

Sexuell übertragbare Virusinfektionen

Herpes genitalis, Condylomata acuminata, HIV-Infektion, Hepatitis C und B

Zu den sexuell übertragbaren Geschlechtskrankheiten (sexually transmitted diseases; STD) zählen mehr als 20 Infektionskrankheiten, welche durch Viren, Bakterien, Pilze und auch Parasiten während des Geschlechtsverkehrs übertragen werden. Krankheitsverlauf, Ansteckungsfähigkeit sowie Therapie und Prävention sind jeweils sehr unterschiedlich. Im Folgenden werden die vier häufigsten viral verursachten STD beschrieben.

SABINE BRUCKERT, SEVERIN LÄUCHLI

Herpes simplex genitalis

Der Herpes genitalis ist eine weitverbreitete Virusinfektion, die mit dem Herpes labialis («Fieberbläschen» an den Lippen) nahe verwandt ist. Herpes simplex genitalis kann durch HSV 1 oder 2 verursacht werden.

Häufiger sind jedoch Infektionen mit HSV 2, die mit schwereren Manifestationen und häufigeren Rezidiven verbunden sind. Bei Frauen kommt es meist zu schmerzhaften vaginalen und vulvären Hautveränderungen. Bei Männern sind Eichel, Vorhaut und Penischaft betroffen. Klinisch imponiert die Infektion 3 bis 7 Tage nach Ansteckung in kleinen, oft stark juckenden, zum Teil auch schmerzhaften kleinen Bläschen mit klarer Flüssigkeit auf gerötetem Grund. Die klare Flüssigkeit der Bläschen enthält einen hohen Gehalt an Herpesviren und ist somit hoch ansteckend. Ausserdem können Lymphknotenschwellungen und fieberhafte Allgemeinerscheinungen auftreten. Häufig werden auch atypische klinische Manifestationen beobachtet, beispielsweise lokalisierte Erytheme oder Erosionen im Genitalbereich. Unbehandelt nehmen Häufigkeit und Schwere der genitalen Episoden mit der Zeit ab, bei etwa einem Drittel der Patienten geschieht dies jedoch nicht. Das Virus kann direkt in der Bläschenflüssigkeit oder indirekt im Blut nachgewiesen werden. Die Ansteckung erfolgt meistens durch Kontakt mit Bläschen. Zu beachten ist, dass sehr häufig auch in der asymptomatischen Phase ein «Virus-shedding» und somit Infektionen stattfinden können: Etwa 70% der Infektionen finden während der asymptomatischen Phase statt.

Therapieoptionen

Therapeutisch werden routinemässig Aciclovir (Zovirax® und Generika), Valaciclovir (Valtrex® und Generika) und Famciclovir (Famvir®) eingesetzt (Tabelle 1). Aciclovir ist am besten studiert, muss aber aufgrund der Halbwertszeit stets in mehreren täglichen Gaben verabreicht werden, weshalb es nur noch in Ausnahmesituationen (z.B. bei besonders ausgeprägtem Verlauf) eingesetzt wird. Dabei ist zu beachten, dass die Medikamente innerhalb von 72 Stunden nach Ausbruch der Infektion verabreicht werden sollten. Die Therapie verkürzt die Krankheitsdauer, hemmt die Virenverbreitung und lindert die Symptome. Die Wirkung von topischem Aciclovir als Creme zur Behandlung von primärem oder rezidivierendem genitalem Herpes simplex variiert in Studien und besteht bestenfalls in einer minimalen Verkürzung der Krankheitsdauer. Die Experten der Centers for Disease Control and Prevention (CDC) raten deshalb davon ab.

Eine suppressive Langzeittherapie ist meist nicht nötig. Zu diskutieren ist diese bei mehr als 12 Episoden von Herpesrezidiven pro Jahr oder wenn der Krankheitsausbruch mit/bei einem Erythema exsudativum multiforme verbunden ist (Tabelle 2).

Condylomata acuminata

Condylomata acuminata (auch «spitze Kondylome» oder «Feigwarzen» genannt) sind die häufigsten benignen Tumoren des äusseren Genitoanalbereiches. Sie werden durch humane Papillomaviren (HPV) ausgelöst. In der mehr als 90 verschiedene Genotypen umfassenden Familie der humanen Papillomaviren können über 50 Typen zu Infektionen im Genitoanal-

Tabelle 1:

Primäre Herpes-simplex-genitalis-Episode: Therapie

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

Tabelle 2:

Rezidierte Herpes-simplex-genitalis-Episode: Therapie

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



Abbildung 1: Perianale HPV-Infektion

Abbildung 2: Ulzerierende Herpes-simplex-Infektion bei HIV-Patient

bereich führen. HPV infiziert ausschliesslich Epithelzellen. Die meisten HPV-Infektionen verlaufen asymptomatisch oder subklinisch und werden daher nicht erkannt. Sichtbare genitoanale Warzen werden in der Regel durch die Typen HPV 6 oder HPV 11, in Einzelfällen durch HPV 40, 42, 44, 54 oder 61 (= sogenannte Low-risk-HPV-Typen) hervorgerufen.

