

Redaktion

Prof. Dr. P. Fritsch, Innsbruck
Prof. Dr. W. Vanscheidt, Höchenschwand

Die Beiträge der Rubrik Weiterbildung sollen dem Stand des zur Facharztprüfung für den Hautarzt ohne Schwerpunktbezeichnung notwendigen Wissens entsprechen und zugleich dem niedergelassenen Facharzt als Repetitorium dienen. Die Rubrik beschränkt sich auf klinisch gesicherte Aussagen zum Thema.

S. Lautenschlager¹ · W. Kempf²

¹Dermatologisches Ambulatorium Stadtspital Triemli Zürich

²Dermatologische Universitätsklinik Zürich

Herpes genitalis

Lernziele

- ▶ Herpes genitalis als weltweit zunehmendes Problem im Gesundheitswesen erkennen
- ▶ Erkennen der vielfältigen klinischen Symptomatik
- ▶ Kenntnis der Mechanismen der Virusübertragung
- ▶ Kenntnis der adäquaten Abklärungsschritte
- ▶ Sichere Beratung von Patienten und deren Partner bezüglich Therapie und Prophylaxe

Infektionen mit Herpes-simplex-Viren (HSV) im Genitalbereich gehören zu den häufigsten sexuell übertragbaren Erkrankungen und sind weltweit weiterhin im Zunehmen begriffen [4]. In den USA wird von 45 Mio. HSV-2-Infizierten ausgegangen, die aktuell jährliche Kosten von über 200 Mio. US-Dollar verursachen [12]. Die Morbidität der Erkrankung, die hohe Rezidivrate sowie die Komplikationen – insbesondere die Herpesinfektion des Neugeborenen – stellen für die Betroffenen eine große Belastung dar. Eine zusätzliche Bedeutung erfährt die HSV-Infektion durch die unterschiedlichen Interaktionen mit HIV.

Biologie der Herpesviren [8, 9]

Von den über 100 verschiedenen Herpesvirustypen haben 8 eine humanpathogene Bedeutung (Tabelle 1). Der Herpes genitalis wird durch eine Infektion mit Herpes-simplex-Virus Typ 2 (HSV-2) oder seltener durch den Typ 1 (HSV-1) verursacht, die beide zur Gruppe der Alpha-Herpesviridae gehören und eine enge verwandtschaftliche Beziehung aufweisen. Das Herpesvirion besteht aus 4 Komponenten:

- ▶ ein elektronendichter ▶ **Kern**, der die virale doppelsträngige DNA enthält (engl.: „core“),
- ▶ ein ikosaedrisch aufgebautes ▶ **Nukleokapsid** aus Proteinen (engl.: „capsid“) mit seinen 162 Strukturuntereinheiten, den sog. Kapsomeren,
- ▶ eine eng anliegende, ▶ **amorphe proteinhaltige Struktur** (engl.: „tegument“) und
- ▶ eine umgebende ▶ **Lipidhülle** (engl.: „envelope“), in der sich die immunogenen Glykoproteine befinden, die die wichtigsten Angriffspunkte der humoralen und zellulären Immunabwehr darstellen und eine bedeutende Funktion bei der Penetration der Wirtszelle haben (Abb. 1).

Acht humanpathogene Herpesviren

▶ Kern

▶ Nukleokapsid

▶ Amorphe proteinhaltige Struktur

▶ Lipidhülle

Dr. S. Lautenschlager

Dermatologisches Ambulatorium STZ, Herman Greulich-Strasse 70, 8004 Zürich, Schweiz

Tabelle 1
Humane Herpesviren

Alpha-Herpesviren

- HSV-1 Herpes-simplex-Virus Typ 1
- HSV-2 Herpes-simplex-Virus Typ 2
- VZV Varizella-zoster-Virus

Beta-Herpesviren

- CMV Zytomegalievirus
- HHV-6 Humanes Herpesvirus 6
- HHV-7 Humanes Herpesvirus 7

Gamma-Herpesviren

- EBV Epstein-Barr-Virus
- HHV-8/KSHV Humanes Herpesvirus 8/Kaposi-Sarkom-assoziiertes Herpesvirus

► HSV-Typisierung

► Latenzassoziierte Transkripte

Verhinderung der Latenzbildung und Elimination des Virus medikamentös nicht möglich

HSV-1 und HSV-2 lassen sich anhand virusspezifischer Glykoproteine (G1 und G2) und unterschiedlicher DNA-Sequenzen differenzieren (► HSV-Typisierung).

Beide Viren gelangen im Rahmen der Erstinfektion über die Haut oder Schleimhäute in den Wirtsorganismus, wo die Virusreplikation zur Zerstörung der befallenen Epithelzellen mit Bildung von intraepithelialen Bläschen und fokaler Nekrose führt (Abb. 2 und 3). Zusätzlich kommt es auch zum Befall sensorischer Hautnerven, entlang denen die Viren in die Zellen der sensorischen oder autonomen Hinterwurzelganglien einwandern und dort eine latente Infektion etablieren. Die Latenzbildung findet sowohl nach einer symptomatischen als auch asymptomatischen Infektion statt. Im Rahmen dieser latenten Infektion lassen sich zwar virale DNA und RNA (sog. ► **latenzassoziierte Transkripte** [=LAT]) in den befallenen Hinterwurzelganglien nachweisen, eine aktive Virusreplikation findet aber nicht statt. Nach Etablierung einer latenten Infektion können HSV-1 und -2 nach heutigen Kenntnissen nicht mehr durch das Immunsystem eliminiert werden. Im weiteren Verlauf kann es jedoch durch diverse Stimuli zu einer Reaktivierung mit erneuter Virusreplikation kommen. Die Viruspartikel wandern dabei entlang den Axonen wieder in das von den befallenen Neuronen innervierte Hautareal ein und können zu Krankheitsveränderungen unter dem Bild des rezidivierenden Herpes-simplex-Infektes oder einer asymptomatischen Virusausscheidung (engl.: „asymptomatic virus shedding“) Anlass geben. Die biologischen Vorgänge der Latenzbildung und Reaktivierung sind bislang wenig geklärt. Interessanterweise erfolgt eine Reaktivierung von HSV-1 häufiger in Trigemini- oder zervikalen sensorischen Ganglien, während HSV-2 häufiger in sakralen Ganglien reaktiviert wird. Dies korreliert mit der Tatsache, dass HSV-1 häufiger im Gesicht und HSV-2 häufiger genital rezidiviert. Angesichts der bisherigen Erfahrungen gelingt es auch mithilfe der antiviralen Medikamente nicht, die Ausbildung einer latenten Infektion zu verhindern, während die Virusreplikation im Rahmen von Reaktivierungen medikamentös teilweise oder vollständig unterdrückt werden kann.

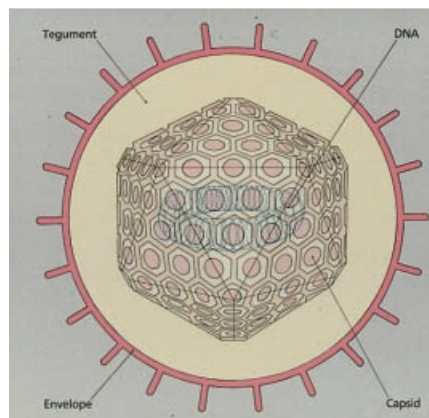


Abb. 1 ◀
Struktureller Aufbau eines Herpesvirus mit Genom, Nukleokapsid und Virushülle



Abb. 2 ◀
Gruppierete Bläschen auf erythematösem Grund als morphologische Leitstruktur der HSV-Infektion

Herpes genitalis wird zunehmend auch durch HSV-1 verursacht

Herpes genitalis – Primärinfektion

Erreger [1]

Herpes genitalis wird durch Kontakt der genitalen Haut oder Schleimhaut mit Herpes-simplex-Virus Typ 1 oder 2 verursacht. Die Mehrheit der Fälle mit Herpes genitalis ist auf Infektionen mit dem Herpes-simplex-Virus Typ 2 zurückzuführen, wobei zunehmend auch HSV-1 als Erreger genitaler Herpesläsionen identifiziert wird. In einigen Städten Englands wird die Hälfte der Herpes-genitalis-Fälle inzwischen durch HSV-1 verursacht. Insbesondere eine Zunahme der genitalen Primärinfektion durch HSV-1 konnte beobachtet werden, da Rezidive mit HSV-1 genital viel seltener vorkommen als mit HSV-2.

