerzen, Schwellung oder Juckreiz an der Impfstelle Es wurden keine schwerwiegenden AEFI gemeldet.	Mindestens gleichwertig zu ACAM2000 nach 42 Tagen, wenn die zweite Dosis nach 28 Tagen verabreicht wurde; Korrelat des Schutzes nicht etabliert; Langzeitschutz ist unbekannt
LC16- Kaketsuken	Minimal replizierendes Vaccinia-Virus der 3. Generation	1 Dosis, perkutan, Mehrfach- punktionstechnik, zum Beispiel mit einer Bifurkationsnadel 5–10 x	Menschen aller Altersgruppen mit dem Risiko einer MPXV-Infektion; kann während der Schwangerschaft oder bei immungeschwächten Personen eingesetzt werden, auch bei Patienten mit atopischer Dermatitis (off-label, Stand 2022); zugelassen in Japan	Lymphadenopathie, Fieber, Müdigkeit, Hautausschlag, Erythem/Schwellung an der Impfstelle, Gelenksmerzen Es wurden keine schwerwiegenden AEFI gemeldet.	Mindestens gleichwertig zu Dryvax; Korrelat des Schutzes nicht etabliert; Langzeitschutz ist unbekannt

Abk.: AEFI, unerwünschtes Ereignis nach Impfung (adverse event following immunization); EU, Europäische Union; US, Vereinigte Staaten von Amerika; MPXV, Mpox-Virus

Die WHO empfiehlt eine PEP nach einer Exposition mit hohem oder mittlerem Risiko unter Verwendung eines zugelassenen Impfstoffs, idealerweise innerhalb von 4 Tagen oder bis zu 14 Tagen, wenn die gefährdete Person noch keine Anzeichen und Symptome von Mpox entwickelt hat. Eine Exposition mit hohem Risiko ist definiert als direkter Kontakt mit MPXV-infizierter Haut, Sekreten, Ausscheidungen oder Oberflächen ohne persönliche Schutzausrüstung. Als Exposition mit mittlerem Risiko gilt jeder nähere, aber nicht direkte Kontakt mit infektiösem Material ohne das Tragen persönlicher Schutzausrüstung. Die Mpox-PEP gilt als wirksam und gut verträglich, aber die Datenlage ist begrenzt.¹³⁸ Vorläufige Ergebnisse einer Beobachtungsstudie aus dem Jahr 2022 zeigten, dass bei 4% der PEP-Empfänger (n = 276) nach der Verabreichung eines Impfstoffs der dritten Generation eine Durchbruchinfektion auftrat.¹³⁹

Die WHO empfiehlt eine PEP nach einer Exposition mit hohem oder mittlerem Risiko unter Verwendung eines zugelassenen Impfstoffs, idealerweise innerhalb von 4 Tagen oder bis zu 14 Tagen, wenn die gefährdete Person noch keine Anzeichen und Symptome von Mpox entwickelt hat.

Für exponierte Personen, die eine primäre Schutzimpfung erhalten haben, wird eine PEP nicht empfohlen.¹³⁷

Zu den therapeutischen Optionen für Mpox gehören die symptomatische Behandlung, zum Beispiel mit Schmerzmitteln oder Lokalanästhetika. Je nach Lokalisation der Läsionen können lokale Antiseptika, wie Mundspülungen mit Chlorhexidin-Gluconat, oder eine antimikrobielle Therapie, zum Beispiel antibiotische Augentropfen, eingesetzt werden. Eine stationäre Behandlung *per se* ist nicht erforderlich. Bis einschließlich 2023 ist keine antivirale Behandlung für MPXV-Infektionen zugelassen. Zu den Off-Label-Behandlungsoptionen gehören intravenöses Cidofovir und sein Lipidester, orales Brincidofovir sowie orales/intravenöses Tecovirimat. Letzteres wurde auf schriftlichen Antrag bei den Gesundheitsbehörden in der EU für Mpox unter „außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen. Sowohl Cidofovir als auch Brincidofovir sind DNA-Polymerase-Inhibitoren mit antiviraler Wirkung gegen verschiedene DNA-Viren, zum Beispiel humane Adenoviren oder Cytomegaloviren. Bei Cidofovir dürfte die klinische Erfahrung am größten sein, aber Bedenken wegen der Nephrotoxizität stehen einem breiteren Einsatz im Wege. Brincidofovir ist möglicherweise besser verträglich und weist eine größere Sicherheitsspanne auf, ist aber in der EU und in den USA nur begrenzt verfügbar. Tecovirimat hemmt die Behüllung von Orthopoxvirus-Partikeln, das heißt die Bildung von EV, und stört damit die Übertragung zwischen Zellen innerhalb des Wirts. Tecovirimat ist in Kanada, der EU und den USA zur Bekämpfung der Pocken zugelassen, könnte aber auch gegen andere Orthopoxviren, einschließlich MPXV, ähnlich wirksam sein. Tecovirimat ist gut verträglich und kann die Dauer der viralen Ausscheidung verkürzen. Eine Mutation des Orthopoxvirus-Genoms an einer einzigen Position in der Aminosäuresequenz kann

zu einer Resistenz gegen Tecovirimat führen, sodass die Indikation für die Verabreichung streng gestellt werden sollte.^{140,141}

Vaccinia-Immunglobulin (VIG), das aus gepooltem Plasma von Pockengeimpften hergestellt und intravenös oder intramuskulär verabreicht wird, gehört ebenfalls zu den Behandlungsmöglichkeiten für komplizierte Mpox-Fälle. Seine Wirksamkeit ist jedoch nach wie vor unklar.¹⁴²

Bei okulären Mpox werden Trifluridin-Augentropfen zur Verhinderung sekundärer Komplikationen und Erblindung eingesetzt (*off-label*).¹¹⁹ Trifluridin ist ein bewährtes Thymidin-Analogon, das die virale DNA-Polymerase-Aktivität hemmt und in der Vergangenheit gegen herpetische Keratitis, aber auch gegen Pocken-Keratitis, einschließlich Pockenimpfung/Impfkeratitis, eingesetzt wurde.¹⁴³

Die supportive Anwendung von topischen Steroiden kann von Fall zu Fall in Betracht gezogen werden, um die lokale Entzündung zu lindern.¹⁴³

Fallvignette

Im Juni 2022 stellte sich ein Patient vor, der sowohl der typischen Risikogruppe angehörte als auch eine Anamnese aufwies, die die klinischen Anzeichen und Symptome sowie die möglichen Komplikationen von Mpox als sexuell übertragbare Infektion (STI) veranschaulichte: Ein knapp 30-jähriger hispanischer männlicher HIV-positiver Patient unter antiretroviraler Therapie (HIV-1-RNA < 20 Kopien/ml, Lymphozytenzahlen im Referenzbereich) bemerkte eine Woche lang Müdigkeit, Halsschmerzen und Fieber ($t_{\max}$ 38 °C), bevor er eine zervikale Lymphadenopathie sowie disseminierte Pusteln und Papeln, einschließlich schmerzhafter perianaler Papeln, entwickelte. Der Patient berichtete von ungeschütztem rezeptivem Analverkehr mit einem männlichen Gelegenheitspartner, der einige Tage vor dem Auftreten der präeruptiven Symptome über eine Dating-App in Deutschland verabredet worden war. Der Patient verneinte Tierkontakte, Sexarbeit und die Teilnahme an Festivals oder ähnlichem. Er berichtete von einer siebentägigen Reise in ein anderes mitteleuropäisches Land 4 Wochen vor Ausbruch der Symptome. Mit Ausnahme einer kontrollierten HIV-Infektion waren dem Patienten keine früheren STI bekannt. Er gab an, gegen Hepatitis B geimpft zu sein. Der sonstige Impfstatus war unbekannt. Der Abstrich einer perianalen Läsion wurde mittels PCR MPXV-positiv getestet (Ct-Wert: 22,06, hinweisend auf hohe Viruslast). Die phylogenetische Analyse ergab eine enge Verwandtschaft mit anderen ausbruchsbezogenen Sequenzen der Clade IIb/hMPXV von 2022 (GenBank-Zugangsnummer: OP326284). Die Histopathologie zeigte epidermale Ulzerationen, ausgedehnte Nekrosen und eine beginnend knotig konfluierende, diffuse Dermatitis im papulösen Stadium (Abbildung 10c); immunhistochemisch zeigte sich die läsionale Epidermis positiv für Orthopoxviren (Abbildung 5).

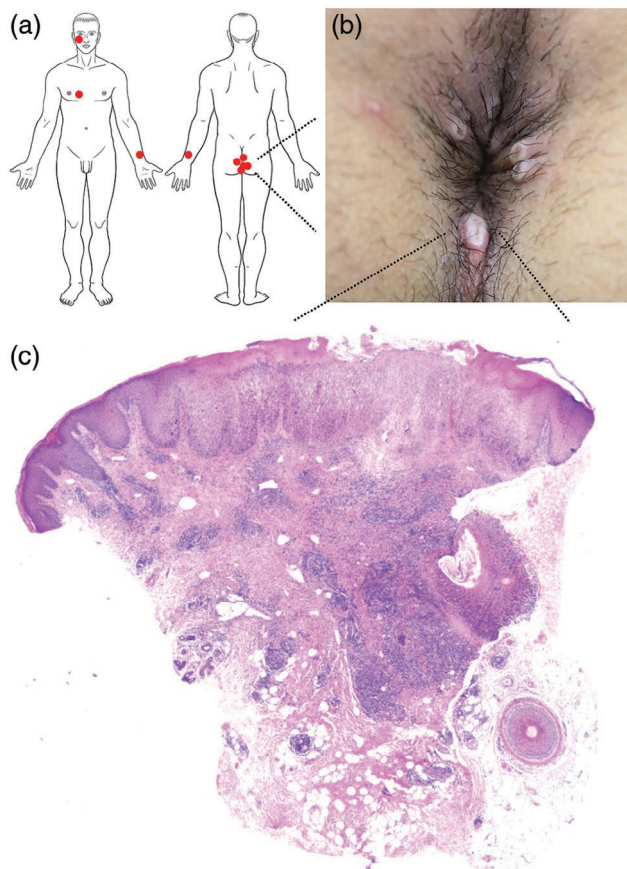


ABBILDUNG 10 Verteilung der Mpox-Läsionen, klinisches und histopathologisches Bild. (a) Verteilung der Hauteruptionen mit Schwerpunkt in der Analregion. (b) Klinisches Bild von tiefsitzenden, genabelten perianalen Papeln und Pusteln. (c) Hämatoxylin- und Eosinfärbung (Originalvergrößerung x 40).

Die STI-Diagnostik offenbarte eine ausgeheilte Hepatitis C und Syphilis, die dem Patienten unbekannt waren. Der Patient wurde gemäß den örtlichen Infektionskontrollvorschriften 21 Tage isoliert; seine Läsionen wurden lokal antiseptisch behandelt. Bei der Nachuntersuchung nach der Isolation wurde der Patient MPXV-negativ getestet. Er berichtete über perianale Narbenbildung und eine starke Beeinträchtigung der Lebensqualität, wie der *Dermatology Life Quality Index* (DLQI) mit einem Wert von 21/30 belegte. Abbildung 10 zeigt die Verteilung der Läsionen sowie den klinischen und histopathologischen Befund.

Kuhpocken/Katzenpocken

„A disease discovered in some of the western counties of England, particularly Gloucestershire, and known by the name of *THE COW POX*“ (Eine Krankheit, die in einigen der westlichen Grafschaften Englands, insbesondere in Gloucestershire, entdeckt wurde und unter dem Namen Die KUHPOCKEN bekannt ist), war eine bahnbrechende Veröffentlichung von Edward Jenner aus dem 18. Jahrhundert, in der Kuhpocken

namentlich einer breiteren Öffentlichkeit bekannt gemacht wurden.¹⁴⁴

Kuhpocken werden durch CPXV der Gattung *Orthopoxvirus* verursacht und sind in Eurasien endemisch. Nagetiere sind das natürliche Reservoir. Es können aber auch andere Säugetiere infiziert werden, wie zum Beispiel Katzen, Kühe, Hunde, Elefanten oder Affen.^{145–148} Zoonotische Übertragungen auf den Menschen kommen sporadisch vor. Katzen gehören zu den häufigsten Infektionsquellen, weshalb Kuhpocken auch als Katzenpocken bezeichnet werden.¹⁴⁹ Die Inzidenzraten erreichen in der Regel im Spätsommer und Frühherbst ihren Höhepunkt.¹⁴⁵ Eine Übertragung von CPXV von Mensch zu Mensch ist nicht bekannt.

Kuhpocken werden durch CPXV der Gattung *Orthopoxvirus* verursacht und sind in Eurasien endemisch.

Eine Übertragung von CPXV von Mensch zu Mensch ist nicht bekannt.

Klinisches Bild

Kuhpocken beim Menschen treten als Einzelfälle oder als kleine Ausbrüche auf,¹⁵⁰ in der Regel bei Tierärzten oder Tierzüchtern und -händlern.^{150,151} Die Inkubationszeit beträgt 7–12 Tage. Meist treten ein oder mehrere Hauteruptionen am Inokulationsort auf, die sich von einem anfänglichen Fleck über (Sero-)Papeln bis hin zu ulzerativen Plaques oder Knoten mit einem nekrotischen Zentrum von bis zu > 2 cm Größe entwickeln (Abbildung 11). Disseminierte Hautläsionen können auftreten, zum Beispiel bei Patienten mit atopischer Dermatitis.¹⁵²

Disseminierte Hautläsionen können auftreten, zum Beispiel bei Patienten mit atopischer Dermatitis.

Unwohlsein, Fieber, grippeähnliche Symptome und/oder Lymphadenopathie sind häufige Begleiterscheinungen. Kuhpocken heilen innerhalb von etwa 4 Wochen weitgehend von selbst ab. Es kann zu einer Vernarbung der Hauteruptionen kommen. In der Regel ist keine spezifische Therapie erforderlich.^{150,151}

Zu den möglichen Komplikationen gehören kolliquative und/oder nekrotisierende Lymphadenitis,^{153,154} okuläre Kuhpocken^{32,38} oder Tonsillitis.³³ Bei Immungeschwächten kann es zu tödlichen Verläufen kommen.^{33,155} Auch wurde über einen Zusammenhang zwischen einer akuten CPXV-Infektion und Fetal Tod berichtet.¹⁵⁶ Bei komplizierten Erkrankungsverläufen kann eine antivirale Therapie sinnvoll sein. Im Januar 2022 wurde Tecovirimat auf schriftlichen Antrag bei den Gesundheitsbehörden in der EU zur Behandlung von Kuhpocken unter „außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen.^{134,157} Cidofovir und Brincidofovir gelten ebenfalls als wirksam gegen CPXV-Infektionen, sind aber nicht zugelassen.¹⁵⁸ Eine bakterielle Superinfektion kann eine antibiotische Behandlung erfordern.



ABBILDUNG 11 Kuhpocken nach einem Bauernhofaufenthalt. (a) Zwei benachbarte, zunächst leicht schmerzhaft, zentral ulzerierende Knoten mit erythematösem Randwall, jeweils circa 2 cm im Durchmesser, zeitlich gefolgt von (b) einer Verschorfung nach einer Woche (bräunliche Verfärbung durch Jod) und schließlich (c) narbenloser Abheilung nach 4 Wochen am streckseitigen Handgelenk des Patienten (Verwendung mit freundlicher Genehmigung von Dr. med. J. Offermann).

Krankheitsmanifestation, Schweregrad und Ansprechen auf eine antivirale Behandlung hängen von mehreren Faktoren ab, darunter die Immunitätslage des Wirts (erworbene/kongenitale Immunsuppression und/oder frühere Pockenimpfung) und spezifische CPXV-Stämme. Phylogenetische Studien zeigten eine große molekularvirologische Vielfalt, wobei sich CPXV in verschiedene Clades und Linien aufteilt, ähnlich wie VACV und MPXV. Bis 2023 wurden fünf Clades mit unterschiedlicher geographischer Verbreitung und Virulenz identifiziert: CPXV-like 1, 2 und 3, VARV-like und VACV-like.^{159,160}

Diagnose

PCR-Tests ermöglichen die zuverlässige Diagnose einer CPXV-Infektion. Das Auftreten neuer Stämme kann jedoch *Primer Mismatch* und falschnegative Ergebnisse zur Folge haben.¹⁶¹ Agnostische virale *Metagenomics* können helfen, die Hürden herkömmlicher sequenzabhängiger Tests zu überwinden.¹⁶² Die Elektronenmikroskopie kann zum Nachweis einer Pockenvirusinfektion beitragen, aber die Unterscheidung auf Speziesniveau ist schwierig und nur in Speziallaboratorien verfügbar.⁵ Viruskulturen, zum Beispiel auf Fibroblasten der menschlichen embryonalen Lunge (HEL)¹⁵⁸ können für Forschungszwecke dienen.

Die histopathologische Untersuchung von Kuhpocken ist aufgrund der CPXV-spezifischen basophilen perinukleären proteinhaltigen Einschlusskörperchen vom Typ A, neben den Einschlusskörperchen vom Typ B, sehr hilfreich.^{12,70}

Prävention

Um eine Ansteckung zu verhindern, sollte der Kontakt mit infizierten Tieren vermieden werden. Dies ist besonders wichtig für exotische (Zoo-)Tiere oder neue Haustiere, die

für einige Tage unter Quarantäne gestellt und vor engem Kontakt genau beobachtet werden sollten. Eine primäre Schutzimpfung gegen Pocken (Tabelle 4) verhindert klinische Manifestationen oder schwere Verläufe, da ein gattungsisnter antigenetischer Kreuzschutz besteht. Seroprävalenzstudien haben jedoch gezeigt, dass eine Pockenimpfung aus der Zeit vor der Eradikation möglicherweise heute keinen ausreichenden Schutz mehr bietet.¹⁶³

Kamelpocken

Kamelpocken sind eine vernachlässigte Zoonose, die durch das Camelpox-Virus (CMLV) der Gattung *Orthopoxvirus* verursacht wird. Das natürliche Reservoir sind Altweltkameliden, die in (semi-)ariden Regionen des afrikanischen und asiatischen Kontinents leben. Kamelpocken gehören zu den häufigsten viralen Infektionskrankheiten bei Kamelen.¹⁶⁴ Sie galten bis 2009 als wirtsspezifisch für die Gattung *Camelus* (*C. dromedarius* und *C. bactrianus*), bis dann die ersten Fälle von Kamelpocken beim Menschen in Indien festgestellt wurden.^{165,166} Die zoonotische Übertragung betrifft in der Regel Kamelhalter und -züchter und kann durch Kontakt mit infizierter Haut, aber auch durch Speichel, Milch, Augen- oder Nasensekret infizierter Kamele erfolgen.¹⁶⁷ Möglicherweise können Kamelzecken (*Hyalomma dromedarii*) die Krankheit übertragen.¹⁶⁸ Das klinische Erscheinungsbild der Kamelpocken beim Menschen umfasst die Abfolge von leicht juckenden Maculae, die sich im Laufe von zwei Monaten in Papeln, Bläschen, Pusteln und Schorf verwandeln.¹⁶⁹ Die Läsionen heilen in der Regel ohne spezifische Behandlung ab und hinterlassen eine Narbe. Bevorzugte Stellen sind die Hände und Extremitäten (Abbildung 12), aber auch die Schleimhäute können betroffen sein.^{165,167} Unspezifische Allgemeinsymptome umfassen Fieber und Unwohlsein.¹⁶⁹



ABBILDUNG 12 Menschlicher Fall von Kamelpocken aus den Vereinigten Arabischen Emiraten (VAE) (mit freundlicher Genehmigung von A. I. Khalafalla, MVSc, PhD).

Kamelpocken sind eine vernachlässigte Zoonose, die durch das Camelpox-Virus (CMLV) der Gattung *Orthopoxvirus* verursacht wird.

Die zoonotische Übertragung betrifft in der Regel Kamelhalter und -züchter und kann durch Kontakt mit infizierter Haut, aber auch durch Speichel, Milch, Augen- oder Nasensekret infizierter Kamele erfolgen.