PatientInnen mit Genitalwarzen können gleichzeitig mit unterschiedlichen HPV-Typen infiziert sein. Dabei unterscheidet man folgende Erscheinungsformen: Condylomata acuminata, Condylomata gigantea, keratotische Genitalwarzen, papulöse, warzenähnliche Effloreszenzen und Condylomata plana.

Weitere «genitoanale HPV-Typen», wie HPV 16, 18,

31, 33, 35, 39, 51, 52, 56, 58, 59 und 66, werden regelmässig in Vorstadien des Zervixkarzinoms (zervikale intraepitheliale Neoplasie; CIN) und in invasiven Karzinomen der Cervix uteri nachgewiesen. Regelmässig werden Genome von HPV 16 und 31, seltener 18, 33, 35, 39 oder 45, in invasiven Karzinomen und intraepithelialen Neoplasien des äusseren Genitales und des Anus beider Geschlechter (M. Bowen, Erythroplasia Queyrat und bowenoide Papulose) nachgewiesen.

Klinisch imponieren Condylomata acuminata meist als stechnadelgrosse bis mehrere Zentimeter grosse Papeln, und zwar in gräulicher, leicht rötlicher oder weisser Farbe wie in auch Hautfarbenvarianten. Oft treten sie in Vielzahl auf und bilden so Beete bis hin zu riesenhaften Tumoren (Condylomata gigantea).

Bei Frauen sind die Condylomata acuminata vor allem an den Labien, Introitus vaginae, Vagina/Cervix uteri (und beim Mann am Penisstamm, Glans penis, Sulcus coronarius und am Frenulum) lokalisiert. Auch ohne Anamnese von Analverkehr kann bei beiden Geschlechtern die Perianalregion betroffen sein und muss stets kontrolliert werden.

Therapieoptionen

Eine antivirale, speziell gegen HPV gerichtete Therapie existiert noch nicht. Eine genaue Aufklärung über die Erkrankung, Übertragbarkeit und Möglichkeit der Behandlung ist somit entscheidend. Allen Behandlungsformen gemeinsam sind mehr oder weniger lokale Hautreaktionen wie Entzündung, Ödembildung, Erosionen, die von Brennen und Juckreiz, gelegentlich auch von Schmerzen begleitet sein können. Keines der zur Verfügung stehenden Therapieverfahren kann mit Sicherheit Genitalwarzen vollständig entfernen und den warzenfreien Zustand dauerhaft erhalten. Unabhängig von der gewählten Therapie kann HPV-DNA trotz erfolgreicher Therapie im Gewebe latent verbleiben und zum Wiederauftreten sichtbarer Läsionen führen. Nach zunächst erfolgreicher Therapie kommt es in mindestens 20 bis 70% innerhalb von sechs Monaten erneut zur Warzenbildung. Die geringsten Rezidivraten werden nach einer Kombination von ärztlich durchgeführter Therapie (z.B. CO₂-Laser oder Kryotherapie) und von der Patientin (vom Patienten) durchgeführten Nachbehandlung (z.B. mit Imiquimod; Aldara®) beobachtet.

Präventive Impfung

Prophylaktisch wird seit 2007 in der Schweiz die Impfung mit HPV-Impfstoffen empfohlen. Derzeit sind zwei HPV-Impfstoffe zugelassen: Cervarix® ist ein bivalenter Impfstoff und ausschliesslich gegen die HPV-Typen 16 und 18 wirksam. Gardasil® ist ein tetravalenter Impfstoff (Vierfachimpfstoff) und richtet sich gegen die HPV-Typen 6, 11, 16 und 18. Die Wirksamkeit des tetravalenten Impfstoffs hinsichtlich der Vor-

Tabelle 3:

A. Empfohlene Therapie bei externen anogenitalen Warzen - von der Patientin (dem Patienten) anzuwenden

Wirkstoff	Anwendung	Vorteil	Nachteil
Imiquimod-Creme (5%-Creme)	3 x pro Woche nachts bis zu maximal 16 Wochen	Geringe Rezidivrate von weniger als 20%	Lange Behandlungsdauer, Irritationen und Schwellungen im Genitalbereich, fehlendes Ansprechen bei einigen