Terminologie [16]

Die klinische Manifestation des Herpes genitalis variiert beträchtlich zwischen erster und rezidivierender Infektion. Von einem primären Herpes genitalis (= ► **Primärinfektion**) wird gesprochen, wenn der Patient erstmals im Leben eine genitale HSV-Infektion akquiriert (bei fehlenden Antikörpern gegen HSV-1 und -2). Diese Primärinfektion weist meist systemische Infektzeichen, eine längere Krankheitsdauer und einen ausgedehnteren Befall auf. Etwa die Hälfte aller Patienten, die sich erstmals mit einem symptomatischen Herpes genitalis präsentieren, weisen eine echte Primärinfektion mit entweder HSV-1 oder HSV-2 auf. Das erste klinisch manifeste Rezidiv nach einer früheren asymptomatischen Primärinfektion wird als ► **nicht-primäre Erstepisode** eines Herpes genitalis bezeichnet. Diese Diagnose kann lediglich bei Vorhandensein HSV-typischer Antikörper im Serum zum Zeitpunkt des floriden Herpes genitalis gestellt werden. Der Verlauf dieser nicht-primären Erstepisode ist häufig milder und weist beim Auftreten während der Schwangerschaft eine niedrigere vertikale Übertragungsrate auf als die Primärinfektion. Als ► **Initialin-**

► Primärinfektion

► Nicht-primäre Erstepisode

► Initialin-

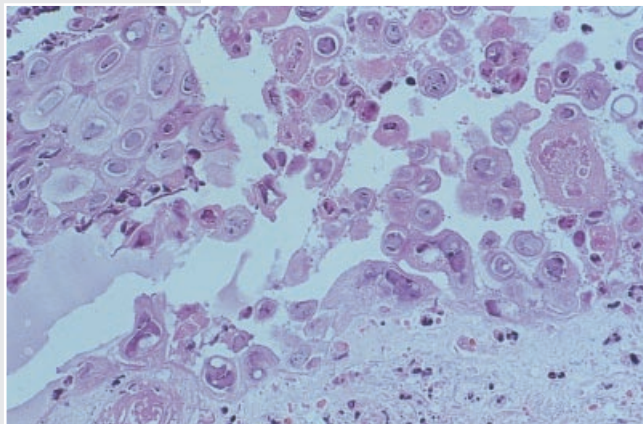


Abb. 3 ◀
Intraepidermale Bläschenbildung mit akantholytischen, ballonierten und teilweise nekrotischen Zellen (H&E, Vergr. 40:1)

► Asymptomatische Virusausscheidung

fektion wird eine erstmalige genitale Infektion mit HSV-2 bei bekannter früherer Infektion mit HSV-1 (z. B. Herpes labialis) bezeichnet. Reaktivierungen des Herpes genitalis werden als rezidivierender Herpes genitalis bezeichnet. Rezidivierende Infektionen können symptomatisch oder asymptomatisch erfolgen. Bei fehlenden Symptomen spricht man von der ► **asymptomatischen Virusausscheidung** (engl.: „subclinical/asymptomatic shedding“), wobei HSV-1 oder HSV-2 auf Haut oder Schleimhaut nachgewiesen werden kann. Die Haut und Schleimhäute sind makroskopisch intakt, allenfalls lassen sich minimale Erosionen beispielsweise im Bereich der Cervix uteri kolposkopisch nachweisen.

► Risikofaktoren

Virusübertragung [7]

Herpes simplex Viren werden rasch durch Austrocknung und Lichteinfluss inaktiviert. Deshalb wird angenommen, dass es für eine Übertragung der Infektion wahrscheinlich Läsionen der Genitalhaut bzw. -schleimhaut bedarf, die meist nicht mit bloßem Auge erkennbar sind. Patienten, die zuvor bereits Kontakt mit HSV-1 – meist im Rahmen eines Herpes labialis – hatten und Antikörper gegen HSV-1 im Serum aufweisen, zeigen ein geringeres Risiko für die Akquisition einer HSV-2-Infektion im Genitalbereich. Einige Seroprävalenzstudien unterschiedlicher Kollektive identifizierten zusätzliche ► **Risikofaktoren** für die Akquisition eines Herpes genitalis:

- fehlende Antikörper gegen HSV-1,
- Anzahl der Sexualpartner,
- Homosexualität bei Männern,
- weibliches Geschlecht,
- niedriger sozioökonomischer Status,
- schwarze Bevölkerung,
- HIV-Infektion,
- anamnestisch andere STD-Erkrankungen.

Besonders bedeutsam ist die Anzahl der Sexualpartner. Bei über 50 Partnern lebenslang weisen 70% der Männer, 80% der Frauen und über 90% der homosexuellen Männer Antikörper gegen HSV-2 auf. Frauen weisen im Vergleich zu Männern ein erhöhtes Risiko auf, was sich in der um 5–10% höheren Seroprävalenz von HSV-2-Antikörpern widerspiegelt. Als Ursachen werden anatomische Unterschiede mit größerer Schleimhautoberfläche bei der Frau und die höhere Rezidivrate beim Mann angenommen. Weitere Risikofaktoren sind niedriger sozioökonomischer Status, schwarze Hautfarbe, HIV-Infektion und andere sexuell übertragbare Erkrankungen.

Etwa 60–70% der HSV-2-seropositiven Patienten können sich nicht erinnern, an einem Herpes genitalis gelitten zu haben. Es wird deshalb angenommen, dass die Primärinfektion in einem hohen Prozentsatz asymptomatisch verläuft oder von den Betroffenen nicht als Herpes-genitalis-Infektion interpretiert wird. Da auch rezidivierende Episoden mit Herpes genitalis asymptomatisch verlaufen können, sind beschwerdefreie Sexualpartner die wichtigste Quelle für die Verbreitung der Herpes-simplex-Viren. Der Anteil an asymptomatischen Infektionen ist z. B. in der schwarzen amerikanischen Bevölkerung höher, was zusammen mit unterschiedlichem Gesundheitsbewusstsein für die höhere Seroprävalenz bei Schwarzen verantwortlich zu machen ist. Die relative Zunahme genitaler HSV-1-Infektionen wird unter anderem auf veränderte Sexualpraktiken, insbesondere eine Zunahme orogenitaler Kontakte zurückgeführt. Generell kann die HSV-Seroprävalenz als Marker für das Sexualverhalten in unterschiedlichen Populationen betrachtet werden. Nebst der Übertragung der Viren durch sexuellen Kontakt ist auch eine ► **Autoinokulation** von Herpes-simplex-Läsionen an andere Lokalisationen möglich, wie z. B. die herpetische Paronychie vorwiegend durch HSV-2 bei Erwachsenen und durch HSV-1 bei Kindern.

Klinisches Bild [3]

Die Primärinfektion erfolgt mit HSV-2 überwiegend asymptomatisch. Bei symptomatischem Verlauf kommt es nach einer 3–10 Tage dauernden Inkubationsphase zu starken Schmerzen und Auftreten meist gruppiert angeordneter kleiner Bläschen auf geröteter Haut oder Schleimhaut, die rasch aufbrechen und in Erosionen oder Ulze-

Zwei Drittel der HSV-Übertragungen erfolgen durch beschwerdefreie Sexualpartner

► Autoinokulation



Abb. 4 ◀
Ausgedehnte herpetische Bläschen, Ulzera und Krusten am Präputium und Penischaft

Die früh auftretenden Allgemeinsymptome sind bei Frauen häufiger vorhanden

HSV-1 und HSV-2 Infektionen verursachen genital ein identisches klinisches Bild

rationen übergehen. Kleine, isoliert stehende Erosionen finden sich neben konfluierenden, größeren, gelblich belegten Läsionen. Größe, Morphologie und Ausbreitung der Veränderungen zeigen eine große interindividuelle Variabilität. Beim Mann sind die herpetischen Läsionen meist an der Glans penis, am Präputium (Abb. 4) oder am Penischaft zu finden, selten finden sich Manifestationen glutäal, perineal, anal oder an den Oberschenkeln. Bei der Frau bestehen neben den meist symmetrischen Läsionen an der Vulva auch Herde perineal, vaginal (Abb. 5) und in bis zu 80% der Fälle auch zervikal. Die Herpeszervizitis kann mit ausgeprägten Ulzerationen und einer eitrigen Sekretion einhergehen. Fast immer sind die regionalen Lymphknoten vergrößert, derb und ausgesprochen druckdolent. Fieber, Abgeschlagenheit und an einen grippalen Infekt erinnernde Allgemeinsymptome mit Kopfschmerz und Bauchschmerzen sind in etwa 70% der Erstepisoden bei Frauen vorhanden, seltener bei Männern. Diese systemischen Zeichen treten früh im Krankheitsverlauf auf und erreichen innerhalb 3–4 Tagen ihr Maximum und bilden sich nach weiteren 3–4 Tagen zurück. Die lokalen Schmerzen und eine begleitende Dysurie können zu Miktionsbeschwerden führen, die bei einem Harnverhalten (in 10–15% der weiblichen Patienten) eine suprapubische Blasenkateterisierung nötig machen. Die Dauer der herpetischen Primärinfektion kann 18–21 Tage dauern, wobei die Virusausscheidung während durchschnittlich 11 Tagen erfolgt, was mit der Dauer bis zur Krustenbildung korreliert. Der Krankheitsverlauf ist bei einer Infektion mit HSV-1 vergleichbar und klinisch nicht von einer Infektion mit HSV-2 zu unterscheiden. Nicht selten findet sich



Abb. 5 ◀
Ausgedehnte, z. T. konfluierende herpetische Ulzera der Vulva mit Begleitödem

▶ **Kutane Dissemination**▶ **Aseptische Meningitis**▶ **Systemische Dissemination**▶ **Radikulomyelopathie**
▶ **Erythema exsudativum multiforme**▶ **Candidasuperinfektion**▶ **Herpes neonatorum**▶ **Virostatische Therapie**▶ **Aciclovir**▶ **Valaciclovir, Famciclovir**

gleichzeitig auch eine herpetisch bedingte Pharyngitis sowohl bei HSV-1 als auch bei HSV-2, die jedoch nur sehr selten zu symptomatischen Rezidiven führt. Der Schweregrad der genitalen Primärinfektion scheint mit der Häufigkeit nachfolgenden Rezidive zu korrelieren.

Komplikationen [3]

Generell sind Komplikationen genitaler Herpes-simplex-Infektionen bei Frauen häufiger zu beobachten als bei Männern. Schwerwiegende Komplikationen sind jedoch selten. Eine ▶ **kutane Dissemination** mit Auftreten herpetischer Läsionen an extragenitalen Körperstellen kann bei HSV-2 in etwa knapp 10% gefunden werden, wobei meist Gesäß, Leistengegend, Oberschenkel und seltener Finger betroffen sind. Bei HSV-1-Infektionen können Manifestationen im Gesichtsbereich bei etwa 1/4 der Patienten gefunden werden. Die Verteilung dieser extragenitalen Läsionen deutet eher auf eine Autoinokulation als auf eine virämische Ausbreitung hin.