Diagnose

Bei begründetem Verdacht kann die klinische Diagnose beim Menschen mit denselben handelsüblichen oder hausinternen RT-PCR-Tests bestätigt werden, die auch in der Veterinärmedizin verwendet werden.¹⁶⁹ Alternativ können Elektronenmikroskopie, Histopathologie und/oder Immunhistochemie bei der Diagnosefindung helfen, sind aber in der Regel nur in Speziallaboratorien verfügbar.

Bemerkenswert ist, dass eine andere Pockenvirusinfektion bei Kamelen, nämlich das Kamel-Ecthyma (auch Auzdik-Krankheit oder Orf bei Kamelen genannt), das durch ein in der aktuellen Taxonomie nicht berücksichtigtes *Parapoxvirus* verursacht wird, beim Menschen selten Hautausschläge verursachen kann, die den Kamelpocken ähneln.¹⁷⁰ PCR-Tests zum Nachweis von CMLV sind bei Kamel-Ecthyma-Patienten negativ. Zur Differenzierung

sind spezifische PCR-Primer oder Elektronenmikroskopie erforderlich.¹⁷¹

Prävention

Der Kontakt zu infizierten Tieren ist zu vermeiden. Impfstoffe für Kameliden werden derzeit untersucht.¹⁷²

Vaccinia and Büffelpocken

Vaccinia und Büffelpocken werden durch zwei eng verwandte Vertreter der Gattung *Orthopoxvirus* verursacht:⁶ VACV beziehungsweise Buffalopox-Virus (BPXV).

Vaccinia und Büffelpocken werden durch zwei eng verwandte Vertreter der Gattung *Orthopoxvirus* verursacht:⁶ VACV beziehungsweise Buffalopox-Virus (BPXV).

Vaccinia als unerwünschtes Ereignis nach Impfung (adverse event following immunization; AEFI)

Wildtyp- oder laborveränderte VACV wurden und werden zur Impfung gegen Pocken verwendet (Tabelle 4).¹⁷³ Bei den Impfstoffen der ersten Generation verlief die zu erwartende Lokalreaktion bei Ungeimpften oder bei Impfungen, die seit vielen Jahren keine Pockenimpfung mehr erhalten hatten, an der Impfstelle typisch: von der Papel am fünften Tag über Bläschenbildung, Ulkusnekrose mit Krustenbildung und Vernarbung (take).^{174,175} Darüber hinaus wurde die Exposition gegenüber VACV mit bestimmten AEFI in Verbindung gebracht, darunter Eczema vaccinatum, generalisierte Vaccinia oder progressive Vaccinia (früher als Vaccinia necrosum oder gangraenosum bezeichnet) (Abbildung 13).¹⁷⁶

Die Exposition gegenüber VACV wurde darüber hinaus mit bestimmten AEFI in Verbindung gebracht, darunter Eczema vaccinatum, generalisierte Vaccinia oder progressive Vaccinia (früher als Vaccinia necrosum oder gangraenosum bezeichnet).

Ein Eczema vaccinatum kann bei Personen mit gestörter Hautbarriere auftreten, zum Beispiel bei Patienten mit atopischer Dermatitis oder Morbus Darier. Es zeigt sich ein lokalisierter oder generalisierter papulöser, vesikulärer, pustulöser oder erosiver Hautausschlag, der in der Regel innerhalb von 3 Wochen nach der Impfung oder der direkten/indirekten Exposition entsteht.¹⁷⁷ Ein Eczema vaccinatum kann zu einer kritischen Erkrankung führen, die eine intensive Pflege beziehungsweise intensivmedizinische Behandlung, auch unter Verwendung von VIG erfordert.¹⁷⁸ Dementsprechend sollte die Indikation für die Impfung von Personen mit gestörter Hautbarriere, einschließlich größerer Wunden, strikt den Zulassungsbeschränkungen entsprechen.

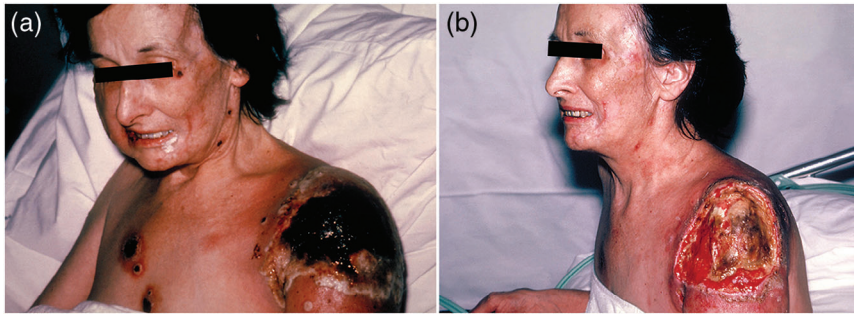


ABBILDUNG 13 Progressive Vaccinia, früher als Vaccinia necrosum bezeichnet. Historische Fotografien einer 62-jährigen Patientin mit chronischer lymphatischer Leukämie, die den Pockenimpfstoff erhalten hatte; (a) multilokuläre nekrotische Schäden, auch an der Impfstelle, und (b) nach dem Débridement der tiefen Wunde (mit freundlicher Genehmigung der US Centers for Disease Control and Prevention, California Department of Health Services, Bilder hinterlegt in der Public Health Image Library).

Die generalisierte Vaccinia ist ein vorübergehender disseminierter vesikulopapulopustulöser Ausschlag, der manchmal mit Allgemeinsymptomen wie Fieber einhergeht und typischerweise 4–19 Tage nach der Exposition auftritt. Generalisierte Vacciniaverläufe sind selbstlimitierend und erfordern keine spezifische Behandlung, aber besondere Aufmerksamkeit bei immungeschwächten Personen.

Progressive Vaccinia (Abbildung 13) tritt vor allem bei Personen mit gestörter zellvermittelter Immunantwort auf, was eine unkontrollierte Virämie und manchmal einen tödlichen Ausgang aufgrund von Sekundärkomplikationen wie Sepsis zur Folge haben kann.^{177,179}

Tabelle 5 stellt publizierte Konsensus-Fallkriterien für Eczema vaccinatum, generalisierte und progressive Vaccinia als AEFI dar.¹⁷⁷

Die Inzidenzraten von Eczema vaccinatum, generalisierter und progressiver Vaccinia in der Allgemeinbevölkerung stammen aus der Zeit vor der Eradikation und müssen mit Vorbehalt interpretiert werden. Die historischen Inzidenzraten für Eczema vaccinatum lagen zwischen 10–38,5/1 Million Erstimpfungen,^{178,180,181} für generalisierte Vaccinia zwischen 23,4–241,5/1 Million Erstimpfungen,^{180,181} und bei progressiver Vaccinia bei circa 1/1 Million Impfungen.¹⁷⁹ Auffrischimpfungen führen seltener zu den genannten AEFI.^{180,181}

Vaccinia nach natürlicher Infektion

In der Vergangenheit war die natürliche VACV-Infektion eine veterinärmedizinische Infektionskrankheit, die Rinder betraf. Sie war beim Menschen von geringer Bedeutung.^{182,183} In den 1990er Jahren traten in Brasilien jedoch vermehrt natürliche VACV-Infektionen auf, die zu Vaccinia bei Milchviehhaltern führten, vor allem in der Region des Atlantischen Waldes (*Mata Atlântica*), wo extensive Landwirtschaft betrieben wird.¹⁸³ Im räumlichen und zeitlichen Zusammenhang mit Ausbrüchen unter Rindern zeigt sich die Vaccinia bei Betroffenen in einer typischen Abfolge multipler juckender oder schmerzhafter Hauteruptionen: Am Anfang steht eine Makula, die sich zur Papel, Vesikel, (genabelten) Pustel, bis zum Ulkus entwickelt und schließlich unter Krustenbildung abheilt. Befallen sind gewöhnlich Hände, Arme, Beine und

Maßnahmen bei Vaccinia-Impfung

Vaccinia kann von einem Impfling, der einen replikationskompetenten VACV-Impfstoff erhalten hat, auf vulnerable Personen übertragen werden. Daher sollte die Information an Impfkandidaten Folgendes umfassen:

- Mitglieder des Haushalts mit gestörter Hautbarriere/chronischer Hauterkrankung/Immunsuppression können sich anstecken.
- Abdecken der Impfstelle bis zum Abklingen der Hauteruption/Impfreaktion ist ratsam.
- Strenge Hygienemaßnahmen wie Händewaschen mit Seife und/oder Verwendung von Desinfektionsmitteln und getrennte Entsorgung von potenziell infektiösen Gegenständen sind empfohlen.

Je nach regionaler Gesetzgebung kann die Meldung von AEFI im Rahmen der Impfstoffvigilanz obligatorisch sein.

seltener das Gesicht. Zu den Begleit- oder Prodromalsymptomen gehören Fieber, Unwohlsein, Myalgie und/oder eine lokalisierte Lymphadenopathie. Die häufigsten Komplikationen sind bakterielle Superinfektionen.^{182–186} Eine VACV-Infektion kann in einem relativ großen Anteil der Fälle asymptomatisch verlaufen.¹⁸⁶ Die Diagnose stützt sich in der Regel auf die Anamnese, in der von direktem Kontakt mit infizierten Rindern berichtet wird. PCR, Histopathologie und Elektronenmikroskopie (letztere nur in Speziallaboratorien verfügbar) können die Diagnose sichern. In Einzelfällen wird von Koinfektionen berichtet; zum Beispiel bei einem schwer erkrankten Milcharbeiter eine Doppelinfektion mit VACV und PCPV. Die klinische Relevanz solcher Mehrfachinfektionen bleibt unklar.¹⁸⁷

In der Vergangenheit war die natürliche VACV-Infektion eine veterinärmedizinische Infektionskrankheit, die Rinder betraf.

TABELLE 5 Fallkriterien für Eczema vaccinatum, generalisierte und progressive Vaccinia als AEFI, angepasst aus¹⁷⁷.

	Wahrscheinlicher Fall	Bestätigter Fall
	Eine Person, die vor weniger als 21 Tagen einen VACV-Impfstoff erhalten oder einen engen Kontakt mit einem kürzlich Geimpften hatte:	
Eczema vaccinatum	Frühere oder aktuelle exfoliative Hauterkrankung beziehungsweise atopische Dermatitis <u>UND</u> Multiple Hautläsionen der Impfstelle/Expositionsstelle <u>UND</u> Vesikulär/ pustulös/ erosiv/ ulzerativ sind oder werden <u>UND</u> Eine andere Ätiologie wurde ausgeschlossen	Kriterien, die einem „wahrscheinlichen Fall“ entsprechen <u>UND</u> Labornachweis einer gleichzeitigen VACV-Infektion fernab der Impfstelle/Expositionsstelle durch Kultur <u>ODER</u> PCR-/NGS-Nachweis <u>ODER</u> Antigen-Nachweis <u>ODER</u> Histopathologische Untersuchung <u>UND</u> Elektronenmikroskopie (idealerweise durch anschließende Kultur zu bestätigen)
Generalisierte Vaccinia	Vesikulärer oder pustulöser Hautausschlag an ≥ 1 Lokalisation fernab Impfstelle/Expositionsstelle <u>UND</u> Die Läsionen folgen in etwa dem typischen Verlauf von Papel zu Bläschen, Pustel, Schorf und Narbe <u>UND</u> Autoinokulation ist keine Ursache für die Hauteruption <u>UND</u> Eine andere Ätiologie wurde ausgeschlossen	Kriterien, die einem „wahrscheinlichen Fall“ entsprechen <u>UND</u> Labornachweis einer gleichzeitigen VACV-Infektion fernab der Impfstelle /Expositionsstelle durch Kultur <u>ODER</u> Histopathologische Untersuchung <u>UND</u> PCR-/NGS-Nachweis <u>ODER</u> Antigen-Nachweis <u>ODER</u> Elektronenmikroskopie (idealerweise durch anschließende Kultur zu bestätigen)
Progressive Vaccinia	Bekannt oder vermutet geschwächtes oder defektes Immunsystem <u>UND</u> Eine Läsion an der Impfstelle/Expositionsstelle mit Keiner oder minimaler Entzündung der Umgebung in Verbindung mit einer nicht heilenden oder sich vergrößernden Läsion <u>ODER</u> Progressive Ausbreitung ≥ 21 Tage nach der Impfung/Exposition <u>ODER</u> Ausbleiben der Heilung oder Rückbildung ≥ 21 Tage nach der Impfung/Exposition <u>UND</u> Eine andere Ätiologie wurde ausgeschlossen	Bekannt oder vermutet geschwächtes oder defektes Immunsystem <u>UND</u> Eine Läsion an der Impfstelle/Expositionsstelle mit Keiner oder minimaler Entzündung der Umgebung in Verbindung mit einer nicht heilenden oder sich vergrößernden Läsion <u>ODER</u> Progressive Ausbreitung ≥ 15 Tage nach der Impfung/Exposition <u>ODER</u> Ausbleiben der Heilung oder Rückbildung ≥ 15 Tage nach der Impfung/Exposition <u>UND</u> Eine andere Ätiologie wurde ausgeschlossen <u>UND</u> Labornachweis einer gleichzeitigen VACV-Infektion durch Kultur <u>ODER</u> Histopathologische Untersuchung <u>UND</u> PCR-/NGS-Nachweis <u>ODER</u> Antigen-Nachweis <u>ODER</u> Elektronenmikroskopie (idealerweise durch anschließende Kultur zu bestätigen)

Abk.: AEFI, unerwünschtes Ereignis nach Impfung (adverse event following immunization); NGS, Next Generation Sequencing, VACV, Vaccinia-Virus

In den 1990er Jahren traten in Brasilien jedoch vermehrt natürliche VACV-Infektionen auf, die zu Vaccinia bei Milchviehhaltern führten, vor allem in der Region des Atlantischen Waldes (*Mata Atlântica*), wo extensive Landwirtschaft betrieben wird.

In der Regel kann eine supportive, topische Therapie die Beschwerden bis zur Abheilung innerhalb von etwa 3 Wochen hinreichend lindern.

Vaccinia-Viren unterliegen relativ schnellen evolutionären Veränderungen.¹⁸⁸ Dadurch kommt es zur

Diversifizierung in verschiedene VACV-Stämme, wie Cantagalo,¹⁸⁴ Araçatuba¹⁸² oder Passatempo-Virus.¹⁸⁹ Die verschiedenen Stämme weisen eine unterschiedliche Virulenz und potenziell unterschiedliche Empfindlichkeit gegenüber antiviraler Behandlung auf.¹⁹⁰ Bis heute ist ihre Herkunft unklar und ob es sich dabei um Impfstoff-abgeleitete Stämme aus dem Pockenimpfprogramm der Panamerikanischen Gesundheitsorganisation (PAHO) und der WHO handelt oder ob sie sich seit der Einführung der Pockenviren in der Neuen Welt im 16. Jahrhundert natürlich entwickelt haben.¹⁸³

Büffelpocken

Büffelpocken werden durch BPXV verursacht, einen VACV-ähnlichen Stamm, der in Indien endemisch ist. Zoonotische *Spillover*-Infektionen von Büffeln betreffen in der Regel Molkereiarbeiter, wurden aber auch bei nosokomialen Ausbrüchen auf Verbrennungsstationen in Indien festgestellt.¹⁹¹ Die Symptome ähneln denen der brasilianischen Vaccinia.^{34,191–194} Zu den klinischen Charakteristika gehören vermutlich relativ große Hauteruptionen (> 1 cm)¹⁹¹ und enorale Befunde.¹⁹³

Büffelpocken werden durch BPXV verursacht, einen VACV-ähnlichen Stamm, der in Indien endemisch ist.

Zoonotische *Spillover*-Infektionen von Büffeln betreffen in der Regel Molkereiarbeiter, wurden aber auch bei nosokomialen Ausbrüchen auf Verbrennungsstationen in Indien festgestellt.

Prävention

Die Vermeidung von Risikokontakten mit infizierten Tieren ist die sicherste Präventionsstrategie. Vaccina-Viren, BPXV und andere VACV-ähnliche Stämme gehören alle zur Gattung der Orthopoxviren; somit sollten die derzeit zugelassenen Pockenimpfstoffe schwere Erkrankungen verhindern. Allerdings sind Personen, die vor der Einstellung des Pockenimpfprogramms im Jahr 1980 geimpft wurden, möglicherweise heute nicht mehr hinreichend geschützt.¹⁸⁶ Die Impfung von Rindern wird derzeit erforscht. Vorsicht ist geboten bei der Handhabung oder dem Verzehr von Rohmilchkäse oder Milchprodukten und tierischen Fetten wie Ghee, die zu einer Übertragung von VACV/VACV-ähnlichen Stämmen führen und eine symptomatische Erkrankung verursachen können.^{191,195}

INFEKTIONEN MIT MOLLUSCIPPOXVIREN

Die Gattung *Molluscipoxvirus* umfasst nur eine einzige Spezies: Molluscum-contagiosum-Virus (MOCV), den Erreger von Dellwarzen (Mollusca contagiosa). Der Erreger ist wirtsspezifisch und kommt primär beim Menschen vor



ABBILDUNG 14 Mollusca contagiosa. Multiple breitbasig aufsitzende, zentral genabelte hautfarbene Papeln im Gesicht einer Patientin mit Hauttyp IV nach Fitzpatrick (mit freundlichem Dank an M. Alex).

(Anthroponose). Es wurden vier MOCV-Genotypen identifiziert, die sich klinisch nicht voneinander unterscheiden. Der häufigste Genotyp ist MOCV-1, gefolgt von MOCV-2.^{196,197} MOCV-2 scheint öfter bei Genitalinfektionen nachweisbar zu sein.¹⁹⁸

Die Virusinfektion bleibt auf die Keratinozyten des Stratum spinosum der Epidermis beschränkt. Molluscum-contagiosum-Viren treten weltweit mit einer geschätzten Inzidenz von 5–18% auf, wobei eine höhere Prävalenz in den Tropen und Subtropen vermutet wird.¹⁹⁹ Die Mehrheit infizierter Kinder sind im Vorschul- und Grundschulalter. MOCV-Infektionen werden oft als kleine Epidemien in Gemeinschaftseinrichtungen beobachtet. Die Infektion wird durch engen Körperkontakt, einschließlich sexueller Kontakte sowie Autoinokulation oder indirekt über kontaminierte Gebrauchsgegenstände übertragen.²⁰⁰

Die Infektion wird durch engen Körperkontakt, einschließlich sexueller Kontakte sowie Autoinokulation oder indirekt über kontaminierte Gebrauchsgegenstände übertragen.

Klinisches Bild

Die Infektion mit MOCV führt zur Bildung einer hautfarbenen oder rötlichen kuppelförmigen Papel mit zentraler Nabelung (Abbildung 14). Bei Druck auf die Läsion tritt weißliches, körniges Material aus, das hochinfektiöse

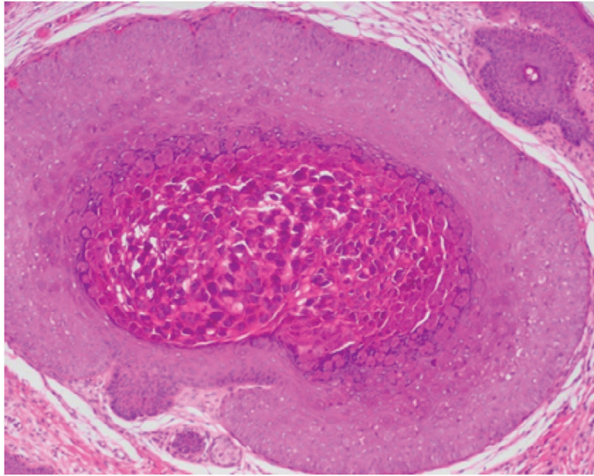


ABBILDUNG 15 Histologie von Molluscum contagiosum (Hämatoxylin- und Eosinfärbung). Invertiertes Epithel mit großem Molluscum-Körper (Originalvergrößerung x 40).

