

Aus der Abteilung für  
Dermatologie, Venerologie und Allergologie  
Universitätskrankenhaus Hamburg Eppendorf  
Direktorin: Prof. Dr. med. I. Moll

**Wirksamkeit und Patientennutzung einer Zubereitung  
von Silicea Gel (Lippenherpesgel®)  
im Vergleich zu Aciclovir-Creme (Zovirax®)  
bei Herpes labialis**

Dissertation  
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von

Nadja Miriam Reitmeier, geb. Dreifuss

aus Lich

Hamburg 2008

Angenommen von der Medizinischen Fakultät

der Universität Hamburg am:

19.01.2009

Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät

der Universität Hamburg:

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende:

Prof. Dr. M. Augustin

Prüfungsausschuss: 2. Gutachter/in:

PD Dr. med. C. Habermann

Prüfungsausschuss 3. Gutachter/in:

Prof. Dr. M. Jaehne

<b>1.</b>	<b>EINLEITUNG.....</b>	<b>1</b>
<b>1.1.</b>	<b>EINFÜHRUNG .....</b>	<b>1</b>
<b>1.2.</b>	<b>HISTORIE.....</b>	<b>1</b>
<b>1.3.</b>	<b>KLASSIFIKATION UND AUFBAU DER HERPESVIREN.....</b>	<b>3</b>
1.3.1.	Einteilung .....	3
1.3.2.	Aufbau .....	4
<b>1.4.</b>	<b>HERPES-SIMPLEX-GENOM.....</b>	<b>5</b>
1.4.1.	Replikation der Herpesviren.....	6
1.4.2.	Lytischer und latenter Infektionszyklus .....	6
<b>1.5.</b>	<b>INFEKTIONEN MIT HERPES-SIMPLEX-VIREN (HHV-1/HHV-2).....</b>	<b>8</b>
1.5.1.	Epidemiologie.....	8
1.5.2.	Klinik und Pathogenese .....	9
1.5.3.	Histologie .....	10
1.5.4.	Antikörperbildung .....	11
1.5.5.	Komplikationen einer Primärinfektion.....	12
<b>1.6.</b>	<b>HERPES SIMPLEX LABIALIS UND HERPES SIMPLEX RECIDIVANS IN LOCO .....</b>	<b>13</b>
<b>1.7.</b>	<b>DIAGNOSTIK .....</b>	<b>14</b>
<b>1.8.</b>	<b>THERAPIEN.....</b>	<b>16</b>
1.8.1.	Virustatika .....	16
1.8.2.	Topische Therapie .....	17
1.8.3.	Orale Therapie .....	22

1.8.4. Prophylaxe .....	24
1.8.5. Intermittierende episodische Therapie bei rezidivierendem Herpes labialis.....	25
1.8.6. Dauerhafte Prophylaxe bei rezidivierendem Herpes labialis .....	26
<b>1.9. FAZIT .....</b>	<b>26</b>
<b>2. FRAGEN UND HYPOTHESEN.....</b>	<b>27</b>
<b>2.1. HAUPTHYPOTHESE.....</b>	<b>27</b>
<b>2.2. NEBENHYPOTHESEN.....</b>	<b>27</b>
<b>2.3. DESKRIPTIVE DATEN .....</b>	<b>29</b>
2.3.1. Patientenzufriedenheit .....	29
2.3.2. Anwendungsprobleme während der Therapie.....	30
2.3.3. Lösbarkeit der Anwendungsprobleme.....	30
2.3.4. Weiterempfehlung der Therapie.....	30
2.3.5. Erneute Anwendung des Präparates .....	30
2.3.6. Zahlungsbereitschaft (Willingness-to-pay) .....	30
<b>3. MATERIAL UND METHODEN.....</b>	<b>31</b>
<b>3.1. DEFINITION DES STUDIENKOLLEKTIVS.....</b>	<b>31</b>
3.1.1. Anzahl der Patienten.....	31
<b>3.2. STUDIENDESIGN UND ABLAUF .....</b>	<b>33</b>
3.2.1. Datenerhebung.....	33
3.2.2. Ethikvotum: .....	33
3.2.3. Ein- und Ausschlußkriterien.....	34

3.2.4. Individueller Ablauf der Studienteilnahme für die Patienten.....	34
3.2.5. Prüfmedikation .....	37
3.2.6. Beurteilung der Begleitsymptome durch den Patienten und Wirksamkeit der Therapie durch den Patienten .....	39
3.2.7. Beurteilung des Herpesbefundes in Längen- und Breitenausdehnung durch den Arzt .....	39
3.2.8. Beurteilung der Schwere der Herpesinfektion durch den Patienten.....	40
3.2.9. Beurteilung des Zustandes der Herpesinfektion durch den Patient ( $t_2 - t_5$ ) .....	40
3.2.10. Beurteilung der Wirksamkeit der Therapie durch den Patienten .....	40
3.2.11. Beurteilung der Verträglichkeit der Therapie durch den Patienten.....	40
3.2.12. Weiterempfehlung des Prüfpräparats .....	41
3.2.13. Erneute Anwendung des Prüfpräparats .....	41
3.2.14. Anwendungsprobleme während der Therapie.....	41
3.2.15. Lösbarkeit der Anwendungsprobleme.....	41
3.2.16. Willingness-to-pay .....	41
3.2.17. Datenmanagement .....	42
<b>4. ERGEBNISSE /STATISTISCHE AUSWERTUNG .....</b>	<b>43</b>
<b>4.1. KOLLEKTIVE .....</b>	<b>43</b>
4.1.1. Soziodemographische und anamnestiche Daten .....	43
<b>4.2. ZUR HAUPTHYPOTHESE.....</b>	<b>45</b>
4.2.1. Deskriptive Ergebnisse – Auswertung des Symptom-Summscores auf Einzel-Item-Ebene .....	45

4.2.2. Symptomscore (Summenscore) als Hauptzielkriterium .....	50
<b>4.3. NEBENHYPOTHESEN.....</b>	<b>51</b>
4.3.1. Deskriptive Ergebnisse – Auswertung von Längenausdehnung, Breitenausdehnung, Schwere und Zustand der Herpesinfektion, subjektive Wirksamkeit und Verträglichkeit der Therapie .....	51
<b>4.4. WEITERE DESKRIPTIVE DATEN .....</b>	<b>59</b>
4.4.1. Patientenzufriedenheit .....	60
4.4.2. Anwendungsprobleme .....	60
4.4.3. Lösbarkeit der Anwendungsprobleme.....	60
4.4.4. Weiterempfehlung der Therapie.....	61
4.4.5. Erneute Therapie.....	61
4.4.6. Willingness to pay (WTP) .....	62
4.4.7. Unerwünschte Ereignisse .....	63
<b>4.5. HYPOTHESENPRÜFUNG .....</b>	<b>64</b>
4.5.1. Prüfung der Haupthypothese .....	64
4.5.2. Prüfung der Nebenhypothesen .....	64
<b>5. DISKUSSION .....</b>	<b>67</b>
<b>5.1. VALIDITÄT DER STUDIE .....</b>	<b>67</b>
5.1.1. Patientenkollektiv .....	67
5.1.2. Deskriptive Ergebnisse – Auswertung des Symptom-Summscores auf Einzel-Item-Ebene .....	67