Eine ▶ **aseptische Meningitis** mit Fieber, Nackensteifigkeit, Kopfschmerzen, Photophobie und einer Pleozytose im Liquor tritt bei 36% der betroffenen Frauen und 13% der Männer auf, zeigt jedoch einen milden Verlauf. In der Regel ist die aseptische Meningitis durch HSV-2 verursacht. Symptome einer Enzephalitis, die meist HSV-1-assoziiert auftritt, sind sehr selten. Vereinzelt kann es v. a. bei immunsupprimierten Patienten und Schwangeren zur ▶ **systemischen Dissemination** mit Enzephalitis, Ösophagitis, Retinitis, Pneumonitis und Hepatitis kommen. Diese disseminierte viszerale Infektion weist eine hohe Letalität auf und erfordert eine unverzügliche intravenöse antivirale Therapie.

Als weitere Komplikationen können eine ▶ **Radikulomyelopathie** in den befalenen Segmenten und ein ▶ **Erythema exsudativum multiforme** (EEM) auftreten. Das EEM als infektaergische Reaktion kann jedoch viel häufiger nach einem Herpes labialis als nach genitalen Herpesinfektionen beobachtet werden.

Als lokale Komplikation kann bei über 10% der betroffenen Frauen eine ▶ **Superinfektion mit Candida** beobachtet werden, die typischerweise im Verlauf der 2. Krankheitswoche auftritt und eine Veränderung der Fluorqualität herbeiführt.

Die schwerwiegendste und gefürchtetste Komplikation ist die Übertragung der Herpes-simplex-Viren auf das ungeborene oder neugeborene Kind während der Schwangerschaft und Geburt (▶ **Herpes neonatorum**), auf die gesondert eingegangen wird.

Obwohl vereinzelte Studien einen Zusammenhang von HSV-2 mit dem Auftreten genitaler Karzinome bei Frauen und Männern postulieren, fehlen bis heute eindeutige Beweise für eine kausale Rolle von HSV-2 bei der Entstehung dieser Tumoren.

Therapie [14]

Die medikamentöse Behandlung des Herpes genitalis ist multimodal und besteht neben der ▶ **virostatischen Therapie** aus schmerzlindernden und lokalen Maßnahmen. Die virostatische Behandlung hat den größten Effekt, wenn sie innerhalb der ersten 48 h nach Auftreten der Symptome eingeleitet wird. Gibt der Patient aber die Bildung neuer Läsionen (Bläschen, Erosionen) während der letzten 24 h an, ist auch eine später initiierte Behandlung empfehlenswert, da sich der HSV-Infekt immer noch in der Replikationsphase befindet.

Die systemische virostatische Behandlung mit ▶ **Aciclovir** führt zu einer Verringerung der lokalen und allgemeinen Beschwerden, einer beschleunigten Rückbildung der Läsionen und einer verminderten Ausscheidung von HSV. Obwohl die verbesserten pharmakokinetischen Eigenschaften der neueren Virostatika (▶ **Valaciclovir, Famciclovir**) zu einer klinisch kaum fassbaren Verbesserung der oben genannten Wirkungen führen, ermöglichen sie eine für den Patienten angenehmere Dosierung (Tabelle 2) und fördern die Therapietreue. Die perorale virostatische Therapie erstreckt sich in der Regel über 5 Tage und sollte allen Patienten mit vermuteter Erstinfektion empfohlen werden. Für die in den USA empfohlene Therapiedauer von 10 Tagen existiert keine direkte Vergleichsstudie, die einen Vorteil einer längeren Therapiedauer belegen könnte. Ein direkter Vergleich der Wirkung von Valaciclovir und Famciclovir ist ebenfalls ausstehend, weshalb zum jetzigen Zeitpunkt aufgrund des Vergleichs mit Aciclovir von einer gleichwertigen Wirkung ausgegangen werden muss.

Der natürliche Verlauf der HSV-Infektion kann aktuell durch eine systemische antivirale Therapie nicht beeinflusst werden

Die Viruskultur gilt als diagnostischer Goldstandard

Unterschiedliche Sensitivität der Viruskultur je nach Morphologie der Läsion (Bläschen>Ulkus>Kruste)

► Antigentests

Tabelle 2

Therapie der Primärinfektion des Herpes genitalis

1. Virostatika

- Aciclovir (Zovirax®) 5-mal 200 mg/Tag p.o. während 5 Tagen
- Valaciclovir (Valtrex®) 2-mal 500 mg/Tag p.o. während 5 Tagen
- Famciclovir (Famvir®) 3-mal 250 mg/Tag p.o. während 5 Tagen

Immunsupprimierter Patient:

- Aciclovir (Zovirax®) 5-mal 400 mg/Tag p.o. während 7–10 Tagen, evtl. 3-mal 10 mg/kg KG i.v. pro Tag während 7–10 Tagen
- Valaciclovir (Valtrex®) 2-mal 500 mg/Tag p.o. während 5–10 Tagen
- Famciclovir (Famvir®) 2-mal 500 mg/Tag p.o. während 7 Tagen

Bei Resistenz:

- Foscarnet (Foscavir®) 3-mal 40 mg i.v. pro Tag während 14 Tagen

2. Analgetika, Antiphlogistika

- Acetylsalicylsäure (Aspirin®)
- Nichtsteroidale Antirheumatika (z. B. Diclofenac [Voltaren®], Indomethacin [Indocid®])

3. Antiseptisch und antiphlogistisch wirkende Externa

Akutphase

Sitzbäder oder Kompressen mit jodhaltigen Lösungen (z. B. Betadine®/Braunol®-Lösung, Verdünnung 1:10), Eichenrindenextrakten (u. a. Tannosynt® flüssig), Applikation von Farbstoffen (Brillantgrün 0,5% wässrig, Pyoktanin-Lösung) oder ZnSO₄ in Lösung (0,05%)

Abheilendes Stadium

Aufweichende Externa (Bepanthen® Salbe, Betadine® Salbe, evtl. antibiotikahaltige Salben)

Aciclovir ist weiterhin indiziert bei Schwangeren, bei Kindern und dort, wo eine parenterale Therapie notwendig wird. Obwohl die Therapie der Erstinfektion mit systemischen Virostatika eine gut dokumentierte Wirkung auf den Heilungsverlauf hat, konnte bisher beim Menschen keine Beeinflussung der Etablierung der Latenzphase sowie der Ausbildung späterer Rezidive dokumentiert werden.

Diagnose [1, 13]

Die Diagnose des typischen Herpes genitalis wird in den meisten Fällen aufgrund des charakteristischen Erscheinungsbildes mit gruppierten Bläschen oder Erosionen auf gerötetem Grund und Schmerzhaftigkeit der Läsionen bereits klinisch gestellt. Nach wie vor als diagnostischer Goldstandard gilt der Nachweis von Herpesviren mittels Zellkultur. Der Vorteil der Zellkultur ist deren relativ hohe Sensitivität und Spezifität und die Möglichkeit, das Virus zu typisieren. Zum Nachweis müssen jedoch replikationsfähige Virionen vorhanden sein, weshalb auf einen schnellen und sorgfältigen Transport geachtet werden sollte. Das Transportmedium mit dem Entnahmematerial ist bis zum Transport zur Vermeidung einer Reduktion der Sensitivität kühl und unter Lichtschutz aufzubewahren. Bei typischer Klinik mit frischen Bläschen kann das Virus in bis zu 90% nachgewiesen werden, die Sensitivität ist jedoch bei Ulzerationen und verkrusteten Läsionen niedriger. Als Nachteil muss der große Arbeitsaufwand im Labor genannt werden, der für die relativ hohen Kosten verantwortlich ist. Ein Resultat kann frühestens nach 2–4 Tagen erwartet werden. In den meisten Laboratorien werden negative Kulturen für insgesamt 7 Tage inkubiert. Die sog. „shell vial“-Technik (wobei zusätzlich nach Zentrifugation immunfluoreszenzoptische Verfahren angewendet werden) erlaubt die kulturelle Diagnose nach 24 h bei gleicher Sensitivität und Spezifität gegenüber der konventionellen Viruskultur.

Ebenfalls die Möglichkeit der Typisierung bietet der Virusnachweis durch direkte ► **Antigentests**. Verfügbar sind der immunologische Direktnachweis mittels immunfluoreszenzmarkierten und Herpes-simplex-Typ-1- bzw. -Typ-2-spezifischen Antikörpern (z. B. Mikrotrak®-Systeme) oder Enzymimmunoassays. Das aus dem Blasen- oder Erosionsgrund entnommene Abstrichmaterial wird auf einen Objektträger aufgebracht, acetonfixiert oder luftgetrocknet ins Labor geschickt, wo nach etwa 2–3 h der Nachweis von HSV-1 bzw. HSV-2 bestätigt werden kann. Dieser Antigennachweis erreicht annähernd die Sensitivität der Kultur.

► Tzanck-Test

Der **► Tzanck-Test** stellt einen einfachen diagnostischen Test dar. Mit einer Skalpellklinge wird von der Basis einer frischen Blase ein Abstrich entnommen, und danach wird das gewonnene Material auf einem Objektträger ausgestrichen. Nach Methylenblau- oder Giemsa-Färbung ist nach den zytopathischen Effekten wie mehrkernigen Riesenzellen und akantholytischen Keratinozyten zu suchen. Obwohl der Test einfach und billig ist und in jeder Praxis durchgeführt werden kann, hat er außerhalb des Krankenhauses wenig Verbreitung gefunden. Die zytologischen Veränderungen sind jedoch nicht spezifisch für Herpes-simplex-Virusinfektionen.