MOCV-Partikel enthält. Diese können histologisch sichtbar gemacht werden (Abbildung 15). Es entwickeln sich solitäre oder gruppierte 0,2–0,6 cm große Papeln, oft mit Aussaat über das gesamte Integument mit Schwerpunkt auf Hals, Oberkörper, Oberarm und Achselfalte, auch im Gesicht, im Anogenitalbereich und an den Händen. In schweren Fällen beziehungsweise bei Patienten mit atopischer Dermatitis kann es zu einem generalisierten Auftreten von Läsionen (Eczema molluscatum) kommen. Mollusca contagiosa werden besonders häufig bei Kindern mit Xerosis cutis bei atopischer Diathese beobachtet. Behandelte oder sich bereits in der Rückbildung befindende Läsionen sind häufig von einer lokalen irritativen Dermatitis und Ekzematisierung umgeben. Überempfindlichkeitsreaktionen mit papulöser Akrodermatitis, auch als Gianotti-Crosti-Syndrom-ähnliche Reaktion (GCLR) bezeichnet, wurden bei jüngeren, meist männlichen Kindern und Jugendlichen beschrieben.^{201,202}

Die Infektion mit MOCV führt zur Bildung einer hautfarbenen oder rötlichen kuppelförmigen Papel mit zentraler Nabelung.

Bei Erwachsenen treten häufig solitäre, aber deutlich größere (5–10 mm) Mollusca auf, oft in der Anogenitalregion.²⁰³ Seltener Infektionsorte sind die Perioralregion und orale Schleimhäute sowie der Gebärmutterhals. Insbesondere bei immungeschwächten Patienten werden Riesen-Mollusca gefunden. Auch zystische, ulzerierte oder pseudolymphomatöse Läsionen wurden beobachtet. Disseminierte Befunde ohne signifikante Rückbildungstendenz treten vor allem bei lokaler (atopischer Diathese) oder systemischer Immunschwäche (zum Beispiel Tumorerkrankung, iatrogene oder hereditäre Immunsuppression, HIV-Infektion) auf. Schwere MOCV-Infektionen mit Augenbeteiligung (Keratitis) und Hautnekrosen werden bei einer Immunkompromittierung, besonders im Spätstadium einer unbehandelten

HIV-Infektion und im Zusammenhang mit einem Immunrekonstitutionssyndrom (IRIS) beschrieben.^{204–206}

Schwere MOCV-Infektionen mit Augenbeteiligung (Keratitis) und Hautnekrosen werden bei einer Immunkompromittierung, besonders im Spätstadium einer unbehandelten HIV-Infektion und im Zusammenhang mit einem Immunrekonstitutionssyndrom (IRIS) beschrieben.

Diagnose

Aufgrund des charakteristischen klinischen Bildes ist oft eine Blickdiagnose möglich. Die Dermatoskopie oder die konfokale In-vivo-Mikroskopie können hilfreich sein. Eine histologische Bestätigung kann durchgeführt werden. Das charakteristische histologische Bild zeigt invertierte Lobuli aus Plattenepithel mit zur Oberfläche hin reifenden Molluscum-Körperchen (Abbildung 15). PCR und Elektronenmikroskopie stehen für den Nachweis zur Verfügung, sind aber in der klinischen Praxis nicht erforderlich.

Prävention und Therapie

Aufgrund der Entwicklung einer spezifischen Immunität ist die Krankheit selbstlimitierend, wobei eine Erkrankungszeit zwischen 6 Monaten und 5 Jahren möglich ist. Eine Behandlung ist nicht immer zwingend erforderlich. Die Patienten oder deren Eltern oder Betreuer müssen über das Risiko der Autoinokulation und Dissemination informiert werden. Dellwarzen dürfen nicht unachtsam exkoriert oder gequetscht werden, um somit Schmierinfektionen und Mikrotraumen zu verhindern.^{207,208} Handtücher, Bettwäsche oder Kleidung sollten nicht geteilt werden. Eine hydratisierende Basistherapie, insbesondere bei atopischer Haut, ist für die Vorbeugung einer MOCV-Infektion unerlässlich. Im Falle einer Ekzematisierung, wie bei zugrundeliegender Störung der Hautschutzbarriere (zum Beispiel bei atopischer Dermatitis) oder auch bei sekundärer Ekzematisierung im Umgebungsbereich der Mollusca durch eine Behandlung, können topische Kortikosteroide der Wirkklassen I–II oder höher eingesetzt werden.²⁰⁹ Auch die GCLR, als parainfektöses Phänomen, kann erfolgreich mit topischen Kortikosteroiden oder kurzzeitig mit systemischen Kortikosteroiden behandelt werden.^{201,202} Der Einsatz von Kortikosteroiden bei viralen Erkrankungen wie Mollusca contagiosa wird wegen ihrer immunsuppressiven Wirkung kontrovers diskutiert.^{210,211} Die sorgsame Anwendung zum Zweck der Rekonstitution der Hautschutzbarriere, zur Juckreizlinderung sowie zur Prävention von Autoinokulation in der Umgebung von Mollusken ist jedoch leitliniengerechte Praxis.²⁰⁸

Aufgrund der Entwicklung einer spezifischen Immunität ist die Krankheit selbstlimitierend, wobei eine Erkrankungszeit zwischen 6 Monaten und 5 Jahren möglich ist.

Bei Patienten mit anogenitaler Beteiligung sollte eine mechanische Haarentfernung (zum Beispiel Rasieren, Sugaring, Wachsen, Fadenschneiden) vermieden werden.^{212–214} Wenn der Verdacht auf eine sexuelle Übertragung besteht, sollten andere STI ausgeschlossen werden.²⁰⁸ Zu den therapeutischen Optionen gehören ablative Maßnahmen wie Kürettage, Laser oder Kryotherapie. Zu den lokalen Behandlungen gehören Kaliumhydroxidlösung, Vitamin-A-Säure, Milchsäure, Salicylsäure-Präparate in Form von Cremes, Benzoylperoxid, Teebaumöl und Podophyllotoxin 0,5%, das häufig mit einer Reizung der umliegenden Haut einhergeht. Die Applikation von Imiquimod 5% ist umstritten und führt häufig zu schweren lokalen Reizungen. Ingenolmebutat-Gel, eigentlich zur Behandlung aktinischer Keratosen gedacht, wird beziehungsweise wurde in verschiedenen Ländern *off-label* zur Behandlung von Mollusca contagiosa angewendet. Die Zulassung des Wirkstoffs ruht jedoch in der EU seit 2020 wegen potenziell karzinogener Wirkung. Daher ist auch die Anwendung bei Mollusca contagiosa zumindest in der EU als obsolet zu betrachten.²¹⁵ Vor allem bei immungeschwächten Patienten wird Cidofovir-Gel verwendet, das manchmal zu einer Heilung, aber auch einer schweren Hautreizung führen kann.^{208,216,217}

INFEKTIONEN MIT PARAPOXVIREN

Parapoxvirus-Infektionen, zusammenfassend auch als „Bauernhofpocken“ bezeichnet, umfassen Orf, Melkerknoten und die Bovine-Papular-Stomatitis-Virus (BPSV)-Infektion. Sie sind klinisch nicht voneinander zu unterscheiden.²¹⁸

Parapoxvirus-Infektionen, zusammenfassend auch als „Bauernhofpocken“ bezeichnet, umfassen Orf, Melkerknoten und die Bovine-Papular-Stomatitis-Virus (BPSV)-Infektion.

Orf (Ecthyma contagiosum)

Orf wird durch das Orf-Virus (ORFV) verursacht, das Schafe und Ziegen als natürliches Reservoir infiziert.^{219,220} Phylogenetische Analysen haben gezeigt, dass ORFV-Sequenzen überwiegend in zwei Clades clustern: Typ S (für *sheep*) beziehungsweise Typ G (für *goat*), übereinstimmend mit dem Reservoir der Isolate. Orf beim Menschen wird überwiegend durch Typ S verursacht; dementsprechend sind Schafe als bedeutendste Infektionsquelle für humane Orf zu betrachten.²²¹ Eine der ersten Beschreibungen von Orf beim Menschen stammt aus dem Jahr 1934.²²² Seitdem wird häufig und weltweit über zoonotische Übertragungen berichtet, die durch Kontakt mit infizierten Tieren zu Erkrankungen beim Menschen führen. Orf betrifft in der Regel Landwirte, Metzger, aber auch Menschen, die an Massenveranstaltungen mit engem Tierkontakt teilnehmen, zum Beispiel während des muslimischen Feiertags Eid al-Adha (Opferfest).^{219,220,223–225} Im Sommer ist eine Inzidenzspitze zu beobachten.²¹⁹ Mensch-zu-Mensch-Übertragungen kommen vor.²²⁶



ABBILDUNG 16 Orf am Zeigefinger einer Bäuerin aus einer ländlichen Region Süddeutschlands. Pustel mit nekrotischem Zentrum auf lividem bis hämorrhagischem Grund, angrenzend an einen hämorrhagischen Knoten mit beginnender zentraler Nabelung, Ödem des Zeigefingers (mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. med. A. Stich).

staltungen mit engem Tierkontakt teilnehmen, zum Beispiel während des muslimischen Feiertags Eid al-Adha (Opferfest).^{219,220,223–225} Im Sommer ist eine Inzidenzspitze zu beobachten.²¹⁹ Mensch-zu-Mensch-Übertragungen kommen vor.²²⁶

Orf wird durch das Orf-Virus (ORFV) verursacht, das Schafe und Ziegen als natürliches Reservoir infiziert.

Klinisches Bild

Nach einer Inkubationszeit von 3–7 Tagen²²⁷ führt die ORFV-Infektion zu einer oder wenigen anfänglich rötlichen oder violetten Maculae, die dann zu manchmal schmerzhaften, targetoiden Plaques oder kuppelförmigen Knoten mit zentraler Nekrose auf ödematösem Grund fortschreiten. Die exophytischen Tumoren können teils stark vaskularisiert sein. Meist sind die Hände betroffen. Die begleitende gelenknahe Entzündungsreaktion kann zu Bewegungseinschränkungen führen (Abbildung 16). Orf ist innerhalb von 3–6 Wochen weitgehend selbstlimitierend. Systemische Symptome, wie Fieber oder Lymphadenopathie, treten selten auf. Eine Lokaltherapie ist oft ausreichend.^{219,220,223,228}

Nach einer Inkubationszeit von 3–7 Tagen führt die ORFV-Infektion zu einer oder wenigen anfänglich rötlichen oder violetten Maculae, die dann zu manchmal schmerzhaften, targetoiden Plaques oder kuppelförmigen Knoten mit zentraler Nekrose auf ödematösem Grund fortschreiten.

Zu den atypischen Erscheinungsformen und Komplikationen gehören okuläre³⁵ oder Riesen-Orf.²²⁹ Riesen-Orf

tritt hauptsächlich bei immungeschwächten Personen auf, wobei exophytische, himbeerartige Tumoren einen Durchmesser von > 5–6 cm erreichen können.^{229–232} Mit Stand von 2023 gibt es keine zugelassene antivirale Behandlung für Orf. Kasuistische Berichte umfassen den Einsatz von Cidofovir oder Imiquimod-Creme,^{233,234} Kryotherapie,²³⁵ und die chirurgische Exzision.²³⁰ Es wurde über eine erfolgreiche Behandlung okulärer Orf mit 0,5%iger Idoxuridin-Salbe berichtet.³⁵

Parainfektöse Reaktionen

ORFV-Infektionen sind bekannt für parainfektöse, immunvermittelte Phänomene wie vesikulobullöse Effloreszenzen, Typ-IV-Hypersensitivitätsreaktionen und photoaggravierte Eruptionen.^{228,236,237} Zum beobachteten vesikulobullösen Reaktionsmuster gehören die Orf-induzierte immunobulöse Krankheit,²³⁸ Epidermolysis bullosa acquisita,²³⁹ Erythema exsudativum multiforme²⁴⁰ und bullöses Pemphigoid, einschließlich Schleimhautpemphigoid.^{241,242} Wahrscheinlich spielen Parapoxvirus-charakteristische viromimetische Proteine (siehe Kapitel „Interaktionen zwischen Pockenviren und dem Wirt“) wie der virale *vascular endothelial growth factor* (VEGF) eine entscheidende Rolle bei der Ausbildung einer Antikörper-vermittelten (unter anderem IgA, C3, IgG, insbesondere Anti-Laminin-332²⁴³) und/oder zytotoxisch T-Zell-vermittelten Immunreaktion. In einem Review aus dem Jahr 2023 trat die Mehrzahl der parainfektösen Orf-assoziierten Reaktionen innerhalb von 3 Wochen nach den ersten Orf-Läsionen auf.²²⁸ Therapieoptionen umfassen topische sowie systemische Glukokortikoide (0,5–1 mg/kg Körpergewicht Prednisolon-Äquivalent) und Antihistaminika bei zumeist ausgeprägtem Pruritus. Üblicherweise heilen die immunvermittelten Phänomene innerhalb von etwa 2 Wochen komplikationslos aus.^{228,236,237}

ORFV-Infektionen sind bekannt für parainfektöse, immunvermittelte Phänomene wie vesikulobullöse Effloreszenzen, Typ-IV-Hypersensitivitätsreaktionen und photoaggravierte Eruptionen.

Melkerknoten (Paravaccinia)

Melkerknoten, auch Paravaccinia genannt, wird durch das Pseudocowpox-Virus (PCPV) verursacht, das Rinder auf der ganzen Welt infiziert, aber durch direkten Kontakt auch auf den Menschen übergehen kann.²⁴⁴ Die Inkubationszeit beträgt im Durchschnitt 5–15 Tage. Die klinischen Anzeichen und Symptome ähneln denen von Orf (Abbildung 17). Die Erkrankung ist selbstlimitierend. Normalerweise heilen Melkerknoten innerhalb von 3–6 Wochen ohne Narbenbildung ab.²⁴⁵ In seltenen Fällen kann eine PCPV-Infektion zu einem Erythema exsudativum multiforme führen.²⁴⁶



ABBILDUNG 17 Melkerknoten. Zwei solitäre runde erythematöse Noduli am dorsalen Daumen mit minimaler Umgebungsentzündung (verwendet mit Genehmigung von Deutscher Ärzteverlag GmbH, aus Marckmann D, Frasnelli A: Milker's nodule (pseudocowpox) in a female patient following a calf bite. Dtsch Arztebl Int 2020; 117: 870. DOI: 10.3238/arztebl.2020.0870b; die Erlaubnis wurde durch das Copyright Clearance Center, Inc. erteilt).

Melkerknoten, auch Paravaccinia genannt, wird durch das Pseudocowpox-Virus (PCPV) verursacht, das Rinder auf der ganzen Welt infiziert, aber durch direkten Kontakt auch auf den Menschen übergehen kann.

Bovine-Papular-Stomatitis-Virus (BPSV)-Infektion

Das natürliche Reservoir für BPSV sind Rinder auf der ganzen Welt, bei denen die Infektion oft asymptomatisch oder sehr mild verläuft, was nicht selten zu einer unerwarteten Übertragung auf Menschen führt, die mit infizierten Tieren umgehen.^{247–249} Im Allgemeinen wird der BPSV-Infektion beim Menschen wenig Bedeutung beigemessen. In den 1970er Jahren wies jedoch eine Umfrage unter Tiermedizinstudenten darauf hin, dass BPSV-Infektionen in Risikogruppen wahrscheinlich unterdiagnostiziert werden.²⁵⁰ Die Inkubationszeit ist ähnlich wie bei Orf und Melkerknoten und auch die klinische Präsentation und der Verlauf unterscheiden sich nicht.

Das natürliche Reservoir für BPSV sind Rinder auf der ganzen Welt, bei denen die Infektion oft asymptomatisch oder sehr mild verläuft, was nicht selten zu einer unerwarteten Übertragung auf Menschen führt, die mit infizierten Tieren umgehen.

Diagnose

Orf, Melkerknoten und BPSV-Infektion sind wenig beachtete Zoonosen. Der erste Schritt zur Diagnose von Bauernhofpocken ist eine gründliche Anamnese und Untersuchung des Patienten. Der Kontakt mit Nutztieren und/oder der Beruf des Patienten (zum Beispiel Metzger) sind oft wegweisend.^{224,225,245}

Für den Labornachweis ist die RT-PCR die gängige Methode. Virale Kulturen, zum Beispiel auf Rinder-Sertoli-Zellen, können für Forschungszwecke verwendet werden.²⁵¹ Serologische Tests eignen sich eher nicht zum Nachweis einer akuten Infektion, aber für Seroprävalenzstudien.^{252,253} Die histopathologische Untersuchung erlaubt keine Unterscheidung zwischen verschiedenen Gattungen von Pockenviren.²⁵⁴ Die Elektronenmikroskopie, welche in Speziallaboratorien verfügbar ist, kann zum Nachweis einer Infektion mit Parapoxviren hilfreich sein, da sie im Gegensatz zu den ziegelsteinförmigen Pockenviruspartikeln aller anderen Gattungen eine besondere Kokonform und eine waffelartige Oberfläche aufweisen.^{5,251}

Prävention

Die Vermeidung von Risikokontakten beugt einer Infektion vor. Insbesondere bei beruflichem Expositionsrisiko sollten Schutzhandschuhe getragen und Desinfektionsmittel oder Wasser und Seife zum Beispiel zur Reinigung von Eutern und Zitzen verwendet werden.^{223,244} Es gibt keinen zugelassenen Impfstoff gegen Parapoxviren für den Menschen. Die Pockenimpfung führt nicht zu einem Kreuzschutz gegen Bauernhofpocken. Für die Veterinärmedizin gibt es einen Parapoxvirus-Impfstoff, der auf nicht abgeschwächten Lebendviruspräparaten basiert.²⁵⁵ Beim Umgang mit frisch geimpften Tieren ist Vorsicht geboten, um eine *Spillover*-Infektion zu vermeiden.²⁵⁶

INFEKTIONEN MIT YATAPOXVIREN

Tanapocken und die Yaba-artige Erkrankung sind seltene virale Zoonosen, die primär in Äquatorial- und Ostafrika endemisch sind und durch das Tanapox-Virus (TANV) beziehungsweise das Yaba-like-Disease-Virus (YLDV) verursacht werden. Beide gehören zur Gattung *Yatapoxvirus*.^{6,257,258}

Tanapocken und die Yaba-artige Erkrankung sind seltene virale Zoonosen, die primär in Äquatorial- und Ostafrika endemisch sind und durch das Tanapox-Virus (TANV) beziehungsweise das Yaba-like-Disease-Virus (YLDV) verursacht werden. Beide gehören zur Gattung *Yatapoxvirus*.

Das wahrscheinlichste natürliche Reservoir von TANV sind nichtmenschliche Primaten. Die Übertragung auf den Menschen erfolgt möglicherweise durch Vektoren. Die Prävalenz von Tanapocken wurde mit den Aktivitätsmustern von *Culex*-Mücken (Species *Mansonia*) im Tana-Tal korreliert, ähnlich wie die Verbreitung des West-Nil-Virus während der Hochwasserperioden.⁴³ Klimawandel und andere anthropogene Umweltveränderungen könnten zu Veränderungen der Tanapocken-Epidemiologie beitragen: Während Tana-

pocken früher ausnahmslos in einem Bereich 10° südlich beziehungsweise nördlich des Äquators detektiert wurden, wurde im Jahr 2022 eine wahrscheinlich autochthone TANV-Infektion aus dem südafrikanischen Kruger-Nationalpark, Limpopo-Provinz (24° südlich des Äquators) berichtet.²⁵⁹

Das wahrscheinlichste natürliche Reservoir von TANV sind nichtmenschliche Primaten. Die Übertragung auf den Menschen erfolgt möglicherweise durch Vektoren.

Bislang gibt es keine eindeutigen Hinweise auf eine Übertragung von Mensch zu Mensch.

