

Herpifix®: Ein neues elektronisches Behandlungsgerät für Patienten mit Herpes labialis

B.Courage, F. Weber CK electronic Köln / West Germany

Mindestens 75% der bundesdeutschen Bevölkerung sind Träger des Herpes simplex Virus 1 und bei 20% kommt es zu einem symptomatischen Ausbruch der Erkrankung. Es ist bereits häufig bei Kindern im Alter bis zu fünf Jahren nachweisbar. Das Herpes simplex Virus 1 (HSV 1) ist eines von acht zur Zeit identifizierten Herpes Stämmen und wird von dem Herpes simplex Typ 2 Virus abgegrenzt das im Genitalbereich auftritt.

Das Herpes simplex Virus I wird über die Schleimhäute der Mundregion aufgenommen und besiedelt zunächst die oberen Hautschichten, wo es sich in den Zellkernen repliziert. Eine befallene Zelle kann bevor sie untergeht 20.000 bis 50.000 neue Herpesviren produzieren, die weitere Zellen in der Umgebung befallen. Das Virus gelangt ebenfalls in Nervenzellendigungen und wird von dort in das Ganglion transportiert. Dort vermehrt das Virus sich nicht, sondern bleibt inaktiv und für die Immunabwehr des Körpers nicht erkennbar. Die Erstinfektion mit dem Herpes simplex Virus erfolgt in der Regel asymptomatisch (bei kleineren Kindern kann es jedoch auch zu einem sehr schmerzhaften Befall der gesamten Mundschleimhaut kommen). Durch Aktivierung des ruhenden Virus kommt es zu den typischen Symptomen einer initialen Schwellung gefolgt am zweiten Tag von einem Erythem und der Ausbildung von kleinen Bläschen am dritten Tag. Die Bläschen brechen auf und es kommt zur Ausbildung von Krusten, die in der Regel bis zum neunten Tag abheilen. Die Initialphase wird von einem Druckgefühl begleitet. In dem Bläschenstadium entsteht ein teilweise intensives Schmerz und Spannungsgefühl, das bis zu sechs Wochen anhalten kann. Gleichzeitig entsteht ein Juckreiz, der mit der Abheilung der Bläschen wieder verschwindet. Während der Bläschenphase ist der Patient infektiös und in dem Wundsekret können Herpesviren nachgewiesen werden. In der Regel ist ab dem fünften Tag der Körper in der Lage den Ausbruch eines Herpes labialis zu bekämpfen. Das bedeutet, dass eine virostatische Therapie ab diesem Zeitpunkt nicht mehr sinnvoll ist.

Immunreaktionen

Ausgelöst durch unspezifischen Belastungen und Stress im besonderen, psychovegetative Reaktionen, UV Exposition, körperliche Erschöpfung, andere Erkrankungen und Traumata, Menstruation und andere stärkere hormonelle Veränderungen kann sich das Virus aus der Nervenzelle in die umgebene Haut und Schleimhautschichten ausbreiten. Nach ein bis zweitägiger Replikationszeit reagiert die Immunabwehr durch Konzentration von CD4+ und CD8+ T-Zellen in dem Infektionsgebiet und kann je nach individueller Abwehrlage, die Infektion innerhalb von 48 Stunden unter Kontrolle bringen. Patienten mit reduzierte Abwehrlage haben ein erhöhtes Risiko eines längeren und schwereren Infektionsverlaufes. Für die Antikörper ist das Virus in der Zelle nicht erkennbar, da sie die Zellmembran nicht passieren können. Eine endgültige Elimination des Virus aus dem Körper ist nicht möglich, weil das Virus in der Nervenzelle persistierend für die zelluläre und humorale Immunabwehr nicht erkennbar ist.

