

Deutsches Herpes Management Forum 2003

Rostock, 24./25. September 2003 – Abstracts

Hauptthemen des Symposiums Deutscher Herpes Management Forum 2003, das vom 24. bis 26. September in Rostock-Warnemünde stattgefunden hat, waren Verbesserung der standardisierten Diagnostik und Behandlung auf hohem Niveau, Entwicklungen von neuen antiviralen Substanzen und Impfstoffen gegen Herpesviren. Ziel der Veranstaltung war es, Leitlinien zur sicheren Behandlung der HSV1- und HSV2-bedingten Erkrankungen zu etablieren, um eine zeitgemäße Versorgung der Betroffenen in Deutschland zu garantieren.

Organisiert wurde das Symposium vom Deutschen Herpes Management Forum 2003 der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e. V., von der Deutschen STD-Gesellschaft sowie von der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie der Universität Rostock. Die wissenschaftliche Leitung der Veranstaltung lag in den Händen von Univ.-Prof. Dr. med. G. Gross, Rostock, und von Univ.-Prof. Dr. med. H. W. Doerr, Frankfurt am Main.

Resistenz und Antibiotika-Therapie

Dr. Michael Kresken, Antiinfectives Intelligence GmbH, Immenburgstraße 20, D-53121 Bonn, E-Mail: michael.kresken@antiinfectives-intelligence.de

Resistente Bakterien haben in vielen Bereichen der antimikrobiellen Chemotherapie zu großen Problemen geführt. Die Resistenzlage bei klinisch wichtigen Bakterienspezies in Deutschland wird seit Mitte der siebziger Jahre durch die Untersuchungen der Arbeitsgemeinschaft *Empfindlichkeitsprüfungen & Resistenz* in der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie erfasst. Die Untersuchungen fokussieren sich im Wesentlichen auf Erreger von nosokomialen Infektionen. Die letzte Studie wurde unter der Beteiligung von 29 Laboratorien aus Deutschland, der Schweiz und Österreich im November 2001 durchgeführt. Während in dem Zeitraum zwischen 1975 bis Mitte der 80er Jahre bei den untersuchten Bakteriengruppen eine unveränderte Resistenzlage oder rückläufige Tendenz zu beobachten war, ist danach bei zahlreichen Bakteriengruppen eine Zunahme der Resistenz gegenüber vielen Antibiotika zu beobachten. Zum Beispiel betrug die Resistenzhäufigkeit bei *Escherichia coli* gegenüber Ampicillin zunächst in jedem Untersuchungs-

jahr ca. 20 % und stieg danach auf fast 50 % an. Kritisch ist der Anstieg von Methicillin/Oxacillin-resistenten *S.-aureus*-Stämmen (MRSA) (von < 3 % vor dem Jahr 1990 auf 20,7 % im Jahr 2001) zu bewerten.

Auch bei den typischen Erregern ambulant erworbener Atemwegsinfektionen wie beispielsweise *Streptococcus pneumoniae* hat die Resistenzhäufigkeit in Deutschland zugenommen. Die derzeitigen Netzwerkstrukturen zur Erfassung der Resistenzepidemiologie in der ambulanten Medizin sind allerdings unzureichend. In einer eigenen multizentrischen Studie, die im Winter 2000/01 in Kooperation mit niedergelassenen Laborärzten durchgeführt wurde, waren 14 bis 28 % der untersuchten *Streptococcus-pneumoniae*-Stämme nicht sensibel gegenüber verschiedenen Standardantibiotika (Penicillin, Makrolide, Tetracycline, Cotrimoxazol). Die regionalen Unterschiede der Resistenzhäufigkeit waren dabei erheblich.

Aufgrund des breiten Wirkspektrums und der günstigen Resistenzsituation sind in den letzten Jahren zunehmend auch Fluorchinolone zur Behandlung von Infektionen des Respirationstraktes verwendet worden. Der hieraus resultierende erhöhte Selektionsdruck ist vermutlich die Ursache für den beobachteten Anstieg der Fluorchinolone-Resistenz bei *Escherichia coli* (14,5 % im

Jahr 2001). Die besondere Problematik besteht dabei in der Multiresistenz der Fluorchinolone-resistenten *Escherichia coli*-Stämme.

Der entscheidende Faktor für die Resistenzbildung und -ausbreitung ist der sorglose Umgang mit Antibiotika. Ein Anstieg der Resistenzhäufigkeit kann fast immer auf eine Zunahme des Antibiotika-Verbrauches zurückgeführt werden. Dagegen muss eine Reduktion des Antibiotika-Verbrauches nicht zwangsläufig zu einem Rückgang der Resistenzhäufigkeit führen.

Neue Antibiotika

Prof. Dr. Ralf Stahlmann, Universitätsklinikum Benjamin Franklin, Freie Universität Berlin, Institut für Klinische Pharmakologie & Toxikologie, Garystraße 5, D-14195 Berlin, E-Mail: stahl@medizin.fu-berlin.de

Die Ansprüche der Ärzte und Patienten an Antibiotika sind hoch: sie sollen gut wirksam, gut verträglich und preiswert sein. Die heute in der Praxis des niedergelassenen Arztes am häufigsten verordneten Antiinfektiva, wie Penicillin V, Amoxicillin oder Doxycyclin erfüllen diese Forderungen weitgehend. Bei zahlreichen Indikationen sind diese Antibiotika nach wie vor die optimale Wahl. Zunehmend deutlich wird aber, dass durch die beeindruckende Anpassungsfähigkeit und Resistenzentwicklung der Erreger eine kontinuierliche Weiterentwicklung der antiinfektiven Therapie erforderlich ist. Optimierte Wirkstoffe sollten Verbesserungen sowohl hinsichtlich ihrer antibakteriellen als auch ihrer pharmakologisch-toxikologischen Eigenschaften aufweisen. Zu den wichtigsten Antiinfektiva, die in den vergangenen fünf Jahren zugelassen wurden, gehören die drei Chinolone Le-

Korrespondenzanschrift:

Prof. Dr. G. Gross, Direktor der Klinik für Dermatologie und Venerologie der Universität Rostock, Augustenstr. 80-85, 18055 Rostock

vofloxacin, Moxifloxacin und Gatifloxacin, sowie das Ketolid Telithromycin. Da sie oral anwendbar sind, kommen sie prinzipiell zur ambulanten Therapie in Betracht. Eine gemeinsame Eigenschaft dieser Substanzen ist ihre Aktivität gegen Penicillin-resistente Pneumokokken. Ihr therapeutischer Stellenwert richtet sich damit entscheidend nach der aktuellen Resistenzlage – da die Häufigkeit resistenter Pneumokokken kontinuierlich zunimmt, ist in Zukunft mit einer häufigeren Anwendung dieser Präparate zu rechnen. Kontraindikationen, Verträglichkeitsprobleme und Risiken durch Arzneimittelinteraktionen dürfen jedoch nicht außer Acht gelassen werden. Ein wohl überlegter Einsatz der neuen Antiinfektiva bietet auch dem niedergelassenen Arzt die Möglichkeit, an den Fortschritten auf dem Gebiet der Antibiotika-Therapie teilzuhaben.

Pathogenese des Herpes simplex

Prof. Dr. Bertfried Matz, Universität Bonn, Institut für Med. Mikrobiologie, Sigmund-Freud-Straße 25, D-53105 Bonn, E-Mail: bmatz@mail.uni-klinik-bonn.de

Die beiden genetisch nahe verwandten und morphologisch nicht unterscheidbaren Herpes-simplex-Viren (HSV-1 und HSV-2) besitzen ein DNA-Genom von ca. 150 000 Nukleotidpaaren, welche für knapp 90 Polypeptide kodieren. Die biologischen Funktionen der verhältnismäßig zahlreichen Genprodukte ermöglichen diesen Viren, auf vielfältige Weise mit Wirtszellen und dem Wirtsorganismus in Wechselwirkung zu treten. Eine Extremform der Virus-Wirtszell-Interaktion ist die zytolytische Infektion, welche zumeist auch mit einer Produktion von Nachkommen-Viren verbunden ist. Da es bei HSV glücklicherweise möglich ist, die lytische Infektion experimentell in Zellkulturen zu imitieren, konnten mittlerweile einzelne Teilschritte der Virus-Replikation auf molekularer Ebene recht genau analysiert werden: Nach Anheftung des Viruspartikels an die Zell-Oberfläche fusioniert die virale Hüllmembran v. a. mittels Virus-kodierter Glykoproteine mit der Plasmamembran, wobei das Virus-Kapsid und sog. Tegument-Proteine ins Zytoplasma freigesetzt werden. Während im Tegument enthaltene Faktoren u. a. durch Degradierung zellulärer mRNA zur weitgehenden Abschaltung der Synthese zel-

lulärer Proteine führen, wird das Kapsid zum Zellkern transportiert, wo die virale DNA ausgepackt wird. Wirtszelleigene RNA-Polymerase transkribiert die viralen Gene in einer Reihenfolge, die im Wesentlichen durch Virus-kodierte Regulator-Funktionen bestimmt wird. Die Replikation der HSV-DNA wird – weitgehend abgekoppelt von der zellulären DNA-Synthese – durch sieben essentielle virale Genprodukte sowie einige akzessorische Faktoren bewerkstelligt. Die während der HSV-DNA-Replikation beginnende Expression der „späten“ Gene führt schließlich zum Zusammenbau der Virus-Kapside im Zellkern mit gleichzeitiger Verpackung der neu synthetisierten Virus-Genome. Beim Transport aus dem Zellkern an die Zelloberfläche werden die Kapside letztendlich noch mit einer Hülle versehen.