Das Yaba-like-Disease-Virus ist eng mit TANV verwandt und wird auch als TANV-Stamm Davis bezeichnet.⁶ Das wahrscheinlichste natürliche Reservoir von YLDV (TANV-Stamm Davis) sind nichtmenschliche Primaten in afrikanischen tropischen Regenwaldregionen (Yaba ist ein Vorort von Lagos, Nigeria). Eine zoonotische Infektion wurde bei Zoowärtern beobachtet, die von Affen gebissen oder gekratzt wurden, was zu milden und selbstlimitierenden Symptomen führte, die denen von Tanapocken ähneln.^{260,261}

Das wahrscheinlichste natürliche Reservoir von YLDV (TANV-Stamm Davis) sind nichtmenschliche Primaten in afrikanischen tropischen Regenwaldregionen (Yaba ist ein Vorort von Lagos, Nigeria).

Klinisches Bild

Tanapocken wurden erstmals im Zusammenhang mit einer Epidemie fieberhafter Erkrankungen bei Kindern in einem überschwemmten Regenwaldort am größten Fluss Kenias, dem Tana, im September 1957 beschrieben. Alle betroffenen Kinder entwickelten ein oder zwei pockenähnliche Hautläsionen, und einige wurden in ein Krankenhaus in Mombasa, Kenias wichtigster Hafenstadt am Indischen Ozean, gebracht. Die Gesundheitsexperten erkannten die charakteristischen Merkmale der noch unbekannten Krankheit, nämlich eine kleine Anzahl von relativ großen, festen Papeln oder Knötchen, die hauptsächlich Gesicht, Hals und Rumpf befielen, die Extremitäten aber in der Regel verschonten, sowie das langsame Fortschreiten und das Fehlen von Pusteln.^{262,263} Bei Tanapocken-Patienten kann es zu einer Druckempfindlichkeit der Hautläsionen, Kopf- und Rückenschmerzen, Müdigkeit und lokaler Lymphadenopathie kommen. Normalerweise heilen Tanapocken innerhalb von 6–8 Wochen ab und hinterlassen eine Narbe.^{257,258,263,264} Abbildung 18 zeigt eine solitäre Tanapocken-Eruption bei einem 49-jährigen Reisenden, der 1999 aus Tansania zurückkehrte.²⁵⁸

Diagnose

Sowohl Tanapocken als auch die Yaba-artige Erkrankung sind wenig beachtete tropische Zoonosen. Bei der Beur-



ABBILDUNG 18 Tanapocken bei einem Reiserückkehrer aus Tansania.²⁵⁸ Solitärer, circa 14 mm großer Nodus mit zentraler Nabelung auf erythematösem Grund am Unterschenkel (Verwendung mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. med. A. Stich).

teilung der Krankengeschichte sollten die Reiseroute, Reisezeit (Regenzeit oder Trockenzeit) und mögliche Tierkontakte berücksichtigt werden. Laboruntersuchungen bestätigen die klinische Verdachtsdiagnose. Für den Nachweis von TANV und YDLV stehen in ausgewiesenen Einrichtungen hochspezifische und empfindliche RT-PCR-Tests zur Verfügung.²⁶⁵ Außerdem wurden praktische Multiplex-PCR-Tests entwickelt, um eine Vielzahl von Ortho- und Yatapoxviren nachzuweisen.²⁵⁷ Viruskulturen, zum Beispiel auf Nierenzellen von Affen, die eine zytoplasmatische Granulation, Kernvakuolen und Einschlüsse vom Typ B zeigen, werden für Forschungszwecke verwendet.²⁶⁶

Bei der Beurteilung der Krankengeschichte sollten die Reiseroute, Reisezeit (Regenzeit oder Trockenzeit) und mögliche Tierkontakte berücksichtigt werden.

Prävention and Therapie

Zur Vorbeugung sind die Verwendung von Repellenzien und Insektenschutz-ausrüstung (zum Beispiel Netze) wichtig, insbesondere in den Abend- und Nachtstunden, wenn *Culex*-Mücken am aktivsten sind.²⁶⁷ Derzeit (Stand 2023) gibt es keine primär präventive Impfung gegen Yatapoxviren. Es wird nicht davon ausgegangen, dass eine Impfung gegen Orthopoxviren einen Kreuzschutz bewirkt. Es gibt kein zugelassenes antivirales Mittel für Yatapoxvirus-Infektionen beim Menschen, aber Cidofovir und Brincidofovir könnten effektiv sein.²⁶⁸

RISIKO- UND WIRTSFAKTOREN FÜR POCKENVIRUSINFEKTIONEN

Systematische Untersuchungen der Faktoren, die mit schwerem Verlauf oder ungünstigem Ausgang einer Pockenvirusinfektion in Verbindung stehen, sind selten. Historische Beobachtungen und aktuelle Fallserien und Fallberichte lassen auf folgende allgemeine Risikofaktoren beim Wirt schließen.

Altersextrema

Erkrankungs- und Sterblichkeitsraten bei endemischen MPXV-Infektionen waren bei Kindern im Alter von unter 10 Jahren am höchsten.²⁶⁹ Während des Mpox-Ausbruchs in den Jahren 2022/2023 waren jedoch nur selten Kinder betroffen, so dass hierzu keine Zahlen existieren.²⁷⁰ In hohem Alter wurden bei Pocken (Variola vera) häufig schwere Verläufe beobachtet.²⁷¹

Frühere Pocken- und Mpox-Ausbrüche in endemischen Ländern haben gezeigt, dass ein besonders hohes, aber auch junges Alter als Risikofaktor für einen schweren Verlauf gelten.

Störung/Dysregulation der Hautbarriere

Zu den dermatologischen Risikopatienten gehören Patienten mit atopischer Dermatitis^{150,272} oder Morbus Darier²⁷³ aber auch Verbrennungspatienten.^{191,274,275} Disseminierte Virusinfektionen und/oder eine versehentliche Inokulation, zum Beispiel Eczema molluscatum oder Eczema vaccinatum, können die Lebensqualität stark beeinträchtigen und zu Langzeitfolgen führen.²⁷² Dermatologische Behandlungen bei einer gestörten/dysregulierten Hautbarriere, zum Beispiel mit topischen Kortikosteroiden^{210,211} oder Calcineurininhibitoren,²⁷⁶ zeigten inkongruente Therapieerfolge, teilweise mit Verschlechterung der Pockenvirusinfektion. Der sorgsame Einsatz topischer Kortikosteroide auf ekzematisierter Haut ist zum Beispiel bei Mollusca contagiosa zum Zweck der Rekonstitution der Hautschutzbarriere, zur Juckreizlinderung und Prävention von Autoinokulation leitliniengerecht.²⁰⁸ Eine rückfettende Basis- und Biologika-Therapie (zum Beispiel mit Dupilumab) können die Virusbekämpfung erleichtern.^{208,277–279}

Eine gestörte oder dysregulierte Hautbarriere wurde häufig mit schweren Krankheitsmanifestationen in Verbindung gebracht.

Zu den dermatologischen Risikopatienten gehören Patienten mit atopischer Dermatitis oder Morbus Darier aber auch Verbrennungspatienten.

Immunsuppression

Primäre Immundefizienzsyndrome manifestieren sich oft im Kindesalter, zum Beispiel durch einen schweren Verlauf einer eigentlich benignen Pockenvirusinfektion wie Mollusca contagiosa: Das Eczema molluscatum ist beispielsweise typisch für den angeborenen Dedicator-of-Cytokines-8 (DOCK8)-Mangel, ein kombiniertes Immundefektsyndrom.^{280,281} Ungewöhnlich schwere und/oder mehrfache gleichzeitige Virusinfektionen sowie schlechtes Ansprechen auf eine (antivirale) Therapie sollten den Verdacht auf eine Immunschwäche lenken.²⁸²

Eine vorbestehende Immunschwäche ist ein relevanter Risikofaktor für eine schwere Erkrankung.

Schwere und/oder mehrfache gleichzeitige Virusinfektionen sowie schlechtes Ansprechen auf eine (antivirale) Therapie sollten den Verdacht auf eine Immunschwäche lenken.

Zu den relevanten sekundären Immundefekten gehört die HIV-Infektion. Nach den Erkenntnissen aus dem Mpox-Ausbruch von 2022/2023 besteht für HIV-positive Personen, insbesondere für solche, die nicht ausreichend antiretroviral behandelt sind, die Gefahr einer schweren und tödlichen Erkrankung.²⁸³ Ähnliche Beobachtungen wurden für Kuhpocken^{284,285} gemacht. Dellwarzen verlaufen ebenfalls schwerwiegend.²⁸⁶

Patienten mit hämatologischen Malignomen und/oder Transplantationspatienten sind ebenfalls einem erhöhten Risiko ausgesetzt, so dass eine sorgfältige Überwachung und rechtzeitige Erwägung einer antiviralen Therapie oder einer primär präventiven Impfung gemäß den behördlichen Zulassungen und je nach Kontraindikationen erforderlich sind (Tabelle 4).^{231,287–289}

Bestimmte Autoimmunkrankheiten, die mit einer gestörten humoralen und zellulären Immunreaktion einhergehen, zum Beispiel systemischer Lupus erythematodes oder Sarkoidose, sind in hohem Maße mit Virusinfektionen assoziiert²⁹⁰ und können auch mit einer komplizierten Pockenvirusinfektion einhergehen, wie dies für Molluscum contagiosum berichtet wurde.^{291,292}

Innerhalb der dermatologischen Patientenpopulation sollten diejenigen, die eine iatrogene immunsuppressive Therapie einschließlich einer Biologikatherapie erhalten, zum Beispiel aufgrund von Psoriasis, bullösen Dermatosen oder Lymphomen, besonders berücksichtigt werden. Komplizierte Pockenvirusinfektionen wurden bei der Anwendung von oralem Tacrolimus, Mycophenolatmofetil, Prednisolon,²⁸⁹ Methotrexat,²⁹³ und Anti-TNF- α -Therapie beschrieben.^{230,294}

Innerhalb der dermatologischen Patientenpopulation sollten diejenigen, die eine iatrogene immunsuppressive Therapie einschließlich einer Biologikatherapie erhalten, zum Beispiel aufgrund von Psoriasis, bullösen Dermatosen oder Lymphomen, besonders berücksichtigt werden.

Schwangerschaft

Für schwangere Frauen, insbesondere in den ersten beiden Trimestern, besteht das Risiko des Absterbens des Fötus oder angeborener Missbildungen des Kindes, wie es für Mpox, Kuhpocken, Vaccinia und Pocken (Variola vera) nachgewiesen wurde.^{102,156,295–297} Bei MOCV-Infektionen wurden Fälle von fötalem Tod oder angeborenen Fehlbildungen bisher nicht berichtet.

Für schwangere Frauen, insbesondere in den ersten beiden Trimestern, besteht das Risiko des Absterbens des Fötus oder angeborener Missbildungen des Kindes, wie es für Mpox, Kuhpocken, Vaccinia und Pocken (Variola vera) nachgewiesen wurde.

EIN AUSBLICK, AUCH ÜBER DEN TELLERRAND DER DERMATOLOGIE HINAUS

Pockenvirusinfektionen sind mehr als nur eine Randnotiz im Geschichtsbuch, sondern eine Notlage von internationaler Tragweite (PHEIC), eine vernachlässigte tropische Dermatose, eine Geschlechtskrankheit, eine Kinderkrankheit oder ein Andenken an den letzten Bauernhofbesuch beziehungsweise die letzte Urlaubsreise.

Das klinische Spektrum der Pockenvirusinfektionen entwickelt sich ständig weiter und gleichsam werden regelmäßig neue Pockenviren beschrieben: zum Beispiel das noch nicht definitiv taxonomisch zugeordnete Alaskapox-Virus bei einem Patienten aus Alaska,²⁹⁸ das Akhmeta-Virus bei georgischen Milchbauern^{299,300} oder "Robbenpocken" bei einem Pfleger von Meeressäugern.³⁰¹

Bedenkt man, dass Pockenvirusinfektionen zumeist Zoonosen sind, gehen die Auswirkungen über die menschliche Dermatologie selbstverständlich hinaus: Auf Kamelfarmen in den Trockengebieten der Alten Welt, auf brasilianischen Ackerflächen oder auf indischen Büffelranches führen Pockenvirusinfektionen zu erheblichen wirtschaftlichen Einbußen, zum Beispiel durch sinkende Milcherträge und/oder Tiersterblichkeit.^{167,186} Ein weiteres Beispiel sind Krokodilfarmen, in denen monetäre Verluste entstehen, weil das Crocodilepox-Virus (ein Pockenvirus, das eng mit dem Molluscum-contagiosum-Virus und Parapoxviren verwandt ist, Abbildung 1) minderwertiges Leder bedingt (Abbildung 19).³⁰²

Um die Krankheitslast zu verringern und das Krankheitsmanagement zu optimieren, sind die Entwicklung neuartiger antiviraler Mittel und die Implementierung fundierter Impfstrategien von entscheidender Bedeutung. Ein erster Schritt wurde mit dem antiviralen Wirkstoff Tecovirimat gemacht. Aber es gibt Bedenken wegen der schnellen Entwicklung von Resistenzmutationen. Derzeit werden neue Substanzen für die Behandlung von Pockenvirusinfektionen untersucht, zum Beispiel der Tyrosinkinaseinhibitor Imatinib³⁰³ oder Bisbenzimidazol-Derivate.³⁰⁴

TABELLE 6 Überblick über infektiöse Differenzialdiagnosen von Pockenvirusinfektionen der menschlichen Haut.

Erkrankung	Pathogen	Hotspots	Inkubationszeit	Klinisches Bild	Diagnostik*	Komplikationen	Behandlung**
Kutaner Milzbrand	<i>Bacillus anthracis</i>	Mittel- und Südamerika, Afrika südlich der Sahara, Zentral- und Südwest-asien, Süd- und Osteuropa	1–7 Tage	Vesikel, Papel(n), Pustel(n) („maligne Pustel“) an der Inokulations-stelle (gewöhnlich eine Wunde), Juckreiz, Schwellung, Entwicklung eines schmerzlosen Geschwürs mit Eschar, Lymphadenitis	Mikroskopie, Bakterienkultur, PCR, NGS, Serologie, Histopathologie	Vernarbung, disseminierte Infektion, Fieber, Unwohlsein, Delirium, Tod	Meist selbstlimitierend, Antibiotika (z. B. Penicillin, Doxycyclin)
Büffelpocken	BPXV	Indien	3–19 Tage	Fieber für 2–3 Tage, gefolgt von genabelten Papel(n) und/oder Knötchen-/Knoten, bis zu 1 cm Durchmesser	PCR, NGS, Elektronen-mikroskopie, Histopathologie	Narbenbildung, bakterielle Superinfektion, Konjunktivitis	Meist selbstlimitierend innerhalb von 3 Wochen
Kamelpocken	CMLV	Nordafrika, Arabische Halbinsel, Südasien, einschließlich Indien	3–19 Tage	Fieber für 2–3 Tage, gefolgt von genabelten Papel(n) und/oder Knötchen-/Knoten, bis zu 1 cm Durchmesser	PCR, NGS, Elektronen-mikroskopie, Histopathologie	Narbenbildung, bakterielle Superinfektion	Meist selbstlimitierend innerhalb von 3–8 Wochen
Windpocken	HHV-3 (VZV)	Weltweit	14–16 Tage	Fieber, grippeähnliche Symptome, Unwohlsein → disseminierter, juckender, vesikulärer Ausschlag („Tautropfen auf einem Rosenblatt“) mit rosafarbenen/rötlichen Papeln und Schorf auf erythematösem Grund, oft beginnend am Rumpf/Gesicht und einschließlich Kapillitium und Mundschleimhaut (polymorpher Aspekt, Heubnersche Sternkarte)	Blickdiagnose, PCR, NGS, Serologie, Mikroskopie/ Tzanck-Test	Narbenbildung, bakterielle Superinfektion, Lungen-entzündung, Enzephalitis, Ramsay-Hunt-Syndrom, Augen-komplikation (zum Beispiel Keratitis, Uveitis)	Meist selbstlimitierend innerhalb von 3 Wochen, antivirale Behandlung (z. B. Aciclovir)
Kuhpocken	CPXV	Nordasien, Nordeuropa	7–12 Tage	Meist eine große schmerzhaft Makula → Papel → Vesikel → Pustel mit hartem nekrotischem Schorf, umgebendem Ödem und Erythem, Fieber und Lymphadenopathie können vorhanden sein	PCR, NGS, Elektronen-mikroskopie, Histopathologie (Einschluss-körper vom Typ A)	Narbenbildung, disseminierte Infektion, Augen-beteiligung, bakterielle Superinfektion	Meist selbstlimitierend innerhalb von 3 Wochen, antivirale Behandlung (z. B. Tecovirimat, Cidofovir, Brincidofovir)

(Fortsetzung)

TABELLE 6 (Fortsetzung)

Erkrankung	Pathogen	Hotspots	Inkubationszeit	Klinisches Bild	Diagnostik*	Komplikationen	Behandlung**
Bauernhofpocken (Orf, Melkerknoten, Papulöse Stomatitis)	ORFV, PCPV, BPSV	Weltweit	2–7 Tage (Melkerknoten bis zu 15 Tage)	Meist <5 Papeln an den Händen, manchmal makulopapulöse Hautausschläge, targetoide Läsionen, Fieber, Lymphadenopathie	PCR, NGS, Elektronenmikroskopie, Tzanck-Test (Einschluss-körper vom Typ B), Histopathologie	Narbenbildung, sehr große Läsionen (z.B. Riesen-Orf), disseminierte Infektion, Augen-beteiligung, Erythema exsudativum multiforme, bullöses Pemphigoid, Stevens-Johnson-Syndrom, bakterielle Superinfektion	Meist selbstlimitierend innerhalb von 4–8 Wochen
Hand-Fuß-Mund-Krankheit	EV-A	Weltweit	3–6 Tage	Fieber, grippeähnliche Symptome, Durchfall, wunde Stellen im Mund und Hautausschlag mit schmerzhaften flachen, eckigen Papeln → polygonale Bläschen mit gerötetem Halo → Pusteln, insbesondere an Handflächen und Fußsohlen, manchmal Lymphadenopathie	PCR (Stuhl!), NGS, Elektronenmikroskopie, Tzanck-Test, Histopathologie	Onychomadese, hohes Fieber	Meist selbstlimitierend innerhalb von 1–2 Wochen
Herpes simplex	HHV-1/-2 (HSV-1/-2)	Weltweit	3–7 Tage	Schmerzhafte und/oder juckende Vesikel und/oder Ulzera auf erythematösem Grund, Fieber, Körperschmerzen und Lymphadenopathie können vorhanden sein	Blickdiagnose, PCR, NGS, Serologie, Tzanck-Test	Herpetische Gingivostomatitis oder Pharyngotonsillitis bei Primärinfektion, rezidivierende oder disseminierte Infektion, Meningoenzephalitis, okuläre Manifestation, bakterielle Superinfektion	Meist selbstlimitierend innerhalb von 1–2 Wochen, antivirale Medikamente (z. B. Aciclovir, Famciclovir, Valaciclovir)
Kutane Leishmaniose	Leishmania (Viannia)	Alte Welt (Asien, Naher Osten, Nordafrika, Südeuropa), Neue Welt (Mexiko, Mittel-/ Südamerika)	1 Woche bis mehrere Monate oder Jahre	Papel → indolenter ulzerierter Nod(ul)us oder Plaque → Narbe	Blickdiagnose, PCR, NGS, Histologie, Tzanck-Test (Leishman-Donovan-Körperchen)	Narbenbildung, Ausbreitung auf Schleimhäute (mukokutane Leishmaniose), okuläre Komplikationen, bakterielle Superinfektion	Meist selbstlimitierend innerhalb von Monaten oder Jahren, Behandlungs-modalitäten werden kontrovers diskutiert, können aber Thermotherapie, fünfwertige Antimonpräparate, Azole und Miltefosin umfassen

(Fortsetzung)

TABELLE 6 (Fortsetzung)

