



## INFEKTIONEN

# Therapie bei Infektionen mit Alpha-Herpesviren

von Regula Patscheider und Werner Kempf

**Die Prävalenz der Infektionen mit humanen Herpesviren steigt. Umso wichtiger ist die Information von Behandelnden und Patienten über eine geeignete Therapie und Prophylaxe, Auslösefaktoren und Übertragungswege sowie mögliche Komplikationen. Zu Letzteren gehören die gefürchtete Virusübertragung auf das Neugeborene durch Schwangere mit einer Herpes-genitalis-Primärinfektion, okulare Langzeitschäden bei orofazialem Herpes und Herpes zoster und die postherpetische Neuralgie bei Herpes-zoster-Patienten. Dieser Beitrag gibt eine Übersicht über die Therapie bei Infektionen mit Alpha-Herpesviren.**

**D**ie Behandlung sollte multimodal sein und möglichst frühzeitig in der Virusreplikationsphase einsetzen. Die Gabe von Virostatika, begleitet von analgetischen und antiseptischen Massnahmen, zielt auf eine Eindämmung der Virusreplikation, eine schnellere Rückbildung der Läsionen, Schmerzverringerung und die Verhinderung von Komplikationen. Die älteste antivirale Substanz ist Aciclovir, aus welcher so genannte Prodrugs wie Valaciclovir und Famciclovir mit vergleichbarer Wirkung, aber besserer Bioverfügbarkeit und einfacherem Dosierschema, entwickelt wurden. Für die Patienten ist es wichtig zu wissen, dass eine systemische virostatische Therapie die Etablierung einer latenten Infektion nicht verhindern kann und Rezidive möglich sind. Das Rezidivrisiko bei Herpes genitalis ist im ersten Jahr nach der Primärinfektion am höchsten. 3 bis 9 Prozent der HIV-Patienten und Transplantatempfänger entwickeln eine Resistenz gegenüber Nukleosidanaloga, sodass bei Nichtansprechen der Behandlung eine Resistenzbestimmung durchzuführen ist und gegebenenfalls Foscarnet, das einen anderen Wirkmechanismus hat, verabreicht werden kann.

Die Diagnose kann meist aufgrund des typischen klinischen Erscheinungsbildes erfolgen. Im Zweifelsfall kann sie durch den Virusnachweis mittels Zellkultur (Goldstandard) oder mittels Immunofluoreszenz (Resultat innerhalb von zwei bis drei Stunden) bestätigt werden. Immer häufiger wird mittels Polymerase-Kettenreaktion der Nachweis von Virustyp-spezifischen DNA-Sequenzen erbracht. Serologische Testmethoden sind lediglich zur Erkennung von Risikopatienten indiziert (z.B. schwangere Herplex-simplex-seronegative Frauen bei Herpes genitalis des Sexualpartners).

Tabelle 1:

## Humane Alpha-Herpesviren

- Herpes-simplex-Virus Typ 1 (HSV-1): v.a. Herpes labialis bzw. orofazialer Herpes; Seroprävalenz > 70%; Übertragung meist im Kindesalter (von Eltern auf Kind, in Kindergärten usw.) oder in der Adoleszenz durch Tröpfchen- oder Schmierinfektion (direkter Kontakt oder Speichel); prinzipiell können durch Verschleppung sämtliche Körperregionen betroffen sein, auch Autoinokulation (häufig an Fingern) ist möglich.
- Herpes-simplex-Virus Typ 2 (HSV-2): v.a. Herpes genitalis; Seroprävalenz > 20%; Infektion durch sexuelle Übertragung im Erwachsenenalter; besonders gefürchtet ist eine Primärinfektion während der Schwangerschaft mit dem Risiko eines Herpes neonatorum.
- Varizella-zoster-Virus (VZV): Nach Primärinfektion (Varizellen, Windpocken) Reaktivierung des Virus als Herpes zoster (Gürtelrose) v.a. bei älteren oder immunkompromittierten Patienten; Inzidenz des Herpes zoster: 1 bis 5 Fälle pro 1000 Einwohner, nimmt nach dem 60. Lebensjahr zu; postherpetische Neuralgie in bis zu 50% der Fälle, Vernarbungen und bakterielle Superinfektionen als weitere Komplikationen.