5.1.3. Nebenzielkriterien - Deskriptive Ergebnisse – Auswertung von Ausdehnung, Schwere und Zustand der Herpesinfektion, subjektive Wirksamkeit und Verträglichkeit der Therapie .....	69
5.1.4. Weitere deskriptive Ergebnisse .....	71
<b>5.2. DISKUSSION VOR DEM HINTERGRUND DER BESTEHENDEN LITERATUR .....</b>	<b>73</b>
<b>5.3. AUSBLICK .....</b>	<b>78</b>
<b>6. ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>80</b>
<b>7. LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>81</b>
<b>8. DANKSAGUNG .....</b>	<b>95</b>
<b>9. EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG .....</b>	<b>96</b>

# **1. Einleitung**

## **1.1. Einführung**

Herpes labialis stellt ein weit verbreitetes Krankheitsbild in der Bevölkerung dar.

Die gängige Therapie umfasst in der Regel lokal anwendbare Cremes oder Salben, bei besonderer Indikationsstellung orale oder intravenöse antivirale Therapien.

In der vorliegenden Arbeit werden die beiden Produkte Silicea-Gel, einem Produkt der Kieselsäure, und Aciclovir-5%-Creme auf ihre Vergleichbarkeit bzw. Gleichwertigkeit in der Lokalthherapie der akuten Lippenherpesinfektion überprüft.

## **1.2. Historie**

Der Name der Herpesviren leitet sich vom griechischen Wort „herpein“ (kriechen) ab und weist auf die kriechende Ausbreitung des vom Herpes-simplex-Virus verursachten Hautausschlages hin.

Herpetiforme Läsionen wurden schon im Altertum beschrieben, wie z.B. durch Hippokrates, Herodotus und Galen [Stalkup, 2003]. Auch William Shakespeare beschreibt in seinem Theaterstück „Romeo und Julia“ offenbar rezidivierende Herpesbläschen an den Lippen [Modrow 1998].

Einige Subtypen der Herpesviren sind seit langer Zeit an den Menschen angepasst. Der Ophthalmologe Wilhelm Grüter zeigte 1913/14 in Marburg, dass der Herpes corneae des Menschen, d.h. die durch Herpes-simplex-Virus Typ 1 (HHV-1) verursachte Herpesinfektion der Hornhaut, auf das Kaninchenauge übertragen werden kann. 1919 übertrug Löwenstein auch den Erreger der Fieberbläschen auf das Kaninchenauge. Doerr berichtet 1920/21, dass nach einer cornealen Infektion eine Encephalitis auftreten kann. Munck und Ackermann haben 1953 das Herpes-simplex-Virus (HHV-1) erstmals mit dem Elektronenmikroskop dargestellt [Modrow, 1998].

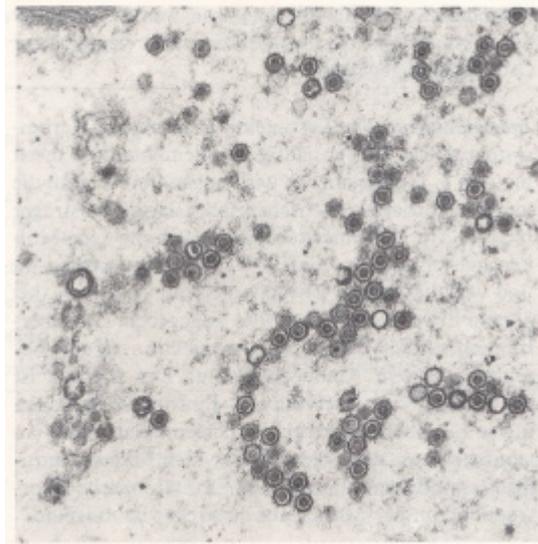


Abbildung 1: Elektronenmikroskopische Darstellung von Herpesviren, Dermatologie und Venerologie S. 35, Braun-Falco O., Plewig G., Wolf HH, 4. Auflage, Springer Verlag

Lipschitz war der Erste, der antigene Unterschiede zwischen den beiden Herpes-simplex-Typen vermutete (HHV-1 und HHV-2); doch erst 1968 konnten Nahmias und Dowdle zeigen, dass Herpes simplex Typ 1 (HHV-1) häufiger mit orolabialem Herpes und Herpes simplex Typ 2 (HHV-2) mehr mit genitalem Herpes assoziiert ist [Stalkup, 2003].

In den letzten drei Jahrzehnten hat es enorme Entwicklungen in der antiviralen Therapie, der Diagnostik und der Kenntnis von Pathogenese und Prävention rezidivierender Herpes-simplex-Infektionen (HHV-1 oder HHV-2) gegeben.

Dennoch sind Infektionen mit Herpes-simplex-Viren (HHV-1 oder HHV-2) auch im heutigen Zeitalter noch ein weltweites Problem. Komplikationen wie HHV-1-Infektionen bei atopischem Ekzem, Herpes-Encephalitis, Erythema multiforme und bei Immunsupprimierten (u.a. HIV) stellen auch heute noch eine große therapeutische Herausforderung dar.

## 1.3. Klassifikation und Aufbau der Herpesviren

### 1.3.1. Einteilung

In der Familie der Herpesviridae sind über 80 Viren zusammengefasst, die beim Menschen und Tier vorkommen [Brandis, 1994]. Die humanpathogenen Herpesviren verteilen sich auf drei Subfamilien [Hof, 2000]:

**Alpha-Herpesviren:** kurzer Replikationszyklus, breites Wirtsspektrum, Zellzerstörung

Simplexvirus	humanes Herpesvirus 1 (Herpes-simplex-Virus Typ I)
	humanes Herpesvirus 2 (Herpes-simplex-Virus Typ 2)
Varicellavirus	humanes Herpesvirus 3 (Varizella-zoster-Virus)

**Beta-Herpesviren:** längerer Replikationszyklus, eingeschränktes Wirtsspektrum, Vergrößerung der befallenen Zellen

Cytomegalievirus	humanes Herpesvirus 5 (humanes Cytomegalievirus)
Roseolovirus	humanes Herpesvirus 6
	humanes Herpesvirus 7

**Gamma-Herpesviren:** starke Einschränkung des Wirtsspektrums (vorwiegend B- und T-lymphotroph), unterschiedlich langer Replikationszyklus. Zellzerstörung und mögliche unkontrollierte Zellvermehrung.