Behandlung des Virus

Bisherige Behandlungsstrategien haben sich im wesentlichen auf die lokale Auftragung von virusreplikationshemmenden Substanzen auf die betroffenen Stellen beschränkt. Die Wirksamkeit dieser Pharmakotherapie ist besonders bei rezidivierenden Erkrankungen nicht eindeutig belegt. In einer Studie an 69 Patienten war die Abheilungszeit unter topischer Acciclovirgabe mit 6,0 Tagen sogar 0,8 Tage länger als unter Placeboapplikation (Spruance).

In einer anderen Studie an 1573 Patienten wurde der Heilungsprozess unter Penciclovir im Mittel um 0,7 Tage von 5,5 Tagen auf 4,8 Tage verkürzt und die Schmerzdauer im Mittel um nur 0,6 von 4,1 auf 3,5 Tage reduziert.

Die prophylaktische orale Gabe von 400-1000mg Aciclovir täglich über mehrere Monate verringert die Häufigkeit der Herpesmanifestationen um 26 –78% ist aber auf längere Zeit mit einer hohen Substanzbelastung und entsprechenden Nebenwirkungen verbunden und über mehrere Jahre hinweg nicht praktikabel. Eine kausale Therapie zur Elimination des Virus ist zur Zeit nicht verfügbar und eine Vaccine zur Applikation vor der ersten Infektion erst im Frühstadium der Entwicklung. Bereits infizierte Patienten profitieren jedoch nicht von der Vaccine, da diese lediglich eine Erstinfektion verhindern könnte. Allgemein empfohlene supportive Maßnahmen sind außer der Vermeidung auslösender Faktoren nicht etabliert, einzelne Berichte zu Erfolgen von Diäten sind publiziert aber nicht systematisch bestätigt.

Funktionsweise des Herpifix®

Das Herpifix® ist eine komplette Neuentwicklung eines elektronischen Behandlungsgerätes für Patienten im Anfangsstadium eines HSV I Rezidives. Über eine Sonde wird für maximal 30 Sekunden ein definiertes Gleichstromfeld im betroffenen Bereich der Lippe induziert. Durch Galvanisierung führt dies zu einer kurzfristigen Absenkung des PH-Wertes in den betroffenen Hautschichten durch eine Längsdurchflutung elektromagnetischer Felder. Die Wirkungsdauer einer Applikation ist jedoch deutlich länger, da kompensatorisches Ionenrückströme über mehrere Stunden nach einer Applikation nachgewiesen sind (Seichert). Die applizierte Stromdichte liegt deutlich unter der empfohlen und maximal zugelassenen Amperezahl (80 Milliampere bei 500 Ohm Hautwiderstand (Bundesarbeitsblatt 4/87). Nebenwirkungen an der Haut (z.B. Brennen, ein stärkeres Wärmegefühl) durch Applikation von Gleichstrom sind thermischer Natur (Hitze) und unter einer Stärke von 1,5 Milliampere (Schilly, Seichert) nicht bekannt. Das Herpifix arbeitet mit einer maximalen Stromdichte von 0,25 Milliampere/cm², einem Faktor 2 unter der gesetzlichen Dosis und entspricht bei einer Anwendung dem Energieinhalt von 0,1Joule. Morphologische Schäden an der Haut sind bei diesen geringen Wärmemengen ausgeschlossen (Seichert). Zahlreiche Studien im Kiefer und Gesichtsbereich, die flächige Anwendungen von Gleichstrom über 5 mA und mehrere Minuten untersuchten berichten über keine unerwünschten Wirkungen (Halling). Laut Rodrigues et al. ist diese Form der pH Wertabsenkung vollständig reversibel und ungefährlich.