Von besonderer pathogenetischer Bedeutung ist die Tatsache, dass die Ausbreitung der Herpes-simplex-Viren aus einer initial infizierten Zelle sowohl durch ausgeschleuste extrazelluläre Viruspartikel als auch durch Fusion der initial infizierten Zelle mit benachbarten Zellen erfolgt („cell-to-cell-spread“). Letzterer Vorgang ist durch das üblicherweise beim Menschen vorhandene HSV-spezifische Antikörper-Repertoire nicht inhibierbar.

Die diversen klinischen Erscheinungsformen der lytischen/produktiven HSV-Infektion, die in den folgenden Beiträgen ausführlich behandelt werden sollen, sind im Wesentlichen geprägt durch mehr oder weniger ausgedehnte Zellestrukturen und Entzündungsreaktionen.

Die andere Extremform der Virus-Wirtszell-Interaktion bei HSV ist die Etablierung und die Aufrechterhaltung des Latenzzustandes. Da die latente HSV-Infektion der experimentellen Analyse weitaus schwieriger zugänglich ist als die lytische Infektion, sind die Interpretationsversuche der bislang vorliegenden experimentellen Daten noch immer rein hypothetischer Natur.

Erheblicher Forschungsbedarf besteht v. a. bezüglich der endogenen Rezidive. Zwar gilt es als erwiesen, dass Stress (physischer und psychischer) endogene Rezidive begünstigen kann, jedoch sind die eigentlichen molekularen Mechanismen, die zu einer zeitweiligen Ausschaltung der „Replikationsbremse“ führen, noch immer kaum verstanden. Eine mögliche Prävention dieser Infektionsform wäre von unschätzbarem

praktisch-medizinischem Wert, da nicht nur beim jeweiligen Individuum Krankheit vermieden, sondern darüber hinaus auch noch die Ausbreitung des Erregers in der Population eingeschränkt würde.

Indikationen zur Labor-diagnostik

Prof. Dr. Helmut Schöfer, Klinikum der J.W. Goethe-Universität, Universitätsklinik (ZDV), Theodor-Stern-Kai 7, D-60596 Frankfurt/Main, E-Mail: Schoefer@em.uni-frankfurt.de

Herpes simplex Viren sind dermatotrope und neutrotrope DNA-Viren, deren klinische Manifestationen primär von der Haut und den hautnahen Schleimhäuten ausgehen und sekundär zu neurologischen Komplikationen (Neuritis, Meningitis, Enzephalitis, Myelitis, Polyradikulitis u. a.) führen. Der überwiegende Anteil (ca. 90 %) primärer Infektionen verläuft klinisch asymptomatisch. Treten Symptome auf, so hängen diese vor allem vom Ort der Virusübertragung ab. Typische Primärinfektionen sind Gingivostomatitis herpetica, Aphthoid Pospischill-Feyrter, Herpeskeratitis und Herpes neonatorum, aber auch Herpes genitalis (Herpesbalanitis, Vulvovaginitis herpetica) mit Allgemeinsymptomen, Herpes-Panaritium, Eczema herpeticum und disseminierter Herpes simplex können als Primärinfektion (Virusnachweis positiv, Serologie zunächst negativ) auftreten.

Der primären Infektion folgt eine lebenslange Viruslatenz und eine oft über Jahrzehnte suffiziente humorale Immunität. Rund 25 % aller Infizierten erkranken im Verlauf ihres Lebens an Rezidiven. Vor allem bei sekundärer Immundefizienz kommt es zu einer endogenen Reaktivierung latenter Viren aus den Ganglienzellen. HSV-1 und HSV-2 gelangen über sensible Neuronen unter Auslösung neurologischer Symptome zurück in die Haut und führen dort zu lokalisierten Bläsenschüben: Herpes labialis recidivans, Herpes genitoanal recidivans u. a., die von einer regionalen Lymphadenitis begleitet sein können. Bei schwerer Immundefizienz kann es zu destruierenden Ulzerationen, Organmanifestationen und schweren neurologischen Komplikationen kommen: Herpes genitoanal exulcerans, chronisch mukokutaner Herpes simplex, HSV-Pneumonie, HSV-Meningoenzephalitis. Indikationen für die Labordiagnostik der Herpes-simplex-Viren (direkter Er-

regernachweis mittels Viruskultur, direkter Immunfluoreszenztest, PCR, Elektronenmikroskopie) sind alle ätiologisch ungeklärten, besonders aber stark schmerzhafte, Bläschenruptionen und Ulzerationen der Haut und der hautnahen Schleimhäute. Dies gilt besonders bei gruppiertem, aber auch bei generalisiertem Auftreten der Läsionen und bei einer bereits bekannten hereditären oder erworbenen Immundefizienz. Serologische Untersuchungen sind nur bei unklarer neurologischer Symptomatik (Verlaufsserologie!), zur Abgrenzung von Primärinfektionen sowie zur Beantwortung epidemiologischer Fragestellungen sinnvoll.

Labordiagnostik der Herpes-simplex-Virus(HSV)-Infektionen

Dr. Sigune Buxbaum und H. W. Doerr, Klinikum der J.W. Goethe-Universität, Institut für Med. Virologie, Paul-Ehrlich-Straße 40, D-60596 Frankfurt/Main, E-Mail: s.buxbaum@em.uni-frankfurt.de

1. HSV-Infektionen auf Haut- oder Schleimhäuten

Untersuchungsmaterial:

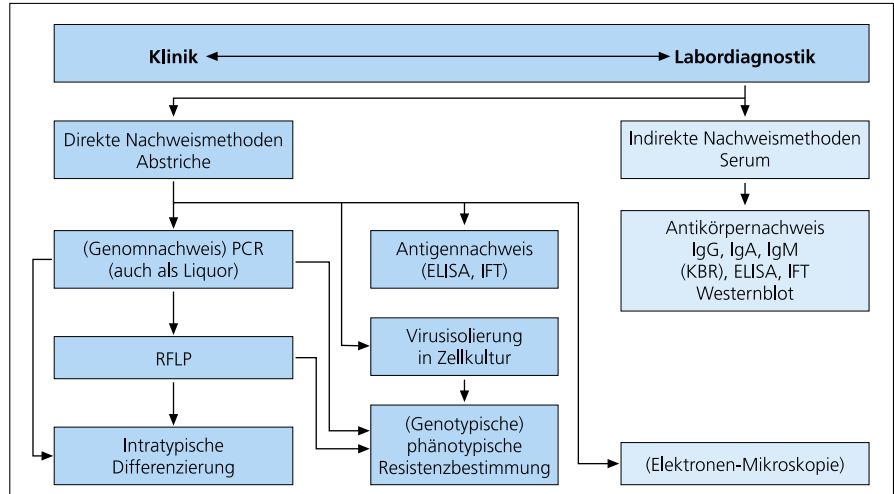
- Abstrich vom Bläschengrund für den Virusnachweis. Aufbewahrung und Transport in Spezialmedium oder zumindest in physiologischer Kochsalzlösung (NaCl).
- Serum oder Plasma für den Antikörpernachweis. Keine Konservierung erforderlich.

Untersuchungsmethoden:

Zellkulturversuch (ZK) mit anschließendem Antigennachweis. Testergebnis nach 2 Tagen. Der Test ist sehr sensitiv, wenn das Material korrekt entnommen und rasch antransportiert wurde. Der Test differenziert zwischen HSV-1 und 2.

Direkter Antigennachweis. Testergebnis nach 3 h. Weniger sensitiv als optimal durchgeführter ZK. Wenn das Material nicht infektiösitätsschonend übersandt werden konnte, kann der weniger anfällige Antigentest sensitiver als der ZK sein. In der Regel keine Typendifferenzierung.

PCR auf Virus-DNA. Testergebnis nach 4 h. Der Test ist hoch sensitiv, aber sehr kostenintensiv. Am besten geeignet zur Ausschlussdiagnostik. Dafür ist alternativ auch der ZK oder Antigennachweis geeignet und billiger.



Flussdiagramm: Stufenschema der HSV-Labordiagnostik (PCR = Polymerase-Kettenreaktion, IFT = Immunfluoreszenztest, KBR = Komplementbindungsreaktion, RFLP = Restriktionsfragmentlängen-Polymorphismen)

Serumantikörpertest. Die ELISA- oder IFT-Ergebnisse liegen nach 3 h vor. Cave: der HSV-typenspezifische Antikörper-ELISA ist etwas weniger sensitiv als der Test mit Vollvirusantigen. Im Problemfall Nachtestung mit dem Immunoblot! Bei extragenitalen Infektionen hat die Untersuchung ihre Bedeutung für den differentialdiagnostischen Ausschluss. In der geburtshilflichen Vorsorge stellt der positive HSV-2 Antikörpertest ein Warnsignal dar im Hinblick auf eine die Leibesfrucht gefährdende Rezidiventwicklung unter der Geburt. Nachweis von IgM (oder IgA) nur bei Primärinfektion oder Eczema herpeticum von Bedeutung als Marker einer aktiven Infektion. Cave: Kreuzreaktion zu Varizella-Zoster-Virus!

2. Neurotrope HSV-Infektionen

Untersuchungsmaterial:

- Liquor für den Virus- oder Antikörpernachweis. Eine Konservierung durch Eiskühlung ist nur bei einer Transportzeit über 12 h erforderlich.
- Serum oder Plasma für den Antikörpernachweis (s. o.)