Erkrankung	Pathogen	Hotspots	Inkubationszeit	Klinisches Bild	Diagnostik*	Komplikationen	Behandlung**
Lymphogranuloma venereum (LGV)	<i>Chlamydia trachomatis</i> Serovare L1-L3	Weltweit	1–6 Wochen	Stadium I: anogenitale Primärläsion (Papeln, Bläschen, Ulzeration), häufig Proktitis und Proktokolitis Stadium II: entzündlicher Lymphknoten-komplex, Abszesse und Fisteln, allgemeine Symptome (Fieber, Unwohlsein) Stadium III: anorektaler Symptomen-komplex mit Fistelbildung, Strikturen und Narbenbildung	NAAT (PCR) und Genotypisierung für L-Serovare, Serologie (nur wenn NAAT nicht verfügbar ist)	Hämorrhagische Proktokolitis, irreversible Fistelbildung, Strikturen und Narbenbildung, Lymphödeme	Doxycyclin 100 mg BID p.o. > 21 Tage
Masern	MeV	Weltweit	10–12 Tage	Fieber und grippeähnliche Symptome, Koplik-Flecken, Konjunktivitis → makulopapulöser Ausschlag, der im Gesicht beginnt und sich dann über den ganzen Körper ausbreitet, einschließlich Handflächen/ Sohlen	PCR, NGS, Serologie, Histologie	Pneumonie, Meningitis/ Enzephalitis (einschließlich SSPE/Dawson-Krankheit), Erblindung, Blutungen, Fehlgeburten	Meist selbstlimitierend
Molluscum contagiosum	MOCV	Weltweit	2–8 Wochen	Kleine weiße, rosafarbene oder hautfarbene Papeln(n) mit zentraler Nabelung, selten an Handflächen/ Sohlen; bei Erwachsenen auch Genitoanal-region (STI)	Blickdiagnose, Tzanck-Test (Henderson-Patterson-Körper)	Narbenbildung, bakterielle Superinfektion, Gianotti-Crosti-Syndrom-ähnliche Reaktion	Meist selbstlimitierend innerhalb von Monaten bis Jahre
Mpox	MPXV	Weltweit	1–21 Tage	Unwohlsein, grippeähnliche Symptome, Lymphadenopathie, manchmal Fieber, gefolgt von entweder einer Abfolge von meist mehreren schmerzhaften und/oder juckenden → Makeln → Vesikeln → Pusteln → genabelten Papeln → Ulzeration → Krusten oder ein polymorphes Bild von Läsionen	PCR, NGS, Elektronen-mikroskopie, Histopathologie	Narbenbildung, bakterielle Superinfektion, Meningoenzephalitis, Konjunktivitis/ Keratitis, Bronchopneumonie, Osteomyelitis, Arthritis, Myokarditis; insbesondere nach sexueller Übertragung: genitoanale Ulzera, Proktitis, Penisödem, nekrotisierende Faszitis	Meist selbstlimitierend innerhalb von 3–4 Wochen, antivirale Behandlung (z. B. Tecovirimat, Cidofovir, Brincidofovir); Postexpositionsprophylaxe (PEP)

(Fortsetzung)

TABELLE 6 (Fortsetzung)

Erkrankung	Pathogen	Hotspots	Inkubationszeit	Klinisches Bild	Diagnostik*	Komplikationen	Behandlung**
Rickettsienpocken	<i>Rickettsia akari</i> (per Zeckenbiss, <i>L. anguineus</i>)	Weltweit	7–14 Tage	Fieber, Kopfschmerzen, Myalgie, Windpocken-ähnlicher Ausschlag mit meist 30–40 Papeln → zentrales Vesikel → brauner/schwarzer Eschar, regionale Lymphadenopathie, Handflächen und Fußsohlen normalerweise nicht betroffen	Serologie, PCR	Meist benigne	Meist selbstlimitierend innerhalb von 2–3 Wochen, Antibiotika (z. B. Doxycyclin)
Syphilis (venerisch)/ Bejel/ Yaws/ Pinta	<i>Treponema pallidum</i> / <i>pallidum</i> <i>endemicum</i> <i>pertenue</i> / <i>carateum</i>	Weltweit/ östlicher Mittelmeer- raum und West- afrika/feuchte tropische Waldgebiete in Südamerika, Afrika, Asien und Ozeanien/ Mexiko, Mittel- und Südamerika	14–21 Tage (bis 3 Monate)	Primärstadium mit solitärem indolentem Ulkus oder multiplen indolenten Ulzera in der Regel im genital-anal-oralen Bereich (venerisch) oder an den Extremitäten und im Gesicht, regionale Lymphadenopathie; im Sekundärstadium polymorpher Hautausschlag, einschließlichschraupen, roter/rötlich-brauner, nicht juckender Läsionen an Handflächen und Fußsohlen, manchmal mit Fieber, Müdigkeit, Halsschmerzen	Serologie, PCR,	Narbenbildung, latente Infektion, Reaktivierung und Fortschreiten zur Neurosyphilis, kardiovaskuläre oder okuläre Syphilis, Befall von Knochen und Gelenken, Tod	Antibiotika (z. B. Penicillin, Doxycyclin, Ceftriaxon)
Tanapoxen/Yaba- artige Erkrankung	TANV/YLDV (TANV- Stamm Davis)	Äquatorial- und Ostafrika	3–5 Tage	Fieber, Kopfschmerzen, Rückenschmerz, kleine Anzahl großer und fester Papeln/Knötchen im Gesicht, am Hals und/oder am Rumpf, langsames Fortschreiten, keine Pustelbildung, Lymphadenopathie	PCR, NGS, Histologie	Narbenbildung, bakterielle Superinfektion	Meist selbstlimitierend innerhalb von 6–8 Wochen
Tularämie	<i>Francisella tularensis</i>	Nördliche Hemisphäre	3–6 Tage	Fieber, grippeähnliche Symptome, allgemeine Schmerzen, vesikulärer Ausschlag, Ulzeration und Eschar, Lymphadenopathie	PCR, NGS, Histologie	Dissemination, die zu Lungenabszess, Pneumonie, Rhabdomyolyse, Nierenversagen, Meningitis, Peritonitis führt	Antibiotika (z. B. Gentamycin, Doxycyclin, Ciprofloxacin)
Vaccinia	VACV	Südamerika, insbesondere Brasilien	Ca. 5 Tage	Fieber, Müdigkeit, schmerzhafte Pusteln und/oder Papeln meist an den Händen, Lymphadenopathie	PCR, NGS, Elektronenmikroskopie, Histopathologie	Bakterielle Superinfektion, Pneumonie	Meist selbstlimitierend

Abk.: BPSV, Bovine papular-stomatitis-Virus; BPXV, Buffalo-pox-Virus; CMLV, Camelpox-Virus; EV-A, Enterovirus A; HHV-1/2, humanes Herpesvirus 1/2; HHV-3, humanes Herpes-simplex-Virus; LGV, Lymphogranuloma venereum; MeV, Masern Morbillivirus; MOCV, Molluscum Contagiosum-Virus; NGS, Next-Generation Sequencing; ORFV, Orf-Virus; PCPV, Pseudocowpox-Virus; PCR, Polymerase Kettenreaktion; STI, Sexually Transmitted Infection; SSPE, subakut-sklerosierende Panenzephalitis; TANV, Tanapox-Virus; VACV, Vaccinia-Virus; VZV, Varizella-Zoster-Virus; YLDV, Yaba-like-Disease-Virus

*Am häufigsten verwendet;
**Zugelassen oder off-label, basierend auf Belegen aus der Literatur

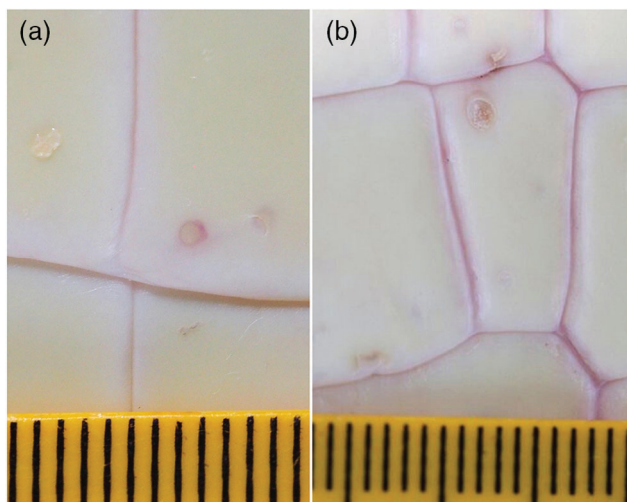


ABBILDUNG 19 Krokodilpocken auf der Bauchhaut eines juvenilen Salzwasserkrokodils (*Crocodylus porosus*). (a) Sehr frühes Stadium der aktiven Läsion, (b) nach Abstoßung des nekrotischen Pfropfens (mit freundlicher Genehmigung von S. Isberg, PhD)

Um die Krankheitslast zu verringern und das Krankheitsmanagement zu optimieren, sind die Entwicklung neuartiger antiviraler Mittel und die Implementierung fundierter Impfstrategien von entscheidender Bedeutung.

Interessanterweise können Pockenviren aufgrund ihrer einzigartigen molekularen Eigenschaften dazu beitragen, sowohl Therapeutika als auch Impfstoffe zu entwickeln. In ihre sehr großen Virionen können künstlich Genfragmente eingebaut werden, zum Beispiel für vektorbasierte Impfstoffe, wie sie für COVID-19 vorgeschlagen wurden.^{305,306} In ähnlicher Weise können Pockenvirusprikel als Vehikel für die onkolytische Virotherapie dienen, vergleichbar mit Talimogen laherparepvec (T-Vec) bei der Behandlung von Melanomen.³⁰⁷

Es gibt zahlreiche weitere Beispiele dafür, dass Pockenvirusinfektionen „die moderne Medizin und die biomedizinische Wissenschaft geprägt haben und noch immer prägen“.³⁰⁷

ENTSCHEIDUNGSHILFE FÜR DIE DIFFERENZIALDIAGNOSE VON POCKENVIRUSINFEKTIONEN

Die Differenzialdiagnose von Pockenvirusinfektionen kann schwierig sein und erfordert eine gründliche Anamneseerhebung, Berücksichtigung epidemiologischer Informationen sowie Labortests. Zu den spezifischen Differenzialdiagnosen gehören Windpocken oder die Hand-Fuß-Mund-Krankheit, aber auch bakterielle Infektionen wie kutaner Milzbrand oder Tularämie und Protozoeninfektionen wie die Leishmaniose. Tabelle 6 gibt einen Überblick über spezifische infektiöse Differenzialdiagnosen.

DANKSAGUNG

Wir danken allen Patienten für ihre freundliche und engagierte Mitarbeit und für die Zustimmung zur Präsentation ihrer klinischen Daten und Bilder. Wir bedanken uns für die Bereitstellung eines elektronenmikroskopischen Bildes von Pockenviren (Hans Gelderblom/Robert Koch-Institut) und klinischer Bilder von Pocken sowie Vaccinia (Public Health Image Library). Für die Bereitstellung von Krankheitsbildern einzelner Pockenviren sind wir dem Deutschen Ärzteverlag GmbH, Dorian Marckmann vom Spitalzentrum Oberwallis, Visp, Schweiz (Melkerknoten), Abdelmalik Ibrahim Khalafalla, MVSc, PhD, Veterinary Laboratory Division, Abu Dhabi Agriculture and Food Safety Authority, Abu Dhabi, Vereinigte Arabische Emirate (Kampelpocken), Dr. med. Jens Offermann, Klinik für Neurologie, Vivantes Klinikum Neukölln, Berlin, Deutschland (Kuhpocken), Melanie Alex, Berlin, Deutschland (Mollusca contagiosa) und Prof. Dr. med. August Stich vom Klinikum Würzburg Mitte, Würzburg, Deutschland (Tanapocken und Orf) sehr dankbar. Die Autoren danken Karla Helbig, PhD von der La Trobe University, Victoria, Australien, und Sally Isberg, PhD vom Centre for Crocodile Research, Noonamah, Northern Territory, Australien, für die Bereitstellung von Bildern und ihrer persönlichen Erfahrungen mit Krokodilpocken. Wir danken dem Laborpersonal des Vivantes Klinikums Neukölln, Berlin, Deutschland, für die hervorragende Unterstützung bei der dermatohistopathologischen Präparation, Dr. med. vet. Angele Breithaupt vom Friedrich-Loeffler-Institut, Greifswald – Insel Riems, Deutschland für die immunhistochemische Färbung von MPXV und Dr. med. Victor Max Corman und seinem Team am Institut für Virologie der Charité Universitätsmedizin Berlin, Deutschland, für die interdisziplinäre Zusammenarbeit.

INTERESSENKONFLIKT

Keiner.

ORCID

Patrick E. Obermeier  <https://orcid.org/0000-0002-5631-9112>

Susanne C. Buder  <https://orcid.org/0000-0002-5878-7892>

LITERATUR

1. World Health Organization. WHO Director-General's statement at the press conference following IHR Emergency Committee regarding the multi-country outbreak of monkeypox - 23 July 2022. Available from: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-statement-on-the-press-conference-following-IHR-emergency-committee-regarding-the-multi-country-outbreak-of-monkeypox-23-july-2022> [Last accessed August 17, 2022].
2. Babkin IV, Shchelkunov SN. [The time scale in poxvirus evolution]. *Mol Biol (Mosk)*. 2006;40:20-24.
3. Stamatakis A. RAxML version 8: a tool for phylogenetic analysis and post-analysis of large phylogenies. *Bioinformatics*. 2014;30:1312-1313.

4. Yu Z, Zhang W, Fu H, et al. Genomic analysis of Poxviridae and exploring qualified gene sequences for phylogenetics. *Comput Struct Biotechnol J*. 2021;19:5479-5486.
5. Gelderblom HR, Madeley D. Rapid viral diagnosis of orthopoxviruses by electron microscopy: optional or a must? *Viruses*. 2018;10.
6. International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV). Family: Poxviridae. Chapter Version: ICTV Ninth Report; 2009 Taxonomy Release (EC 53, Online, July 2021; Email ratification March 2022 (MSL #37)). Available from: https://ictv.global/report_9th/dsDNA/poxviridae [Last accessed September 2, 2022].
7. Moss B. Poxvirus cell entry: how many proteins does it take? *Viruses*. 2012;4:688-707.
8. Locker JK, Kuehn A, Schleich S, et al. Entry of the two infectious forms of vaccinia virus at the plasma membrane is signaling-dependent for the IMV but not the EEV. *Mol Biol Cell*. 2000;11:2497-2511.
9. Bidgood SR, Mercer J. Cloak and dagger: alternative immune evasion and modulation strategies of poxviruses. *Viruses*. 2015;7:4800-4825.
10. Lai X, Zou X. Repulsion effect on superinfecting virions by infected cells. *Bull Math Biol*. 2014;76:2806-2833.
11. Moss B. Poxvirus DNA replication. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2013;5.
12. Kato S, Takahashi M, Kameyama S, Kamahora J. A study of the morphological and cyto-immunological relationship between the inclusions of vaccinia, rabbitpox, vaccinia (variola origin) and vaccinia IHD and a consideration of the term "Guarnieri body". *Biken's Journal*. 1959;2:343-363.
13. Howard AR, Moss B. Formation of orthopoxvirus cytoplasmic A-type inclusion bodies and embedding of virions are dynamic processes requiring microtubules. *J Virol*. 2012;86:5905-5914.
14. Johnston JB, McFadden G. *Modulation of Host Gene Expression and Innate Immunity by Viruses. Immunomodulation by Poxviruses*. Springer Science & Business Media, 2005.
15. Burrell CJ, Howard CR, Murphy FA. *Fenner and White's Medical Virology* (Fifth Edition), Chapter 16: Poxviruses. 2017:229-236.
16. Taylor-Robinson D, Jensen JS. Mycoplasma genitalium: from Chrysalis to multicolored butterfly. *Clin Microbiol Rev*. 2011;24:498-514.
17. Stanford MM, McFadden G, Karupiah G, Chaudhri G. Immunopathogenesis of poxvirus infections: forecasting the impending storm. *Immunol Cell Biol*. 2007;85:93-102.
18. Bidgood SR, Samolej J, Novy K, et al. Poxviruses package viral redox proteins in lateral bodies and modulate the host oxidative response. *PLoS Pathog*. 2022;18:e1010614.
19. Moss B, Shisler JL. Immunology 101 at poxvirus U: immune evasion genes. *Semin Immunol*. 2001;13:59-66.
20. Seet BT, Johnston JB, Brunetti CR, et al. Poxviruses and immune evasion. *Annu Rev Immunol*. 2003;21:377-423.
21. Dinarello CA, Novick D, Kim S, Kaplanski G. Interleukin-18 and IL-18 binding protein. *Front Immunol*. 2013;4:289.
22. Yao X, Pang M, Wang T, et al. Genomic features and evolution of the parapoxvirus during the past two decades. *Pathogens*. 2020;9.
23. Hu Z, Molloy MJ, Usherwood EJ. CD4⁺ T-cell dependence of primary CD8⁺ T-cell response against vaccinia virus depends upon route of infection and viral dose. *Cell Mol Immunol*. 2016;13:82-93.
24. Burshtyn DN. NK cells and poxvirus infection. *Front Immunol*. 2013;4:7.
25. Badri T, Gandhi GR. *Molluscum Contagiosum*. StatPearls. Treasure Island (FL), 2022.
26. Hughes LJ, Townsend MB, Gallardo-Romero N, et al. Magnitude and diversity of immune response to vaccinia virus is dependent on route of administration. *Virology*. 2020;544:55-63.
27. Jezek Z, Szczeniowski M, Paluku KM, Mutombo M. Human monkeypox: clinical features of 282 patients. *J Infect Dis*. 1987;156:293-298.
28. Sejvar JJ, Chowdary Y, Schomogyi M, et al. Human monkeypox infection: a family cluster in the midwestern United States. *J Infect Dis*. 2004;190:1833-1840.
29. Thornhill JP, Barkati S, Walmsley S, et al. monkeypox virus infection in humans across 16 countries – April–June 2022. *N Engl J Med*. 2022;387:679-691.
30. Cann JA, Jahrling PB, Hensley LE, Wahl-Jensen V. Comparative pathology of smallpox and monkeypox in man and macaques. *J Comp Pathol*. 2013;148:6-21.
31. Gedela K, Da Silva Fontoura D, Salam A, et al. Infectious proctitis due to human monkeypox. *Clin Infect Dis*. 2023;76(3):e1424-e1427.
32. Kinnunen PM, Holopainen JM, Hemmila H, et al. Severe ocular cowpox in a human, Finland. *Emerg Infect Dis*. 2015;21:2261-2263.
33. Gazzani P, Gach JE, Colmenero I, et al. Fatal disseminated cowpox virus infection in an adolescent renal transplant recipient. *Pediatr Nephrol*. 2017;32:533-536.
34. Gujarati R, Reddy Karumuri SR, Babu TN, Janardhan B. A case report of buffalopox: A zoonosis of concern. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2019;85:348.
35. Freeman G, Bron AJ, Juel-Jensen B. Ocular infection with orf virus. *Am J Ophthalmol*. 1984;97:601-604.
36. Fonti M, Mader T, Burmester-Kiang J, et al. Monkeypox associated acute arthritis. *Lancet Rheumatol*. 2022;4(11):e804.
37. Pinho AI, Braga M, Vasconcelos M, et al. Acute Myocarditis – a new manifestation of Monkeypox infection? *JACC Case Reports*. 2022;4(21):1424-1428.
38. Graef S, Kurth A, Auw-Haendrich C, et al. Clinicopathological findings in persistent corneal cowpox infection. *JAMA Ophthalmol*. 2013;131:1089-1091.
39. Pastula DM, Copeland MJ, Hannan MC, et al. Two cases of monkeypox-associated encephalomyelitis – Colorado and the District of Columbia, July–August 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2022;71:1212-1215.
40. de Regt M, Ooijevaar R, Jonges M, et al. A case of parotitis caused by hMPX virus. *Lancet*. 2023;401:e17.
41. Taj S, Austin C, Hussain A, et al. Severe gastrointestinal hemorrhage due to monkeypox virus-associated proctocolitis. *Case Rep Gastrointest Med*. 2023;2023:9981631.
42. Buller RM, Palumbo GJ. Poxvirus pathogenesis. *Microbiol Rev*. 1991;55:80-122.
43. Manson-Bahr PE, Downie AW. Persistence of tanapox in Tana River valley. *Br Med J*. 1973;2:151-153.
44. Centers for Disease Control and Prevention. Interim Guidance for Household Disinfection of Monkeypox Virus, 2022. Available from: <https://www.cdc.gov/poxvirus/monkeypox/pdf/monkeypox-interim-guidance-for-household-disinfection-508.pdf> [Last accessed October 16, 2022].
45. Peiro-Mestres A, Fuertes I, Camprubi-Ferrer D, et al. Frequent detection of monkeypox virus DNA in saliva, semen, and other clinical samples from 12 patients, Barcelona, Spain, May to June 2022. *Euro Surveill*. 2022;27.
46. Carvalho LB, Casadio LVB, Polly M, et al. Monkeypox virus transmission to healthcare worker through needlestick injury, Brazil. *Emerg Infect Dis*. 2022;28:2334-2336.
47. Loeb M, Zando I, Orvidas MC, et al. Laboratory-acquired vaccinia infection. *Can Commun Dis Rep*. 2003;29:134-136.
48. Dodd RY, Stramer SL. Monkeypox and transfusion safety. *Transfus Med Rev*. doi: 10.1016/j.tmr.2022.09.004. Epub ahead of print. PMID: PMC9535970. 2022.
49. Brundu M, Marinello S, Scaglione V, et al. The first case of monkeypox virus and acute HIV infection: Should we consider monkeypox a new possible sexually transmitted infection? *J Dermatol*. 2023;50(3):383-386.
50. Zichichi L, Maniscalco M. The challenges of a neglected STI: Molluscum contagiosum. *G Ital Dermatol Venereol*. 2012;147:447-453.
51. Ward T, Christie R, Paton RS, et al. Transmission dynamics of monkeypox in the United Kingdom: contact tracing study. *BMJ*. 2022;379:e073153.
52. Baxby D. Chapter 69: Poxviruses. *Medical Microbiology*, 4th Edition, The University of Texas Medical Branch at Galveston. 1996.