B. Empfohlene Therapie bei externen anogenitalen Warzen - durch den Arzt

Wirkstoff	Anwendung	Vorteil	Nachteil
Kryotherapie	Wöchentlich bis zweiwöchentlich	Günstig, einfache Handhabung, kaum Langzeitkomplikationen	Initial lokale Komplikationen, Rezidive häufig (bis zu 75%)
Trichloressigsäure	Wöchentlich	Abheilung ohne Narbenbildung; sichere Anwendung während der Schwangerschaft	Brennen und Schmerzen
Chirurgische Verfahren (Scherenschlag, Kürettage)	Einmalig (bis zum Auftreten eines Rezidivs)	Rasche Behandlung	Lokalanästhesie erforderlich Rezidive in bis zu 75% der Fälle
Laser (CO ₂ -Laser/Nd:YAG-/Dioden-Laser)	Einmalig (bis zum Auftreten eines Rezidivs)	Rasche Behandlung	Lokalanästhesie oder Narkose erforderlich

beugung gegen durch die entsprechenden HPV-Typen hervorgerufenen Vorstufen des Gebärmutterhalskrebses lag in klinischen Studien bei 98 bis 100% für vorher nicht HPV-infizierte Probanden.

Die Impfstoffe wirken nur vorbeugend. Eine allfällige therapeutische Wirkung (d.h. bei bereits bestehender Infektion) sowie die Wirkung bei Männern sind zurzeit noch Gegenstand von Studien. HPV-Impfstoffe sind nach gegenwärtigem Wissensstand gut verträglich und sicher. Die häufigsten unerwünschten Wirkungen sind lokale Reaktionen wie Rötung, Schwellung und Schmerzen an der Injektionsstelle. Derzeit ist Gardasil® für Frauen vom 9. bis zum 26. Lebensjahr zugelassen.

HIV-Infektion

Die HIV-Infektion gilt nicht als Geschlechtskrankheit im engeren Sinn. In der westlichen Welt können die meisten PatientInnen, bei denen die CD4-Lymphozyten unter eine gewisse Grenze fallen, heute mit einer antiretroviralen Therapie (ART) wirksam behandelt werden.

Therapieoptionen zur Aidsprävention

Dabei wird der/die HIV-PatientIn mit einer Kombination aus 3 (oder 4) antiretroviralen Wirkstoffen behandelt; meistens werden Arzneistoffe aus unterschiedlichen Wirkstoffklassen kombiniert: Etablierte Therapieschemata der ART bestehen aus der Kombination zweier nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibi-

toren (NRTI) mit einem nicht nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmer (NNRTI) oder mit einem Proteasehemmer (PI), dessen pharmakologische Wirksamkeit durch eine geringe Dosis Ritonavir® («Boosterung») gesteigert wird (1). Eine erfolgreiche ART hemmt die Virusreplikation so weit, dass HIV mit den üblichen diagnostischen Methoden nicht mehr nachzuweisen ist («unter der Nachweisgrenze»), kann sie jedoch nicht völlig unterbinden. Damit senkt ART die Sterblichkeit von HIV-positiven Patienten sowohl durch HIV-bezogene als auch durch nicht HIV-bedingte Todesursachen (Leber-, Herz-, Krebserkrankungen) (2–4).

Spezielle Risiken auch unter der Therapie

Opportunistische Infektionen treten unter wirksamer ART nicht mehr gehäuft auf. HPV-Infektionen, insbesondere Condylomata acuminata und ihre Folgeerscheinungen (insbesondere das Anal- und Genitalkarzinom), sind aber bei HIV-Infizierten weiterhin deutlich gehäuft. Eine konsequente Therapie und präventive Massnahmen sind also hier besonders wichtig. Bei reduziertem Immunstatus können ferner gewisse STD wie die Herpes-genitalis-Infektion einen aggressiveren und chronischen Verlauf nehmen. Gelegentlich treten ulzerierende Formen des Herpes genitalis auf.

Ein bedeutungsvoller Zusammenhang zwischen Geschlechtskrankheiten und HIV-Infektion besteht auch darin, dass gewisse STD, insbesondere die genitalen

Ulzera, durch eine Schädigung der Barrierefunktion der Haut die Übertragung des HI-Virus erleichtern. Der Prävention und Behandlung von STD kommt also auch im Rahmen der HIV-Prävention eine grosse Bedeutung zu.