Theorieansatz zur in vivo Wirkungsweise

Für die Penetration in eine Zelle muss sich das Herpes Virus zunächst an die Zelloberfläche anheften und benötigt dazu Rezeptorstrukturen. Aus Publikationen zu der Funktion des Natrium Protonen Antiporters ist bekannt, daß die intrazelluläre Alkalisierung zu einer Exposition von Integrinen führt, die die Haftung der Zellen untereinander verstärkt. Solche Leitstrukturen der Zellen benutzt auch das Herpesvirus zur Anheftung an Zellen. Eine pH Wert-Verschiebung in den azidotischen Bereich führt zu einer Verringerung der Expression von Integrinen, die die Zellen möglicherweise unempfindlicher gegen HSV Anheftungen macht. Auch eine Konformitätsveränderung des Anheftungsprotein des Herpesvirus bei niedrigem PH Wert ist denkbar. Die Konsequenz ist eine Herabsetzung der Virulenz des HSV, die unabhängig von der lokalen Immunabwehr auftritt. Somit kann die Anwendung des Herpifix bereits in den ersten Phasen des Prodromalstadiums eines Herpesrezidives die weitere Ausbildung des Symptomatik wirkungsvoll verhindern. Ein Befall weiterer Zellen, der nachfolgend zu einer klinisch relevanten Exsudation mit Ausbildung der Bläschen führt, wird verhindert. Somit ist auch die Infektiosität für die Umgebung verringert. Eine zusätzliche

Wirkung über die mögliche Penetration spezifischer Antikörper in befallene Zellen, durch eine verstärkte Permeabilität der Zellmembran die in Zusammenhang mit einer Veränderung des Membranpotentials nach Applikation von Gleichstrom auftritt(Seichert) ist Gegenstand zur Zeit laufender Untersuchungen.

Klinische Untersuchungen

Es wurden drei klinische Untersuchungen mit einem Herpifix abgeschlossen (data on file). In einer ersten offenen Studie (Prof. Randow, Berlin) wurden 32 Patienten mit Herpes labialis mit einem Herpifix Prototyp behandelt. Hauptziel der Studie war die Untersuchung der Verträglichkeit von einer maximalen Stromstärke von 0,6 mAmpere und eine erste Einschätzung der Wirksamkeit. Die Patienten, die alle unter rezidivierenden Herpes labialis litten, wurden angewiesen das Gerät bei Auftreten erster Symptome auf der betroffenen Stelle einmalig anzuwenden. Die Patienten berichteten über ein geringes Kribbeln und sehr leichtes Brennen, das sich bis spätestens zwanzig Minuten nach Ende der Anwendung vollständig zurückbildete. Weitere unerwünschte Wirkungen wurden nicht beobachtet und dokumentiert. Der Untersucher berichtet über ein Sistieren und Rückbildung der Infektion in allen Fällen, bei keinem Patienten verstärkte sich nach Beginn der Anwendung die Infektion. Einschränkend eingewendet werden kann, dass möglicherweise die Anwendung auch bei unspezifischen Prodromalstadien erfolgte, die auch ohne Behandlung keine Eruption zur Folge gehabt hätten.

In einer zweiten doppelblind randomisierten, placebokontrollierten crossover Studie in Dänemark (Anderson, Ethikkommission, Aarhus) wurden insgesamt 29 Patienten mit mindestens sieben Herpesinfektionen in der Anamnese eingeschlossen (schwere Fälle). Zunächst wurde nach Einschluß eine Herpesinfektion ohne Anwendung von Herpifix® mit alleiniger Medikation von oral 200mg Aciclovir fünf mal täglich über fünf Tage beobachtet. Danach wurden den Patienten entweder ein aktives Herpifix® oder ein inaktives Dummy ausgehändigt. Die Anwendung wurde bei Beginn der Prodromalstadien Jucken, Stechen oder Schmerzen von den Patienten selbstständig vorgenommen. Nach der ersten Behandlung wurde das Gerät getauscht.

Insgesamt 18 Patienten wurden randomisiert, von denen drei in nur einer Behandlungsperiode das Herpifix® erhielten. Diese Periode war bei allen Patienten deutlich geringer ausgeprägt als die zuvor beobachtete unbehandelte Periode. Von acht Patienten, die die Studie vollständig abgeschlossen haben, berichteten sieben von deutlich geringeren Symptomen unter der Herpifixanwendung im Vergleich zu dem Placebogerät ($p < 0,01$). Eingeschränkt wurde das Ergebnis der Studie dadurch, dass die Patienten merkten ob es ein funktionierendes oder ein Dummy Gerät war.