Untersuchungsmethoden:

Die PCR auf Virus-DNA ist die Untersuchungsmethode der Wahl. Ggf. HSV-Typendifferenzierung durch Restriktionsanalyse oder Sequenzierung des DNA-Amplifikates möglich, aber nicht üblich. Die PCR erlaubt die Frühdiagnose und die Verlaufskontrolle. Serumantikörpertest wie oben. Bedeutung nur als Ausschlussdiagnostik. Der IgM-Test kann 1 bis 2 Wochen nach Krankheitsbeginn eine akute Infektion (nachträglich) aufzeigen. Der Liquorantikörper-

test kann im Vergleich zum Serumantikörpertest und einem Referenzantigen (z. B. Masernvirus) die intrathekale Antikörperbildung pathognomonisch nachweisen, jedoch in der Regel erst ein bis zwei Wochen nach Krankheitsbeginn.

3. Stufenschema der HSV-Labordiagnostik: siehe Flussdiagramm

Literatur

Doerr HW. Viruskrankheiten: HSV-1 und HSV-2. In: Thomas L. Labor und Diagnose. Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik. TH-Books Verlags GmbH, Frankfurt/M. 1998, S.1268-70.

Diagnostik und Therapie von Herpes-simplex-Virus(HSV)-Infektionen: Immunologische Methoden im Vergleich

Dr. Sigune Buxbaum, B. Ludwig, H. W. Doerr, Klinikum der J.W. Goethe-Universität, Institut für Med. Virologie, Paul-Ehrlich-Straße 40, D-60596 Frankfurt/Main, E-Mail: s.buxbaum@em.uni-frankfurt.de

Für die Laboratoriumsdiagnostik von HSV-1- und HSV-2-Infektionen stehen unterschiedliche Methoden zur Verfügung, wobei zwischen dem Direktnachweis des Erregers und dem indirekten Nachweis über die immunologische Antwort beim Infizierten unterschieden wird.

Etablierte serologische Methoden wie beispielsweise die Komplementbindungsreaktion, verschiedene Immunoassays, Immunoblot und der Nachweis

neutralisierender Antikörper ermöglichen es, mit unterschiedlicher Sensitivität und Spezifität, die humorale Immunantwort nachzuweisen. Die größte Bedeutung beim Nachweis virusspezifischer Antikörper kommt den ELISA-Tests zu, mit denen sich IgM-, IgG- und IgA-Antikörper nachweisen lassen. IgA-Antikörper spielen beim Nachweis einer HSV-Primärinfektion oder Reaktivierung praktisch keine Rolle. IgM-Antikörper lassen sich in der Regel nur nach Primärinfektion nachweisen, während der Nachweis von IgG-Antikörpern die Durchseuchung einer Bevölkerung widerspiegelt. Zur Differenzierung der HSV-typenspezifischen Antikörperbildung sollten ELISA-Tests mit den entsprechenden Glykoprotein-Antigenen des Virusenvelopes eingesetzt werden. Die in einigen kommerziellen Testsystemen verwendeten Vollvirus-Antigene sind Gemische aus Virusproteinen oder Lysate HSV-infizierter Zellen, die teilweise kreuzreagieren können und eine hohe Sensitivität, aber eine reduzierte Spezifität besitzen. Höhere Spezifitäten lassen sich mit rekombinanten Glykoproteinen gG1 und/oder gG2 erreichen, was zu Lasten der Sensitivität gehen kann.

Die Bedeutung der Serologie bei Herpes-Infektionen liegt für das HSV-1 im differentialdiagnostischen Ausschluss, während dem positiven Nachweis von Antikörpern gegen HSV-2 wegen der wesentlich geringeren Populationsdurchseuchung die Relevanz einer epidemiologischen Auffälligkeit zukommt. Methoden zum Nachweis einer zellvermittelten Immunität sind sehr zeit- und materialaufwendig. Die Messung virusspezifischer T-Zellen mittels Durchflusszytometrie erlaubt die Bestimmung der zellulären Immunität und ist bereits ein anerkanntes wissenschaftliches Verfahren, wird aber in der Routine-Labor Diagnostik nicht eingesetzt. Breite Anwendung hat diese Methode zum Beispiel bei Infektionen mit dem Zytomegalievirus gefunden, weil den virusspezifischen T-Zellen (und hier besonders den zytotoxischen) eine große Rolle bei der Kontrolle der Infektion zukommt. Da zum Nachweis einer HSV-Reaktivierung kein serologischer Marker existiert, könnte diese Messung ein mögliches Instrument zur Bestimmung der individuellen Immunität gerade auch im Hinblick auf Reaktivierungen sein.

HSV-Infektionen der Haut und der hautnahen Schleimhäute

Prof. Dr. Sawko W. Wassilew, Klinikum Krefeld, Dermatologische Klinik, Lutherplatz 40, D-47805 Krefeld, E-Mail: dermatologie@klinikum-krefeld.de

Die häufigsten HSV-Infektionen werden durch HSV-1 hervorgerufen. Neben den orolabialen Infektionen gibt es einige ungewöhnlich lokalisierte Herpes-Erkrankungen mit z. T. erheblichem Krankheitswert. Hierzu gehören Lokalisationen im Bereich der Nase, des Auges und des Ohres, die mit starken Schmerzen einhergehen. Unterschieden werden können Erkrankungen durch Primärinfektionen, autologe Transmission (Herpes digitalis) und heterologe Transmission (Herpes gladiatorum) oder Reaktivierung des latenten Virus (Erythema multiforme u. a.).

Primäre orolabiale Infektionen finden häufig in der Kindheit statt. Sie sind in der Mehrzahl asymptomatisch und können als Gingivostomatitis herpetica bei ca. ¼ der betroffenen Kinder zu schmerzhaften Erkrankungen führen. Rezidivierende labiale Infektionen sind mit weniger Symptomen assoziiert, können aber ein Problem für Patienten mit häufigen Rezidiven darstellen.

Sowohl die primären als auch die rezidivierenden Infektionen sind ein Virus-Reservoir mit der Möglichkeit einer Transmission zu oralen aber auch genitalen Lokalisationen bei Kontakt mit anderen Individuen.

Herpes gladiatorum ist eine HSV-1-Infektion, die im Wesentlichen bei engem Hautkontakt während sportlicher Wettkämpfe übertragen wird. Konsequenterweise sollten alle Athleten, die an entsprechenden Sportveranstaltungen teilnehmen, die mit engem Haut/Hautkontakt (wie z. B. Ringer) einhergehen können, vor Wettkämpfen auf einen bestehenden Herpes simplex untersucht werden.

Herpes digitalis ist eine Infektion an Händen und Füßen durch HSV-1 oder HSV-2. Die Erkrankung ist insbesondere durch prodromale Lokalschmerzen charakterisiert und heilt unbehandelt in zwei bis drei Wochen ab. Bei Kindern ist häufiger HSV-1, bei Erwachsenen HSV-2 die Ursache der Infektion. Der Herpes digitalis bei Erwachsenen wurde lange Zeit als durch berufliche Tätigkeiten begünstigt angesehen, insbesondere

bei Zahnärzten und anderen im Gesundheitsdienst tätigen Menschen. Diese Annahme trifft heute nicht mehr zu. Heute wird davon ausgegangen, dass es sich um eine autologe Transmission handelt. Zur Behandlung sind hohe Dosen Aciclovir notwendig.

Das Ekzema herpeticum wird meist, aber nicht ausschließlich durch HSV-1 hervorgerufen. Durch Schmierinfektion entsteht es insbesondere bei Menschen mit vorbestehenden ekzematischen Hautveränderungen, wie beispielsweise der atopischen Dermatitis. Diese disseminierte Herpes-Erkrankung kann durch autologe und heterologe Transmission entstehen. Risikoindividuen sollten daher Haut/Haut-Kontakt mit Menschen, die aktive Herpes-Läsionen haben, meiden.

Das Erythema multiforme ist eng mit Herpes-simplex-Rezidiven assoziiert. Im Mittel tritt es zehn Tage nach einer Rezidiv-Episode auf. 70 % werden durch HSV-1 hervorgerufen.

HSV-2-Infektionen sind meist im Genitalbereich lokalisiert. Die zweithäufigste Lokalisation ist der Glutäal- und Sakralbereich. Dieser Herpes glutaeealis bzw. sacralis wird oft durch starke Neuritis-Prodromalbeschwerden angekündigt. Nach eigenen Untersuchungen nehmen diese im Alter zu. Die Prodromalschmerzen bei älteren Personen mit rezidivierendem Herpes glutaeealis führen oft zu der Fehldiagnose eines rezidivierenden Herpes zoster. Postherpetische Neuralgien, wie bei älteren Patienten nach Herpes zoster bekannt, wurden bei Patienten mit Herpes glutaeealis bisher nicht beschrieben.

Symptomatische Primärinfektionen der genannten HSV-Infektionen können durch orale antivirale Therapie abgekürzt werden. Symptomatische Rezidive können durch episodische Therapie abgekürzt oder durch Suppressionstherapie verhindert werden. Wenn Trigger-Faktoren bekannt sind, sollte diese Suppression drei Tage vor dem zu erwartenden Auslöser begonnen werden. Therapieversager, insbesondere der ungewöhnlichen HSV-1-Infektionen unter Standardtherapie mit Aciclovir, werden immer wieder beobachtet. In der amerikanischen Literatur wird in diesen Fällen Valaciclovir oder Famciclovir empfohlen. In Europa sollte bei symptomatischen Erkrankungen durch HSV-1 auch der Einsatz von Brivudin in Betracht gezogen werden, welches allerdings für diese Indikationen nicht zugelassen ist.

Prophylaxe und Therapie des Herpes genitalis in der Schwangerschaft

Prof. Dr. Udo Hoyme, HELIOS Klinikum Erfurt, Klinik für Frauenheilkunde & Geburtshilfe, Nordhäuser Straße 74, D-99089 Erfurt, E-Mail: uhoyme@erfurt.helios-kliniken.de

Umfassende Zahlen über die Verbreitung des Herpesvirus (HSV) sind auch in jüngerer Zeit nicht bekannt geworden. In der geburtshilflichen Abteilung Erfurt stellt sich die Herpesproblematik etwa einmal im Quartal vor dem Hintergrund von rund 1500 Entbindungen. Optimal ist es, wenn die betroffene Schwangere ihren betreuenden Arzt auf die bestehende HSV-Infektion hinweist und zur Kooperation motiviert ist.