Lymphocryptovirus	humanes Herpesvirus 4 (Epstein-Barr-Virus)
Rhadinovirus	humanes Herpesvirus 8

(Quelle: Molekulare Virologie S.412, Modrow)

Die häufigsten humanpathogenen Herpesviren sind HHV-1, HHV-2, HHV-3, HHV-5, HHV-6, HHV-4 und HHV-8.

### 1.3.2. Aufbau

Als Virion (Plural: Virionen) wird ein einzelnes Viruspartikel bezeichnet. Ein Virion besteht aus einem Nukleinsäuremolekül, das von einer Proteinhülle (Capsid) umgeben ist. Eventuell befinden sich weitere Proteine z. B. mit enzymatischen Aktivitäten im Virion. Einige Virionen besitzen außer einer Proteinhülle noch weitere äußere Bestandteile, zum Beispiel eine Lipoproteinhülle.

Die Virionen der Herpesviren haben einen Durchmesser von 150 bis 200nm und bestehen aus insgesamt mehr als 30 Strukturproteinen [Modrow, 1998]. Die Zahl schwankt bei den verschiedenen Virustypen und ist nicht immer genau bekannt. Im Inneren der Partikel findet man das Virus-Core, eine fibrilläre Proteinmatrix, mit der das doppelsträngige, lineare DNS-Genom assoziiert ist.

Allen Herpesviren ist die Struktur und die Morphogenese (=Entstehung der Form) gemeinsam. Die Vermehrung des doppelsträngigen DNS-Genoms erfolgt im Zellkern, wo auch die Morphogenese erfolgt.

Das Core ist von einem icosaedrischen Capsid (Capsid = Proteinstruktur des Virus, die der Verpackung des Virusgenoms dient) mit einem Durchmesser von 100 nm umgeben, das aus 162 Capsomeren besteht. (Capsomer = kleinste regelmäßige Einheit, aus der ein Capsid aufgebaut ist) (siehe Abbildung 2). Das Hauptcapsidprotein VP5 hat beim HSV ein Molekulargewicht von 150 kD, und jeweils sechs Moleküle bilden ein Capsomer [Modrow]. Die Capside werden von einer Hüllmembran (Lipid-Doppelmembran) umgeben, die beim Herpes-simplex-Virus bis zu elf virale Glykoproteine (gB, gC, gD, gE, gG, gH, gI, gJ, gK, gL, gM), die für den Infektionsvorgang erforderlich sind, sowie zwei bis vier nichtglykosylierte Polypeptide enthält [Modrow, 1998]. Teilweise bilden sie Proteinvorsprünge auf der Virusoberfläche und erfüllen wichtige Funktionen bei der Adsorption der Partikel an den Zellrezeptoren, bei der Penetration und Aufnahme sowie bei der Induktion einer schützenden, neutralisierenden Antikörperantwort [Modrow, 1998]. Zwischen Membran und Capsid liegt das Tegument. Hierbei handelt es sich um eine unstrukturierte Proteinmatrix.

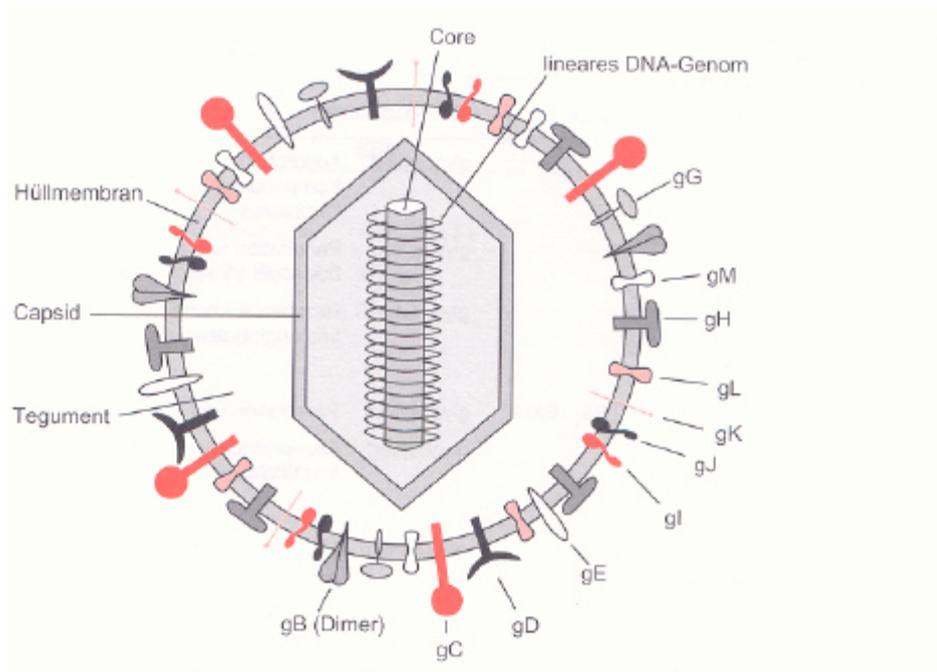


Abbildung 2: Schema Herpesvirus

aus: Molekulare Virologie von Susanne Modrow und Dietrich Falke, Spektrum Verlag, 1998

## 1.4. Herpes-simplex-Genom

Das Genom der Herpesviren liegt in den Virionen als lineare doppelsträngige DNS vor. Es ist etwa 152 000 Basenpaare lang und in ein langes und kurzes Segment (L, 126 000 Basenpaare bzw. S, 26 000 Basenpaare) unterteilt [Modrow].

Die Genome aller Herpesviren (HHV) kodieren für mehrere Enzyme, die im Nucleinsäurestoffwechsel und bei der Genomreplikation aktiv sind. Die Wirtszellen, in denen sich Herpesviren lytisch vermehren, sterben bei der Produktion von Nachkommenviren ab (lytische Vermehrung = Zellmembran der Wirtszelle wird zerstört) [Modrow, 1998].

Ein weiteres charakteristisches Merkmal aller Herpesviren (HHV) ist ihre Fähigkeit, nach der Erstinfektion latent im Organismus zu verbleiben. In diesem Zustand ist die Produktion von infektiösen Partikeln unterbunden, und die Zellen überleben. Das Virus kann jedoch wiederholt aus der Latenz zum lytischen Infektionszyklus reaktiviert werden. Dieser erneute Infektionszyklus kann zum Wiederauftreten der gleichen oder einer der Primärinfektion ähnlichen Erkrankung führen.