Hepatitis B und C

Von den Hepatitisviren sind vor allem das Hepatitisvirus B und das Hepatitisvirus C sexuell übertragbar. Schutzimpfungen existieren zur Hepatitis-A- und Hepatitis-B-Prävention, jedoch nicht gegen Hepatitis C. Die Diagnose erfolgt durch Nachweis virusspezifischer Antikörper gegen Struktur- und Nichtstrukturproteine mittels Enzymimmunoassays und Immuno-blots sowie durch Nachweis von Teilen des Virusgenoms mittels Polymerase-Kettenreaktion (RT-PCR). Liegt ein sicherer positiver Antikörpertest und ein im Abstand von mindestens drei Monaten mehrfach negativer PCR-Nachweis vor, so kann von einer vorangegangenen und nun ausgeheilten Infektion ausgegangen werden.

Symptome und Krankheitsverläufe

Der Krankheitsverlauf der verschiedenen Hepatitisvirusinfektionen ist jeweils sehr unterschiedlich.

Hepatitis C

So sind bei der Hepatitis-C-Infektion die Erstmanifestationen ähnlich einer Grippe-symptomatik, es zeigen sich also Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Appetitlosigkeit, Gelenkschmerzen; im weiteren Verlauf wird auch ein Druck- oder Spannungsgefühl im rechten Oberbauch beschrieben. In einigen Fällen kommt es zum Ikterus. In mehr als 70% der Fälle entwickelt sich eine chronische Hepatitis C. Aufgrund der hohen Virusvariabilität und der (wahrscheinlich) spezifischen Unterdrückung einer ausreichenden T-Zell-Antwort kommt es zu einer ständigen Vermehrung des Virus und damit zu dieser chronischen Infektion. Bei unbehandelter Erkrankung entwickelt sich bei etwa einem Viertel der Infizierten eine Leberzirrhose, was im weiteren Verlauf ein erhöhtes Risiko für ein Leberzellkarzinom bedeuten kann.

Hepatitis B

Bei der Hepatitis-B-Infektion ist ebenfalls eine akute Erkrankung von einer chronischen zu unterscheiden. So verlaufen zirka zwei Drittel der akuten Hepatitis-B-Infektionskrankheiten asymptomatisch. Bei einem Viertel der Betroffenen treten dagegen klassische Hepatitiszeichen wie Ikterus, dunkler Urin, Gliederschmerzen sowie gastrointestinale Symptome auf. Oft wird somit eine akute Hepatitis-B-Infektion zufällig entdeckt. In der Regel heilt eine unkomplizierte akute Hepatitis B nach 2 bis 6 Wochen klinisch aus, der Nachweis von Antikörpern gegen das HBsAg (anti-HBs) zeigt dies an. Mit dem Verschwinden des

HBsAg und dem Auftauchen von anti-HBs (Serokonversion) gilt die Ansteckungsgefahr als überwunden. Jedoch kann es auch – in seltenen Fällen – zu einem *schweren Verlauf mit Enzephalopathie* kommen. Hier wird eine Therapie mit einem Nukleosidanalogon (z.B. Lamivudin) empfohlen. Im schwersten Fall kommt es bei zirka 1% der symptomatischen Verläufe zum lebensbedrohlichen Verlauf (in Stunden bis wenigen Tagen), der sogenannten fulminanten Hepatitis. In diesem Fall gelten das rasche Verschwinden des HBsAg und eine Schrumpfung der Leber als ungünstige Zeichen; eine medikamentöse Therapie und intensivmedizinische Betreuung mit der Möglichkeit einer Lebertransplantation sind geboten. Die *Verabreichung von Interferon ist bei jeder Form der akuten Hepatitis B kontraindiziert*.

Die *chronische Hepatitis B* kommt in 5 bis 10% der Fälle vor und ist definiert durch die Persistenz der entsprechenden viralen Marker. Bei zirka 25% der Infizierten ist ein progredienter Krankheitsverlauf zu beobachten – im Verlauf mit Leberzirrhose und/oder Leberzellkarzinom. ■



Dr. med. Sabine Bruckert
(Korrespondenzadresse)
Klinik für Dermatologie
UniversitätsSpital Zürich
8091 Zürich
E-Mail: sabine.bruckert@usz.ch



Dr. med. Severin Lächli
Klinik für Dermatologie
UniversitätsSpital Zürich
8091 Zürich

Quellen:

1. Choo QL et al.: Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 1989; 244(4902): 359–62. PMID: 2523562
2. Fujioaka S, et al.: Prevalence of hepatitis B and C virus markers in outpatients of Mongolian general hospitals. *Kansenshogaku Zasshi* 1998; 72: 5–11.
3. Seger G.: Drogen und Hepatitis C: Neue Konzepte der Prävention gesucht. *Dtsch Arztebl* 2004; 101 (27): A 1929.
4. Armstrong GL et al.: The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States. 1999 through 2002. *Ann Intern Med*. 2006; 144(10): 705–14.