Während der Herpes genitalis für die Früh- und auch Spätschwangerschaft kein nennenswertes Risiko darzustellen scheint, ist das Infektionsrisiko für das Neugeborene bei primärem Herpes genitalis erheblich. Die Letalität bei Befall des ZNS liegt zwischen 50 und 75 %. Nach neueren Untersuchungen kann dieser Prozentsatz reduziert werden, wenn bei entsprechender Disposition bzw. Verdacht eine frühzeitige Therapie des Neugeborenen mit Aciclovir erfolgt. Gleiches gilt sinngemäß in geringerem Maße auch beim Rezidiv unter der vaginalen Geburt beziehungsweise bei nach dem Blasensprung erfolgter Sektio.

Hinsichtlich des Managements am Entbindungstermin sind die Empfehlungen in der Literatur uneinheitlich und im Einzelfall nicht immer hilfreich. Kein Zweifel besteht an der Sektio-Indikation beim primären Herpes zumindest bis zu vier Stunden nach dem Blasensprung. Ist jedoch ein diagnostizierter sekundärer Herpes vorhanden, erscheint die Indikation zur Schnittentbindung zweifelhaft, insbesondere wenn keine Läsionen vorliegen oder die Infektion nur anamnestisch erfassbar ist. Im Prinzip gilt, dass die Wahrscheinlichkeit einer Virusausscheidung in der asymptomatischen Phase etwa 1 % beträgt. Ist Infektiosität gegeben, so wird das kindliche Erkrankungsrisiko mit 2,5 % veranschlagt, während es beim primären Herpes genitalis etwa 50 % beträgt.

Eine letztlich auch rechtlich unanfechtbare Entscheidung für oder gegen eine Schnittentbindung erscheint im Einzelfall ausgesprochen problematisch, zumal sich ein wie auch immer geartetes präpartales Screening bisher in der Pra-

xis nicht bewährt hat. In diesem Dilemma könnte dem Geburtshelfer eine erstmals 1990 von Stray-Pedersen bekannt gemachte Studie einen Ausweg weisen: Danach ist die Suppression mit 800 mg/Tag Aciclovir bei Patientinnen mit Herpes-Anamnese dann präventiv wirksam, wenn sie mindestens drei Tage vor der Entbindung begonnen wird. Das beschriebene Konzept stellt im übrigen zugleich ein gewisses Sektiovermeidungsprogramm dar. Gegen die Anwendung von Aciclovir in der Schwangerschaft gibt es keine medizinischen Einwände. Das dargestellte Regime wird von geburtshelferischer Seite zunehmend propagiert und gepflegt.

Herpes genitalis beim Mann

Priv.-Doz. Dr. Stephan Lautenschlager, Stadtspital Triemli, Dermatologisches Ambulatorium, Herman-Greulich-Straße 70, CH-8004 Zürich, E-Mail: stephan.lautenschlager@triemli.stzh.ch

Epidemiologie: Nachdem für die USA schon länger eine HSV-2-Seroprävalenz von knapp 25 % bekannt ist, konnten auch für Europa in einem Nord-Süd-Gefälle ebenfalls hohe Infektionsraten von bis zu einem Fünftel dokumentiert werden. In Risikogruppen liegt dieser Prozentsatz bedeutend höher. In den meisten Untersuchungen bestand ein Geschlechtsunterschied mit signifikant tieferen HSV-2-Infektionsraten für Männer. Dieser Unterschied wird einerseits durch eine anatomisch begründete höhere Effizienz der Übertragung vom Mann auf die Frau und andererseits aber auch durch ein unterschiedliches biologisches Verhalten des Virus mit einer höheren Rezidivrate beim Mann erklärt. Zusätzlich wird auch der Umstand angeführt, dass in Partnerschaften Männer meist älter als ihre Partnerinnen sind und bekanntermaßen die Wahrscheinlichkeit einer Infektion mit zunehmendem Alter ansteigt.

Während das asymptomatische Ausscheiden des Virus bei Frauen sehr gut dokumentiert ist, bestehen nur limitierte Daten beim Mann. In einem kleineren Kollektiv konnte ein gesamthaftes Ausscheiden von HSV-2 in 5 % der untersuchten Tage nachgewiesen werden, was signifikant häufiger ist als bei HSV-1 und mit den weiblichen Raten vergleichbar ist. Bei homosexuellen Männern erfolgt die asymptomatische Virusausscheidung vorwiegend perianal.

Während die Ansteckung meist in der dritten Lebensdekade erfolgt, wiesen vor allem amerikanische Trends auf eine frühere Akquisition hin, umgekehrt sind jedoch auch steigende Raten bis in die sechste Lebensdekade bekannt. Bei Männern erfolgt die Primärinfektion durchschnittlich im höheren Alter als bei Frauen. Weltweit sind 10 bis 20 % aller Erstepisoden eines Herpes genitalis durch HSV-1 bedingt. Skandinavische und britische Untersuchungen dokumentierten für junge Frauen sogar mehrheitlich HSV-1 bei genitalen Erstepisoden. Ebenfalls bei homosexuellen Männern ist dieser Anstieg bekannt, während bei heterosexuellen Männern überwiegend HSV-2 bei genitalen Erstepisoden isoliert wird.

Gemäß einer kürzlich publizierten Meta-Analyse besteht bei Patienten mit einem Herpes genitalis ein mindestens doppeltes Risiko einer HIV-Akquisition.

Klinik: Die hohe Seroprävalenz weist darauf hin, dass Herpes genitalis mehrheitlich nicht diagnostiziert wird. Da lediglich 20 % der Individuen mit Antikörper gegen HSV-2 einen vollständig asymptomatischen Verlauf aufweisen, existiert ein großer Anteil an Patienten mit uncharakteristischen Symptomen. Einerseits können extragenitale Läsionen vorliegen, vorwiegend glutäal, anal, an Oberschenkeln und an den Händen, die nicht als herpetisch bedingt erkannt werden. Andererseits finden sich häufig morphologisch atypische Manifestationen. Bekannt sind diese Präsentationen insbesondere bei immunsupprimierten Patienten (AIDS, Lymphome, Transplantatempfänger), die persistierende, ausgedehnte und häufig nekrotische Läsionen aufweisen. Zahlreich finden sich jedoch auch bei Immunkompetenten solche atypische Präsentationen, die isolierte Ulzera, isolierte minimale Erosionen, Fissuren, Erytheme, Follikulitis und Urethritis umfassen. Diese Manifestationen werden von den Patienten und den behandelnden Ärzten und Ärztinnen häufig als Verletzungen, Allergien, Insektenstiche oder andere Infektionen fehlinterpretiert. Bei typischen Verläufen mit genitalen gruppierten Bläschen auf gerötetem Grund, wie sie bei rund 20 % der Patienten mit HSV-2-Antikörpern vorkommen, bestehen selten diagnostische Schwierigkeiten.

Risikofaktoren: Zunehmendes Alter und höhere Anzahl Sexualpartner sind gut dokumentierte Risikofaktoren für eine HSV-2-Infektion. Weitere Faktoren

umfassen je nach Untersuchung Homosexualität, schwarze Hautfarbe, Zustand nach anderen Geschlechtskrankheiten, HIV-Infektion, Drogenabusus und sozialer Status.

Prävention: Neben Verhaltensmaßnahmen haben sich Kondome zur Reduktion der Ansteckung von Mann zu Frau als hilfreich erwiesen. Für Männer stehen noch keine ausreichende Daten zur Wirksamkeit zur Verfügung, was jedoch nicht als Argument gegen eine Verwendung angeführt werden darf.

Die Problematik der HSV-Infektion bei HIV-seropositiven Patienten

Prof. Dr. Johannes Bogner, Universität München – Med. Poliklinik, Infektionsambulanz & Tagesklinik, Pettenkoflerstraße 8a, D-80336 München, E-Mail: jobogner@pk-i.med.uni-muenchen.de

Die klinische Präsentation, die Häufigkeit, Pathogenese und auch die Therapie von HSV-1- und HSV-2-Infektionen weisen bei HIV-infizierten Patienten Besonderheiten auf. Die Kenntnis davon zeigt, dass die Thematik mehr beinhaltet als die Summe von zwei verschiedenen Infektionskrankheiten.

Immer wieder werden besonders stark ausgeprägte, nicht abheilende klinische Herpes-Manifestationen bei HIV-infizierten unterschiedlicher Stadien beschrieben [12, 15]. Besonders im fortgeschrittenen Stadium der HIV-Krankheit können tief ulzerierende und superinfizierte Läsionen imponieren [3]. Eine Unterscheidung von CMV-Ulzera kann dann schwierig werden [9]. Die Ausbreitung der HSV-1-Infektion hin zu einer Ösophagitis ist kein seltenes Ereignis [5].

Das Vorliegen von herpetischen Ulzerationen ist ein permissiver Faktor für die HIV-Übertragung. Patienten (HIV-negativ) mit dem Wunsch einer informativen HIV-Testung im Zeitraum von 1997 bis 2000 (San Francisco) zeigten eine Seroprävalenz von 23,5 % für HSV-2 [16]. Dabei war die Rate bei Frauen sogar etwas höher als bei homosexuellen Männern (28,7 % versus 24,1 %). Die Inzidenz der akuten Serokonversion wurde mit 2,6 Fällen pro 100 Personenjahren berechnet. An einem italienischen Kollektiv von 380 HIV-Infizierten hingegen lag die HSV-2-Seroprävalenz deutlich höher [14].