### **1.4.1. Replikation der Herpesviren**

### **1.4.2. Lytischer und latenter Infektionszyklus**

#### **1.4.2.1. Lytischer Infektionszyklus**

Herpesviren (HHV) adsorbieren durch ihre Oberflächenproteine an bestimmte Strukturen der Zelloberfläche. Herpes-simplex-Viren (HHV-1 oder HHV-2) binden mit dem gC-Protein (siehe Kapitel 1.3.2) an Heparansulfat auf der Zelloberfläche. Die Membranen der Viruspartikel und der Wirtszelle verschmelzen miteinander, und das Capsid mit dem Tegument gelangt in das Zytoplasma der Wirtszelle. Die Capside lagern sich an Mikrotubuli an und werden zu den Kernporen der Wirtszelle transportiert. Das Genom wird in das Nukleoloplasma eingeschleust. Dorthin gelangen auch die viralen Proteine, insofern sie über Kerntransportsignale verfügen. Das DNS-Genom zirkularisiert und liegt dann als Episom im Kernplasma vor. (Episome sind Plasmide, die sich in die chromosomale DNS des Wirtsorganismus integrieren können, Plasmide sind kleine, autonom replizierende DNS-Moleküle).

Herpesviren (HHV) haben jedoch auch die Möglichkeit, in Zellen zu gelangen, die nicht über diese Rezeptoren (gC-abhängige Adsorption) verfügen. Es kommt zu einer Membranfusion von infizierten mit nichtinfizierten Zellen. Die Capside können so von Zelle zu Zelle weitergegeben werden.

Die Expression des Virusgenoms erfolgt in einem kaskadenartig regulierten Zyklus.

Zunächst werden so genannte „immediate early-Proteine“ synthetisiert. Ihre Expression wird durch so genannte „Transaktivatoren“ verstärkt, die sich mit bestimmten Zellfaktoren an die Promotoren der sehr frühen Gene binden und ihre Transkription durch die RNS-Polymerase II einleiten. Es entstehen m-RNS's (= Boten-RNS, RNS-Transkript eines zu einem Gen gehörigen Teilabschnitts der DNS), die in das Zytoplasma gebracht und dort translatiert werden. Die „immediate early-Proteine“ sind wichtige Regulatoren der Zelle. Sie werden in den Kern transportiert und aktivieren die Promotoren der „delayed early-Genen“. Zu diesen „delayed early-Genen“ gehören die Enzyme und nukleinsäurebindenden Polypeptide, die für die Replikation des Virusgenoms erforderlich sind.

Im Genom der Virus-DNS findet man Sequenzen (Ori-Lyt), die als Ausgangsorte für die DNS-Synthese dienen. Diese kommen in mehreren Kopien vor. Weshalb ist unklar, da nur eine Kopie zur Initiation benötigt wird [Modrow]. An diesen Replikationsursprung binden sich bestimmte Proteine (Ori-Lyt-bindende Proteine). Diese ermöglichen, dass sich der Komplex der viralen DNS-Polymerase/Helicase/Primase anlagern kann. Zeitgleich mit der DNS-Synthese werden die späteren Virusproteine exprimiert. Die Bildung der Glykoproteine erfolgt an der Membran des endoplasmatischen Retikulums. In den Golgi-Vesikeln werden sie mit Kohlenhydratgruppen modifiziert und teilweise proteolytisch gespalten. Ein Teil der Glykoproteine wird weiter zur Zelloberfläche transportiert und in die Zytoplasmamembran der Wirtszelle eingelagert. Gegen diese Glykoproteine richtet sich die antikörpervermittelte zytotoxische T-Zell-Reaktion, die zur Lyse der so als infiziert erkennbaren Zelle führt. Der andere Teil der Glykoproteine wandert über das endoplasmatische Retikulum zurück zur inneren Kernmembran und reichert sich dort an. Parallel hierzu werden die Capsid- und Tegumentkomponenten in das Kernplasma transportiert. Im Zellkern findet dann der Zusammenbau der verschiedenen Strukturproteine statt. Die Virionen werden dann über das endoplasmatische Retikulum und den Golgi-Apparat, wo sie erneut modifiziert werden und zu infektiösen Virionen reifen, zur Zelloberfläche transportiert. Dort erfolgt ihre Freisetzung.

#### **1.4.2.2. Latenter Infektionszyklus**

Während der Latenz liegt die Virus-DNS in den Zellen als extrachromosomales Episom in unterschiedlicher, aber stabiler Kopienzahl im Kernplasma vor [Modrow, 1998].

Soweit die Latenz heute verstanden ist, wird durch Transkription des viralen Genoms eine besondere RNS synthetisiert, die in ihrer Polarität eine zur m-RNS gegenläufige Orientierung hat („anti-sense“) [Hof, 2000].

Durch diese sogenannten LAT's („latency associated transcripts“) wird die Translation der m-RNS verhindert. HSV 1 ist auf diese frühen Transkripte (siehe Kapitel 1.4.2.1) zur Replikation unbedingt angewiesen. Daher findet in dieser Phase keine Virusvermehrung in den Ganglien (= knotenförmiges Gebilde des Nervensystems außerhalb des Zentralnervensystems) statt. Dennoch ist es nicht nur ein einziger Kontrollmechanismus, der diese Phase bestimmt. Die Bindung von verschiedenen

zellulären Transkriptionsfaktoren an die virale DNS spielt eine wesentliche Rolle bei der Aufrechterhaltung der Latenz [Hof, 2000]. Der genaue Mechanismus der Latenz und vor allem die erneute Reaktivierung in den lytischen Zyklus bleibt jedoch bis heute noch unverstanden [Modrow, 1998].

Nach häufig subklinischer oder milder Primärinfektion persistieren Herpesviren lebenslang in einer latenten oder chronischen Form. Durch die bisher nicht vollständig verstandenen Mechanismen kann die Persistenz in eine reaktivierte Infektion überführt werden. Als Folge solcher Reaktivierungen kann es zu rezidivierenden Erkrankungen kommen [Hof, 2000].

## **1.5. Infektionen mit Herpes-simplex-Viren (HHV-1/HHV-2)**

Nomenklatur: Die kriechende, schlängelnde Ausbreitung (kriechen = griech. *hérpo*, lat. *serpo*) der Haut- und Schleimhaut-Effloreszenzen des HHV-1 oder HHV-2-Virus hat diesem Virus und damit der ganzen Virusfamilie den Namen gegeben. Der Beiname „simplex“ grenzt die durch das HHV ausgelösten Erkrankungen von ähnlich aussehenden Exanthenen ab [Brandis, 1994].