53. McFadden G. Poxvirus tropism. *Nat Rev Microbiol.* 2005;3:201-213.
54. Coates M, Blanchard S, MacLeod AS. Innate antimicrobial immunity in the skin: A protective barrier against bacteria, viruses, and fungi. *PLoS Pathog.* 2018;14:e1007353.
55. Lum FM, Torres-Ruesta A, Tay MZ, et al. Monkeypox: disease epidemiology, host immunity and clinical interventions. *Nat Rev Immunol.* 2022;22:597-613.
56. Davies ML, Parekh NJ, Kaminsky LW, et al. A systemic macrophage response is required to contain a peripheral poxvirus infection. *PLoS Pathog.* 2017;13:e1006435.
57. Rubins KH, Hensley LE, Relman DA, Brown PO. Stunned silence: gene expression programs in human cells infected with monkeypox or vaccinia virus. *PLoS One.* 2011;6:e15615.
58. Meade N, Furey C, Li H, et al. Poxviruses evade cytosolic sensing through disruption of an mTORC1-mTORC2 regulatory circuit. *Cell.* 2018;174:1143-57e17.
59. Cohen JI, Davila W, Ali MA, et al. Detection of molluscum contagiosum virus (MCV) DNA in the plasma of an immunocompromised patient and possible reduction of MCV DNA with CMX-001. *J Infect Dis.* 2012;205:794-797.
60. Gelaye E, Mach L, Kolodziejek J, et al. A novel HRM assay for the simultaneous detection and differentiation of eight poxviruses of medical and veterinary importance. *Sci Rep.* 2017;7:42892.
61. Luciani L, Inchauste L, Ferraris O, et al. A novel and sensitive real-time PCR system for universal detection of poxviruses. *Sci Rep.* 2021;11:1798.
62. World Health Organization. Laboratory testing for the monkeypox virus, Interim guidance, 23 May 2022. Available from: <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1425052/retrieve> [Last accessed October 19, 2022].
63. Schoepp RJ, Morin MD, Martinez MJ, et al. Detection and identification of Variola virus in fixed human tissue after prolonged archival storage. *Lab Invest.* 2004;84:41-48.
64. Gelderblom HR, Hazelton PR. Specimen collection for electron microscopy. *Emerg Infect Dis.* 2000;6:433-434.
65. Claro IM, Romano CM, Candido DDS, et al. Shotgun metagenomic sequencing of the first case of monkeypox virus in Brazil, 2022. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2022;64:e48.
66. Bosmeny MS, White AA, Pater AA, et al. Global mpox lineage discovery and rapid outbreak tracking with nanopore sequencing. *Virol J.* 2023;20:90.
67. Bayer-Garner IB. Monkeypox virus: histologic, immunohistochemical and electron-microscopic findings. *J Cutan Pathol.* 2005;32:28-34.
68. Stagles MJ, Watson AA, Boyd JF, et al. The histopathology and electron microscopy of a human monkeypox lesion. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1985;79:192-202.
69. Rodriguez-Cuadrado FJ, Najera L, Suarez D, et al. Clinical, histopathologic, immunohistochemical, and electron microscopic findings in cutaneous monkeypox: A multicenter retrospective case series in Spain. *J Am Acad Dermatol.* 2023;88:856-863.
70. Lawn SD, Holwill S. Type A intracytoplasmic inclusions in human cowpox infection. *J Clin Pathol.* 2004;57:670-671.
71. EVD-LabNet. EVD-LabNet directory search – Monkeypox virus. 2022. Available from: https://gap.ecdc.europa.eu/public/extensions/EVD_LabNet/EVD_LabNet.html#main-tab [Last accessed October 19, 2022].
72. Babkin IV, Babkina IN. The origin of the variola virus. *Viruses.* 2015;7:1100-1112.
73. Holmes KK, Bertozzi S, Bloom BR, et al. Major Infectious Diseases: Key Messages from Disease Control Priorities, Third Edition. In: Holmes KK, Bertozzi S, Bloom BR, Jha P: *Major Infectious Diseases*. Washington (DC): The International Bank for Reconstruction and Development / The World Bank © 2017 International Bank for Reconstruction and Development / The World Bank, 2017.
74. Hopkins DR, Ramses V: earliest known victim? *World Health.* 1980:22-26.
75. Khan F, Ali M. The last case of smallpox. *Lancet Infect Dis.* 2018;18:1318.
76. Li Y, Carroll DS, Gardner SN, et al. On the origin of smallpox: correlating variola phylogenics with historical smallpox records. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007;104:15787-15792.
77. Bugert JJ, Huckle F, Zanetta P, et al. Antivirals in medical biodefense. *Virus Genes.* 2020;56:150-167.
78. Ladnyj ID, Ziegler P, Kima E. A human infection caused by monkeypox virus in Basankusu Territory, Democratic Republic of the Congo. *Bull World Health Organ.* 1972;46:593-597.
79. Sklenovska N, Van Ranst M. Emergence of monkeypox as the most important orthopoxvirus infection in humans. *Front Public Health.* 2018;6:241.
80. Di Gennaro F, Veronese N, Marotta C, et al. Human Monkeypox: A comprehensive narrative review and analysis of the public health implications. *Microorganisms.* 2022;10(8):1633.
81. Reed KD, Melski JW, Graham MB, et al. The detection of monkeypox in humans in the Western Hemisphere. *N Engl J Med.* 2004;350:342-350.
82. Reynolds MG, Davidson WB, Curns AT, et al. Spectrum of infection and risk factors for human monkeypox, United States, 2003. *Emerg Infect Dis.* 2007;13:1332-1339.
83. Fleischauer AT, Kile JC, Davidson M, et al. Evaluation of human-to-human transmission of monkeypox from infected patients to health care workers. *Clin Infect Dis.* 2005;40:689-694.
84. Erez N, Achdout H, Milrot E, et al. Diagnosis of Imported Monkeypox, Israel, 2018. *Emerg Infect Dis.* 2019;25:980-983.
85. Vaughan A, Aarons E, Astbury J, et al. Two cases of monkeypox imported to the United Kingdom, September 2018. *Euro Surveill.* 2018;23(38):1800509.
86. Yong SEF, Ng OT, Ho ZJM, et al. Imported monkeypox, Singapore. *Emerg Infect Dis.* 2020;26:1826-1830.
87. Vaughan A, Aarons E, Astbury J, et al. Human-to-human transmission of monkeypox virus, United Kingdom, October 2018. *Emerg Infect Dis.* 2020;26:782-785.
88. Centers for Disease Control and Prevention. 2022 Mpox Outbreak Global Map (Data as of 19 Jul 2023 5:30 PM EDT). Source: WHO, European CDC, US CDC, and Ministries of Health. Available from: <https://www.cdc.gov/poxvirus/mpox/response/2022/world-map.html> [Last accessed July 30, 2023].
89. Laurenson-Schafer H, Sklenovska N, Hoxha A, et al. Description of the first global outbreak of mpox: an analysis of global surveillance data. *Lancet Glob Health.* 2023;11:e1012-e1023.
90. World Health Organization. Fifth Meeting of the International Health Regulations (2005) (IHR) Emergency Committee on the Multi-Country Outbreak of mpox (monkeypox). 11 May 2023 Statement. Available from: [https://www.who.int/news/item/11-05-2023-fifth-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-\(ihr\)-emergency-committee-on-the-multi-country-outbreak-of-monkeypox-\(mpox\)?gclid=CjwKCAjwJmBhAsEiwA1hrp5t4Y2ST5I25eX0pk7NVgpr_RzUQxrKbNepaUXupzgWVyo_7f86phkhoCu0kQAvD_BwE](https://www.who.int/news/item/11-05-2023-fifth-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-(ihr)-emergency-committee-on-the-multi-country-outbreak-of-monkeypox-(mpox)?gclid=CjwKCAjwJmBhAsEiwA1hrp5t4Y2ST5I25eX0pk7NVgpr_RzUQxrKbNepaUXupzgWVyo_7f86phkhoCu0kQAvD_BwE) [Last accessed July 30, 2023]
91. Mellou K, Tryfinopoulou K, Pappa S, et al. Overview of Mpox Outbreak in Greece in 2022-2023: Is It Over? *Viruses.* 2023 Jun 16;15(6):1384.
92. UK Health Security Agency. Research and analysis. Mpox (monkeypox) outbreak: epidemiological overview, 1 June 2023, Updated 6 July 2023. Available from: <https://www.gov.uk/government/publications/monkeypox-outbreak-epidemiological-overview/mpox-monkeypox-outbreak-epidemiological-overview-1-june-2023> [Last accessed July 30, 2023].
93. The Illinois Department of Public Health. IDPH Reports Mpox Cases are Rising in Chicago Area Ahead of Summer. Available from: <https://dph.illinois.gov/resource-center/news/2023/may/idph-reports-mpox-cases-are-rising-in-chicago-area-ahead-of-summ.html> [Last accessed July 30, 2023].
94. Jamard S, Handala L, Faussat C, et al. Resurgence of symptomatic Mpox among vaccinated patients: First clues from a new-onset local cluster. *Infect Dis Now.* 2023;53:104714.

95. World Health Organization. WHO recommends new name for monkeypox disease. Available from: <https://www.who.int/news/item/28-11-2022-who-recommends-new-name-for-monkeypox-disease>, 2022 [Last accessed January 7, 2023].
96. Nakazawa Y, Mauldin MR, Emerson GL, et al. A phylogeographic investigation of African monkeypox. *Viruses*. 2015;7:2168-2184.
97. Nolen LD, Osadebe L, Katomba J, et al. Introduction of monkeypox into a community and household: risk factors and zoonotic reservoirs in the Democratic Republic of the Congo. *Am J Trop Med Hyg*. 2015;93:410-415.
98. Happi C, Adetifa I, Mbala P, et al. Urgent need for a non-discriminatory and non-stigmatizing nomenclature for monkeypox virus. *PLoS Biol*. 2022;20(8):e3001769.
99. Strathdee SA, Crago A-L, Shannon K. Harm reduction and rights-based approaches to reduce monkeypox transmission among sex workers. *Lancet Infect Dis*. 2023;23(1):e43-e46.
100. Lane HC, Fauci AS. Monkeypox – Past as Prologue. *N Engl J Med*. 2022;387:749-750.
101. DEUTSCHE STI-GESELLSCHAFT (DSTIG). "Affenpocken" und die Deutsche STI-Gesellschaft (DSTIG) – ein Positionspapier Version vom 07.10.2022, Available from: <https://www.dstig.de/images/mpxv%20dstig%20layout10.10.2022.pdf> [Last accessed January 7, 2023].
102. Mbala PK, Huggins JW, Riu-Rovira T, et al. Maternal and fetal outcomes among pregnant women with human monkeypox infection in the Democratic Republic of Congo. *J Infect Dis*. 2017;216:824-828.
103. Norz D, Pfefferle S, Brehm TT, et al. Evidence of surface contamination in hospital rooms occupied by patients infected with monkeypox, Germany, June 2022. *Euro Surveill*. 2022;27(26):2200477.
104. Morgan CN, Whitehill F, Doty JB, et al. Environmental persistence of monkeypox virus on surfaces in household of person with travel-associated infection, Dallas, Texas, USA, 2021. *Emerg Infect Dis*. 2022;28:1982-1989.
105. Robert Koch-Institut. Antworten auf häufig gestellte Fragen zu Mpox/Affenpocken, Available from: https://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/Affenpocken/affenpocken_gesamt.html [Last accessed January 7, 2023].
106. Centers for Disease Control and Prevention. Case Definitions† for Use in the 2022 Monkeypox Response, 2022. Available from: <https://www.cdc.gov/poxvirus/monkeypox/clinicians/case-definition.html> [Last accessed October 19, 2022].
107. Lapa D, Carletti F, Mazzotta V, et al. Monkeypox virus isolation from a semen sample collected in the early phase of infection in a patient with prolonged seminal viral shedding. *Lancet Infect Dis*. 2022;22:1267-1269.
108. Centers for Disease Control and Prevention. ACAM2000 Vaccine, 2022. Available from: <https://www.cdc.gov/poxvirus/monkeypox/interim-considerations/acam2000-vaccine.html> [Last accessed October 20, 2022].
109. Sykes JE. A call for more evidence documenting human-to-dog transmission of monkeypox virus. *Lancet*. 2022;400:993.
110. Seang S, Burrell S, Todesco E, et al. Evidence of human-to-dog transmission of monkeypox virus. *Lancet*. 2022;400:658-59.
111. Reynolds MG, Yorita KL, Kuehnert MJ, et al. Clinical manifestations of human monkeypox influenced by route of infection. *J Infect Dis*. 2006;194:773-780.
112. Miura F, van Ewijk CE, Backer JA, et al. Estimated incubation period for monkeypox cases confirmed in the Netherlands, May 2022. *Euro Surveill*. 2022;27(24):2200448.
113. Lachmann R, Frank C, Stark K, Falkenhörst G. Kurze Inkubationszeiten bei Affenpockenfällen in Deutschland während des aktuellen Ausbruchsgeschehens. *Epid Bull*. 2022;37:3-5.
114. McFarland SE, Marcus U, Hemmers L, et al. Estimated incubation period distributions of mpox using cases from two international European festivals and outbreaks in a club in Berlin, May to June 2022. *Euro Surveill*. 2023;28(27):2200806.
115. Bragazzi NL, Kong JD, Mahroum N, et al. Epidemiological trends and clinical features of the ongoing monkeypox epidemic: A preliminary pooled data analysis and literature review. *J Med Virol*. 2023;95(1):e27931.
116. Perez Duque M, Ribeiro S, Martins JV, et al. Ongoing monkeypox virus outbreak, Portugal, 29 April to 23 May 2022. *Euro Surveill*. 2022;27(22):2200424.
117. Frew JW. Monkeypox: Cutaneous clues to clinical diagnosis. *J Am Acad Dermatol*. 2023;88(3):698-700.
118. Patel A, Bilinska J, Tam JCH, et al. Clinical features and novel presentations of human monkeypox in a central London centre during the 2022 outbreak: descriptive case series. *BMJ*. 2022;378:e072410.
119. Cash-Goldwasser S, Labuda SM, McCormick DW, et al. Ocular Monkeypox – United States, July–September 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2022;71:1343-1347.
120. Ortiz-Martinez Y, Rodriguez-Morales AJ, Franco-Paredes C, et al. Monkeypox – a description of the clinical progression of skin lesions: a case report from Colorado, USA. *Ther Adv Infect Dis*. 2022;9:20499361221117726.
121. De Baetselier I, Van Dijk C, Kenyon C, et al. Retrospective detection of asymptomatic monkeypox virus infections among male sexual health clinic attendees in Belgium. *Nat Med*. 2022;28(11):2288-2292.
122. Sah R, Mohanty A, Abdelaal A, et al. First monkeypox deaths outside Africa: no room for complacency. *Ther Adv Infect Dis*. 2022;9:20499361221124027.
123. Karem KL, Reynolds M, Hughes C, et al. Monkeypox-induced immunity and failure of childhood smallpox vaccination to provide complete protection. *Clin Vaccine Immunol*. 2007;14:1318-1327.
124. Bunge EM, Hoet B, Chen L, et al. The changing epidemiology of human monkeypox – A potential threat? A systematic review. *PLoS Negl Trop Dis*. 2022;16:e0010141.
125. Ogoina D. Sexual behaviours and clinical course of human monkeypox in Spain. *Lancet*. 2022;400:636-637.
126. Lee ACK, Morling JR. The global monkeypox outbreak: Germ panic, stigma and emerging challenges. *Public Health Pract (Oxf)*. 2022;4:100291.
127. Li Y, Olson VA, Laue T, et al. Detection of monkeypox virus with real-time PCR assays. *J Clin Virol*. 2006;36:194-203.
128. Sorayaie Azar A, Naemi A, Babaei Rikan S, et al. Monkeypox detection using deep neural networks. *BMC Infect Dis*. 2023;23(1):438.
129. Fuller R, Cederroth T, Patel G, et al. First case of rapidly fatal mpox from secondary (household) transmission in a kidney transplant recipient. *Am J Transplant*. 2023;S1600-6135(23)00594-4.
130. Islam MR, Hossain MJ, Roy A, et al. Repositioning potentials of smallpox vaccines and antiviral agents in monkeypox outbreak: A rapid review on comparative benefits and risks. *Health Sci Rep*. 2022;5:e798.
131. Raccagni AR, Candela C, Mileto D, et al. Breakthrough monkeypox infection among individuals previously immunized with smallpox or monkeypox vaccination. *J Infect*. 2023;86:154-225.
132. Kidokoro M, Shida H. Vaccinia virus LC16m8 as a vaccine vector for clinical applications. *Vaccines (Basel)*. 2014;2:755-771.
133. Centers for Disease Control and Prevention. Smallpox Vaccines, 2022, Available from: <https://www.cdc.gov/smallpox/clinicians/vaccines.html> [Last accessed October 20, 2022].
134. European Medicines Agency (EMA). Monkeypox, Medicines against monkeypox, 2022. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/monkeypox#share> [Last accessed October, 2022].
135. Rosenberg ES, Dorabawila V, Hart-Malloy R, et al. Effectiveness of JYNNEOS vaccine against diagnosed Mpox infection – New York, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2023;72:559-563.
136. Nishiyama Y, Fujii T, Kanatani Y, et al. Freeze-dried live attenuated smallpox vaccine prepared in cell culture "LC16-KAKETSUKEN": Post-marketing surveillance study on safety and efficacy compliant with Good Clinical Practice. *Vaccine*. 2015;33:6120-6127.
137. World Health Organization. Vaccines and immunization for monkeypox: Interim guidance, 24 August 2022. Available from: <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1461005/retrieve> [Last accessed October 20, 2022].