Die gemeinsame Übertragung beider Infektionen wird auch dadurch erklärt, dass es eine direkte positive Korrelation zwischen der Konzentration der HIV-RNA und der HSV1/2-DNA gibt [6]. Darüber hinaus wurde auch eine Abhängigkeit von der CD4-Zahl gefunden [17]. Für die HSV-2-Seroprävalenz zeigten Russell und Kollegen einen noch deutlicheren Unterschied: während nur 20 % der HIV-negativen homosexuellen Patienten Antikörper aufwiesen waren es unter den HIV-Infizierten 61 % [11]. Dies HSV-1-Seropositivität lag mit 73 % aber in beiden Gruppen gleich hoch.

Zumindest in vitro ist bekannt, dass HSV die HIV-Replikation stimulieren kann [7]. Dies scheint jedoch keinen Effekt auf die natürliche Krankheitsprogression der HIV-Infektion zu haben [13]. Die molekulare Basis für die Interaktion zwischen beiden Viren gilt als hinlänglich bekannt [2, 8].

In zwei randomisierten Studien (n = 1062 und n = 467) zur Dauersuppressions-Behandlung mit Aciclovir (5 x 200 mg) im Vergleich mit zwei verschiedenen Dosierungen von Valaciclovir (2 x 500 mg; 1 x 1000 mg) wurde die Gleichwertigkeit von Valaciclovir mit Aciclovir beim anogenitalen Herpes bestätigt [4].

Durch eine französische Arbeitsgruppe wurde die Äquivalenz der klinischen Effektivität von Famciclovir mit Aciclovir in der Akutbehandlung gezeigt [10]. Auch im Zeitalter der hochaktiven antiretroviralen Therapie (HAART) sind noch nicht alle Fragen der Akutbehandlung und Dauersuppression geklärt. Es scheint aber ein Konsens dahingehend zu bestehen, dass bei HIV-Infizierten eher eine Dauerbehandlung indiziert ist, schon um weiteren Übertragungen vorzubeugen [1].

Literatur

1. Aoki FY. Management of genital herpes in HIV-infected patients. *Herpes* 2001;8:41–5.
2. Calistri A, Parolin C, Pizzato M, Calvi P, et al. Herpes simplex virus chronically infected human T lymphocytes are susceptible to HIV-1 superinfection and support HIV-1 pseudotyping. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999;21:90–8.
3. Chindia ML. HIV-associated fulminating herpes zoster infection with alveolar necrosis and tooth exfoliation: a case report. *Dent Update* 1997;24:126–8.
4. Conant MA, Schacker TW, Murphy RL, Gold J, et al. Valaciclovir versus aciclovir for herpes simplex virus infection in HIV-infected individuals: two randomized trials. *Int J STD AIDS* 2002;13:12–21.

5. Genereau T, Lortholary O, Bouchaud O, Lacassin F, et al. Herpes simplex esophagitis in patients with AIDS: report of 34 cases. The cooperative study group on herpetic esophagitis in HIV infection. *Clin Infect Dis* 1996;22:926–31.

6. McClelland RS, Wang CC, Overbaugh J, Richardson BA, et al. Association between cervical shedding of herpes simplex virus and HIV-1. *AIDS* 2002;16:2425–30.

7. Moriuchi M, Moriuchi H. In vitro reactivation of HIV-1 by stimulation with herpes simplex virus infection. *Sex Transm Dis* 2002;29:308–9.

8. Palu G, Benetti L, Calistri A. Molecular basis of the interactions between herpes simplex viruses and HIV-1. *Herpes* 2001;8:50–5.

9. Regezi JA, Eversole LR, Barker BF, Rick GM, et al. Herpes simplex and cytomegalovirus coinfect oral ulcers in HIV-positive patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1996;81:55–62.

10. Romanowski B, Aoki FY, Martel AY, Laverder EA, et al. Efficacy and safety of famciclovir for treating mucocutaneous herpes simplex infection in HIV-infected individuals. Collaborative famciclovir HIV study group. *AIDS* 2000;14:1211–7.

11. Russell JM, Tabrizi SN, Russell JM, Garland SM. Seroprevalence of herpes simplex virus types 1 and 2 in HIV-infected and uninfected homosexual men in a primary care setting. *J Clin Virol* 2001;22:305–13.

12. Samaratunga H, Weedon D, Musgrave N, McCullum N. Atypical presentation of herpes simplex (chronic hypertrophic herpes) in a patient with HIV infection. *Pathology* 2001;33:532–5.

13. Suligoi B, Dorrucchi M, Volpi A, Andreoni M, et al. Absence of an effect of herpes simplex virus type 2 infection on HIV disease progression: data from a cohort of HIV-positive individuals with known date of seroconversion. *AIDS* 2001;15:133–5.

14. Suligoi B, Dorrucchi M, Volpi A, Andreoni M, et al. Prevalence and determinants of herpes simplex virus type 2 infection in a cohort of HIV-positive individuals in Italy. *Sex Transm Dis* 2002;29:665–7.

15. Tong P, Mutasim DF. Herpes simplex virus infection masquerading as condyloma acuminata in a patient with HIV disease. *Br J Dermatol* 1996;134:797–800.

16. Turner KR, McFarland W, Kellogg TA, Wong E, et al. Incidence and prevalence of herpes simplex virus type 2 infection in persons seeking repeat HIV counseling and testing. *Sex Transm Dis* 2003;30:331–4.

17. Wright PW, Hoesley CJ, Squires KE, Croom-Rivers A, et al. A prospective study of genital herpes simplex virus type 2 infection in human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1)-seropositive women: correlations with CD4 cell count and plasma HIV-1 RNA level. *Clin Infect Dis* 2003;36:207–11.

Therapiestandards der HSV1- und HSV2-Infektionen

Prof. Dr. Gerd Gross, Universität Rostock – Med. Fakultät, Klinik für Dermatologie & Venerologie, Augustenstraße 80-85, D-18055 Rostock, E-Mail: gerd.gross@med.uni-rostock.de

Herpes-simplex-Virus-(HSV-)Infektionen sind chronische persistierende Infektionen mit individuell unterschiedlichen Rezidivhäufungen. Übereinstimmend werden bisher ausschließlich klinisch-sichtbare HSV-Infektionen behandelt – subklinische und v. a. latente Infektionen sind keine Therapie-Indikationen.

Unabhängig vom Virustyp sind die Behandlungsziele bei primärer HSV-Infektion Hemmung der Virusreplikation, Abkürzung der Schmerzdauer und Verhinderung systemischer Komplikation. Bei frühzeitiger und korrekt dosierter Therapie sind diese Ziele mit den zur Verfügung stehenden Nucleosidanaloga Aciclovir, bei Herpes genitalis auch mit Valaciclovir und Famciclovir erreichbar (Tab. 1). Brivudin ist bei HSV-2-Infektionen unwirksam und in Deutschland bisher nur zur Therapie der Gürtelrose (Herpes zoster) zugelassen.

Bei rezidivierenden HSV-Infektionen wird mit der antiviralen Behandlung die Beeinflussung der Rezidivhäufigkeit angestrebt. Auch hier sind Verkürzung der Virusausscheidung mit Abkürzung der Entzündungssymptomatik und die raschere Abheilung die wichtigsten Therapieziele.

Orolabiale HSV-Infektionen Behandlung der HSV-Primärinfektion (Gingivostomatitis herpetica)

Die Primärmanifestation der HSV-Infektion kann mit topischen, oralen oder intravenös applizierten Virustatika behandelt werden.

Bei Kindern hat sich die Therapie mit Aciclovirsuspension bewährt. Bei Erwachsenen sollte Aciclovir oral oder intravenös (i. v.) gegeben werden (Tab. 1). Die symptomatische Therapie umfasst je nach Bedarf Schmerzmittel, Antipyretika sowie antiseptische Mundspülungen.

Rezidivierender Herpes orolabialis

Aciclovir kann als episodische Therapie, als präventive Therapie oder als Suppressionstherapie (chronische Therapie) verabreicht werden.

Grundvoraussetzung für den Erfolg der „episodischen Therapie“ ist die frühzei-

Tab. 1. Behandlung des primären Herpes-simplex-Virusinfekts (orolabial^a und genital^b)

Präparat (oral)	Dosierung	Behandlungsdauer
Aciclovir ^{a,b} oder	3 x 400 mg	7–10 Tage
Aciclovir ^{a,b} oder	5 x 200 mg	7–10 Tage
Aciclovir i. v. ^{a,b} oder	3 x 5 mg/kg KG	7–10 Tage
Famciclovir ^b oder	3 x 250 mg	7–10 Tage
Valaciclovir ^b	2 x 1 g	7–10 Tage

Tab. 2. Episodische Behandlung des Herpes-labialis^a- und des Herpes-genitalis^b-Rezidivs

Präparat (oral)	Dosierung	Behandlungsdauer
Aciclovir ^{a,b} oder	3 x 400 mg (2 x 400 mg)	5 Tage
Aciclovir ^{a,b} oder	5 x 200 mg	5 Tage
Famciclovir ^b oder	2 x 125 mg	5 Tage
Valaciclovir ^b	2 x 500 mg	5 Tage

Tab. 3. Suppressionsbehandlung des Herpes labialis^a und des Herpes genitalis^b

Präparat (oral)	Dosierung	Behandlungsdauer
Aciclovir ^{a,b} oder	3 x 400 mg	Über Monate
Famciclovir ^b oder	2 x 125 mg	Über Monate
Valaciclovir ^b	1 x 500 mg	Über Monate

tige Applikation des Virustatikums und die korrekte Dosierung (Tab. 2). Lokale Therapie ist nur bei einem leichten Herpes labialis empfehlenswert. Wirksame Virustatika in Cremeform sind Penciclovir-haltige (Vectavir[®]) und Foscarnet-haltige (Triapten[®]) Externa. Als lokale symptomatische Therapeutika sind Melissenextrakt-haltige Externa, Zinksulfat-haltige Lotionen und Idoxuridin-haltige Lösungen zu nennen. Bei schwerem Herpes labialis (multiple und multilokuläre Bläschen, starke Schwellung und Erythem) ist stets eine systemische Therapie vorzuziehen. Bei der *präventiven antiviralen Therapie* (Kurzzeitsuppressionstherapie) handelt es sich um die orale antivirale Therapie, die bei Exposition mit bekannten Triggerfaktoren (Stress, UV-Exposition oder bei Eingriffen mit CO₂- oder Erbium-YAG-Laser im Gesichtsbereich) indiziert ist. Bei

häufigen und sehr häufigen Rezidiven (> 6 Rezidive pro Jahr) wird die Suppressionstherapie empfohlen (Tab. 3). Während dieser Langzeittherapie werden Herpesrezidive verhindert.