### Herpes-labialis-Infektionen

Die *Primärinfektion* erfolgt meist im Kindes- oder Jugendalter. Sie kann asymptomatisch verlaufen, und die Erkrankung kann sich allenfalls erst nach Jahren als Rezidiv zeigen, doch typischerweise verläuft sie als hoch ansteckende Gingivostomatitis aphthosa mit ausgedehnten schmerzhaften Läsionen, die innert zwei bis drei Wochen abheilen. Im Erwachsenenalter zeigt sie sich häufiger als ulzerative Pharyngitis. Beim Primärinfekt wandern die Viren den sensorischen Hautnerven entlang zu den Hinterwurzelganglien und etablieren dort eine latente Infektion, die lebenslang bestehen bleibt. Durch verschiedene Stimuli kommt es zur Reaktivierung der Viren und somit zu *Rezidiven*:

- UV-Licht-Exposition  
(Sonnenbaden, Solarium, Skifahren usw.)
- Physische und psychische Belastungssituationen
- Fieberhafte Erkrankungen (grippale Infekte usw.)
- Hormonelle Einflüsse (z.B. Menstruation)
- Immunsuppression
- Operative oder zahnärztliche Eingriffe mit Traumatisierung der Epidermis (auch kosmetisches Laser-Resurfacing -> Prophylaxe siehe *Tabelle 2 E.*)

Bei problemlosem Verlauf genügt eine *Lokalbehandlung*, möglichst schon beim Auftreten von Prodromi wie Span-



**Abbildungen:** Herpes genitalis (links), Herpes labialis (rechts unten) und Herpes zoster (rechts oben)

nen, Brennen oder Jucken der Haut, bevor sich auf Mundschleimhaut und Lippen gruppierte schmerzhafte Bläschen oder Erosionen auf gerötetem Grund zeigen. Symptom- und schmerzlindernde, später bei verkrusteten Läsionen auch fettende Externa (siehe *Tabelle 2*) sind hilfreich. Ein konsequenter Sonnenschutz (Schutzfaktor > 15) ist angezeigt und eine vorbeugende Lippenpflege (z.B. mit Blis-tex®-Stick) zu empfehlen.

Eine möglichst frühzeitige *systemische Virostatikatherapie* ist bei ausgeprägten Formen, bei grossem Leidensdruck und Komplikationen indiziert. Bei schmerzhaften Entzündungen ist die kurzzeitige Gabe eines schwachen Glukokortikoids nützlich. Langzeitige Suppressionstherapien (sechs bis zwölf Monate) sollten erst nach einem Unterbruch wieder in Betracht gezogen werden.

Bei immunsupprimierten Patienten ist eine systemische Therapie mit Virostatika erforderlich.

Eine gefürchtete Komplikation ist die von einem orofazialen HSV-Infekt ausgehende *Keratokonjunktivitis herpetica*, die zu okulären Langzeitschäden führen kann. Auf beeinträchtigter Haut, zum Beispiel bei atopischer Dermatitis, kann sich eine Herpesinfektion rasch zu einem *Eczema herpeticatum* ausbreiten und somit eine virostatische Therapie erfordern. Eine weitere Komplikation ist das *Erythema exsudativum multiforme* infolge einer infektallergischen Reaktion.

Da die psychosoziale Belastung, die durch Rezidive entstehen kann, nicht zu unterschätzen ist, gehört zu einer umfassenden Patientenberatung auch die Information über den Verlauf, Auslösefaktoren, Prophylaxemöglichkeiten und Übertragungswege.

### Herpes-genitalis-Infektionen

Während der Herpes labialis hauptsächlich durch HSV-1 verursacht wird, ist der Herpes genitalis vorwiegend auf HSV-2 zurückzuführen, wobei aber auch Infektionen mit HSV-1 infolge orogenitaler Kontakte auftreten.