Das Herpes-simplex-Virus Typ I (HHV-1) ist der Erreger des Herpes labialis und anderer Infektionen im Gesichts- und Kopfbereich.

### **1.5.1. Epidemiologie**

HHV-1 ist weltweit verbreitet. Der Mensch ist das einzige bekannte Reservoir. Übertragungen des Virus setzen einen engen körperlichen Kontakt voraus. Die Erstinfektion findet meist im Säuglings- und Kindesalter statt. Sie verläuft meist asymptomatisch. In Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass ca. 90 % der 20- bis 40-jährigen Ig-G-Antikörper gegen HHV-1 besitzen [Stalkup, 2003]. Es wird vermutet, dass die meisten infizierten Menschen lebenslang Virusträger bleiben. Bevorzugte Eintrittspforte für das Virus sind Zellen der verletzten Haut oder Schleimhaut im Lippenbereich. Die Durchseuchungsrate mit HHV-1 liegt je nach Alter und sozioökonomischen Umfeld zwischen 50 und 90 % [Hof, 2000]. Die Übertragung erfolgt durch Schmierinfektion.

## 1.5.2. Klinik und Pathogenese

### Primärinfektion

Die Primärinfektion erfolgt meist durch Anheftung des HHV-1 auf der Mundschleimhaut [Brandis, 1994]. Es kommt dann zur lokalen Replikation (lytische Vermehrung) in Haut- und Schleimhautzellen. Trotz erheblicher Replikation verlaufen die Primärinfektionen bei Immunkompetenten häufig inapparent. In der Dermis reichern sich jedoch CD4-positive Zellen an, die IFN- $\gamma$  freisetzen. Hierdurch kommt es zur Stimulation von Makrophagen, die eine weitere Stimulation des Immunsystems bewirken. Die erste Kontaktaufnahme mit dem Virus erfolgt in den Langerhanszellen, die anschließend in die lokalen Lymphknoten wandern und zu reifen dendritischen Zellen differenzieren. Die Langerhanszellen und die Keratinozyten sezernieren vermutlich IL-1, TNF- $\alpha$  und andere Zytokine, welche die Entzündung auslösen [Modrow, 1998]. Mit ihrem Ausschütten kommt es auch zu der Exsudation von Gewebeflüssigkeit, wodurch die Bläschen entstehen.

Die Inkubationszeit beträgt 2-12 Tage und kann bei symptomatischen Infektionen mit Prodromalsymptomen einhergehen [Higgins, 1993]. Fieber, Krankheitsgefühl, Brechreiz, Spannungsgefühl und Zeichen einer Gingivitis oder Stomatitis können auftreten, ulzerierende oder vesikuläre Läsionen (Herpes labialis). Regionale Lymphknoten können anschwellen und sich verhärteten.

In seltenen Fällen sind Enzephalitiden mit der Infektion verbunden. Bei immungeschwächten Patienten findet man auch Krankheitsverläufe mit Hepatitiden, Ösophagitis und schweren Hautulzerationen [Modrow, 1998].

Die Ausbreitung erfolgt entweder durch Fusion infizierter mit uninfizierten Nachbarzellen oder durch Ausschleusen neuer Viruspartikel (siehe Kapitel Replikationszyklus). Schließlich dringt das Virus in die Nervenfortsätze ein und „wird durch retrograden Transport in die entsprechenden Ganglien transportiert“ [Hof, 2000]. Diese Phase dauert ca. 2-3 Tage. Bei Infektionen im orofazialen Bereich ist das Ganglion trigeminale Latenzort. Die HHV-1 Viren verweilen dort bis zur nächsten Infektion. Diese Phase wird auch als nichtreplikativer Zustand bezeichnet. Es sind nur wenige virale Produkte notwendig um diesen Zustand aufrechtzuerhalten.

### 1.5.3. Histologie

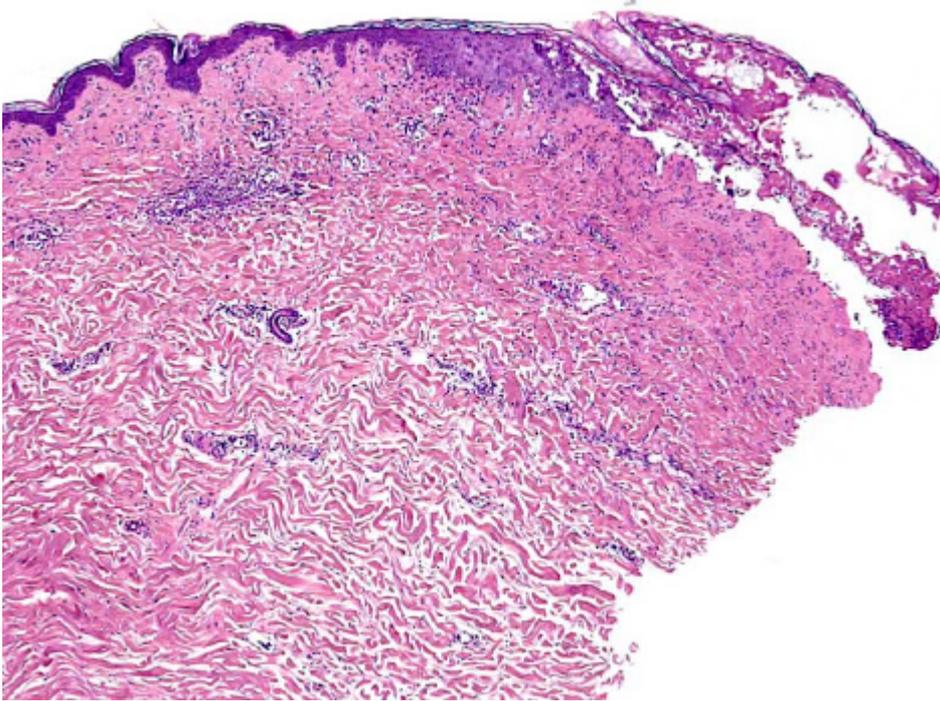


Abbildung 3: HE-Färbung 40-fach, Herpesinfektion, mit freundlicher Genehmigung von Dr. A. Böer, Dermatologikum Hamburg

Histologisch zeigt sich eine intraepidermale Blasenbildung durch Ballonierung bis hin zur retikulären Degeneration, Acantholyse und Keratinozytennekrosen.

In der 400-fachen Vergrößerung sind durch Zellfusion entstandene mehrkernige epitheliale Riesenzellen sichtbar. Die Zellkerne sind aufgeheilt, stahlblau und zeigen eine Marginalisierung des Kernchromatins.