Herpes genitalis Behandlung des primären Herpes genitalis

Hier ist immer die systemische antivirale Therapie mit Aciclovir, Valaciclovir oder Famciclovir indiziert.

Behandlung des rezidivierenden Herpes genitalis

Schweregrad und Dauer des Herpes genitalis auch Herpes glutealis können durch die systemische Therapie vermindert werden. Voraussetzung ist der frühzeitige Therapiebeginn, d. h. Therapie bereits beim Auftreten erster Symptome. Besonders empfehlenswert ist die patienteninitiierte, episodische perora-

le Therapie (Tab. 2). Für die eigeninitiierte Therapie des Herpes genitalis mit Aciclovir-Creme und anderen antiviralen Externa liegen keine überzeugenden Studienergebnisse vor.

Wie beim rezidivierenden Herpes labialis wird bei mehr als sechs Rezidiven im Jahr eine perorale Suppressionstherapie über mehrere Monate empfohlen (Tab. 3).

Neue antivirale Substanzen

Helicase-Primase-Inhibitoren und der „Immune-response-modifier“ Resiquimod befinden sich in frühen Phase-II- und Phase-III-Studien und können noch nicht in Therapieempfehlungen aufgenommen werden.

Therapie bei HIV-Infektionen

Grundsätzlich ist die Therapie mit Aciclovir, Valaciclovir oder Famciclovir in den genannten Dosen ausreichend wirksam. Bei Therapieresistenz wird eine Dosiserhöhung empfohlen.

Behandlung schwerer Herpeserkrankungen und Erkrankungen mit Aciclovir-resistenten Viren

Schwere Herpeserkrankungen (Ekzema herpeticatum, Erythema exsudativum multiforme, disseminierte Infektionen, Meningitis, Enzephalitis, Hepatitis oder Pneumonie sind Indikationen für die parenterale Therapie mit Aciclovir (3 x 5–10 mg/kg Körpergewicht pro Tag, 7–10 Tage). Häufige Rezidive lassen sich durch perorale suppressive Therapie mit Aciclovir, bei Herpes im Genitalbereich auch mit Valaciclovir oder Famciclovir verhindern.

Infektionen mit Aciclovir-resistenten Herpesviren können mit Foscarnet (3 x 40 mg/kg Körpergewicht/Tag für 2 bis 3 Wochen) behandelt werden.

Therapie in der Schwangerschaft

Wegen unklarer Risiken sollte in der Frühschwangerschaft (1. bis 14. SSW) von einer Aciclovir-Therapie abgesehen werden. Prinzipiell darf eine Behandlung mit Aciclovir nur bei strenger Indikationsstellung erfolgen wie primärer Herpes genitalis, lebensbedrohliche mütterliche HSV-Infektionen und manifester Herpes genitalis bei Beginn der Wehentätigkeit (Vermeidung eines Kaiserschnitts).

Therapie des Neugeborenen

Die manifeste HSV-Infektion eines Neugeborenen (Herpes neonatorum) sollte sofort mit Aciclovir i. v. der Dosierung von 20 bis 60 mg/kg Körpergewicht über 16 bis 21 Tage therapiert werden.

Kriterien für die Zulassung neuer Medikamente mit antiviraler Wirksamkeit

Prof. Dr. Achim Zesch, Freie Universität Berlin, Graneweg 11, D-13465 Berlin

In den letzten Jahren wurde basierend auf der vor fast 40 Jahren erarbeiteten EWG-Direktive 65/65 ein umfangreiches Netzwerk von Regularien zur Bewertung von Arzneimitteln im europäischen Zulassungsverfahren entwickelt. Nationale Zulassungen nach dem deutschen Arzneimittelgesetz (AMG), welches die Vorgaben der Direktive 65/65 in nationales Recht umsetzte, werden mehr und mehr zur Seltenheit.

Zentrales europäisches Zulassungsverfahren

Innovative oder gentechnologisch hergestellte Wirkstoffe in neuen Arzneimitteln werden grundsätzlich nach einem zentral durch die europäische Arzneimittelbehörde (EMA) begleiteten Zulassungsverfahren in allen EU-Staaten geprüft. Vom EU-Arzneimittelausschuss (CPMP) werden dabei zwei federführende Länder als Rapporteur und Co-Rapporteur bestimmt.

Diese legen in Bewertungsberichten ein Urteil über die vorgelegte Dokumentation vor.

Nationale Zulassungsverfahren

Die große Masse von Arzneimitteln, die nicht als innovativ angesehen werden, werden nach dem jeweiligen nationalen Recht – welches jedoch in jedem EU-Land auf der o. g. Direktive basiert – beurteilt, zugelassen oder abgelehnt. Die notwendigen Kriterien für Deutschland sind im AMG – quasi im Umkehrschluss – im § 25 als Ablehnungsgrund definiert. Hauptprüfkriterium ist hierbei letztlich eine nachgewiesene positive Nutzen-Risiko-Relation als wichtigster Punkt im vorbeugenden Gesundheitsschutz. Jedes andere Kriterium ist nachrangig.

Europäisches Verfahren der gegenseitigen Anerkennung

Solche nationale Zulassungen – auch sämtliche bereits früher erfolgten – sind nun die Basis möglicher weiterer Zulassungen in sämtlichen EU-Ländern.

In diesem Verfahren der gegenseitigen Anerkennung (MRP) dient eine nationale Zulassung als Ausgangsprodukt für dieses Verfahren. Dieses Land fungiert dabei als Reference-Member-State (RMS).

Der RMS-Staat hat einen Bewertungsbericht ähnlich dem Bericht des Rapporteurs beim zentralen Verfahren entsprechend der (einst oder gerade erst) erfolgten nationalen Zulassung zu erstellen.

Das Verfahren folgt formal gewissen Modulen (CTD) in einem engen Zeitfenster. Die beteiligten Länder (Concerned Member States: CMS) können (aber müssen nicht) den Anforderungen des Bewertungsberichtes folgen. Den Abschluss bildet dann eine jeweilige „nationale Zulassung“ dieses Produktes oder eine Versagung in einigen oder allen EU-Ländern. Bei allen europäischen Verfahren ist neben dem vorbeugenden Gesundheitsschutz („kein Risiko für die Volksgesundheit“) der Abbau von Handelsbeschränkungen innerhalb der EU ein weiteres Hauptkriterium.

Die klinische Bewertung von antiviralen Topika

Effekte positiver und negativer Art sind vom Vehikel und vom Wirkstoff bei Externa-Anwendung zu erwarten und oft nicht voneinander zu trennen. Dosierung und Dauer der Anwendung unterliegen häufig mehr den Lebensgewohnheiten des Patienten als einer streng vorgegebenen Anwendungsweise wie beispielsweise bei einer Tabletteneinnahme. Die therapeutische Alternative wäre oft eine hier zu bevorzugende systemische Therapie. Ausdehnung (Lippe), zu später Therapiebeginn, limitierter Krankheitsprozess, Compliance und nicht zuletzt Kostengründe setzen dieser jedoch oft enge Grenzen.

Zur Wirksamkeit von Topika

Somit ist für eine rationale externe antivirale Therapie nicht allein die Nutzen-Risiko-Bewertung von Interesse, sondern auch Fragen nach der Wirksamkeit einer topischen Zubereitung mit Wirkstoffen, die zwar ein ausgeprägtes Wirkungsprofil haben, aber trotzdem möglicherweise keine Wirkung entfalten.

Eher selten ist die Wirkung eindeutig bestimmbar und „nur“ von Konzentration, Vehikel und Hauterkrankung abhängig wie bei den Glucocorticoiden.

Zur Wechselwirkung von Wirkstoff, Vehikel und erkrankter Haut

Die ausgeprägten Spezifika von Topika bedingen häufig in vielen Bereichen einer klinischen Arzneimittelbeurteilung andere oder den Spezifika angepasste Vorgehensweisen. So muss die Beeinflussung der Hornschicht durch die Hilfsstoffe der jeweiligen Vehikel ebenso in die Beurteilung eingehen, wie mögliche Stellgrößen der perkutanen Resorption der Wirkstoffe. Diese kann in Abhängigkeit vom Vehikel, vom Hautoberflächenzustand oder der Größe der Hautoberfläche höchst unterschiedlich sein.