► Elektronenmikroskopie

Die **► Elektronenmikroskopie** („negative staining“) kann ebenfalls nicht zwischen den einzelnen Herpesviren unterscheiden. Wegen neuerer Methoden ist sie in den letzten Jahren in den Hintergrund gerückt, bietet aber bei diagnostisch schwierigen Fällen (v. a. bei disseminierten Läsionen) an größeren Zentren eine wertvolle diagnostische Möglichkeit mit Resultaterhalt innerhalb 1 h. Am getrockneten Bläschenflüssigkeitsausstrich können die Viren nach Kontrastierung als helle sphärische Partikel über dem elektronendichten Hintergrund nachgewiesen werden. Der molekularbiologische Nachweis virustypspezifischer DNA-Sequenzen mittels **► Polymerase-Ketten-Reaktion (PCR)** ist das Mittel der Wahl bei der Diagnose der Herpesenkephalitis und zum Nachweis von asymptomatischen Ausscheidern im Rahmen von klinischen Studien. Bei der Diagnose des Herpes genitalis stellt die teure PCR keine Routineuntersuchung dar, kann jedoch in bestimmten Fällen (atypische Läsionen, ältere verkrustete Herde) indiziert sein. Die erwiesenermaßen hohe Sensitivität der PCR wird jedoch unausweichlich zu einem breiteren Einsatz führen.

► Polymerase-Ketten-Reaktion (PCR)**► Serologie**

Die nicht typspezifische Serologie hat diagnostisch keine Bedeutung

Der **► serologische Nachweis** von Antikörpern gegen HSV hat bei der Diagnosesicherung keine Bedeutung, da eine Serokonversion bei primär infizierten Patienten verspätet auftreten kann, zahlreiche Patienten bereits Antikörper aufweisen (z. B. bei bekanntem Herpes labialis) und bislang der Nachweis von typspezifischen Antikörpern routinemäßig noch nicht etabliert ist. Die serologische Untersuchung ist lediglich bei der Erkennung von Risikopatienten indiziert. Bei verbesserter Verfügbarkeit der Tests zur typspezifischen serologischen Untersuchung und definierten Richtlinien für deren Einsatz (z. B. Erfassung HSV-seronegativer Frauen während der Schwangerschaft bei bekanntem Herpes genitalis des Sexualpartners) könnte die Diagnostik durch ein zusätzliches Instrument verbessert werden.

Differenzialdiagnose

Bei typischer Klinik mit gruppierten Bläschen bereitet die klinische Diagnose des Herpes genitalis in der Regel keine Schwierigkeiten. Im frühen Stadium der Bläschenbildung sind ein akutes Kontaktekzem, ein fixes Arzneimittelexanthem, ein bullöser Lichen sclerosus et atrophicus oder allenfalls eine bullöse Insektenstichreaktion in die Differenzialdiagnose mit einzubeziehen, wobei diese Erkrankungen in der Regel keine Schmerzen und Lymphknotenschwellung verursachen. In den initialen Stadien kann die Abgrenzung zum sakral gelegenen Herpes zoster schwierig sein, bis die segmentale Anordnung die Diagnose klinisch ermöglicht.

Herpes genitalis hat eine breite Differenzialdiagnose aufgrund des vielgestaltigen klinischen Bildes

Das vielgestaltige klinische Bild und insbesondere isoliert auftretende Ulzera erschweren die klinisch sichere Abgrenzung von anderen sexuell übertragenen Infektionen z. B. mit *Treponema pallidum* und *Hämophilus Ducrey* (Tabelle 3). HSV kann häufig in Läsionen nachgewiesen werden, die von Patienten als Irritation, als vermeintliche Pilzinfektion oder als traumatisch bedingt angesehen werden.

Rezidivierender Herpes genitalis [6]

Die Rezidivhäufigkeit ist abhängig von Virustyp, Geschlecht und Zeitpunkt der Primärinfektion

Aufgrund der Eigenschaft von Herpesviren, nach erfolgter Primärinfektion eine latente Infektion zu etablieren, können durch Reaktivierung Rezidive des Herpes genitalis auftreten. Diese verlaufen entweder mit klinisch fassbaren Läsionen und Beschwerden (Abb. 6) oder asymptomatisch. Die Rezidivhäufigkeit hängt wesentlich davon ab, ob die Infektion durch HSV-1 oder HSV-2 verursacht ist. Patienten mit einem durch HSV-2 bedingten Herpes genitalis entwickeln signifikant häufiger Rezidive als solche mit genitaler HSV-1-Infektion. Die Rezidive treten am häufigsten im 1. Jahr nach Primärinfektion auf, wobei Männer häufiger an klinisch manifesten Rezidiven erkranken als Frauen.

Tabelle 3

Differenzialdiagnose genitaler Herpesinfektionen

Infektionen

- Luetischer Primäraffekt
- Ulcus molle
- Donovanose (Granuloma venereum)
- Lymphogranuloma venereum
- Schankriforme Pyodermie
- Andere viral bedingte Ulzera (Varizella-zoster-Virus, HIV-Primärinfekt, Epstein-Barr-Virus)

Entzündliche Veränderungen

- Fixes Arzneimittelexanthem
- Autoimmunbullöse Erkrankungen
- Morbus Behçet
- Ulcus vulvae acutum (Lipschütz)

Mechanisch bedingte Ulzera, Artefakte

► Auslösefaktoren

Die psychische Belastung ist eher die Folge als die Ursache eines Rezidivs

► Prodromi

► Atypische klinische Präsentationen

► **Auslösefaktoren** für Rezidive sind mannigfaltig und beinhalten physische Anstrengung und vorausgegangene Erkrankungen. Bei Frauen ist nicht selten ein zyklusabhängiges Auftreten von Rezidiven zu beobachten. Entgegen einer weit verbreiteten Auffassung ist ein Zusammenhang zwischen psychischen Stresssituationen und dem Auftreten von Herpes-genitalis-Rezidiven nicht schlüssig zu nachzuweisen. Viel eher haben Rezidive eine Auswirkung auf das Befinden der Betroffenen und deren Sexualleben und führen so zu sekundären psychischen Belastungen. Rezidive sind im Vergleich zur Primärinfektion durch einen abgeschwächten und kürzeren Verlauf gekennzeichnet. In etwa 40 % der Rezidive gehen dem Auftreten der Hautveränderungen ► **Prodromi** voraus, die sich als Schmerzen, Juckreiz oder Dysästhesien im anatomischen Gebiet manifestieren, in dem im weiteren Verlauf die herpetischen Hautläsionen in Erscheinung treten. Nicht in allen Fällen folgt den Prodromi ein Rezidiv mit Auftreten herpestypischer Hautveränderungen. Im Gegensatz zur Primärinfektion sind Allgemeinsymptome selten und Komplikationen mit Meningitis und Radikulomyelopathie unwahrscheinlich. Ein wichtiger Grund für die Tatsache, dass Rezidive mehrheitlich sowohl vom Patienten als auch vom Arzt nicht als herpetisch bedingt erkannt werden („unrecognized symptomatic genital herpes“), sind die häufigen ► **atypischen klinischen Präsentationen**. Insbesondere bei kleinen Fissuren (Abb. 7), lokalisierten Erythemen (Abb. 8), kleinsten Erosionen, Furunkeln und rezidivierenden unklaren lokalisierten Schmerzen im Genital- oder Lumbalbereich sowie bei einer unklaren rezidivierenden Urethritis (Abb. 9) muss an die Möglichkeit von atypischen HSV-Manifestationen gedacht werden. Isolierte genitale Ulzera sind in der westlichen Welt ebenfalls häufig durch HSV bedingt (Abb. 10).



Abb. 6 ◀

HSV-Infektion sakral nach Primärinfektion genital (jeder 5. Patient weist Rezidive nicht am Ort der genitalen Primärinfektion auf)

► subclinical shedding



Abb.7 ▲ Atypische HSV-Manifestationen:
kleinste Fissuren/Krustenbildungen

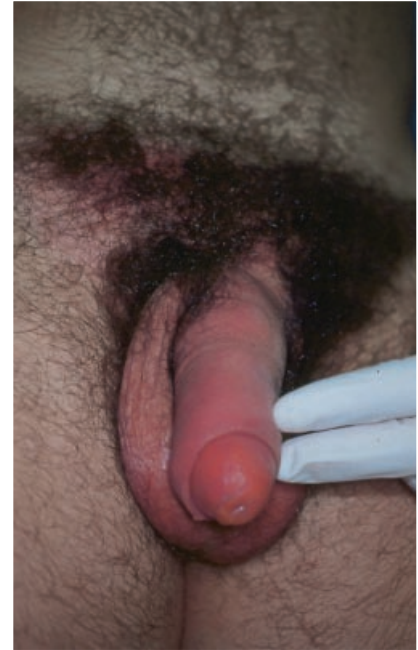


Abb.8 ▲ Atypische HSV-Manifestationen:
lediglich Erythem mit Lymphadenitis

Asymptomatische Virusausscheidung [15]

Seit den Arbeiten von Wald et al. wird zunehmend deutlich, dass Rezidive auch ohne klinisch fassbare Beschwerden oder Hautläsionen auftreten können. Die Ausscheidung infektiöser Viruspartikel bei beschwerdefreien Patienten wird im angelsächsischen Sprachraum als ► „subclinical shedding“ oder „asymptomatic shedding“ bezeichnet. Etwa die Hälfte der HSV-2-infizierten Frauen zeigt eine asymptomatische Virusausscheidung nach Primärinfektion. Die asymptomatische Virusausscheidung



Abb.9 ▲ Atypische HSV-Manifestationen:
herpetische Urethritis



Abb.10 ▲ Atypische HSV-Manifestationen:
isoliertes Ulkus

Die asymptomatische Virusausscheidung erfolgt multianatomisch und findet vor, nach oder unabhängig von einem Rezidiv statt

► Übertragungsrisiko

► Episodische antivirale Therapie

► Suppressionstherapie

► Topische Therapie

erfolgt dabei an etwa 1–2% der Tage und findet nicht nur am Ort der ehemaligen Primärinfektion, sondern auch zervikal, perianal und rektal statt. Neuere Untersuchungen mittels PCR-Technik zeigten eine HSV-DNS-Ausscheidung an 28% der untersuchten Tage. Die asymptomatische Virusausscheidung wird vor oder nach klinisch fassbaren Rezidiven und unabhängig von diesen beobachtet. Diese Form der Virussekretion aus inspektorisch unauffälliger Haut und Schleimhaut ist mehrheitlich für die Verbreitung von HSV-2 von asymptomatischen Virusträgern auf HSV-negative Sexualpartner verantwortlich. Das ► **Übertragungsrisiko** für eine genitale Herpes-simplex-Infektion bei sog. diskordanten Sexualpartnern beträgt etwa 12% im Verlauf eines Jahres.