Begleitend findet sich ein dermales gemischtzelliges Entzündungsinfiltrat..

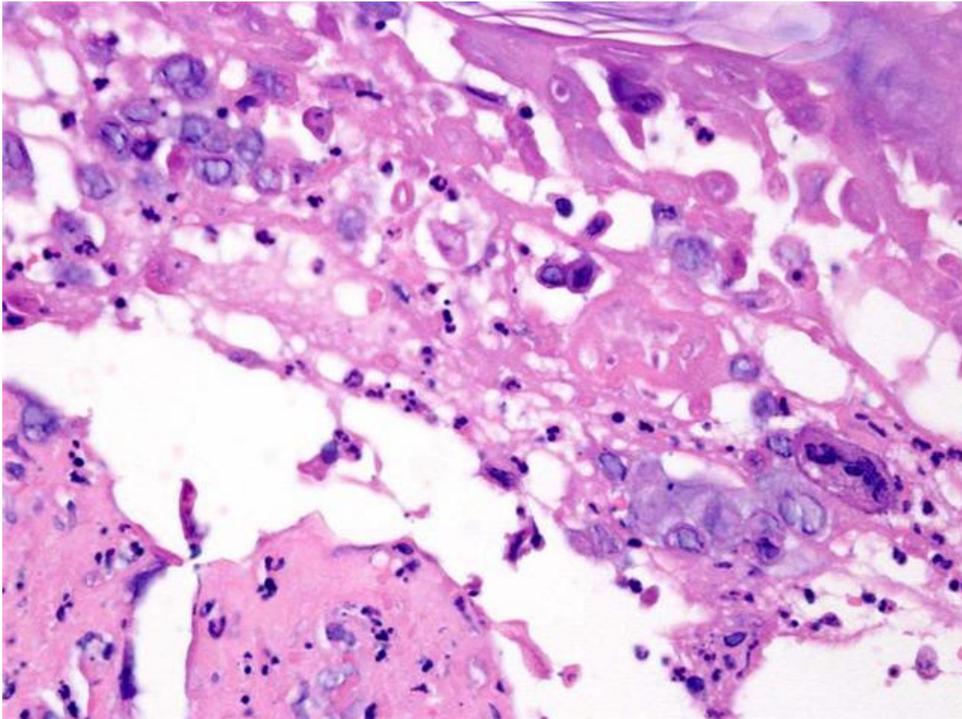


Abbildung 4: HE-Färbung, 400-fache Vergrößerung, Herpesinfektion, mit freundlicher Genehmigung von Dr. A. Böer, Dermatologikum Hamburg

#### 1.5.4. Antikörperbildung

Nach häufig inapparenter Erstinfektion kommt es zur Antikörperbildung. Im Verlauf einer Herpesinfektion entstehen IgM-, IgG- und IgA-Antikörper. Die Antikörper schützen den Organismus vor Neuinfektionen mit dem gleichen Virustyp.

Bei rezidivierenden Herpesinfektionen findet man jedoch kaum Veränderungen in der Antikörperkonzentration [Modrow, 1998]. Bei Rezidiven wandern die Viren ohne die Neubildung von infektiösen Virionen entlang der Nervenfasern in die Haut. Dort werden sie durch Zell-zu-Zell-Kontakte weitergegeben. Sie werden trotz Bestehens von neutralisierenden Antikörpern nicht erkannt. Der Organismus kann somit die erneute Virusvermehrung und die Entzündungsreaktion nicht verhindern.

Über 90 % der Erwachsenen haben Antikörper im Serum [AWMF-Leitlinien pädiatr. Infektiologie].

Rezidive äußern sich häufig durch das Auftreten des Hautausschlags in abgeschwächter Form. Sie können ohne Entzündungszeichen (Rekurrenz) oder mit ihnen (Rekrudescenz) einhergehen.

### **1.5.5. Komplikationen einer Primärinfektion**

#### **Eczema herpeticum/Juliusberg/Varizelliforme Eruption Kaposi**

Hierbei handelt es sich um eine generalisierte Herpes-simplex-Infektion (HHV-1) bei Patienten mit chronischen Ekzemen, besonders atopischem Ekzem. Patienten mit atopischem Ekzem sind anfälliger für virale Infektionen. Durch Störungen in der zellvermittelten Immunantwort und der Barrierefunktion der Haut sind die Patienten für solche Infektionen prädisponiert [Higgins et al., 1993]. Das Eczema herpeticum kommt sowohl bei Primär- als auch bei Sekundärinfektionen vor. Als Herpesinfektionsquellen kommen neben anderen die Patienten selber in Frage, wenn sie kurz vorher einen HHV-1-Infektion gehabt haben – meist Herpes labialis.

#### **Erythema multiforme bei Herpes simplex recidivans**

Manche Patienten können 5-14 Tage nach einer durchgemachten Herpesinfektion – meist Herpes simplex labialis – ein Erythema exsudativum multiforme (EEM) entwickeln. Dieses tritt überwiegend an den Handrücken, Unterschenkeln und Füßen, seltener am Rumpf auf.

Die Erkrankung tritt überwiegend im Frühjahr und Herbst auf und kann mit Fieber und allgemeinem Krankheitsgefühl einhergehen. In den EEM-Herden konnten mittels PCR Herpes-simplex-Viren nachgewiesen werden.

#### **Herpes simplex bei HIV-Infizierten/Immunsupprimierten**

Bei Immunsupprimierten können ungewöhnliche Herpesinfektionen auftreten. Sekundärinfektionen verlaufen schwerer und treten häufiger auf. Es kann zu ausgeprägter Disseminierung mit zosterartigem Aspekt und großer Behandlungsresistenz kommen. Wichtig ist, dass Herpesinfektionen bei HIV-Infizierten atypisch verlaufen können. Die sonst so charakteristischen Bläschenstadien sind oft nicht mehr zu erkennen.

Durch endogene und exogene Stimuli kann es zur erneuten Replikation der HHV-1-Viren kommen.

Endogene Stimuli: Streß (z.B. zahnärztliche Behandlungen), hormonelle Veränderungen, Fieber, psychische Einflüsse, Gewebsschaden.

---

Exogene Stimuli: UV-Licht [Perna et al., 1987], Kälte, immunsuppressive Medikamente, operative Eingriffe wie Zahnextraktionen, Nervenoperationen und Dermabrasion [Silverman et al., 1985].

## **1.6. Herpes simplex labialis und Herpes simplex recidivans in loco**

**Synonyme : Fieberbläschen, Ekelbläschen, Gletscherbrand [Braun-Falco]**

Häufigste Manifestationsform einer Sekundärinfektion durch HHV-1.