Daten zur klinischen Prüfung

Bei den klinischen Prüfungen können dann davon abhängig neue Fragen zu den zu wählenden Kontrollgruppen entstehen. Dies gilt verstärkt bei fixen Kombinationen sowie bei Prüfungen zum Äquivalenznachweis. Die Anforderungen für eine Zulassung von Arzneimitteln mit bekannten Wirkstoffen sind zwar relativ niedrig, doch gilt dies in der Regel nicht für lokal anzuwendende und lokal wirkende Virustatika. Hier wurden die o. g. Überlegungen zur Andersartigkeit solcher topischen Produkte in einer entsprechenden europäischen Richtlinie zusammengefasst.

Solchen Regelwerken ist auch zu entnehmen, dass üblicherweise ein Äquivalenznachweis zwischen Innovatorprodukt und Generikum nur über eine vergleichende klinische Prüfung entsprechend der hier diskutierten Kriterien gelingen wird.

Helicase-Primase-Inhibitoren: eine neue Therapie der genitalen Herpes-simplex-Virus-Infektion?

Dr. Sabine Hallenberger, Bayer AG, Antiinfektiva Forschung/Virologie, Geb. 405, D-42096 Wuppertal, E-Mail: Sabine.Hallenberger.sh@bayer-ag.de

Herpes simplex virus type (HSV) 1 and 2 are common infectious agents, that establish a latent infection in humans. The vast majority of the world population is

infected with at least one member of the human herpesvirus family so giving rise to significant medical and health problems. In immunocompetent individuals HSV is the etiological agent of cold sores and genital herpes.

Whereas in immunocompromised patients and newborns infection with HSV causes life-threatening, disseminated disease leaving survivors with disabling neurologic or ocular sequelae. Although typical herpes lesions such as herpetic ulcers are self-limiting they interfere with daily life, they are painful and frequently reoccur. Herpes ocular disease is second only to trauma as the leading cause of corneal blindness in the US. Sexually transmitted herpes disease has grown into a major health concern, promoting transmission of other STDs, such as AIDS.

Currently available nucleoside analogs are only partly effective, when administered after appearance of the symptoms, which is the case in the majority of the patients seeking medical help. In addition, present drugs have only limited effects on the rate of recurrences and in patients treated for prolonged periods of time, when resistant strains could emerge.

Since the introduction of the nucleosidic compound acyclovir (Zovirax), which inhibits the replication of viral DNA no new non-nucleosidic anti-herpes drugs have been reported. Almost 25 years later we discovered a new class of non-nucleosidic inhibitors that target the viral helicase-primase. Such enzymes, that are involved in supercoiling or unwinding of microbial DNA represent prime targets of anti-infective drug discovery as shown with the antibiotic ciprofloxacin, a potent and well characterized bacterial topoisomerase II (gyrase) and IV inhibitor. As an essential component for the propagation of HSV the helicase-primase separates or unwinds viral duplex nucleic acids into single strands. BAY 57-1293, a member of this new compound class (N-[5-(aminosulfonyl)-4-methyl-1,3-thiazol-2-yl]-N-methyl-2-[4-(2-pyridinyl)phenyl]acetamide), outperformed marketed nucleosidic drugs with respect to their preclinical pharmacological parameters.

The compound shows superior antiviral activity in vitro and in vivo as compared to all marketed drugs. Superior activity was demonstrated using topical or systemic routes of administration in animal models for cutaneous herpes, her-

pes keratitis and genital herpes. BAY 57-1293, which is well tolerated in animal models significantly reduces time to healing, prevents rebound of disease after cessation of treatment and, most importantly, reduces frequency and severity of recurrent disease. In contrast to acyclovir and valacyclovir significant in vivo activity could be demonstrated, when treatment was initiated after the onset of symptoms. Due to its entirely new mode of action, BAY 57-1293 is also active against all mutant viruses resistant to currently marketed drugs. Thus, this new class of drugs has significant potential for the treatment of HSV disease in humans, including those resistant to current medications

Phäno- und genotypische Bestimmung der Therapieresistenz von Herpes-simplex-Virus-Infektionen

Prof. Dr. Peter Wutzler, Dr. Michaela Schmidtke, Universitätsklinikum Jena, Institut für Virologie & Antivirale Therapie, Postfach, D-07740 Jena, E-Mail: peter.wutzler@med.uni-jena.de

Herpes-simplex-Virus-(HSV-)Typ-1- und Typ-2-Infektionen gelten als gut therapierbar. Fast alle zur Verfügung stehenden Arzneimittel hemmen die virale Polymerase, ein für die Virusvermehrung essentielles Enzym. Die Hemmung dieses Enzyms erfolgt entweder direkt durch die Virostatika (Foscarnet) oder nach deren Phosphorylierung (Aciclovir und Penciclovir), für die eine Virus-kodierte Thymidinkinase sowie zelluläre Enzyme erforderlich sind. Resistenzen gegenüber den antiviralen Hemmstoffen werden bei immunkompetenten Personen kaum beobachtet, sie entwickeln sich aber relativ häufig bei immunsupprimierten Patienten unter einer antiviralen Langzeittherapie.

Die Ursachen für eine geringere Empfindlichkeit bzw. eine komplette Resistenz gegenüber den antiviralen Medikamenten sind hauptsächlich Mutationen im Thymidinkinase-Gen, die mit einer verminderten bzw. veränderten Aktivität des Enzyms oder dessen völligen Verlust einher gehen können. In seltenen Fällen kann es unter der Therapie auch zur Selektion von Virusvarianten mit Mutationen im DNA-Polymerase-Gen kommen. Diese Viren sind auch gegen Foscarnet resistent. Resistenzbestimmungen von

HSV-Isolaten bis hin zum Sensitivitätsmonitoring bei einer Langzeittherapie können deshalb entscheidend für eine erfolgreiche Behandlung sein.

Goldstandard für Resistenzbestimmungen ist nach wie vor die phänotypische Charakterisierung. Dabei wird nach Anzucht des Virus in empfänglichen Zellkulturen die Konzentration des Virostatikums bestimmt, die eine 50%ige Hemmung der Virusvermehrung bewirkt. Für die Untersuchung werden Tests eingesetzt, die auf der Bestimmung des zytopathischen Effektes, des Virustiters oder der Plaquereduktion beruhen. Unter optimalen Bedingungen dauert die Resistenzbestimmung acht bis zehn Tage, eine Zeitspanne, die für Therapieentscheidungen zu lang sein kann. Dem gegenüber würde die genotypische Resistenzbestimmung innerhalb von ein bis drei Tagen ein Ergebnis liefern. Bei dieser Methode werden Mutationen im Thymidin- und Polymerase-Gen durch Sequenzierung der entsprechenden Amplifikate nachgewiesen. Im Unterschied zum Cytomegalievirus, bei dem die Genotypisierung als Bestimmungsmethode etabliert ist, gibt es für HSV noch keine ausreichenden Kenntnisse über die Lokalisation der möglichen Mutationen. Die Relevanz der genotypischen Testung für die klinische Praxis wird letztlich an der Korrelation zu den phänotypischen Testergebnissen und vor allem an dem klinischen Verlauf der therapierten Patienten zu messen sein.

Epidemiologie der HSV-Infektion: Stabilität oder Wandel?

Prof. Dr. Holger Rabenau, Klinikum der J.W. Goethe-Universität, Institut für Med. Virologie, Paul-Ehrlich-Straße 40, D-60596 Frankfurt/Main, E-Mail: Rabenau@em.uni-frankfurt.de

Infektionen mit den Herpes-simplex-Viren (HSV) Typ 1 oder Typ 2 sind beim Menschen ubiquitär verbreitet. Die Übertragung des HSV-1 erfolgt i. d. R. durch Speichelkontakt mit den Eltern bereits ab dem frühen Kindesalter. Ein zweiter kleinerer Durchbruchschub beginnt postpubertär mit der Aufnahme von Intimkontakten. Junge Erwachsene sind in Deutschland zu ca. 80 % HSV-1-Antikörperträger. Epidemiologische Untersuchungen zur Seroprävalenz zeigen, dass in Industrieländern heute im Mittel etwa 20 %, in einzelnen Risikogruppen bis zu 60 % der Bevölkerung postpuber-

tär Antikörper gegen HSV-2 aufweisen. Da insgesamt Herpeserkrankungen und speziell der Herpes genitalis häufiger als früher diagnostiziert werden, wurde mehrfach eine Zunahme der HSV-Infektionsrate in der Bevölkerung der Industrieländer befürchtet und der vermehrte Einsatz moderner Virostatika empfohlen. Unterschiede in der HSV-2-Seroprävalenz sind sowohl in Abhängigkeit vom sozioökonomischen Status und geographischen Gegebenheiten zu finden, als auch vom Geschlecht und der Anzahl der Sexualpartner. HIV-Positive und Prostituierte zeigen die höchste Prävalenz. Nur 9 bis 34 % (je nach Studie) der HSV-2-Seropositiven berichten über eine bemerkte Herpes-genitalis-Infektion. 75 % der Personen mit unmerkter oder asymptomatischer HSV-2-Infektion scheiden das Virus subklinisch aus (nachgewiesen mittels Virusisolierung). Nach einer schwedischen bzw. norwegischen Studie werden ca. 50 % bzw. 70 bis 90 % der genitalen Herpes-Infektionen durch HSV-1 verursacht, dies ist eine deutliche Zunahme der HSV-1-bedingten Infektionen innerhalb der letzten zehn Jahre. Aus einigen europäischen Kohorten (z. B. England und Wales) wird berichtet, dass die Prävalenz der oralen HSV-1-Infektion in der Kindheit sinkt, was bestimmte Gruppen der Population für orale oder genitale HSV-1-Infektionen im Erwachsenenalter empfänglich machen könnte. Auch Safer-sex-Praktiken könnten zu dem teilweise beobachteten Wandel der bislang klaren Zuordnung von HSV-1 = Herpes labialis und HSV-2 = Herpes genitalis beitragen.