Tabelle 2:

## Therapie des orofazialen Herpes simplex

### 1. Virostatika (Beginn innerhalb der ersten 24 bis 48 Stunden nach Auftreten der Hautläsionen)

#### A. Primärinfektion und episodische Rezidive:

Aciclovir (Zovirax®) 5 x 200 mg/Tag p.o. 5 Tage  
Valaciclovir (Valtrex®) 2 x 500 mg/Tag p.o. 5 Tage  
Famciclovir (Famir®) 2 x 125 mg/Tag p.o.  
(bei Primärinfektion 3 x 250 mg/Tag p.o.) 5 Tage

#### B. Immunsupprimierte Patienten:

Aciclovir (Zovirax®) 5 x 400 mg/Tag p.o. 7–10 Tage,  
evtl. 3 x 10 mg/kg KG i.v./Tag 7–10 Tage  
Valaciclovir (Valtrex®) 2 x 500 mg/Tag p.o. 5–10 Tage  
Famciclovir (Famir®) 2 x 500 mg/Tag p.o. 7 Tage  
*Bei Resistenz:*  
Foscarnet (Foscavir®) 3 x 40 mg i.v./Tag 14 Tage

#### C. Suppressionstherapie bei häufigen Rezidiven:

Aciclovir (Zovirax®) 2 x 400 mg/Tag p.o. 6–12 Monate  
Valaciclovir (Valtrex®) 1 x 500 mg/Tag p.o.,  
evtl. (bei > 10 Rezidiven pro Jahr)  
2 x 250 mg/Tag p.o. 6–12 Monate  
Famciclovir (Famir®) 2 x 250 mg/Tag p.o. 6–12 Monate

#### D. Chronisch ulzerierende Formen bei immun-supprimierten Patienten:

Behandlung durch den Spezialisten (Infektiologen)

#### E. Prophylaxe vor kosmetischem Laser-Resurfacing:

Valaciclovir (Valtrex®) 2 x 500 mg/Tag 10–14 Tage  
(Beginn 2 h vor Behandlung)  
Famciclovir (Famir®) 2 x 250–500 mg/Tag 10 Tage  
(Beginn 24 h vor Behandlung)

### 2. Analgetika, Antiphlogistika

Acetylsalicylsäure, nichtsteroidale Antirheumatika (z.B. Diclofenac [Voltaren®], Indomethacin [Indocid®])  
Lidocain- oder Melissenextrakt-haltige Externa, bei Schleimhautbefall Mundspülungen mit Kamillenextrakt

### 3. Antiseptisch und adstringierend wirkende Externa

Akutstadium: Schüttelpinselungen, Gele, Pasten (z.B. Zinksulfat)  
Abheilstadium: aufweichende Externa (z.B. Bepanthen®- oder Betadine®-Salbe)

### 4. Arbeitskarenz

Bei sozialer Stigmatisierung durch ausgeprägten Herpes labialis oder bei systemischen Beschwerden

Nach einer drei- bis zehntägigen Inkubationszeit verläuft die *Primärinfektion* mit HSV-2 bei 60 bis 70 Prozent asymptomatisch. Bei symptomatischem Verlauf kann sie 18 bis 21 Tage dauern und ist häufig von Allgemeinsymptomen (wie bei grippalem Infekt) begleitet. Die gruppiert auftretenden, stark schmerzhaften Bläschen auf geröteter Haut oder Schleimhaut gehen schnell in Erosionen oder Ulzerationen über und treten beim Mann meist an der Glans penis, am Präputium oder am Penischaft, seltener auch glutäal, perineal, anal oder an den Oberschenkeln auf, während bei der Frau Läsionen an der Vulva sowie perineale, vaginale und zervikale Herde zu finden sind. Meist sind die regionalen Lymphknoten vergrößert und schmerzhaft. Eine perorale virostatische Therapie wird allen Patienten mit vermuteter Erstinfektion und ausgeprägtem Rezidiv empfohlen.

Der Schweregrad der Primärinfektion und der Virustyp scheinen mit der nachfolgenden Rezidivhäufigkeit zu korrelieren. *Rezidive* des Herpes genitalis treten häufiger bei HSV-2-Infektionen und bevorzugt bei Männern auf. Den Rezidiven können Prodromi wie Juckreiz, Schmerzen und Dysästhesien vorausgehen. Sie können sich klinisch sehr vielfältig präsentieren, aber auch asymptomatisch verlaufen. Beschwerdefreie Sexualpartner oder solche mit atypischen klinischen Präsentationen, die oft auch vom Arzt nicht erkannt werden, sind die wichtigste Quelle für die Virenverbreitung.

Bei mehr als sechs Rezidiven pro Jahr ist eine Suppressionstherapie über mindestens sechs bis zwölf Monate zu empfehlen (siehe *Tabelle 3*). In diesen Fällen ist ein Virusnachweis aus Kostengründen angebracht.

