Therapie von Herpes simplex labialis und genitalis

Differenzierte Dosierungsempfehlungen in verschiedenen klinischen Situationen

Während die Diagnose von Herpes simplex labialis und genitalis bei immunkompetenten Patienten meist einfach ist, kann sich die Auswahl des geeigneten Medikaments und der Dosierung schwieriger gestalten. In einer Literaturübersicht wurden Dosierungsempfehlungen für verschiedene Virustatika zur episodischen Therapie und zur Langzeitprophylaxe zusammengestellt.

ARCHIVES OF INTERNAL MEDICINE

Amerikanische Autoren haben in einem Literaturreview die wichtigsten klinischen Informationen zu Herpes simplex labialis und genitalis dokumentiert und diskutieren Studienergebnisse zur optimalen Behandlung. Obwohl die therapeutische Vorgehensweise bei oralen und genitalen Herpesinfektionen eher ähnlich als unterschiedlich ist, wurden in Studien beide Formen separat untersucht. Dosierungsvorschläge, die sich daraus ableiten, sind daher nicht identisch.

Primäre und nichtprimäre Infektionen

Ein Ausbruch von genitalem oder labialem Herpes wird als Primärinfektion klassifiziert, wenn der Patient zuvor seronegativ bezüglich Herpes-simplex-Viren (HSV) vom Typ 1 und 2 war. Primärinfektionen verlaufen meist schwerer als Rezidive. Häufig sind konstitutionelle Symptome wie Fieber, Frösteln, Müdigkeit und Muskelschmerzen 10 bis 14 Tage lang Begleiterscheinungen der Ersterkrankung. Eine erste Manifestation des Herpes simplex labialis oder genitalis bei seropositiven Patienten wird als nichtprimäre Infektion eingestuft und verläuft gewöhnlich milder. Nach der initialen Erkrankung ist der Verlauf individuell verschieden. Manche Patienten erleiden Rezidive, andere nicht.

Herpes simplex labialis und genitalis

Herpes simplex labialis resultiert aus einer Infektion mit dem Herpes-simplex-Virus vom Typ 1 und wird gewöhnlich bereits in der Kindheit oder Jugend erworben. Bei vielen Menschen erfolgt die Serokonversion symptomlos. Die Primärinfektion kann jedoch auch schwerer verlaufen und verursacht dann 10 bis 14 Tage lang 1 bis 2 mm grosse Bläschen in Verbindung mit starken Missempfindungen. Die Inkubationszeit beträgt 1 bis 26 Tage. Herpes simplex labialis tritt zu 90 Prozent an den Lippenrändern und zu 5 Prozent am Gaumen auf. Am Kinn oder auf der Mundschleimhaut sind die Bläschen seltener lokalisiert. 60 Prozent der Patienten spüren Jucken, Stechen oder Brennen vor Auftreten der Hautsymptome.

Die Ansteckung mit Herpes simplex genitalis erfolgt am häufigsten zwischen 15 und 30 Jahren, in Koinzidenz mit der höchsten sexuellen Aktivität dieser Altersgruppe. Herpes simplex genitalis kann durch HSV 1 oder 2 verursacht werden. Häufiger sind jedoch Infektionen mit HSV 2, die mit schwereren Manifestationen und häufigeren Rezidiven verbunden sind. Bei Frauen kommt es meist zu schmerzhaften vaginalen und vulvären Hautbläschen-Läsionen. Bei Männern sind Eichel, Vorhaut und Penisschaft betroffen. Unbehandelt nehmen Häufigkeit und Schwere der genitalen Episoden mit der Zeit ab, bei etwa einem Drittel der Patienten geschieht dies jedoch nicht.

Herpes zoster und weitere bläschenbildende Erkrankungen können Herpes-simplex-Infektionen ähneln. Die Diagnose kann jedoch mit einem Tzanck-Test gesichert werden. Die Krankheitsverläufe aufgrund von Infektionen mit HSV 1 und HSV 2 können nicht unterschieden werden.

Virustatika

Aciclovir (Zovirax® und Generika), Valaciclovir (Valtrex®) und Famciclovir (Famvir®) werden routinemässig zur Behandlung

Merksätze

- Primärinfektionen von Herpes simplex labialis oder genitalis verlaufen oft schwerer als Rezidive.
- Aciclovir, Valaciclovir und Famciclovir werden nur in infizierten Zellen zur wirksamen Form umgewandelt und sind daher sowohl in der episodischen als auch in der dauerhaften Anwendung sicher.