Therapie [14]

Obwohl die Ausbildung der latenten Herpesinfektion durch den Einsatz von Virostatika nicht verhindert wird, können die Anzahl und der Schweregrad der Rezidive durch eine virostatische Therapie – insbesondere durch eine kontinuierliche Suppressionstherapie – reduziert werden.

Die Therapieform des rezidivierenden Herpes genitalis wird bestimmt von der Häufigkeit und der Schwere der Rezidive, aber auch von der Akzeptanz der Patienten. Bei weniger als 6 Rezidiven jährlich wird eine ► **episodische perorale Verabreichung von Virostatika** oder lediglich eine symptomatische Lokaltherapie empfohlen. Wenn die antivirale Therapie innerhalb von 24 h nach Beginn der Symptome initiiert wird, kann eine Verkürzung der Virusausscheidung und der Abheilungsdauer erreicht werden, die aber im Vergleich zur Wirkung bei der Primärinfektion etwas weniger ausgeprägt ist. In der Praxis bewährt sich die durch den Patienten selbst eingeleitete Behandlung bereits bei Auftreten von Prodromi oder ersten Hautläsionen. Die Dosierungen der sich über 5 Tage erstreckenden Behandlung sind aus Tabelle 4 ersichtlich.

Bei mehr als 6 Rezidiven pro Jahr oder gehäuften, subjektiv stark belastenden Episoden sollte eine langzeitige ► **Suppressionstherapie** mit dem Patienten diskutiert werden. Diese Dauertherapie sollte nach jeweils 6–12 Monaten unterbrochen und reevaluiert werden. Eine signifikante Abnahme der Rezidivhäufigkeit während der Suppressionstherapie mit Aciclovir ist mehrfach belegt worden. Auch Valaciclovir und Famciclovir weisen eine dokumentierte, dem Aciclovir ebenbürtige Wirkung auf. Valaciclovir bietet dank verbesserter pharmakokinetischer Eigenschaften den Vorteil einer lediglich 1-mal täglichen Tabletteneinnahme. Obwohl auch die Virusausscheidung während einer Suppressionstherapie nachhaltig verringert wird, besteht dennoch die Möglichkeit einer Virusübertragung. Die alleinige topische Behandlung mit Virostatika geht nicht mit einer klinisch relevanten schnelleren Rückbildung der Läsionen einher, auch wenn in Studien ein statistisch signifikanter Unterschied im Bereich einiger weniger Stunden dokumentiert wurde. Dennoch berichten Patienten gelegentlich über einen positiven Effekt und scheinen von einer ► **topischen Therapie** zu profitieren, wobei sowohl die Grundlage als auch das Virostatikum für die Wirkung verantwortlich sein kann. Die kombinierte systemische und topische Behandlung mit Virostatika bringt keinen Vorteil gegenüber einer ausschließlich systemischen virostatischen Behandlungsform.

Tabelle 4

Therapie des rezidivierenden Herpes genitalis

Episodische Therapie

• Aciclovir (Zovirax®)	5-mal 200 mg/Tag p.o. 5 Tage
• Valaciclovir (Valtrex®)	2-mal 500 mg/Tag p.o. 5 Tage
• Famciclovir (Famvir®)	2-mal 125 mg/Tag p.o. 5 Tage

Suppressionstherapie (über mindestens 6–12 Monate)

• Aciclovir (Zovirax®)	2-mal 400 mg/Tag p.o.
• Valaciclovir (Valtrex®)	1-mal 500 mg/Tag p.o.
	Bei mehr als 10 Rezidiven 2-mal 250 mg/Tag p.o.
• Famciclovir (Famvir®)	2-mal 250 mg/Tag p.o.

Die Patienten- und Paarberatung hat eine entscheidende Bedeutung

► Ansteckungsquelle

Wegen asymptomatischer Verläufe kann häufig die Infektionsquelle nicht eruiert werden

► Prävention

Präservative als beste, jedoch nicht 100 % wirksame Prophylaxe

Zur Risikobeurteilung bei Kinderwunsch kann eine typspezifische serologische Partneruntersuchung hilfreich sein

Die therapeutischen Optionen müssen individuell angepasst werden

► HIV-Infektion

Beratung bei Herpes genitalis

Da infolge der Rezidivhäufigkeit viele Patienten auch im weiteren Leben mit der Erkrankung konfrontiert sind und die Rezidive zu oftmals unterschätzten psychosozialen Belastungen führen können, ist eine ausführliche Beratung des Patienten von besonderer Bedeutung.

Eine zentrale Frage der Betroffenen bezieht sich auf die ► **Ansteckungsquelle**. Es wird geschätzt, dass die Primärinfektion in 95 % der Fälle innerhalb von 2 Wochen nach Sexualkontakt mit einem infizierten Partner auftritt, wobei mehrheitlich eine Ansteckung im Rahmen einer asymptomatischen Virusausscheidung erfolgt. Da aufgrund des klinischen Bildes keine sichere Unterscheidung zwischen einer Primärinfektion und einem Rezidiv gemacht werden kann, muss immer auch an ein erstmalig symptomatisches Rezidiv bei vor Jahren durchgemachter asymptomatischer Primärinfektion gedacht werden. Eine solche Episode tritt unabhängig von aktuellen Sexualkontakten auf. Gerade diese Situation ist bei der Beratung eines Patienten mit floridem Herpes genitalis zu beachten, wenn die Frage nach der Akquisition durch Sexualkontakt außerhalb einer bestehenden Partnerschaft von einem Paar gestellt wird. Kann HSV-1 aus genitalen Läsionen isoliert werden, ist dieser Befund nicht zwingend gleichzusetzen mit einer Übertragung durch orogenitale Sexualpraktiken. Selten kommt es durch Autoinokulation, ausgehend von einem Herpes labialis, zu einer meist durch HSV-1 bedingten genitalen Herpesinfektion.

Die Beratung des Patienten sollte auch den Hinweis auf das Übertragungsrisiko des Virus und die ► **Prävention** beinhalten. Die Wahrscheinlichkeit einer asymptomatischen Ausscheidung ist im 1. Jahr nach Primärinfektion am größten und betrifft v. a. die Zeit vor und nach einem Rezidiv. Präservative, die gleichzeitig einen Schutz vor der Akquisition einer HIV-Infektion bieten, gelten als beste Maßnahme, um eine Übertragung des Virus einzudämmen. Einschränkend muss jedoch festgehalten werden, dass eine Übertragung nicht vollständig verhindert werden kann, da auch nicht geschützte Hautareale betroffen sein können (z. B. Mons pubis, glutäal). Kondome für die Frau bieten möglicherweise einen noch besseren Schutz, erfahren jedoch wegen des eingeschränkten Komforts eine schlechte Akzeptanz. Für das 1. Jahr nach Primärinfektion muss generell bei allen Sexualkontakten die Anwendung eines Präservativs empfohlen werden. HSV-1 bekommt beim Herpes genitalis insbesondere bei Frauen durch orogenitale Kontakte zunehmende Bedeutung, da diese meist ungeschützt erfolgen. Eine lang dauernde virostatistische Behandlung vermag zwar die Virusausscheidung beträchtlich zu reduzieren, bislang liegen aber nicht genügend Daten vor, die einen klinisch relevanten Einfluss auf das Übertragungsrisiko dokumentieren. Bei Paaren, bei denen der Mann an einem primären oder rezidivierenden Herpes genitalis leidet und die asymptomatische Partnerin schwanger ist oder eine Schwangerschaft angestrebt wird, ist eine ausführliche Beratung unumgänglich und die Indikation für eine HSV-typspezifische serologische Untersuchung gegeben.

Während das Risiko für einen Herpes neonatorum durch die Übertragung des Virus auf das Kind im Rahmen eines rezidivierenden Herpes genitalis sehr gering ist, ist eine Primärinfektion in der Schwangerschaft, v. a. im letzten Trimenon, mit einem hohen Risiko für das Auftreten eines Herpes neonatorum vergesellschaftet. Zur Vermeidung einer Primärinfektion während der Schwangerschaft ist bei negativer Serologie die Verwendung von Kondomen und der Verzicht auf orogenitale Sexualpraktiken (bei gleichzeitig positiver Anamnese für einen Herpes labialis) bei serologisch diskordanten Paaren zu empfehlen. Die therapeutischen Optionen mit episodischer und suppressiver antiviraler Therapie oder einer rein symptomatischen Therapie müssen besprochen und individuell angepasst werden. Bei Bestehen von herpetischen Läsionen muss zusätzlich auf das erhöhte Risiko einer Akquisition oder Transmission einer ► **HIV-Infektion** hingewiesen werden. Da Patientinnen mit Herpes genitalis auch ein potenziell erhöhtes Risiko für die Akquisition anderer viraler Infektionen, insbesondere mit den weit verbreiteten humanen Papillomviren aufweisen, ist eine gynäkologische Untersuchung zur Erkennung zervikaler Dysplasien mittels Zervixabstrich empfehlenswert. Zusätzlich ist darauf hinzuweisen, dass Sexualpartner über die Infektion informiert werden sollten. Ebenso sollten bei einer Schwangerschaft zur Vermeidung von Risikosituationen die Geburtshelfer informiert werden.