Eine *Primärinfektion* während der Schwangerschaft kann zur gefährlichsten Komplikation, dem *Herpes neonatorum*,

Tabelle 3:

## Therapie des Herpes genitalis

**1. Virostatika** (Beginn innerhalb der ersten 24 bis 48 Stunden nach Auftreten der Hautläsionen)

**A. Primärinfektion:**

Aciclovir (Zovirax®) – siehe Tabelle 2, 1.A.  
Valaciclovir (Valtrex®) – siehe Tabelle 2, 1.A.  
Famciclovir (Famir®) 3 x 250 mg/Tag p.o. 5 Tage

**B. Immunsupprimierte Patienten:**

siehe Tabelle 2, 1.B.

**C. Episodische Rezidive (< 6 Rezidive/Jahr):**

siehe Tabelle 2, 1.A.

**D. Suppressionstherapie**

**(> 6 oder subjektiv stark belastende Rezidive):**

siehe Tabelle 2, 1.C.

**E. Während Schwangerschaft:**

Behandlung durch Spezialisten (Gynäkologen/Geburtshelfer bzw. Neonatologen)

**2. Analgetika, Antiphlogistika**

Acetylsalicylsäure, nichtsteroidale Antirheumatika (z.B. Diclofenac [Voltaren®], Indomethacin [Indocid®])

**3. Antiseptisch und antiphlogistisch wirkende Externa**

Akutstadium: Sitzbäder oder Kompressen mit jodhaltigen Lösungen (z.B. Betadine®/Braunol®-Lösung verdünnt 1:10). Applikation von Farbstoffen (Brillantgrün 0,5% wässrig, Pyoktaninlösung)  
Abheilstadium: aufweichende Externa (Bepanthen®, Betadine®-Salbe, evtl. Antibiotika-haltige Salben)

Tabelle 4:

## Therapie des Herpes zoster

**1. Virostatika** (Beginn innerhalb der ersten 48 bis 72 Stunden nach Auftreten der Hautläsionen, bei Herpes zoster ophthalmicus auch noch später [Virenreplikation kann länger andauern])

**A. Immunkompetente Patienten:**

Aciclovir (Zovirax®) 5 x 800 mg/Tag p.o. 7 Tage  
Valaciclovir (Valtrex®) 3 x 1000 mg/Tag p.o. 7 Tage  
Famciclovir (Famir®) 2 x 500 mg/Tag 7 Tage p.o.  
(< 50-jährige), 3 x 500 mg/Tag p.o. (> 50-jährige)  
Brivudin (Brivex®) 1 x 125 mg/Tag 7 Tage (Interaktion mit 5-Fluorouracil-haltigen Präparaten beachten!)

**B. Immunsupprimierte Patienten:**

Aciclovir (Zovirax®) 3 x 5–10 mg/kg KG/Tag i.v. 10 Tage bzw. bis zur Abheilung  
Evtl. bei leichter bis mittlerer Immunsuppression:  
Valaciclovir (Valtrex®) 3 x 1000 mg/Tag p.o. 10 Tage  
Famciclovir (Famir®) 3 x 500 mg/Tag 10 Tage  
Bei Nichtansprechen/Resistenzbildung:  
Foscarnet (Foscavir®) 3 x 40 mg/kg KG/Tag i.v. bis zur Abheilung

**2. Analgetika** (siehe 5.)

**3. Evtl. Steroide** (unter Beachtung der Kontraindikationen [!] und Dosierung, siehe 5)

**4. Topische Therapien**

Desinfizierende Schüttelpinselungen, Silbersulfadiazin (Flammazine®-Creme), Pasta zinci mollis zum Austrocknen

Fortsetzung der Tabelle auf folgender Seite

Tabelle 4 (Fortsetzung):

### 5. Behandlung der postherpetischen Neuralgie

*Analgetika* (haben zentralen Stellenwert!): Paracetamol, nichtsteroidale Analgetika, Opiode  
*Antidepressiva/Antikonvulsiva*: trizyklische Antidepressiva (Amitriptylin [Saroten®] 25 mg/d, steigern entsprechend Verträglichkeit und Wirkung). Gabapentin (Neurotin®) bei lanzinierenden Schmerzen und Trigeminusneuralgie.