Tabelle 1: Dosierungen bei Primärepisode des Herpes simplex labialis

Virustatikum	Dosierung	Evidenzlevel
Aciclovir	15 mg/kg, fünfmal täglich, 7 Tage	II
Valaciclovir	1 g, zweimal täglich, 7 Tage	V
Famciclovir	500 mg, zweimal täglich, 7 Tage	V

Tabelle 2: Episodische Dosierungen bei rezidivem Herpes simplex labialis

Virustatikum	Dosierung	Evidenzlevel
Aciclovir	400 mg, fünfmal täglich, 5 Tage	II
Valaciclovir	2 g, zweimal täglich, 1 Tag	I
Famciclovir	3 Tabletten à 500 mg als Einmaldosis	I
Topische Therapie:		
Penciclovir-Creme 1%	alle zwei Stunden, 4 Tage während der Wachzeiten	I
Aciclovir-Creme 5%	fünfmal täglich, 4 Tage	I

Tabelle 3: Dosierungen bei Primärepisode des Herpes simplex genitalis

Virustatikum	Dosierung	Evidenzlevel
Aciclovir	400 mg, dreimal täglich, 7–10 Tage	V
	200 mg, fünfmal täglich, 7–10 Tage	I
Valaciclovir	1 g, zweimal täglich, 7–10 Tage	I
Famciclovir	250 mg, dreimal täglich, 5–10 Tage	I

Tabelle 4: Episodische Dosierungen bei rezidivem Herpes simplex genitalis

Virustatikum	Dosierung	Evidenzlevel
Aciclovir	200 mg, fünfmal täglich, 5–10 Tage	I
	400 mg, dreimal täglich, 5 Tage	V
	400 mg, dreimal täglich, 5–10 Tage	V
	800 mg, zweimal täglich, 5 Tage	II
	800 mg, dreimal täglich, 2 Tage	II
Valaciclovir	500 mg, zweimal täglich, 3 Tage	I
	1 g, zweimal täglich, 5–10 Tage	II
	1 g, einmal täglich, 5 Tage	I
Famciclovir	125 mg, zweimal täglich, 5 Tage	I
	500 mg, zweimal täglich, 5–10 Tage (HIV-positive Patienten)	II
	1 g, zweimal täglich, 1 Tag	I

des Herpes simplex angewendet. Sie verkürzen die Krankheitsdauer, hemmen die Virenverbreitung und lindern die Symptome. Alle Substanzen haben ein ausgezeichnetes Sicherheitsprofil, da sie nur in den infizierten Zellen von der viralen Thymidinkinase in die aktive wirksame Form umgewandelt werden.

Valaciclovir, das Pro-Drug von Aciclovir, zeichnet sich durch eine etwa drei- bis fünfmal höhere Bioverfügbarkeit aus und muss daher bei ähnlicher Wirksamkeit seltener verabreicht werden.

Famciclovir, das orale Pro-Drug von Penciclovir, bietet sowohl eine höhere Bioverfügbarkeit als auch eine längere Halbwertszeit als Aciclovir und muss daher ebenfalls weniger häufig eingenommen werden.

Episodische Therapie des Herpes simplex labialis

Sowohl bei moderaten als auch bei schweren Fällen einer Primärinfektion mit Herpes simplex labialis wird bei unkomplizierter Erkrankung gesunder Personen häufig eine systemische antivirale Therapie empfohlen *(Tabelle 1)*. Die beste Wirksamkeit wird bei sofortigem Therapiebeginn erzielt.

Die episodische Behandlung eines Herpes-labialis-Rezidivs mit oralem Aciclovir, Valaciclovir oder Famciclovir ist wirksam, wenn innerhalb von 48 Stunden nach Ausbruch damit begonnen wird *(Tabelle 2)*. Topische episodische Anwendungen von Aciclovir und Penciclovir (Famvir®, Fenivir®) als Cremes haben sich in einigen Untersuchungen als effektiv zur Linderung der Symptome und zur Verkürzung der Krankheitsdauer erwiesen, in andern konnte dies nicht belegt werden.

Episodische Therapie des Herpes simplex genitalis

Primärinfektionen mit Herpes simplex genitalis können erfolgreich behandelt werden, wenn mit der systemischen antiviralen Therapie innerhalb von 72 Stunden nach Auftreten der Symptome begonnen wird *(Tabelle 3)*. Unterschiedliche Dosierungen von Aciclovir wirkten sich in Studien nicht auf die Häufigkeit oder den Verlauf künftiger Herpesrezidive aus. Aciclovir, Valaciclovir und Famciclovir erwiesen sich zur Behandlung genitaler Erstmanifestationen als vergleichbar effektiv. Unter Valaciclovir oder Famciclovir kann jedoch die Compliance besser sein, da beide Substanzen weniger häufig als Aciclovir eingenommen werden müssen.

Die Wirksamkeit von Aciclovir (200 mg, fünfmal täglich, 5–10 Tage) zur Behandlung des rezidiven Herpes genitalis wurde bereits in den Achtzigerjahren nachgewiesen *(Tabelle 4)*. Eine verkürzte Therapie mit höherer Dosierung hat sich in Studien als vergleichbar wirksam gezeigt (2 × 800 mg/Tag für 5 Tage; 3 × 800 mg/Tag für 2 Tage). Valaciclovir und Famciclovir können ebenfalls zur Behandlung des rezidiven Herpes genitalis angewendet werden.