138. Luong Nguyen LB, Ghosn J, Durier C, et al. A prospective national cohort evaluating ring MVA vaccination as post-exposure prophylaxis for monkeypox. *Nat Med*. 2022;28(10):1983-1984.
139. Thy M, Peiffer-Smadja N, Mailhe M, et al. Breakthrough Infections after Postexposure Vaccination against Mpox. *N Engl J Med*. 2022;387:2477-2479.
140. Adler H, Gould S, Hine P, et al. Clinical features and management of human monkeypox: a retrospective observational study in the UK. *Lancet Infect Dis*. 2022;22:1153-1162.
141. Siegrist EA, Sassine J. Antivirals with activity against monkeypox: a clinically oriented review. *Clin Infect Dis*. 2023;76(1):155-164.
142. Nadar S, Khan T, Omri A. Reemergence of monkeypox: prevention and management. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2022;20:1425-1433.
143. Semba RD. The ocular complications of smallpox and smallpox immunization. *Arch Ophthalmol*. 2003;121:715-719.
144. Jenner E. An inquiry into the causes and effects of the variolae vaccinae: a disease discovered in some of the western counties of England, particularly Gloucestershire, and known by the name of the cow pox. Available from: <http://resource.nlm.nih.gov/2559001R> [Last accessed November 11, 2022].
145. Chantrey J, Meyer H, Baxby D, et al. Cowpox: reservoir hosts and geographic range. *Epidemiol Infect*. 1999;122:455-460.
146. von Bomhard W, Mauldin EA, Breuer W, et al. Localized cowpox infection in a 5-month-old Rottweiler. *Vet Dermatol*. 2011;22:111-114.
147. Kurth A, Wibbelt G, Gerber HP, et al. Rat-to-elephant-to-human transmission of cowpox virus. *Emerg Infect Dis*. 2008;14:670-671.
148. Martina BE, van Doornum G, Dorrestein GM, et al. Cowpox virus transmission from rats to monkeys, the Netherlands. *Emerg Infect Dis*. 2006;12:1005-1007.
149. Feuerstein B, Jurgens M, Schnetz E, et al. [Cowpox and catpox infection. 2 Clinical case reports]. *Hautarzt*. 2000;51:852-856.
150. Vogel S, Sardy M, Glos K, et al. The Munich outbreak of cutaneous cowpox infection: transmission by infected pet rats. *Acta Derm Venereol*. 2012;92:126-131.
151. Glatz M, Richter S, Ginter-Hanselmayer G, et al. Human cowpox in a veterinary student. *Lancet Infect Dis*. 2010;10:288.
152. Blackford S, Roberts DL, Thomas PD. Cowpox infection causing a generalized eruption in a patient with atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 1993;129:628-629.
153. Hobi S, Mueller RS, Hill M, et al. Neurogenic inflammation and colliquative lymphadenitis with persistent orthopox virus DNA detection in a human case of cowpox virus infection transmitted by a domestic cat. *Br J Dermatol*. 2015;173:535-539.
154. Pahlitzsch R, Hammarin AL, Widell A. A case of facial cellulitis and necrotizing lymphadenitis due to cowpox virus infection. *Clin Infect Dis*. 2006;43:737-742.
155. Scarff D, Clough C. Fatal cowpox infection in a human. *Vet Rec*. 1990;127:459.
156. Ferrier A, Frenois-Veyrat G, Schvoerer E, et al. Fatal cowpox virus infection in human fetus, France, 2017. *Emerg Infect Dis*. 2021;27:2570-2577.
157. Almeahmadi M, Allahyani M, Alsaiani AA, et al. A glance at the development and patent literature of tecovirimat: the first-in-class therapy for emerging monkeypox outbreak. *Viruses*. 2022;14(9):1870.
158. Duraffour S, Mertens B, Meyer H, et al. Emergence of cowpox: study of the virulence of clinical strains and evaluation of antivirals. *PLoS One*. 2013;8:e55808.
159. Franke A, Pfaff F, Jenckel M, et al. Classification of cowpox viruses into several distinct clades and identification of a novel lineage. *Viruses*. 2017;9(6):142.
160. Jeske K, Weber S, Pfaff F, et al. Molecular detection and characterization of the first cowpox virus isolate derived from a bank vole. *Viruses*. 2019;11(11):1075.
161. Maksyutov RA, Gavrilova EV, Meyer H, Shchelkunov SN. Real-time PCR assay for specific detection of cowpox virus. *J Virol Methods*. 2015;211:8-11.
162. Antwerpen MH, Georgi E, Nikolic A, et al. Use of Next Generation Sequencing to study two cowpox virus outbreaks. *PeerJ*. 2019;7:e6561.
163. Luciani L, Lapidus N, Amroun A, et al. Orthopoxvirus seroprevalence and infection susceptibility in France, Bolivia, Laos, and Mali. *Emerg Infect Dis*. 2022;28(12):2463-2471.
164. Kandeel M, Al-Mubarak AIA. Camel viral diseases: Current diagnostic, therapeutic, and preventive strategies. *Front Vet Sci*. 2022;9:915475.
165. Bera BC, Shanmugasundaram K, Barua S, et al. Zoonotic cases of camelpox infection in India. *Vet Microbiol*. 2011;152:29-38.
166. Jezek Z, Kriz B, Rothbauer V. Camelpox and its risk to the human population. *J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol*. 1983;27:29-42.
167. Balamurugan V, Venkatesan G, Bhanuprakash V, Singh RK. Camelpox, an emerging orthopox viral disease. *Indian J Virol*. 2013;24:295-305.
168. Joseph S, Kinne J, Nagy P, et al. Outbreak of a Systemic Form of Camelpox in a Dromedary Herd (*Camelus dromedarius*) in the United Arab Emirates. *Viruses*. 2021;13(10):1940.
169. Khalafalla AI, Abdelazim F. Human and dromedary camel infection with camelpox virus in Eastern Sudan. *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2017;17:281-284.
170. Alajlan AM, Alsabeeh NA. Orf (Ecthyma Contagiosum) transmitted from a camel to a human: a case report. *Am J Case Rep*. 2020;21:e927579.
171. Khalafalla AI, Al-Busada KA, El-Sabagh IM. Multiplex PCR for rapid diagnosis and differentiation of pox and pox-like diseases in dromedary Camels. *Virol J*. 2015;12:102.
172. Abdellatif MM, Ibrahim AA, Khalafalla AI. Development and evaluation of a live attenuated camelpox vaccine from a local field isolate of the virus. *Rev Sci Tech*. 2014;33:831-838.
173. Molteni C, Forni D, Cagliani R, et al. Genetic ancestry and population structure of vaccinia virus. *NPJ Vaccines*. 2022;7:92.
174. Hobday TL, Rao AR, Kempe CH, Downie AW. Comparison of dried vaccine with fresh Indian buffalo-calf lymph in revaccination against smallpox. *Bull World Health Organ*. 1961;25:69-71.
175. Jacobs BL, Langland JO, Kibler KV, et al. Vaccinia virus vaccines: past, present and future. *Antiviral Res*. 2009;84:1-13.
176. Arevalo R. [Vaccinia necrosum. Report on a fatal case]. *Bol Oficina Sanit Panam*. 1967;63:106-110.
177. Vellozzi C, Lane JM, Averhoff F, et al. Generalized vaccinia, progressive vaccinia, and eczema vaccinatum are rare following smallpox (vaccinia) vaccination: United States surveillance, 2003. *Clin Infect Dis*. 2005;41:689-697.
178. Vora S, Damon I, Fulginiti V, et al. Severe eczema vaccinatum in a household contact of a smallpox vaccinee. *Clin Infect Dis*. 2008;46:1555-1561.
179. Bray M, Wright ME. Progressive vaccinia. *Clin Infect Dis*. 2003;36:766-774.
180. Lane JM, Ruben FL, Neff JM, Millar JD. Complications of smallpox vaccination, 1968: results of ten statewide surveys. *J Infect Dis*. 1970;122:303-309.
181. Lane JM, Ruben FL, Neff JM, Millar JD. Complications of smallpox vaccination, 1968. *N Engl J Med*. 1969;281:1201-1208.
182. de Souza Trindade G, daFonseca FG, Marques JT, et al. Aracatuba virus: a vaccinia-like virus associated with infection in humans and cattle. *Emerg Infect Dis*. 2003;9:155-160.
183. Trindade GS, Emerson GL, Carroll DS, et al. Brazilian vaccinia viruses and their origins. *Emerg Infect Dis*. 2007;13:965-972.
184. Medaglia ML, Pessoa LC, Sales ER, et al. Spread of cantagalo virus to northern Brazil. *Emerg Infect Dis*. 2009;15:1142-1143.
185. de Souza Trindade G, Drumond BP, Guedes MI, et al. Zoonotic vaccinia virus infection in Brazil: clinical description and implications for health professionals. *J Clin Microbiol*. 2007;45:1370-1372.
186. Silva-Fernandes AT, Travassos CE, Ferreira JM, et al. Natural human infections with Vaccinia virus during bovine vaccinia outbreaks. *J Clin Virol*. 2009;44:308-313.

187. Abrahao JS, Silva-Fernandes AT, Assis FL, et al. Human Vaccinia virus and Pseudocowpox virus co-infection: clinical description and phylogenetic characterization. *J Clin Virol.* 2010;48:69-72.
188. Sasani TA, Cone KR, Quinlan AR, Elde NC. Long read sequencing reveals poxvirus evolution through rapid homogenization of gene arrays. *eLife.* 2018;7:e35453.
189. Leite JA, Drumond BP, Trindade GS, et al. Passatempo virus, a vaccinia virus strain, Brazil. *Emerg Infect Dis.* 2005;11:1935-1938.
190. Santos-Fernandes E, Beltrame CO, Byrd CM, et al. Increased susceptibility of Cantagalo virus to the antiviral effect of ST-246(R). *Antiviral Res.* 2013;97:301-311.
191. Zafar A, Swanepoel R, Hewson R, et al. Nosocomial buffalopoxvirus infection, Karachi, Pakistan. *Emerg Infect Dis.* 2007;13:902-904.
192. Roy P, Chandramohan A. Buffalopox Disease in Livestock and Milkers, India. *Emerg Infect Dis.* 2021;27:1989-1991.
193. Gurav YK, Raut CG, Yadav PD, et al. Buffalopox outbreak in humans and animals in Western Maharashtra, India. *Prev Vet Med.* 2011;100:242-247.
194. Eltom KH, Samy AM, Abd El Wahed A, Czerny CP. Buffalopox virus: an emerging virus in livestock and humans. *Pathogens.* 2020;9(9):676.
195. Matos ACD, Rehfeld IS, Guedes M, Lobato ZIP. Bovine vaccinia: insights into the disease in cattle. *Viruses.* 2018;10(3):120.
196. Porter CD, Archard LC. Characterisation by restriction mapping of three subtypes of molluscum contagiosum virus. *J Med Virol.* 1992;38:1-6.
197. Porter CD, Muhlemann MF, Cream JJ, Archard LC. Molluscum contagiosum: characterization of viral DNA and clinical features. *Epidemiol Infect.* 1987;99:563-566.
198. Porter CD, Blake NW, Archard LC, et al. Molluscum contagiosum virus types in genital and non-genital lesions. *Br J Dermatol.* 1989;120:37-41.
199. Leung AKC, Barankin B, Hon KLE. Molluscum contagiosum: an update. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov.* 2017;11:22-31.
200. Dohil MA, Lin P, Lee J, et al. The epidemiology of molluscum contagiosum in children. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54:47-54.
201. Burgler C, Weibel L, Schwiager-Briel A, et al. Gianotti-Crosti syndrome-like reaction to molluscum contagiosum-Clinical characteristics and response to treatment. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2021;19:1746-1751.
202. Fromme JE, Tanchcheva-Poor I, Folster-Holst R. [Viral exanthems in children]. *Hautarzt.* 2022;73:452-460.
203. Cribier B, Scrivener Y, Grosshans E. Molluscum contagiosum: histologic patterns and associated lesions. A study of 578 cases. *Am J Dermatopathol.* 2001;23:99-103.
204. Trope BM, Lenzi ME. AIDS and HIV infections: uncommon presentations. *Clin Dermatol.* 2005;23:572-580.
205. Lee OS, Jr. Keratitis occurring with molluscum contagiosum. *Archives of Ophthalmology.* 1944;31:64-67.
206. de Carvalho VO, Cruz CR, Noronha L, et al. An inflammatory reaction surrounding molluscum contagiosum as possible manifestation of immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV infection. *Pediatr Dermatol.* 2010;27:631-634.
207. Castronovo C, Lebas E, Nikkels-Tassoudji N, Nikkels AF. Viral infections of the pubis. *Int J STD AIDS.* 2012;23:48-50.
208. Edwards S, Boffa MJ, Janier M, et al. 2020 European guideline on the management of genital molluscum contagiosum. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021;35:17-26.
209. Meza-Romero R, Navarrete-Dechent C, Downey C. Molluscum contagiosum: an update and review of new perspectives in etiology, diagnosis, and treatment. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2019;12:373-381.
210. Hellier FF. Profuse mollusca contagiosa of the face induced by corticosteroids. *Br J Dermatol.* 1971;85:398.
211. Bae JY, Lee JI, Jang DH, et al. A case of disseminated molluscum contagiosum caused by topical calcipotriol/betamethasone in an immunocompetent adult. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2020;18:44-46.
212. Vena GA, Cassano N. Molluscum contagiosum and pubic hair removal in male patients. *Int J STD AIDS.* 2017;28:1360.
213. Veraldi S, Nazzaro G, Ramoni S. Pubic hair removal and molluscum contagiosum. *Int J STD AIDS.* 2016;27:699-700.
214. Desruelles F, Cunningham SA, Dubois D. Pubic hair removal: a risk factor for 'minor' STI such as molluscum contagiosum? *Sex Transm Infect.* 2013;89:216.
215. Chao YC, Ko MJ, Tsai WC, et al. Comparative efficacy of treatments for molluscum contagiosum: A systematic review and network meta-analysis. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2023;21:587-597.
216. Fernando I, S KE, Grover D. British Association for Sexual Health and HIV national guideline for the management of Genital Molluscum in adults (2021). *Int J STD AIDS.* 2022;33:422-432.
217. van der Wouden JC, van der Sande R, Kruitthof EJ, et al. Interventions for cutaneous molluscum contagiosum. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;5:CD004767.
218. Shelley WB, Shelley ED. Farmyard pox: parapox virus infection in man. *Br J Dermatol.* 1983;108:725-727.
219. Coradduzza E, Sanna D, Rocchigiani AM, et al. molecular insights into the genetic variability of orf virus in a Mediterranean Region (Sardinia, Italy). *Life (Basel).* 2021;11(5):416.
220. Bergqvist C, Kurban M, Abbas O. Orf virus infection. *Rev Med Virol.* 2017;27(4).
221. Coradduzza E, Sanna D, Scarpa F, et al. A deeper insight into evolutionary patterns and phylogenetic history of orf virus through the whole genome sequencing of the first Italian strains. *Viruses.* 2022;14(7):1473.
222. Newson IE, Cross F. Sore mouth in sheep transmissible to man. *J Am Vet Med Assoc.* 1934;84:790-802.
223. Vellucci A, Manolas M, Jin S, et al. Orf virus infection after Eid al-Adha. *IDCases.* 2020;21:e00854.
224. Ghislain PD, Dinot Y, Delescluse J. [Orf in urban surroundings and religious practices: a study over a 3-year period]. *Ann Dermatol Venereol.* 2001;128:889-892.
225. Veraldi S, Esposito L, Pontini P, et al. Feast of sacrifice and Orf, Milan, Italy, 2015–2018. *Emerg Infect Dis.* 2019;25:1585-1586.
226. Rajkomar V, Hannah M, Coulson IH, Owen CM. A case of human to human transmission of orf between mother and child. *Clin Exp Dermatol.* 2016;41:60-63.
227. Estela Cubells JR, Braverman I, Kashgarian M, Lazova R. A 65-year-old female from Connecticut with Orf infection. *Dermatopathology (Basel).* 2016;3:55-60.
228. Rossi L, Tiecco G, Venturini M, et al. Human Orf with immune-mediated reactions: a systematic review. *Microorganisms.* 2023;11(5):1138.
229. Ata N, Gogus HE, Kilic S. Giant Orf on the Nose. *J Craniofac Surg.* 2017;28:e234-e235.
230. Rordam OM, Grimstad O, Spigset O, Ryggen K. Giant orf with prolonged recovery in a patient with psoriatic arthritis treated with etanercept. *Acta Derm Venereol.* 2013;93:487-488.
231. Ertekin SS, Gurel MS, Erdemir AVT, Leblebici C. Systemic interferon alfa injections for the treatment of a giant orf. *Cutis.* 2017;99:E19-E21.
232. Key SJ, Catania J, Mustafa SF, et al. Unusual presentation of human giant orf (ecthyma contagiosum). *J Craniofac Surg.* 2007;18:1076-1078.
233. Geerinck K, Lukito G, Snoeck R, et al. A case of human Orf in an immunocompromised patient treated successfully with cidofovir cream. *J Med Virol.* 2001;64:543-549.
234. Zaharia D, Kanitakis J, Pouteil-Noble C, Euvrard S. Rapidly growing orf in a renal transplant recipient: favourable outcome with reduction of immunosuppression and imiquimod. *Transpl Int.* 2010;23:e62-e64.
235. Degraeve C, De Coninck A, Senneseael J, Roseeuw D. Recurrent contagious ecthyma (Orf) in an immunocompromised host successfully treated with cryotherapy. *Dermatology.* 1999;198:162-163.
236. Ingvaldsen CA, Undersrud E, Andersen JG. Orf with photoaggravated eruption. *JAAD Case Rep.* 2021;16:113-115.