Lupidon® wurde wegen des nicht eindeutig belegten Nutzens vom deutschen Markt genommen

► Immunogene Glykoproteine gD-2 und gB/gD-2

In den nächsten Jahren wird noch keine wirksame Vakzine verfügbar sein

HSV hat eine höhere Seroprävalenz bei HIV-infizierten Patienten

Herpes genitalis wurde als Risikofaktor für Akquisition und Transmission von HIV nachgewiesen

HSV-Vakzinierungen [2]

Aufgrund theoretischer Überlegungen stellt eine Impfung die ideale Methode zur Prävention viraler Infekte dar. Die Verwendung von Impfstoffen bei der HSV-Infektion erweist sich insofern als problematisch, da Rezidive trotz Vorhandenseins von humoraler und zellvermittelter Immunität auftreten.

Lupidon® ist eine hitzeinaktivierte HSV-1- (Lupidon H®) bzw. HSV-2- (Lupidon G®) Vakzine, die in den 60er-Jahren in Deutschland entwickelt und zur Behandlung des rezidivierenden Herpes genitalis eingesetzt wurde. Obwohl mehrfach über erfolgreiche Behandlungen in Einzelfallbeschreibungen oder kleineren Studien berichtet wurde, fehlen bis heute plazebokontrollierte randomisierte Studien, die einen Nutzen von Lupidon® belegen. In Deutschland wurde das Präparat wegen des Missverhältnisses zwischen Nutzen und Risiko vor Jahren vom Markt genommen.

In den letzten 20 Jahren wurden 6 unterschiedliche Typen von Impfstoffen entwickelt. Neben den hitze- oder formalinfixierten Virusimpfstoffen wurden in den letzten Jahren gentechnisch aus der Hülle der Herpes-simplex-Viren hergestellte Substanzen verwendet, die ► **immunogene Glykoproteine** (v. a. gD-2 und gB/gD-2) aufweisen. Der Nachweis eines positiven Effekts dieser Impfstoffe auf die Verhinderung einer Primärinfektion oder von Rezidiven konnte nur in bescheidenem Rahmen erbracht werden, sodass bislang keine erprobte Vakzine mit nachgewiesener Wirkung zur Behandlung genitaler Herpesinfektionen zur Verfügung steht. Aktuell werden Versuche mit genetisch veränderten HSV (z. B. mit verminderter Fähigkeit zur Ausbildung einer Latenz) sowie mit sog. „nackter“ DNS unternommen; in näherer Zukunft ist jedoch noch nicht mit einem wirksamen Präparat zu rechnen.

Herpes genitalis beim immunsupprimierten Patienten [10]

HSV-Infektionen neigen zu atypischen Manifestationen, prolongierten Verläufen und gehäuften Rezidiven bei Zuständen zellulärer Immundefizienz. Beispielsweise kommt es bei über 70 % der Knochenmark- oder nierentransplantierten Patienten mit latenter HSV-Infektion innerhalb des 1. Monats nach Transplantation zur Reaktivierung. Für HIV-Patienten wurde die Prävalenz der HSV-Infektion mit 1/3 angegeben; die Seroprävalenz von HSV wurde für homo- und bisexuelle HIV-infizierte Patienten mit über 80 % beziffert. Zusätzlich konnte das erhöhte Risiko einer Akquisition und einer Transmission von HIV bei Patienten mit Herpes genitalis nachgewiesen werden. Neben diesen epidemiologischen Auswirkungen bestehen auch klinische Wechselwirkungen: Im Gegensatz zum HSV-Infekt beim Immunkompetenten finden sich beim HIV-Infizierten oft nicht die klassischen Veränderungen mit Bläschenbildung, kleinen Erosionen und Verkrustung.

Besonderheiten bei HIV-Infizierten sind:

- atypische Manifestationen,
- prolongierte Verläufe,
- gehäufte Rezidive.



Abb. 11 ◀

Seit 5 Wochen bestehendes, schmerzhaftes herpetisches Penisulcus bei HIV-Infektion



Abb. 12 ◀
Seit 6 Monaten bestehendes, destruktiv wachsendes Ulkus im Fingerendgliedbereich mit vollständiger Zerstörung der Nagelmatrix

Der chronische ulzerierende HSV-Infekt gilt als Indikator für einen fortgeschrittenen Immundefekt

► **Anogenitale Ulzera**

► **Biopsie**

Die HSV-Infekt ist vielmehr durch stark schmerzhafte, teilweise destruktive Ulzerationen im genitalen und perianalen Bereich gekennzeichnet, die einen chronischen Verlauf mit verzögerter oder fehlender Abheilung zeigen (Abb. 11). Der chronische ulzerierende HSV-Infekt (Persistenz >4 Wochen) gilt als Indikator für einen fortgeschrittenen, mit stark verminderter CD4-positiven Lymphozytenzahl (meist <100/μl) einhergehenden Immundefekt bei HIV-seropositiven Patienten und wird entsprechend der revidierten HIV-Klassifikation der klinischen Kategorie C oder der früheren Gruppe der Aids-definierenden Erkrankungen zugeordnet. Eine gelegentlich gleichzeitig auftretende herpetische Proktitis manifestiert sich durch ausgesprochen starke anorektale Schmerzen, Tenesmen oder Blutabgang ab ano. Destruktiv verlaufende herpetische Ulzerationen können auch im Fingerendgliedbereich auftreten (chronische herpetische Paronychie; Abb. 12).

Die Differenzialdiagnose ► **anogenitaler Ulzera** bei Immunsupprimierten, insbesondere HIV-Infizierten, umfasst ein weites Spektrum infektiös bedingter Ulzera, inflammatorischer Erkrankungen und den nicht seltenen anogenitalen Karzinomen (Tabelle 5). Die in der Umgebung des Ulkus erkennbaren Bläschen und Erosionen können dabei auf einen HSV-Infekt hinweisen. Die Diagnose wird durch den Virusnachweis bestätigt. Zum Ausschluss neoplastischer Prozesse ist eine ► **Biopsie** aus der Randzone chronisch-persistierender Ulzerationen im genitoanalen Bereich bei immunsupprimierten Patienten zu empfehlen. Die Therapie des chronisch-ulzerierenden HSV-Infektes besteht in einer systemischen Gabe von Virostatika (Tabelle 6). Wegen der Gefahr von Rezidiven ist nicht selten eine anschließende kontinuierliche antivirale Suppressionstherapie nötig.

Tabelle 5
Differenzialdiagnose chronischer anogenitaler Ulzera bei immunsupprimierten Patienten

Infektiös	
• Viral	HSV, Zytomegalievirus
• Bakteriell	Pyodermien, luetischer Primäraffekt, Tuberkulose, Fournier-Gangrän, Donovanose
• Mykotisch	Candida
Inflammatorisch, nicht infektiös	
• Pyoderma gangraenosum	
• Dekubitalulkus	
• Medikamentös	Foscarnet bei HIV
• Iatrogen	Schmerzlose Nekrosen oder Gangrän durch enge Urinalfixation bei bettlägerigen Patienten
Neoplastisch	
• Plattenepithelkarzinom	

Eine Resistenz auf Aciclovir weisen 4–5% der Immunsupprimierten auf (bei Immunkompetenten im Promillebereich)

► **Foscarnet**

Sieben Fälle von Herpes neonatorum auf 100.000 Lebendgeburten

Die Primärinfektion im letzten Trimenon bildet das größte Risiko für Mutter und Kind

► **Transplazentare Übertragung**

Tabelle 6

Therapie des chronisch-ulzerierenden Herpes genitalis bei immunsupprimierten Patienten

Leichtere Formen (CD4-Zahl in der Regel >100/µl)

- Aciclovir (Zovirax®) 5-mal 200–400 mg/Tag p.o. 10 Tage
- Valaciclovir (Valtrex®) 2- bis 3-mal 500 mg/Tag p.o.
- Famciclovir (Famvir®) 2-mal 500 mg/Tag p.o.

Schwere Formen (CD4-Zahl in der Regel <100/µl)

- Aciclovir (Zovirax®) 10 mg/kg KG/Tag i.v. 10 Tage

Bei fehlendem Ansprechen (Resistenzentwicklung)

- Foscarnet (Foscavir®) 3-mal 40 mg/kg (evtl. 2-mal 60 mg) KG/Tag i.v. 2 Wochen
- Eventuell Cidofovir Topisch oder i.v.

Die topische Behandlung beinhaltet die Applikation antiseptischer Externa. Bei nachgewiesener Infektion durch Herpes-simplex-Virus und fehlendem Ansprechen auf eine adäquate antivirale Therapie ist eine Resistenz des Virus, die in etwa 4–5% auftritt, gegenüber dem gewählten Virostatikum in Erwägung zu ziehen. Gegebenenfalls ist auf die systemische intravenöse Behandlung mit ► **Foscarnet** (Foscavir®) zu wechseln, das auch ohne Phosphorylierung durch die virale Thymidinkinase wirksam ist. In letzter Zeit sind jedoch auch Fallberichte mit Foscarnet-Resistenz erschienen.

Herpes genitalis in der Schwangerschaft [11]

Mit der weltweiten Zunahme des Herpes genitalis ist auch die Inzidenz der gefürchtetsten Komplikation, der Herpesinfektion des Neugeborenen – Herpes neonatorum –, im Steigen begriffen. Die Inzidenz neonataler Herpesinfektionen ist von Land zu Land unterschiedlich, wird jedoch durchschnittlich mit etwa 7 Fällen auf 100.000 Lebendgeburten pro Kalenderjahr angegeben und in den USA auf etwa 2000 Fälle pro Jahr geschätzt.