Rezidive bilden sich häufig immer wieder an derselben Stelle.

Die Läsionen sind charakterisiert durch gruppiert stehende, schmerzhafte 3-10 mm große Vesikel auf erythematösem Grund, die sich in Pusteln und/oder Ulzerationen verwandeln können. Innerhalb weniger Wochen lösen sich Krusten und Symptome auf. Bei Wiederauftreten sind die Läsionen in Anzahl, Ausbreitung und Dauer oft weniger als bei Primärinfektionen. Am häufigsten sind die Lippen und der Mund betroffen. Die Läsionen können sich auch auf die Wangenschleimhaut, den Oropharynx und die Gingiva ausbreiten.

### **Die Infektion verläuft in fünf Phasen:**

**1. Stadium:** Nach einer Inkubationszeit von 2-5 Tagen kündigt sich die Herpeseruption durch Juckreiz, Kribbeln, Brennen oder Spannungsgefühl, gelegentlich auch durch Schmerzen an.

Der Lippenherpes ist noch nicht sichtbar aber deutlich zu spüren. Neben den typischen Initialsymptomen kommt es gelegentlich zur Rötung der Haut an den betroffenen Stellen.

**2. Stadium:** Auf gerötetem Grund kommt es zum Auftreten von stecknadelkopfreiskorngroßen Bläschen, die konfluieren und Millionen von Herpesviren enthalten. Diese mit klarer Flüssigkeit gefüllten Bläschen sind gelegentlich extrem schmerzhaft. In diesem Stadium ist die Ansteckungsgefahr am größten.

**3. Stadium:** Die Wunde ist von einem typischen roten Entzündungsrand umgeben und die Bläschen platzen bei Berührung leicht auf. Auch dieses Stadium ist für die meisten Betroffenen extrem schmerzhaft.

**4. Stadium:** Bei komplikationslosem Verlauf trübt der Bläscheninhalt nach einigen Tagen eitrig ein. Hierbei entsteht eine Kruste, unter der sich die neue Haut bildet. Ein Wiederaufplatzen dieser Kruste, z.B. beim Sprechen oder Essen, kann zu schmerzhaften und blutenden Einrissen führen, welche jedoch in diesem Stadium kein Infektionsrisiko mehr bergen.

**5. Stadium:** Unbehandelt ist der Lippenherpes meist nach spätestens 14 Tagen abgeheilt.

## 1.7. Diagnostik

In der Klinik entspricht die Diagnostik des Herpes labialis in aller Regel einer Blickdiagnose in Kombination mit spezifischer Anamnese. Für komplizierte und nicht eindeutige Fälle oder im Rahmen komplexer Fragestellungen stehen eine Reihe weiterer labormedizinischer Verfahren zum Nachweis von Herpes-simplex- (HHV-1 oder HHV-2) und Varizella-zoster-Infektionen (HHV-3) zur Verfügung.

Es gibt vier gängige labormedizinische Techniken zum diagnostischen Nachweis einer HHV-Infektion. Diese können nach folgenden Kriterien aufgeschlüsselt werden: (1) morphologisch, (2) immunmorphologisch, (3) serologisch, und (4) virologisch. Der Tzanck-Test ist einfach und kostengünstig durchführbar. In Hinblick auf Sensitivität und Spezifität ist er mit Kultur- und Immunfluoreszenztests vergleichbar, erfordert jedoch mehr Erfahrung in der Interpretation und lässt eine Differenzierung der einzelnen Subtypen (HHV 1, HHV 2 und HHV-3) nicht zu. Biopsien sind hilfreich bei nicht eindeutigen Befunden [Solomon, 1988].

Immunmorphologische Techniken beschleunigen den Nachweis einer HHV-Infektion. Im Vergleich zur Gewebekultur haben die Antigendetektion mit direktem Immunfluoreszenz Assay (DFA) oder indirekter Immunfluoreszenz eine Sensitivität von 80 – 90 %. Die virologische Testung im Rahmen der Gewebekultur stellt noch immer den Goldstandard in der Virus-Identifikation dar. Erforderlich ist die Gewinnung und Isolierung sowie sachgerechte Verwahrung und Verhinderung einer bakteriellen

Kontamination lebendiger Viren. Modernste Techniken der Virus Isolation beinhalten die PCR (polymerase chain reaction). Dieses Verfahren ist insbesondere in der Virusdiagnostik immunsupprimierter Patienten von großer Bedeutung [Stoopler E. et al.; 2003; Youseff et al. 2002].

Ein kombinierter Multiplex PCR Assay zum Simultannachweis von HHV-1, HHV-2, HHV-3, HHV-5 und HHV-4 bei zentralnervöser Beteiligung wird in einer Arbeit von Markoulatos (2001) vorgestellt.

Gemäß der noch immer aktuellen AWMF Leitlinien Nr. 048/003 der Deutschen Gesellschaft für pädiatrische Infektiologie, (Handbuch 1997, 2. Auflage, Futuramed Verlag München 1997), die als einzige Fachgesellschaft die Herpes-simplex-Virus (HHV-1 oder HHV-2)-Infektion behandelt, kann HHV nur aus Bläscheninhalt, Schleimhaut- bzw. Hautabstrichen oder Biopaten, sowie am 1. und 2. Krankheitstag aus Liquor angezüchtet werden. Der Nachweis von HHV-Antigen (direkte Immunfluoreszenz, z.B. Celluloseacetatfolie) oder von HHV-DNS (PCR, insbesondere aus Liquor und BAL-Flüssigkeit) in infiziertem Material steht hierbei im Vordergrund. Der Antikörpernachweis ist erst nach 10 Tagen möglich, der Nachweis von IgM-AK mit konsekutivem Anstieg des IgG-Titers spricht für eine frische Infektion; eine Reaktivierung kann serologisch nur ungenügend diagnostiziert werden. Da es sich beim Herpes labialis typischerweise um eine Reaktivierung einer früher durchgemachten orofazialen HSV-Infektion handelt, ist die Diagnostik mittels Titer-Bestimmung als nicht optimal anzusehen.

### **Tzanck-Test**

Dieser Test wurde 1947 erstmals durch Arnaud Tzanck, einem russischen Dermatologen, zur Differenzierung blasenbildender Erkrankungen vorgestellt [Tzanck A, 1947].

Es wird Gewebematerial vom Blasengrund der Hauteffloreszenz entnommen. Das Material wird auf einen Objektträger aufgebracht und anschließend z.B. mit Giemsa gefärbt.

Typische zytologische Veränderungen beim HHV sind ballonierte mehrkernige Riesenzellen (Tzanck-Zellen). Diese Zellen lassen sich auch bei Varizella-zoster-(HHV-3)-Virus und bei Pemphigus vulgaris nachweisen.