237. Haddock ES, Cheng CE, Bradley JS, et al. Extensive orf infection in a toddler with associated id reaction. *Pediatr Dermatol.* 2017;34:e337-e340.
238. White KP, Zedek DC, White WL, et al. Orf-induced immunobullous disease: A distinct autoimmune blistering disorder. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58:49-55.
239. Zuelgaray E, Salle de Chou C, Gottlieb J, et al. Human orf complicated by epidermolysis bullosa acquisita. *Br J Dermatol.* 2018;178:547-550.
240. Agger WA, Webster SB. Human orf infection complicated by erythema multiforme. *Cutis.* 1983;31:334-338.
241. van Lingen RG, Frank RG, Koopman RJ, Jonkman MF. Human orf complicated by mucous membrane pemphigoid. *Clin Exp Dermatol.* 2006;31:711-712.
242. Murphy JK, Ralfs IG. Bullous pemphigoid complicating human orf. *Br J Dermatol.* 1996;134:929-930.
243. Yilmaz K, Goletz S, Pas HH, et al. Clinical and serological characterization of orf-induced immunobullous disease. *JAMA Dermatol.* 2022;158:670-674.
244. Oguzoglu TC, Koc BT, Kirdecı A, Tan MT. Evidence of zoonotic pseudocowpox virus infection from a cattle in Turkey. *Virusdissease.* 2014;25:381-384.
245. Poudel GP, Agrawal S, Dhakal S. Milker's nodule: An under-reported and under-diagnosed occupational infection. *Clin Case Rep.* 2020;8:1162-1165.
246. Wu K, de Menezes S, Robinson A. Erythema multiforme induced by a "milker's nodule" pseudocowpox infection: a case report and review of literature. *Case Rep Dermatol Med.* 2021;2021:5584773.
247. Bowman KF, Barberty RT, Swango LJ, Schnurrenberger PR. Cutaneous form of bovine papular stomatitis in man. *JAMA.* 1981;246:2813-2818.
248. Dal Pozzo F, Martinelle L, Gallina L, et al. Original findings associated with two cases of bovine papular stomatitis. *J Clin Microbiol.* 2011;49:4397-4400.
249. de Sant'Ana FJ, Rabelo RE, Vulcani VA, et al. Bovine papular stomatitis affecting dairy cows and milkers in midwestern Brazil. *J Vet Diagn Invest.* 2012;24:442-445.
250. Schnurrenberger PR, Swango LJ, Bowman GM, Luttgen PJ. Bovine papular stomatitis incidence in veterinary students. *Can J Comp Med.* 1980;44:239-243.
251. Wang G, Wang Y, Kong J, et al. Comparison of the sensitivity of three cell cultures to ORFV. *BMC Vet Res.* 2019;15:13.
252. Kitchen M, Muller H, Zobl A, et al. ORF virus infection in a hunter in Western Austria, presumably transmitted by game. *Acta Derm Venereol.* 2014;94:212-214.
253. Kassa T. A review on human Orf: a neglected viral zoonosis. *Res Rep Trop Med.* 2021;12:153-172.
254. Esposito ACC, Jorge MFS, Marques MEA, Abbade LPF. Milker's nodules: classic histological findings. *An Bras Dermatol.* 2017;92:838-840.
255. Small S, Cresswell L, Lovatt F, et al. Do UK sheep farmers use orf vaccine correctly and could their vaccination strategy affect vaccine efficacy? *Vet Rec.* 2019;185:305.
256. Centers for Disease C, Prevention. Orf virus infection in humans – New York, Illinois, California, and Tennessee, 2004–2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2006;55:65-68.
257. Dhar AD, Werchniak AE, Li Y, et al. Tanapox infection in a college student. *N Engl J Med.* 2004;350:361-366.
258. Stich A, Meyer H, Kohler B, Fleischer K. Tanapox: first report in a European traveller and identification by PCR. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2002;96:178-179.
259. Birkhead M, Grayson W, Grobbelaar A, et al. Tanapox, South Africa, 2022. *Emerg Infect Dis.* 2023;29:1206-1209.
260. Downie AW, Espana C. Comparison of Tanapox virus and Yaba-like viruses causing epidemic disease in monkeys. *J Hyg (Lond).* 1972;70:23-32.
261. Haller S. Development and characterization of monoclonal antibodies directed against Yaba-like disease virus (2001). *Master's Thesis.* 4568. Available from: https://scholarworks.wmich.edu/masters_theses/4568 [Last accessed October 30, 2022].
262. Downie AW, Taylor-Robinson CH, Caunt AE, et al. Tanapox: a new disease caused by a pox virus. *Br Med J.* 1971;1:363-368.
263. Jezek Z, Arita I, Szczeniowski M, et al. Human tanapox in Zaire: clinical and epidemiological observations on cases confirmed by laboratory studies. *Bull World Health Organ.* 1985;63:1027-1035.
264. Lewis-Jones S. Zoonotic poxvirus infections in humans. *Curr Opin Infect Dis.* 2004;17:81-89.
265. Zimmermann P, Thordsen I, Frangoulidis D, Meyer H. Real-time PCR assay for the detection of tanapox virus and yaba-like disease virus. *J Virol Methods.* 2005;130:149-153.
266. Knight JC, Novembre FJ, Brown DR, et al. Studies on Tanapox virus. *Virology.* 1989;172:116-124.
267. Veronesi R, Gentile G, Carrieri M, et al. Seasonal pattern of daily activity of *Aedes caspius*, *Aedes detritus*, *Culex modestus*, and *Culex pipiens* in the Po Delta of northern Italy and significance for vector-borne disease risk assessment. *J Vector Ecol.* 2012;37:49-61.
268. Parker S, Handley L, Buller RM. Therapeutic and prophylactic drugs to treat orthopoxvirus infections. *Future Virol.* 2008;3:595-612.
269. Jezek Z, Gromyko AI, Szczeniowski MV. Human monkeypox. *J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol.* 1983;27:13-28.
270. Huang YA, Howard-Jones AR, Durrani S, et al. Monkeypox: A clinical update for paediatricians. *J Paediatr Child Health.* 2022;58:1532-1538.
271. Mazumder DN, Mitra AC, Mukherjee MK. Clinical observations on smallpox: a study of 1233 patients admitted to the Infectious Diseases Hospital, Calcutta, during 1973. *Bull World Health Organ.* 1975;52:301-306.
272. Achdout H, Lustig S, Israely T, et al. Induction, treatment and prevention of eczema vaccinatum in atopic dermatitis mouse models. *Vaccine.* 2017;35:4245-4254.
273. Claudy AL, Gaudin OG, Granouillet R. Pox virus infection in Darier's disease. *Clin Exp Dermatol.* 1982;7:261-265.
274. Hsu CH, Rokni GR, Aghazadeh N, et al. Unique presentation of Orf virus infection in a thermal-burn patient after receiving an autologous skin graft. *J Infect Dis.* 2016;214:1171-1174.
275. Schuler G, Honigsmann H, Wolff K. The syndrome of milker's nodules in burn injury: evidence for indirect viral transmission. *J Am Acad Dermatol.* 1982;6:334-339.
276. Wetzel S, Wollenberg A. Eczema molluscatum in tacrolimus treated atopic dermatitis. *Eur J Dermatol.* 2004;14:73-74.
277. Storan ER, Woolf RT, Smith CH, Pink AE. Clearance of molluscum contagiosum virus infection in patients with atopic eczema treated with dupilumab. *Br J Dermatol.* 2019;181:385-386.
278. Di Lerna V, Casanova DM, Simonetti V. Dupilumab may facilitate the clearance of molluscum contagiosum in atopic dermatitis patients. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2020;18:1016-1018.
279. Elosua-Gonzalez M, Rosell-Diaz A, Alfageme-Roldan F, et al. Clinical remission of disseminated molluscum contagiosum infection in a patient with atopic dermatitis treated with dupilumab. *An Bras Dermatol.* 2022;97:358-361.
280. Dropulic LK, Cohen JL. Severe viral infections and primary immunodeficiencies. *Clin Infect Dis.* 2011;53:897-909.
281. Chang DR, Toh J, de Vos G, Gavrillova T. Early diagnosis in dedicator of cytokinesis 8 (DOCK8) deficiency. *J Pediatr.* 2016;179:33-35.
282. El Kettani A, Ailal F, Marnissi F, et al. Atypical cutaneous viral infections reveal an inborn error of immunity in 8 patients. *Microorganisms.* 2023;11(5):1202.
283. Miller MJ, Cash-Goldwasser S, Marx GE, et al. Severe monkeypox in hospitalized patients – United States, August 10–October 10, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2022;71:1412-1417.
284. Fassbender P, Zange S, Ibrahim S, et al. Generalized cowpox virus infection in a patient with HIV, Germany, 2012. *Emerg Infect Dis.* 2016;22:553-555.
285. Baxby D, Bennett M, Getty B. Human cowpox 1969-93: a review based on 54 cases. *Br J Dermatol.* 1994;131:598-607.

286. Vora RV, Pilani AP, Kota RK. Extensive giant molluscum contagiosum in a HIV positive patient. *J Clin Diagn Res.* 2015;9:WD01-2.
287. Slattery WR, Juckett M, Agger WA, et al. Milkers' nodules complicated by erythema multiforme and graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for multiple myeloma. *Clin Infect Dis.* 2005;40:e63-e66.
288. Lederman ER, Green GM, DeGroot HE, et al. Progressive ORF virus infection in a patient with lymphoma: successful treatment using imiquimod. *Clin Infect Dis.* 2007;44:e100-e103.
289. Ballanger F, Barbarot S, Mollat C, et al. Two giant orf lesions in a heart/lung transplant patient. *Eur J Dermatol.* 2006;16:284-286.
290. Illescas-Montes R, Corona-Castro CC, Melguizo-Rodríguez L, et al. Infectious processes and systemic lupus erythematosus. *Immunology.* 2019;158:153-160.
291. Ben Rejeb M, Aounallah A, Belhassen A, et al. Poussée de lupus érythémateux systémique déclenchée par une infection virale par poxvirus: à propos d'un cas. *La Revue de Médecine Interne.* 2020;41:A138-A139.
292. Sola MA, Soto de Delas J, Vazquez Doval J, Quintanilla E. [Gigantic Molluscum contagiosum in systemic lupus erythematosus]. *Med Clin (Barc).* 1990;94:276-277.
293. Lim KS, Foo CC. Disseminated molluscum contagiosum in a patient with chronic plaque psoriasis taking methotrexate. *Clin Exp Dermatol.* 2007;32:591-593.
294. Antoniou C, Kosmadaki MG, Stratigos AJ, Katsambas AD. Genital HPV lesions and molluscum contagiosum occurring in patients receiving anti-TNF-alpha therapy. *Dermatology.* 2008;216:364-365.
295. Kisalu NK, Mokili JL. Toward understanding the outcomes of monkeypox infection in human pregnancy. *J Infect Dis.* 2017;216:795-797.
296. Badell ML, Meaney-Delman D, Tuuli MG, et al. Risks associated with smallpox vaccination in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2015;125:1439-1451.
297. Nishiura H. Smallpox during pregnancy and maternal outcomes. *Emerg Infect Dis.* 2006;12:1119-1121.
298. Gigante CM, Gao J, Tang S, et al. Genome of Alaskapox virus, a novel orthopoxvirus isolated from Alaska. *Viruses.* 2019;11(8):708.
299. MacNeill AL. Comparative pathology of zoonotic orthopoxviruses. *Pathogens.* 2022;11(8):892.
300. Vora NM, Li Y, Geleishvili M, et al. Human infection with a zoonotic orthopoxvirus in the country of Georgia. *N Engl J Med.* 2015;372:1223-1230.
301. Clark C, McIntyre PG, Evans A, et al. Human sealpox resulting from a seal bite: confirmation that sealpox virus is zoonotic. *Br J Dermatol.* 2005;152:791-793.
302. Sarker S, Isberg SR, Milic NL, et al. Molecular characterization of the first saltwater crocodilepox virus genome sequences from the world's largest living member of the Crocodylia. *Sci Rep.* 2018;8:5623.
303. Reeves PM, Bommarius B, Lebeis S, et al. Disabling poxvirus pathogenesis by inhibition of Abl-family tyrosine kinases. *Nat Med.* 2005;11:731-739.
304. Yakimovich A, Huttunen M, Zehnder B, et al. Inhibition of poxvirus gene expression and genome replication by bisbenzimidazole derivatives. *J Virol.* 2017;91(18):e00838-17.
305. Boulton S, Poutou J, Martin NT, et al. Single-dose replicating poxvirus vector-based RBD vaccine drives robust humoral and T cell immune response against SARS-CoV-2 infection. *Mol Ther.* 2022;30:1885-1896.
306. Sakamoto A, Osawa H, Hashimoto H, et al. A replication-competent smallpox vaccine LC16m8Delta-based COVID-19 vaccine. *Emerg Microbes Infect.* 2022;11:2359-2370.
307. Yang Z, Gray M, Winter L. Why do poxviruses still matter? *Cell Biosci.* 2021;11(1):96.
308. Katoh K, Standley DM. MAFFT multiple sequence alignment software version 7: improvements in performance and usability. *Mol Biol Evol.* 2013;30:772-780.

How to cite this article: Obermeier PE, Buder SC, Hillen U. Pockenvirusinfektionen in der Dermatologie. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft.* 2024;22:56–97. https://doi.org/10.1111/ddg.15257_g

[CME Questions / Lernerfolgskontrolle]

1. In der Subfamilie *Chordopoxvirinae* sind aktuell 22 Genera klassifiziert. Welche Aussage trifft zu?
 - a. Vertreter aller Genera können den Menschen (*Homo sapiens*) infizieren und eine Erkrankung auslösen.
 - b. Seit der Pockeneradikation (*Variola major/vera*) sind alle Pockenvirusinfektionen Zoonosen.
 - c. Alle Pockenvirusinfektionen entwickelten sich vor dem Speziesübergang auf andere Tiere entwicklungsgeschichtlich zunächst im Menschen (*Homo sapiens*).
 - d. Vertreter der meisten Genera haben ihr natürliches Reservoir im Tierreich; einige können den Menschen (*Homo sapiens*) infizieren.
 - e. Veränderungen in der Pockenvirus-Klassifikation wird es gemäß Konsensus des *International Committee on Taxonomy of Viruses* (ICTV) nach 2009 nicht mehr geben.

2. Üblicherweise wirken Antikörper gegen Vertreter des gleichen Genus kreuzprotektiv, das heißt:
 - a. Eine vorangegangene CPXV-Infektion (Kuhpocken) kann vor Orf schützen.
 - b. Eine vorangegangene ORFV-Infektion (Orf) kann vor Mpox schützen.
 - c. Eine vorangegangene BPSV-Infektion (bovine papulöse Stomatitis) kann vor Vaccinia schützen.
 - d. Eine vorangegangene VACV-Infektion (Vaccinia) kann vor Mpox schützen.
 - e. Eine vorangegangene CMLV-Infektion (Kamelpocken) kann vor

3. Welche post- oder parainfektösen Pockenvirus-assoziierten Erkrankungen sind am häufigsten beschrieben?
 - a. Akute demyelinisierende Encephalomyelitis (ADEM) und subakut sklerosierende Panencephalitis (SSPE)
 - b. Fatigue und Belastungsintoleranz
 - c. Erythema exsudativum multiforme (EEM) und bullöse Dermatosen, zum Beispiel bullöses Pemphigoid
 - d. Glomerulonephritis, einschließlich Minimal-Change Nephropathie
 - e. Reaktive Arthritis und postinfektöser Hypothyreoidismus

4. Welche Aussage zum Nachweis von Pockenvirusinfektionen trifft am ehesten zu?
 - a. Ein Abstrich (Abstrichtupfer mit Plastikstab) von Hautläsionen eignet sich für den PCR-Nachweis (Nukleinsäure-gestütztes Nachweisverfahren, NAAT) von Pockenviruserbgut.
 - b. Der PCR-Nachweis von Pockenviruserbgut beweist eine ansteckungsfähige Pockenvirusinfektion.
 - c. Das Nukleinsäureamplifikat (zum Beispiel aus PCR) dient zum elektronenmikroskopischen Nachweis.
 - d. Aus formalinfixiertem Gewebe (FFPE) kann kein PCR-Nachweis (Nukleinsäure-gestütztes Nachweisverfahren, NAAT) von Pockenviruserbgut gelingen.

5. Im Rahmen der Pockeneradikation und darüber hinaus wurden effektive Vakzine zur Prävention von Orthopockenvirusinfektionen entwickelt. Welche Aussage trifft zu?
 - a. Vakzine der ersten Generation (zum Beispiel Dryvax) stellen heute die bevorzugte Wahl dar; der Erfahrungsschatz und die Evidenz sind hier am größten.
 - b. Für Schwangere, Immunkompromittierte und in Einzelfallentscheidungen kommen Vakzine der ersten Generation (zum Beispiel Dryvax) zum Einsatz.
 - c. Die Inzidenz von Orf, boviner papulöser Stomatitis und Melkerknoten wurde durch konsequente Vakzinierung zur Primärprävention von Orthopockenvirusinfektionen reduziert.
 - d. Es ist ungewiss, ob eine Vakzinierung aus der Zeit der Pockenviruseradikation (bis 1980) einen sicheren Immunschutz gegen Orthopockenvirusinfektionen bis heute aufrechterhält
 - e. Zu den häufigsten Nebenwirkungen nach Impfung (adverse events following immunization; AEFI) mit Vakzinen der zweiten und dritten Generation zählen die Impfpocken.

6. Welche Aussage trifft zur Therapie von Mpox am ehesten zu?
 - a. Die chirurgische Therapie ist immer das Mittel der ersten Wahl.

- e. Serologische Tests eignen sich für den sicheren Nachweis einer akuten Pockenvirusinfektion.

- b. Meist genügt eine symptomatische Therapie.
- c. Für komplizierte klinische Verläufe sind mehrere antivirale Wirkstoffe zugelassen.
- d. Aciclovir kann zur Therapie eingesetzt werden; die Dosis muss an die Nierenfunktion angepasst werden.
- e. Da Mpox selten selbstlimitierend verlaufen, ist eine Therapie in der Mehrzahl der Fälle unabdingbar.

- e. Personen, die eine HIV-PreP nehmen, sind aufgrund der antiviralen Therapie vor einer Ansteckung geschützt.

Nachweis von Orthopockenviren, soweit die Nachweise auf eine akute Infektion hinweisen, namentlich gemeldet.

7. Welchen Aspekt sollte die Anamnese im Hinblick auf Tanapocken als tropendermatologische Differenzialdiagnose insbesondere berücksichtigen?
- a. Alter und Geschlecht der erkrankten Person
 - b. Reiseziel/-verlauf, Reisezeitraum und Tierkontakte der erkrankten Person
 - c. Sexualekontakte der erkrankten Person
 - d. Verzehrte Nahrungsmittel, insbesondere Rohmilchprodukte
 - e. Blutgruppe der erkrankten Person

9. Personen, die an Mpox erkrankt sind, sollten ausführlich beraten werden und erhalten spezifische Empfehlungen von Seiten der Gesundheitsbehörden. Welche Empfehlung trifft **nicht** zu?
- a. Vermeiden Sie engen Kontakt mit anderen Menschen, insbesondere mit Säuglingen und Kleinkindern, Schwangeren oder immunsupprimierten Personen.
 - b. Vermeiden Sie engen Kontakt mit Haustieren wie Hunden und Katzen, Hamstern, Kaninchen, Mäusen und Ratten.
 - c. Verzichten Sie auf sexuelle Aktivitäten und engen Körperkontakt, bis der Ausschlag abgeheilt ist.
 - d. Vermeiden Sie ausgiebiges Lüften, da sonst Viruspartikel in die Umwelt getragen werden.
 - e. Benutzen Sie nur bestimmte Haushaltsgegenstände (Kleidung, Bettwäsche, Handtücher, Essgeschirr, Teller, Gläser), die nicht mit anderen Haushaltsmitgliedern geteilt werden sollten.

- c. Das Gesundheitsamt übermittelt gemäß § 11 Abs. 1 IfSG an die zuständige Landesbehörde nur Erkrankungs- oder Todesfälle und Erregernachweise, die der Falldefinition gemäß § 11 Abs. 2 IfSG entsprechen.
- d. Die namentliche Meldung durch den feststellenden Arzt oder die Untersuchungsstelle (Laboratorien, Einrichtungen der pathologisch-anatomischen Diagnostik) hat laut § 9 Abs. 3 IfSG unverzüglich zu erfolgen und muss dem Gesundheitsamt spätestens 24 Stunden, nachdem der Meldende Kenntnis erlangt hat, vorliegen, auch wenn einzelne Informationen zur Meldung noch unvollständig vorliegen.
- e. Infektionen mit Windpocken (Varizella zoster-Virus, HHV-3) sind gemäß § 6 IfSG nicht meldepflichtig.

8. Einige Pockenvirusinfektionen gelten als sexuell übertragbar. Welche Aussage trifft zu?
- a. Es sollte zügig eine antibiotische Postexpositionsprophylaxe gegen STI (Doxy-PEP) eingeleitet werden.
 - b. Es müssen alle Kontaktpersonen der letzten 12 Monate benachrichtigt werden, wenn Dellwarzen festgestellt wurden.
 - c. Patienten mit gesicherter MPXV-Infektion sollte ein vollständiges STI-Screening angeboten werden.
 - d. Kondome schützen sicher vor einer Übertragung von MPXV.

10. Welche Aussage zur Meldepflicht nach Infektionsschutzgesetz (IfSG) trifft **nicht** zu?
- a. Dem Gesundheitsamt werden gemäß § 6 Abs. 1 Nr. 1 Buchst. u IfSG der Krankheitsverdacht, die Erkrankung sowie der Tod in Bezug auf durch Orthopockenviren verursachte Krankheiten gemeldet.
 - b. Dem Gesundheitsamt werden gemäß § 7 Abs. 1 Nr. 36a IfSG der direkte oder indirekte

Liebe Leserinnen und Leser,
der Einsendeschluss an die DDA für diese Ausgabe ist der 31. März 2024.

Die richtige Lösung zum Thema "Pemphigus- und Pemphigoid-Erkrankungen: Klinik, Diagnostik und Therapie" in Heft 10/2023: 1c, 2a, 3d, 4c, 5b, 6a, 7b, 8e, 9a, 10a

Bitte verwenden Sie für Ihre Einsendung das aktuelle Formblatt auf der folgenden Seite oder aber geben Sie Ihre Lösung online unter <http://jddg.akademie-dda.de> ein.