*Evtl. Steroide*: Nur im Akutstadium und kombiniert mit Virostatika während der ersten 7 Tage (60 mg/Tag in der ersten, 40 mg in der zweiten, 20 mg in der dritten Woche; Kontraindikationen beachten!).

*Lokaltherapeutika*: Capsaicin-Creme 0,025%, Lidocain-haltige Externa (z.B. EMLA®-Creme oder -Patch)

*Physikalische Methoden* (TENS, Nervenblockade) und komplementärmedizinische Verfahren (Akupunktur)

Bei Nichtansprechen auf die oben aufgeführten Therapien Überweisung an spezialisierte Zentren (z.B. Schmerzklinik)

führen. Das Risiko einer Virusübertragung auf das ungeborene oder neugeborene Kind ist bei Auftritt der Primärinfektion nahe des Geburtstermins am höchsten. Eine transplazentäre Übertragung vor der 20. Schwangerschaftswoche kann zu einem Abort führen. Beim rezidivierenden Herpes genitalis besteht während der Schwangerschaft kein und bei der Geburt ein geringes Übertragungsrisiko (Therapie siehe *Tabelle 3 E.*).

Bisher fehlen plazebokontrollierte, randomisierte Studien, die den Nutzen von kommerziell erhältlichen Herpes-simplex-Vakzinen belegen. Lupidon H® beziehungsweise G® zur Behandlung des rezidivierenden Herpes genitalis ist in der Schweiz nicht mehr zugelassen.

Das Risiko einer HSV-2-Übertragung lässt sich durch eine suppressive antivirale Therapie (siehe *Tabelle 3 D.*), den Gebrauch von Präservativen und eine gute Patientenberatung senken.

### Herpes-zoster-Infektionen

Herpes zoster entsteht durch die *Reaktivierung des VZV* Jahrzehnte nach der Primärinfektion, die sich meist in der Kindheit als Windpocken (Varizellen) manifestiert und danach als latente Infektion bestehen bleibt. Am häufigsten betroffen sind ältere oder immunkompromittierte Patienten. Typischerweise kommt es im Bereich eines oder mehrerer Dermatome ein bis vier Tage nach Prodromalschmerzen zu Hautveränderungen mit Bläschen auf gerötetem Grund, die sich nach zwei bis drei Wochen zurückbilden. Während das einem halben Gürtel (griech. «zoster») ähnliche Verteilmuster der Hautläsionen am Stamm und eher bei jüngeren Patienten auftritt, sind bei älteren Menschen häufiger Sakral-, Kopf- und Nackenregion betroffen. Vor allem nekrotisierende Formen können Narben hinterlassen, bakterielle Superinfektionen den Verlauf erschweren.

Bei bis zu 18 Prozent, vor allem bei Männern, tritt ein *Herpes zoster ophthalmicus* auf, in der Hälfte der Fälle mit teils schweren okulären Komplikationen. Ein *Herpes zoster oticus* kann vom Ramsay-Hunt-Syndrom (Gesichtsparese, Hör- und Gleichgewichtsstörungen) begleitet sein. Immunkompromittierte Patienten leiden häufiger unter einer Disse-

mination des Virus. Beim seltenen Befall innerer Organe beträgt die Letalität bis zu 30 Prozent.

Die *postherpetische Neuralgie* betrifft als häufigste Komplikation vor allem die über 50-Jährigen. Sie umfasst unterschiedliche Schmerzqualitäten, Sensibilitätsstörungen und kann zu erheblicher Morbidität mit starker Einschränkung der Lebensqualität über Monate und Jahre führen. Neben dem Alter gelten das Vorhandensein von mittleren bis starken Schmerzen im Initialstadium, der Herpes zoster ophthalmicus und andere Herpes-zoster-Formen im Kopf- und Nackenbereich als Risikofaktoren für die Entwicklung einer postherpetischen Neuralgie.

Die Behandlung immunkompetenter und immunsupprimierter Patienten ist in *Tabelle 4* ersichtlich. Der Einsatz einer VZV-Vakzine im Alter kann zur Reduktion der Inzidenz des Herpes zoster und seiner Komplikationen beitragen. ●

Korrespondenzadresse:

PD Dr. med. Werner Kempf

Dermatologische Praxis Dres. Kempf und Kettelhack  
Schaffhauserplatz 3

8006 Zürich

Tel. 043-443 11 55

E-Mail: kempf@kempf-kettelhack.ch