Untersuchungen aus unserem Institut – erhoben zwischen Januar '93 und August '98 (mit zwei verschiedenen HSV-typenspezifischen ELISAs) – zeigen für ein Normalkollektiv eine HSV-2-Prävalenz von 13,5 % (n = 9059). 81 % der HSV-2-Seropositiven waren koinfiziert mit HSV-1.

Die Frage nach einem möglichen Wandel in der Epidemiologie der HSV-Infektion ist nach den vorliegenden Daten nicht global zu beantworten, sondern scheint vielmehr abhängig zu sein von geographischen Faktoren, spezifischen Kollektiven, sowie Parametern wie Alter, Geschlecht und Häufigkeit der Partnerwechsel. Während in Deutschland eine weitestgehende Stabilität der HSV-Epidemiologie zu bestehen scheint, wird in den USA über einen Anstieg der HSV-2-Prävalenz zwischen 1976

und 1980 bzw. 1988 und 1994 von 30 % berichtet. Die jährliche HSV-2-Inzidenz stieg zwischen 1970 und 1985 um 82 % im Kollektiv der HSV-2-Seronegativen. In England (1976–1996) und anderen Regionen wird ebenfalls eine solche Verschiebung angezeigt. In Japan hingegen wird über ein Absinken der HSV-1- und HSV-2-Seroprävalenz zwischen 1973 und 1993 berichtet.

Es ist die Frage zu stellen, inwieweit dieser Wandel – insbesondere bei dem Vergleich mit älteren epidemiologischen Daten – ggf. auch durch einen Wechsel der für die Studien eingesetzten Methodik bedingt ist.

Der natürliche Verlauf des rezidivierenden Herpes glutaeealis

Dr. H. Martina Lillie, Prof. Dr. Sawko W. Wassilew, Klinikum Krefeld, Dermatologische Klinik, Lutherplatz 40, D-47805 Krefeld, E-Mail: lillie@klinikum-krefeld.de

Die Herpes-simplex-Erkrankung ist eine der häufigsten Viruserkrankungen, während die HSV-1-Infektion meist durch Speichelübertragung im Kindesalter erfolgt, wird das HSV-2 oft durch Geschlechtsverkehr übertragen. Beim Herpes glutaeealis handelt es sich um eine schmerzhafte Erkrankung meist bei über 40-jährigen Patienten. Typisch ist der radikuläre Schmerz vor Auftreten der ersten Hautveränderungen. Unklar ist, ob der Herpes glutaeealis sexuell übertragbar ist. Insgesamt liegen bis jetzt nur wenige Daten über den Herpes glutaeealis vor, da meistens keine Unterscheidung zwischen dem Herpes genitalis und dem Herpes glutaeealis gemacht wird. In einer prospektiven und retrospektiven Untersuchung wurden Daten u. a. zu Dauer der Erkrankung, Provokationsfaktoren und Schmerzen erhoben.

Zosteriforme Follikulitis herpetica mit Nachweis von HSV-1

Dr. Gita Gharari, Universität Rostock – Med. Fakultät, Klinik für Dermatologie & Venerologie, Augustenstraße 90, D-18055 Rostock, E-Mail: g_kerman@yahoo.de

Wir berichten über einen 39-jährigen Patienten mit seit fünf Tagen bestehenden disseminierten, exkorierten Papeln

im vorderen Thoraxbereich und links-thorakal segmental assoziierten Schmerzen. Im Abstrich und in der Viruskultur mit virologischer Typisierung wurde eine HSV-Typ-1-Infektion nachgewiesen. Das histologische Bild entsprach einer Follikulitis mit mehrkernigen Riesenzellen und zahlreichen Zellen mit ballonierender Degeneration in den oberflächlichen Follikelanteilen. Negative HIV-Serologie, normale CD4/CD8-Ratio, sowie bildgebende Verfahren zum Ausschluss einer myeloproliferativen Erkrankung, schlossen eine Immundefizienz aus. Es wurde eine i. v. Therapie mit Aciclovir über zehn Tage durchgeführt. Die ungewöhnlich massiven, vor allem linksthorakalen Schmerzen ließen sich durch Gabapentin und kurzfristige Gabe von Prednisolon sowie Amitriptylin bessern.

Dieser Fall zeigt, dass bei einer fokalen Follikulitis auch an eine atypische HSV-Infektion gedacht werden muss, insbesondere bei begleitenden Schmerzen. Histologie und Viruskultur können den Verdacht bestätigen. Trotz ausgeprägter Schmerzsymptomatik und angedeuteter Asymmetrie der Hautveränderungen vor allem im Krankheitsverlauf, ergaben sich keine Hinweise auf eine Reaktivierung einer Varizella-Zoster-Virus (VZV)-Infektion. Es waren keine VZV-IgM-Antikörper nachweisbar und es kam zu keinem VZV-IgG-Titer-Anstieg.

Therapieresistente HSV-2-Vulvitis bei HIV-Infektion CDC C3

Dr. Jan-Peter Siedentopf, Universitätsklinikum Charité, Virchow, Infektionsambulanz, Klinik für Geburtsmedizin, Augustenburger Platz 1, D-13353 Berlin, E-Mail: jpsied@web.de

Wir berichten über den aktuellen Fall einer Patientin mit seit 1990 bekannter HIV-Infektion (sexuelle Transmission) und therapierefraktärer bzw. therapieresistenter HSV-2-Infektion der Vulva bei schlechtem Immunstatus. Eine antiretrovirale Therapie mit Lamivudin (Epi-vir®), Stavudin (Zerit®) und Nevirapin (Viramune®) wurde von der Patientin nur unregelmäßig eingenommen.

Die Patientin stellte sich wegen einer erosiven Vulvitis der linken Labie und V. a. perianaler HSV-Infektion erstmals im August 2002 in unserer Ambulanz vor. Ohne Erfolg wurde eine intravenöse Therapie mit Aciclovir 3 x 5mg/

kg KG/d durchgeführt. Zur Lokaltherapie und Prophylaxe einer Superinfektion wurde Kaliumpermanganat-Lösung und Kamillosan-Sitzbäder angewandt. Eine wesentliche Befundbesserung trat nicht ein.

Wiedervorstellung der Patientin am 27.11.02 mit ausgeprägter bakterieller Vulvitis/Superinfektion. Lokaltherapie mit Sobelin und Aciclovir-Creme sowie Metronidazol und Amoxicillin i. v. ohne klinische Befundbesserung. Resistenznachweis des HSV-2 gegen Aciclovir (LD50:50γM).

Therapie mit intravenösem Fluconazol wegen Soorstomatitis. Darunter Abnahme der Beschwerden und der gleichzeitig bestehenden Soorvulvitis, jedoch keine komplette Abheilung der Läsionen. Abbruch der Therapie wegen nephrotoxischer UW. Danach Wiederauftreten der Candidose.

Mehrmalige Wiedervorstellung im weiteren Verlauf mit Abstrichentnahme (Candidanachweis) und PE-Entnahme (immunhistologischer HSV-Nachweis, Ausschluss einer invasiven Mykose). Trotz regelmäßiger Medikamenteneinnahme unter stationärer Therapie und Besserung des Immunstatus (T4: HIV-VL) weiterhin Ausbleiben eines Therapieerfolges. Die Patientin wurde intermittierend über längere Zeit stationär behandelt und konnte wegen starker Schmerzen nicht mehr sitzen und laufen.

Nach zweiwöchiger Lokaltherapie mit Foscarnet-Creme (Triapten®) jetzt deutliche Befundbesserung. Für den weiteren Verlauf ist eine Rezidivprophylaxe mit low-dose Aciclovir oral vorgesehen.

Development of a prophylactic genital herpes vaccine: prospects and challenges

Gary Dubin, M.D., GlaxoSmithKline, Group Director, Clinical Research, Development and Medical Affairs, Adult Vaccines, 2301 Renaissance Boulevard RN0220, King of Prussia, PA 19406, USA

The ability of herpes simplex virus (HSV) to establish latent infection with periodical reactivation limits the potential for eradication of this infection using conventional antiviral therapies. In fact, the genital herpes "epidemic" has continued to spread, despite the wide availability of antiviral agents which are

efficacious in the treatment and suppression of HSV infections. As a result, genital herpes remains a significant clinical and public health problem. Development of an effective prophylactic genital herpes vaccine is considered to be of critical importance for the prevention of this disease. Previous attempts to develop a genital herpes vaccine however have been largely unsuccessful.

GlaxoSmithKline has developed a prophylactic vaccine which combines a recombinant form of HSV glycoprotein D (gD) with AS04, a novel proprietary adjuvant that contains aluminum salts and 3-deacylated monophosphoryl lipid A (MPL). Preclinical studies comparing gD-AS04 and gD combined with aluminum salts alone indicated that the gD-AS04 formulation was more effective at inducing antigen-specific T-cell responses and had greater efficacy in the prevention of genital herpes in guinea pigs following experimental viral challenge.

Phase I and II clinical trials have demonstrated that gD-AS04 is highly immunogenic in humans and has a good tolerability profile. In these studies, gD-AS04 has proven effective in eliciting antigen-specific humoral responses as well as cell-mediated immune responses. These studies allowed optimization of the vaccine dose and formulation and have evaluated vaccine safety and immunogenicity in HSV seronegative and seropositive individuals.

Two recently completed phase III prophylactic efficacy trials of the gD-AS04 yielded unexpected results; the vaccine prevented acquisition of genital herpes disease in women but not in men. Data from these trials will be presented. Further evaluations to elucidate the mechanism of the observed genital-specific effect are underway.

Based on these promising efficacy results, GlaxoSmithKline and the US National Institutes of Health initiated a large co-sponsored collaborative efficacy trial in women in January 2003. Other studies in pre-teens and adolescents are planned.