Seroepidemiologische Studien zeigen, dass ungefähr 2–3% der Frauen eine Herpes-genitalis-Primärinfektion während der Schwangerschaft akquirieren. Je 1/3 der Patientinnen erkranken im 1., 2. bzw. 3. Trimenon. Tritt nach erfolgter Primärinfektion noch vor der Geburt eine Serokonversion mit Ausbildung virusspezifischer Antikörper im Serum auf, besteht aufgrund neuester Ergebnisse ein minimales Risiko für eine Herpesinfektion des Neugeborenen. Hingegen ist das Auftreten einer Primärinfektion am oder nahe des Geburtstermines mit einem erheblichen – bis zu 50%igen – Risiko für das Auftreten eines Herpes neonatorum verbunden. Dabei erfolgt die Übertragung des Virus meistens während der Entbindung durch den direkten Kontakt des Kindes mit herpetischen Läsionen im Geburtskanal. Der Gebrauch von Skalpelektroden scheint als Eintrittspforte eine neonatale Infektion zu begünstigen. Gründe für das größere Risiko einer Übertragung im letzten Trimenon listet Tabelle 7 auf. Eine ► **transplazentare Übertragung** nach der 20. Schwangerschaftswoche scheint sehr selten vorzukommen. Postnatal durch infizierte Muttermilch oder via Übertragung von oralen HSV-Infekten der Eltern oder des Krankenhauspersonals ereignen sich 10–15% der HSV-Infekte.

Tabelle 7

Gründe für das größere Risiko der HSV-Übertragung bei mütterlicher Primärinfektion im letzten Trimenon

- Größere Virusmenge beim Geburtstermin vorhanden
- Virusausscheidung auf größerer Fläche
- Häufigere Virusausscheidung zervikal
- Länger dauernde Virusausscheidung
- Geringere Wahrscheinlichkeit der Übertragung mütterlicher Antikörper

Eine Aciclovir-Therapie während der Schwangerschaft ist nicht registriert

► **Immunsupprimierte Schwangere**

► **Abort**

► **Unterschiedliche Klinik**

Hautsymptome sind initial nur bei einer Minderheit vorhanden

Beim rezidivierenden Herpes genitalis sind während der Schwangerschaft keine Komplikationen zu erwarten, und bei einem Rezidiv zum Zeitpunkt der Geburt besteht ein nur geringfügiges Risiko für eine Übertragung. Das therapeutische Prozedere wird je nach Land und Klinik unterschiedlich gewählt. Ein mögliches Vorgehen ist in Tabelle 8 aufgelistet. Eine elektive Sectio caesarea scheint eine Übertragung verhindern zu können, wobei deren Nutzen nie in kontrollierten Studien dokumentiert wurde. Größere Fallberichte zeigten jedoch keinen vollständigen Schutz vor einer Übertragung. Die topische Anwendung virostatischer Medikamente zur Behandlung des Herpes genitalis hat sich auch bei Schwangeren nicht als sinnvoll erwiesen. Obwohl bislang keine teratogene Wirkung von systemisch verabreichtem Aciclovir bei 1200 exponierten Schwangeren dokumentiert werden konnte, ist das Medikament für die Anwendung während der Schwangerschaft nicht registriert, und gemäß CDC reicht die untersuchte Anzahl zum Ausschluss auch seltener Geburtsdefekte nicht aus. Infolgedessen muss der behandelnde Arzt zwischen Nutzen und Risiko einer systemischen virostatischen Behandlung abwägen und dies mit den Patientinnen besprechen. Auf die neueren Virostatika sollte vorerst wegen mangelnder Erfahrung verzichtet werden. ► **Immunsupprimierte Schwangere**, die nicht selten ausgedehnte ulzerative Herpesläsionen und häufigere Rezidive zeigen, bedürfen einer intravenösen Therapie mit Aciclovir. Leidet der Sexualpartner einer Schwangeren, die selbst noch keine Herpesinfektion erlitten hat und im Serum keine Antikörper gegen HSV aufweist, an rezidivierendem Herpes genitalis oder labialis, wird zur Prävention der Primärinfektion bei der schwangeren Partnerin die konsequente Verwendung von Präservativen und der Verzicht auf orogenitale Sexualpraktiken empfohlen. Als seltene Komplikation einer meist im letzten Trimenon auftretenden HSV-Primärinfektion kann es zur Dissemination mit Befall innerer Organe kommen, die bei ausbleibender Behandlung eine mütterliche Letalität von mehr als 50 % aufweist.

Herpes neonatorum [5]

Im Gegensatz zu den seltenen Fällen einer disseminierten Infektion bei der Mutter hat die HSV-Infektion häufiger ernsthafte Konsequenzen für den Fetus und das Neugeborene. Eine transplazentare Übertragung vor der 20. Schwangerschaftswoche kann in bis zu 25 % der Fälle zu einem ► **Abort** führen. Infektionen zu einem späteren Zeitpunkt scheinen keine erhöhte Inzidenz an Aborten zu verursachen. Der Herpes neonatorum kann sich unter ► **unterschiedlichen klinischen Bildern** manifestieren. Nur etwa 1/3 der Neugeborenen weist initial Hautveränderungen auf, während ein

Tabelle 8

Therapie des Herpes genitalis in der Schwangerschaft. (Nach [11])

Primärinfektion im 1. und 2. Trimenon

- Nach Ausmaß der Infektion Aciclovir p.o. oder i.v. in der Standarddosierung
- Keine Indikation für Sectio caesarea, sofern keine herpetischen Läsionen am Geburtstermin
- Eventuell Aciclovir-Dauertherapie während der letzten 4 Schwangerschaftswochen zur Vermeidung eines Rezidivs

Primärinfektion im 3. Trimenon

- Aciclovir p.o. oder i.v. in der Standarddosierung
- Sectio caesarea indiziert, v. a. wenn Primärinfektion in den letzten 6 Wochen vor dem Geburtstermin erfolgte
- Bei vaginaler Entbindung evtl. Aciclovir für die Mutter und das Neugeborene

Rezidivierender Herpes genitalis

- Routineuntersuchung zum Nachweis einer asymptomatischen Virusausscheidung nicht indiziert
- Ohne Nachweis von herpetischen Veränderungen ist eine Sectio caesarea nicht indiziert
- Unter Umständen bei häufigen oder schweren Rezidiven Suppressionstherapie mit Aciclovir 2-mal 400 mg/Tag p.o.
- Sectio indiziert bei herpetischen Läsionen am Geburtstermin. Das Risiko der Sectio muss gegenüber dem geringen Risiko einer Ansteckung abgewogen werden

Symptome treten meist erst nach Krankenhausaufenthalt auf

► Diagnosesicherung

weiteres Drittel erst im späteren Verlauf der Infektion kutane Manifestationen aufweist. Das restliche Drittel der Neugeborenen weist keine Hautläsionen auf. Neben den auf die Haut, Mundhöhle und Augen beschränkten Infektionen können das zentrale Nervensystem (herpetische Enzephalitis) oder mehrere viszerale Organe im Rahmen einer disseminierten Infektion befallen sein. Kinder mit ZNS-Befall weisen meist Fieber und eine Bewusstseinsintrübung auf, die von Lethargie bis zum Koma reicht. Die Inzidenz, Letalität und Spätschäden der Infektionen weisen beträchtliche Unterschiede auf. Während der lokalisierte Befall von Haut, Mundhöhle und Auge bei antiviraler Behandlung eine gute Prognose aufweist, sind die Herpesenzephalitis des Neugeborenen und die generalisierte Infektion mit Befall mehrerer Organe mit einer bis zu 40 %igen bzw. 90 %igen Letalität verbunden. Die Hälfte der Kinder, die eine Herpesenzephalitis überleben, leiden in der Folge an neurologischen Ausfällen, geistiger Retardierung oder epileptischen Anfällen.

Da die für Herpesinfektionen typischen Bläschen an der Haut häufig fehlen, wird die Diagnose oft erst mit Verzögerung gestellt. Die Symptome treten in den ersten 2 Lebenswochen in Erscheinung, meist wenn das Neugeborene bereits zu Hause ist. Zur ► **Diagnosesicherung** sollten Viruskulturen von Konjunktiven, Rachen und, falls vorhanden, aus Hautläsionen entnommen werden. Zusätzlich ist eine PCR-Analyse aus dem Liquor und aus dem Blut indiziert. Der Antigennachweis mittels Immunfluoreszenz ist wegen der niedrigen Sensitivität nicht empfohlen. Infolge der raschen Verschlechterung bei generalisierten Infekten und Enzephalitis ist bei Verdacht auf Herpes neonatorum umgehend eine Hospitalisation und Therapie mit systemisch verabreichtem Aciclovir (Zovirax®) einzuleiten, u. U. noch bevor die Diagnose durch Virusnachweis bestätigt wurde. Für die lokalisierte Infektion werden 3-mal 20 mg/kg/Tag i.v. für 2 Wochen empfohlen. Eine disseminierte Infektion oder ZNS-Beteiligung wird in gleicher Dosierung während 3 Wochen therapiert. Die Letalitätsrate kann durch die Gabe von Aciclovir (Zovirax®) signifikant auf 40 % gesenkt werden.