Die Wirkung von topischem Aciclovir als Creme zur Behandlung von primärem oder rezidivem genitalem Herpes simplex variiert in Studien, erscheint aber insgesamt als weniger zuverlässig. Die Experten der Centers for Disease Control and Prevention (CDC) raten deshalb davon ab.

Tabelle 5: Dosierungen zur Langzeittherapie des rezidiven Herpes simplex labialis

Virustatikum	Dosierung	Evidenzlevel
Aciclovir	400 mg, zweimal täglich	II
Valaciclovir	500 mg, einmal täglich	II
	1 g, einmal täglich	II
	500 mg, zweimal täglich (HIV-positive Patienten)	
Famciclovir	500 mg, zweimal täglich	V

Tabelle 6: Dosierungen zur Langzeittherapie des rezidiven Herpes simplex genitalis

Virustatikum	Dosierung	Evidenzlevel
Aciclovir	400 mg, zweimal täglich	I
	400–800 mg, zwei- bis dreimal täglich (HIV-positive Patienten)	I
Valaciclovir	1 g, einmal täglich	I
	500 mg, einmal täglich	I
	500 mg, zweimal täglich (HIV-positive Patienten)	I
	250 mg, zweimal täglich	I
Famciclovir	250 mg, zweimal täglich	I
	500 mg, zweimal täglich (HIV-positive Patienten)	II

Suppressive Langzeittherapie

Die meisten Patienten benötigen keine dauerhafte suppressive Therapie. Bei häufigen Rezidiven, starken Schmerzen oder Entstellungen, langer Episodendauer oder deutlicher Beeinträchtigung der Lebensqualität durch Herpes simplex labialis oder genitalis ist jedoch eine Langzeittherapie möglich *(Tabelle 5* und *6)*. Zudem kann eine Langzeitprophylaxe die Übertragung auf einen nicht infizierten Partner verhindern.

Langzeittherapie des rezidiven Herpes simplex labialis

Mit Aciclovir und Valaciclovir wurden in randomisierten kontrollierten Studien signifikante Reduzierungen der Rezidivhäufigkeit des Herpes simplex labialis im Vergleich zu Plazebo erzielt. Zu Famciclovir gibt es keine randomisierten kontrollierten Studien, man geht aber von vergleichbarer Wirksamkeit aus.

Langzeittherapie des rezidiven Herpes simplex genitalis

Aciclovir ist die erste Substanz, die sich bei täglicher Einnahme als signifikant wirksam zur Reduzierung der Rezidivhäufigkeit bei genitalem Herpes erwiesen hat. Nebenwirkungen aufgrund einer langfristigen Einnahme wurden in Studien bisher nicht beobachtet. In Untersuchungen mit Valaciclovir und Famciclovir wurde mittlerweile ebenfalls eine effektive Langzeitprophylaxe bei Herpes simplex genitalis verifiziert. Die Dauer der jeweiligen Behandlung hängt vom Patienten und dem Krankheitsverlauf ab. Bei immunsupprimierten Patienten treten gelegentlich Resistenzen gegen Aciclovir auf. In einer Metaanalyse wurden die besten Dosierungen zur Dauertherapie ermittelt. Die Autoren haben sie in *Tabelle 6* zusammengestellt.

Episodische präventive Therapie

Zu den häufigsten Stressoren, die zu einem Herpesausbruch führen können, gehören ultraviolette Strahlung, physische Traumata, chirurgische Eingriffe sowie emotionaler Stress und hormonelle Faktoren. Im Zusammenhang mit solchen Auslösern kann auch eine gelegentliche Herpesprophylaxe erfolgreich sein.

Eine episodische Prophylaxe verhindert zudem die Ansteckung von bis anhin nicht infizierten Personen und ist manchmal auch in der Schwangerschaft sinnvoll. Im Peripartum ist ein Herpesausbruch für den Fötus besonders gefährlich, vor allem bei primärer Erkrankung der Mutter.

Dosierungsempfehlungen zur Prophylaxe wurden noch nicht veröffentlicht. Vermutlich sind jedoch die gleichen Dosen wie bei der Langzeittherapie *(Tabelle 5* und *6)* geeignet. ■

Cernik Christina, Gallina Kelly, Brodell Robert T.: The treatment of herpes simplex infections – an evidence-based review. Arch Intern Med 2008; 168: 1137–1144.

Interessenkonflikte: Dr. Brodell hat von Novartis (Hersteller von Famvir) und GlaxoSmithKline (Hersteller von Valtrex und Zovirax) Vortragshonorare erhalten.

Petra Stölting

Gratisinserat

Rotkreuz-Notruf: Sicherheit für Sie und Ihre Angehörigen.

Schweizerisches Rotes Kreuz

Weitere Informationen:
Rotkreuz-Notruf, Telefon 031 387 74 90,
notruf@redcross.ch, www.rotkreuz-notruf.ch
oder bei Ihrem Rotkreuz-Kantonalverband