In einem eigenen Therapieversuch an neun Patienten, die teilweise unter sehr hochfrequenten rezidivierenden Herpes simplex Erkrankungen leiden und durchweg resistent gegen die lokale Anwendung von Virostatika sind, kam es in acht Fällen zu einer vollständigen Unterdrückung der Infektion auch bei wiederholter Anwendung. Bei einem Kind wurde bei zweimaliger Anwendung eine Verkürzung und Verringerung der Symptomstärke beobachtet, es kam jedoch zu einer Bläschenbildung. Acht von neun Patienten berichteten nach der Behandlung über Kribbeln, das bis zu 45 Minuten nach dem Ende der Anwendung bemerkt wurde. Über den gleichen Zeitraum kam es bei fünf Patienten zu dem Gefühl einer leicht geschwollenen Lippe, ohne dass objektiv eine Schwellung auftrat. Zur Kontrolle wurde bei der Aushändigung der Geräte die Funktion mit Hilfe einer pH-Wertmessung überprüft. Es wurde bei allen Patienten nach dreißig Sekunden dauernder Anwendung ein PH-Wert von 2

mit Hilfe eines hochselektiven Indikatorpapiers gemessen. Alle Patienten bewerteten das Herpifix® positiv auch im Vergleich zu den anderen therapeutischen Möglichkeiten, die alle Patienten zuvor getestet hatten.

Diskussion

Alle zur Zeit zur Verfügung stehenden Behandlungsmöglichkeiten haben die Symptomverringerung eines akuten Ausbruches einer chronischen Herpesinfektion zum Ziel. Eine kausale den Erreger endgültig eliminierende Therapie steht nicht zur Verfügung. Obwohl der HSV 1 in der weit überwiegenden Anzahl der Fälle eine mit anderen Erkrankungen weitgehend symptomarmen und den Patienten nur geringe Einschränkungen auferlegt, fühlen sich viele Patienten durch eine Herpesinfektion sehr beeinträchtigt und entwickeln ein ausgesprochen starkes Leidensgefühl. Ausnahmen sind okuläre Infektionen die bei Kleinkindern aber in der Regel über den Geburtskanal während der Entbindung übertragen werden.

Das Herpifix-Produkt arbeitet nach dem physikalischen Prinzip der pH- Wertveränderung durch niedrige Gleichströme. Nach den bisher vorliegenden Daten zeigt diese Gerät eine gute Wirksamkeit, die auch ohne vergleichende Untersuchungen virostatiken lokalen Applikationen überlegen ist. Diese Schlussfolgerung scheint schon deshalb gerechtfertigt weil alle bisher erfolgreich behandelten Patienten zuvor erfolglos pharmakologische Virostatika topisch und teilweise auch systemisch angewendet haben. Das Herpifix empfiehlt sich auch als Alternative zur langfristigen oralen Prophylaxe mit Aciclovir, da es zu keiner Substanzbelastung kommt und die Erfolgsquote vergleichbar erscheint. Die kurzfristig auftretenden Parästhesien werden im Vergleich zu den Beschwerden einer Herpesinfektion als vernachlässigbar beurteilt und verschwanden bereits kurz nach der Anwendung. Diese Störung ist unmittelbar mit der Wirkung verbunden und wird durch die in der Haut stattfindende pH-Wertveränderung während der Gleichstrom Applikation hervorgerufen.

Erfahrungen bei genitalen Infektionen mit HSV 1 und HSV 2 liegen von einigen wenigen Patienten vor. Die persönlichen Mitteilungen der Kollegen ergeben ähnliche positive Ergebnisse wie bei der Behandlung des Herpes labialis, obwohl systematische Untersuchungen bisher fehlen.

Zusammenfassend ist das Herpifix als eine zukunftsweisende Innovation mit einer positiven Nutzen - Risiko Relation zu beurteilen, das zu weiteren Anwendungen und Untersuchungen empfohlen werden kann.