Literatur

1. Ashley RL, Wald A (1999) Genital herpes: review of the epidemic and potential use of type-specific serology. *Clin Microbiol Rev* 12:1–8
2. Bernstein DI (1999) Herpes simplex virus vaccines. *Vaccine* 17:1681–1689
3. Corey L, Wald A (1999) Genital herpes. In: Holmes K, Sparling P, Mardh P, Lemon S, Stamm W, Piot P, Wasserheit J (eds) *Sexually transmitted diseases*. McGraw-Hill, New York, pp 285–312
4. Fleming DT, McQuillan GM, Johnson RE, Nahmias AJ, Aral SO, Lee FK, St. Louis ME (1997) Herpes simplex virus type 2 in the United States, 1976 to 1994. *N Engl J Med* 337:1105–1111
5. Jacobs RF (1998) Neonatal herpes simplex virus infections. *Semin Perinatol* 22:64–71
6. Lafferty WE, Coombs RW, Benedetti J, Critchlow C, Corey L (1987) Recurrences after oral and genital herpes simplex virus infection. Influence of site of infection and viral type. *N Engl J Med* 316:1444–1449
7. Mertz GJ (1993) Epidemiology of genital herpes infections. *Infect Dis Clin North Am* 7:825–839
8. Pereira FA (1996) Herpes simplex: evolving concepts. *J Am Acad Dermatol* 35:503–520
9. Pertel P, Spear P (1999) Biology of herpesviruses. In: Holmes K, Sparling P, Mardh P, Lemon S, Stamm W, Piot P, Wasserheit J (eds) *Sexually transmitted diseases*. McGraw-Hill, New York, pp 269–283
10. Severson JL (1999) Relation between herpes simplex viruses and human immunodeficiency virus infections. *Arch Dermatol* 135:1393–1397
11. Smith JR, Cowan FM, Munday P (on behalf of the Pregnancy Subgroup of the Herpes Simplex Advisory Panel) (1998) The management of herpes simplex virus infection in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 105:255–260
12. Tao G (2000) Medical care expenditures for genital herpes in the United States. *Sex Transm Dis* 27:32–38
13. Thin RN (1996) Diagnosis of genital herpes simplex infections. *Curr Probl Dermatol* 24:50–56
14. Wald A (1999) New therapies and prevention strategies for genital herpes. *Clin Infect Dis* 28 [Suppl] 1:54–13
15. Wald A, Zeh J, Selke S, Ashley RL, Corey L (1995) Virologic characteristics of subclinical and symptomatic genital herpes infections. *N Engl J Med* 333:770–775
16. Whitley RJ, Kimberlin DW, Roizman B (1998) Herpes simplex viruses. *Clin Infect Dis* 26:541–555

Fragen zur Zertifizierung durch die DDA

1. Welche Aussagen sind richtig?

- I. Die Primärinfektion des Herpes genitalis verläuft bei der überwiegenden Mehrzahl der Patienten symptomatisch.
 - II. Die Übertragung von HSV-2 kann nur in symptomatischen Phasen der Erkrankung, nicht jedoch während des sog. asymptomatischen Sheddings erfolgen.
 - III. HSV-1- und HSV-2-bedingte Formen des Herpes genitalis unterscheiden sich nicht bezüglich der Rezidivhäufigkeit.
 - IV. Ein niedriger sozioökonomischer Status ist ein Risikofaktor für die Akquisition eines Herpes genitalis.
- a) alle
b) II und III
c) I und III
d) I, II und IV
e) IV

2. Welche Aussagen sind richtig?

- I. Rezidive sind im Vergleich zur Primärinfektion durch einen abgeschwächten und kürzeren Verlauf gekennzeichnet.
 - II. Nicht mehr als 5% der Rezidive gehen mit Prodromi einher.
 - III. Die Rezidive treten am häufigsten im 1. Jahr nach der Primärinfektion auf.
 - IV. Eine asymptomatische Virusausscheidung tritt vor und nach Rezidiven, jedoch unabhängig von Rezidiven auf.
- a) alle
b) II und III
c) I und III
d) I, II und IV
e) IV

3. Welche Aussagen sind richtig?

- I. Der HSV-Infekt bei HIV-seropositiven Patienten ist nicht selten durch stark schmerzhafte, destruierende und lang andauernde Ulzerationen gekennzeichnet.
 - II. Der chronische ulzerierende HSV-Infekt gilt als Indikator für einen fortgeschrittenen Immundefekt bei HIV-seropositiven Patienten.
 - III. Die Rezidive treten bei HIV-infizierten Patienten nicht häufiger als bei HIV-seronegativen Individuen auf.
 - IV. Ein Herpes genitalis erhöht das Risiko für die Akquisition einer HIV-Infektion.
- a) alle
b) II und III
c) I und III
d) I, II und IV
e) IV

4. Welche Aussagen sind richtig?

- I. Die Übertragung von HSV von der Mutter auf das Kind erfolgt während der Schwangerschaft v. a. durch eine intrauterine ascendierende Infektion.
 - II. Bei einem Rezidiv zum Zeitpunkt des Geburtstermins besteht nur ein geringfügiges Risiko für das Auftreten einer HSV-Infektion beim Neugeborenen.
 - III. Eine Primärinfektion der Mutter am Geburtstermin ist mit einem hohen Risiko für das Auftreten einer HSV-Infektion beim Neugeborenen verbunden.
 - IV. Mit einer Sectio caesarea kann eine Übertragung auf das Neugeborene vollständig vermieden werden.
- a) alle
b) II und III
c) I und III
d) I, II und IV
e) IV

5. Welche Aussagen sind richtig?

- I. Die antivirale Behandlung des Herpes genitalis mit Nukleosidanaloga vermag die Ausbildung einer latenten Infektion nicht zu verhindern.
 - II. Die Nukleosidanaloga der neueren Generation zeichnen sich im Vergleich zum Prototyp Aciclovir v. a. durch eine höhere orale Bioverfügbarkeit aus.
 - III. Eine klinisch relevante Resistenzbildung gegenüber Nukleosidanaloga findet sich bei weniger als 10% der immunsupprimierten Patienten mit Herpes genitalis.
 - IV. Die Suppressionstherapie mit Aciclovir kann über Jahre durchgeführt werden, ohne dass über Komplikationen bislang berichtet wurde.
- a) alle
b) II und III
c) I und III
d) I, II und IV
e) IV

6. Welche Aussagen sind richtig?

- I. Mit einer rein klinischen Beurteilung können die meisten Fälle von Herpes genitalis erfasst werden.
 - II. Zur Diagnosesicherung genügt eine serologische Untersuchung.
 - III. Die Viruskultur weist gegenüber dem Antigennachweis eine etwas höhere Sensitivität auf.
 - IV. Die typspezifische Serologie stellt ein wertvolles ergänzendes Instrument bei der Abklärung eines Herpes genitalis dar.
- a) alle
b) II und III
c) I und III
d) I, II und IV
e) III und IV

Die Antworten folgen in Heft 2/2001

Wenn Sie einen Fortbildungspunkt erwerben wollen...

- Tragen Sie bitte die Antworten auf dem Antwortbogen auf Seite 983 ein (Kästchen rechts oben)
- Erläuterungen finden Sie auf der gegenüberliegenden Seite des Zertifizierungsbogens

Einsendeschluss 9. Februar 2001

Antworten aus Heft 10/2000

1 b; 2 c, d; 3 a, b, c, d, e; 4 b; 5 a, c, d; 6 d

Erläuterung / Beispiele zum korrekten Ausfüllen des Zertifizierungsbogens

Mitgliedsnummer

1	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
3	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
5	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>
6	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
7	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
8	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>
9	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>
0	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Sollten Sie keine Barcode-Aufkleber zur Hand haben, tragen Sie bitte die Mitgliedsnummer, die Sie Ihrer persönlichen DDA-Chipkarte entnehmen, gemäß des gezeigten Beispiels ein, indem Sie die Felder ganz ausfüllen.

Beispiel:

Mitgliedsnummer 1300002589

Heft-Nr.

1	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
3	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
5	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
6	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
7	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
8	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
9	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
0	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>

In dem gleichen Schema ist die Heft-Nr. einzutragen, die Sie bitte jeweils der Titelseite (rechts oben) jeder HAUTARZT-Ausgabe entnehmen.

Beispiel:

Heft 2 • Februar 2000 = 022000

Beantwortung der Fragen

	A	B	C	D	E
1	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>
3	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>
5	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
.	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

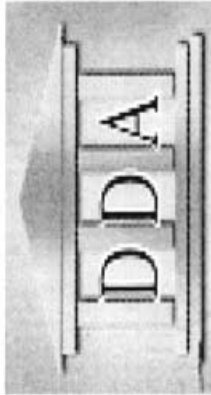
Die Fragen (Frage 1 bis maximal 15) werden jeweils im Anschluss an den Artikel gestellt.

Es sind mehrere Antworten möglich (Multiple-Choice), die Sie – wie im Beispiel gezeigt – durch Ausfüllen der entsprechenden Antwortenfelder (A bis E) kennzeichnen.

8436340222

Name: _____

Adresse: _____



Der Hautarzt
Organ der
Deutschen Dermatologischen
Gesellschaft
zertifiziert nach den Richtlinien der DDA

Nur Dermatologen (Fachärzte) können zertifiziert werden

Bitte füllen Sie die Felder komplett - vorzugsweise mit einem schwarzen oder blauen Stift - aus. Bitte Antwortbogen nur an der gestrichelten Linie ausschneiden.

Einsendeschluss

Um die Zertifizierungspunkte zu erlangen, können nur die komplett ausgefüllten Fragebögen berücksichtigt werden, die innerhalb von zwei Monaten nach Erscheinen des Heftes (siehe Datum des Einsendeschlusses am Ende des Beitrags) an die Zertifizierungsstelle geschickt werden.

Zertifizierungspunkte

Die DDA zertifiziert das Beantworten der Fragen (1 bis maximal 15) mit 1 Zertifizierungspunkt. Bitte füllen Sie hierzu die entsprechenden Antwortfelder (A bis E) aus; mehrere Antworten sind möglich (Multiple-Choice).

Anonymität

Die DDA gewährleistet, dass die Anonymität beim Auswerten der Fragen gewahrt wird.

Senden Sie das Formular bitte an

Deutsche Dermatologische Akademie
Zertifizierungsstelle
Postfach 61 04 24
22424 Hamburg

A	B	C	D	E
1	0	0	0	0
2	0	0	0	0
3	0	0	0	0
4	0	0	0	0
5	0	0	0	0
6	0	0	0	0
7	0	0	0	0
8	0	0	0	0
9	0	0	0	0
10	0	0	0	0
11	0	0	0	0
12	0	0	0	0
13	0	0	0	0
14	0	0	0	0
15	0	0	0	0

Heft-Nr.				
1	0	0	0	0
2	0	0	0	0
3	0	0	0	0
4	0	0	0	0
5	0	0	0	0
6	0	0	0	0
7	0	0	0	0
8	0	0	0	0
9	0	0	0	0
0	0	0	0	0

Tragen Sie hier bitte die Mitglieds-Nr. Ihrer Chipkarte ein oder kleben Sie den Barcode in dieses Feld

Mitgliedsnummer														
1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Barcode

Bitte beachten Sie die Falzkanten