Solomon et al. konnten zeigen, dass eine hohe Korrelation (94,1 %) zwischen positiven Viruskulturen und einem positiven Tzanck-Test besteht. Der Tzanck-Test eignet sich daher als schnelles günstiges Testverfahren um eine klinische Verdachtsdiagnose zu verifizieren. Eine genauere Virusspezifizierung ist mit diesem Test nicht möglich. Die Methode ist schnell, einfach und zuverlässig.

### **Serologische Tests:**

Serologische Tests sind nützlich bei primären Infektionen. Bei rezidivierenden Infektionen sind sie nicht hilfreich, da weniger als 5 % der Patienten signifikante Antikörperspiegel aufweisen [Solomon, 1988].

## **1.8. Therapien**

Bei der topischen Therapie von Herpes-simplex- (HHV-)Läsionen kann man zwischen einfachen Adstringentien wie z. B. Zinksulfatgel und Lotio alba und Virustatika wählen. Virustatika können je nach Schwere topisch, oral oder systemisch verabreicht werden. Aber auch einfache physikalische Maßnahmen wie Kälte können in der ersten Phase hilfreich sein.

Viele Medikamente sind für die Behandlung von Herpes-simplex- (HHV-)Läsionen auf dem Markt. Es gibt sehr viele topische Therapieempfehlungen, unter anderem auch mit Alternativpräparaten wie z.B. mit Honig [Noori, 2004], Propolis [Vynograd, 2000], Teebaumöl [Carson, 2008] etc.

### **1.8.1. Virustatika**

Seit der Entdeckung des ersten Virustatikums Idoxuridin Mitte der 1950er Jahre [Whitley, 1993] ist einige Zeit vergangen. Die ersten Entdeckungen wie Cytosinarabinosid und Idoxuridin werden mittlerweile wegen ihrer starken Toxizität bei der Herpestherapie systemisch längst nicht mehr eingesetzt [Whitley, 1993].

Eine neue Ära begann mit der Entdeckung von Aciclovir, einem Strukturanalogon zum Guanosin-Triphosphat (GTP), in den 1970er Jahren. Was war an Aciclovir so besonders? Es zeigte sich schnell, dass Aciclovir ein sehr potenter Inhibitor der Virusreplikation war [Elion et al., 1993]. Das waren andere bis dahin entdeckte Virusstatika aber auch. Ein Grund für die Schwierigkeiten bei der Entwicklung war es, ein nicht toxisches Mittel herzustellen, das innerhalb der Zelle selektiv die Virus-DNS angreifen sollte, ohne die eigene Zelle zu schädigen [Elion, 1993]. Es wurde immer befürchtet, dass ein Mittel, das die Virus-DNS angreift, auch die DNS der Zelle angreift. Bei Aciclovir zeigte sich, dass extrem niedrige Dosen, ( $0.1\mu\text{M}$  führt bei HHV-1 zu einer 50%-igen Inhibition) ausreichten, die Virus-DNS zu inhibieren ohne die DNS der Zelle zu schädigen [Elion, 1982]. Bei einer Untersuchung in Affennierenzellen zeigte sich, dass eine 3000-fache Differenz in der Dosis-Wirkungsbeziehung besteht [Elion, 1993]. Warum war Aciclovir im Vergleich zu den anderen bis dahin entwickelten Virusstatika so selektiv? Ein Dr. Fyfe forschte 1978 eineinhalb Jahre an der Identifizierung und der Isolierung der spezifischen Enzyme. Er fand eine herpespezifische Thymidin-Kinase (HSV-TK), die für die erste Phosphorylierung des Aciclovirs verantwortlich war und dieses auch als Substrat erkannte. Diese HSV-TK unterschied sich deutlich von der zellulären TK [Elion, 1993]. Die zweite Phosphorylierung wird von einem zellulärem Enzym, der Guanylatkinase, durchgeführt [Miller und Miller, 1980]. Die abschließende Phosphorylierung zum aktiven Metaboliten Aciclovir-Triphosphat kann von mehreren zellulären Enzymen durchgeführt werden [Elion, 1982].

Mittlerweile existieren einige Nachfolger wie Penciclovir, Fanciclovir und Valacyclovir auf deren Wirksamkeit später noch eingegangen wird.

### **1.8.2. Topische Therapie**

Eine standardisierte Therapieempfehlung ist sowohl für die topische als auch für die systemische Therapie schwierig, da zu diesem Thema keine Leitlinien existieren.

Daher ist es sinnvoll, die zu diesem Thema veröffentlichten Studien zu nennen und zu diskutieren. In Hinsicht auf die Therapie gibt es viele ungelöste Fragen, wie beispielsweise die angemessene Dosis des Virustatikums, die Dauer der Therapie und der Wert der prophylaktischen Therapie.

---

Bei der topischen Therapie ist es vor allem wichtig, die richtige Galenik bzw. Rezeptur zu benutzen. Eine, die die Haut gut penetriert und wenig irritiert.

In Deutschland stehen Aciclovir-, Penciclovir- und Foscarnet-Creme zur Verfügung [Gross 2006].

In einer Studie aus dem Jahre 2001 [Mc Keough et al., 2001] konnte im Tiermodell (Meerschweine) nach einem 3-5-tägigen Auftragen gezeigt werden, dass die Wirksamkeit von Penciclovir-1%-Creme, in Bezug auf die Größe der Läsionen, Nummer der Läsionen und Viruslast in den Läsionen, größer zu sein scheint als die von Aciclovir-5%-Salbe. Auch wurde gezeigt, dass die Wirksamkeit von Aciclovir-5%-Salbe größer ist als die von n-Docosanol-10%-Creme. Aciclovir-5%-Salbe schnitt schlechter ab als Aciclovir-5%-Creme. N-Docosanol-10%-Creme zeigte im Vergleich zur Kontrollgruppe keine Wirkung.

Penciclovir-Creme scheint nach dieser Studie [Mc Keough et al., 2001] den größten klinischen Erfolg in der Behandlung von Herpes labialis zu haben.

Zur topischen Anwendung von Aciclovir gibt es viele Studien mit sehr unterschiedlichen Ergebnissen. Es scheint belegt zu sein, dass Aciclovir-5%-Salbe wenig bis keine Wirksamkeit bei Immunkompetenten besitzt [Raborn et al. 1989]. Bei Immundefizienten allerdings wird die Wirksamkeit der Aciclovir-5%-Salbe angenommen und ist für diese Indikation in den USA zugelassen [Whitley R.J. et al. 1984].

Auch konnte gezeigt werden, dass Aciclovir-5%-Creme die Haut besser penetriert als Aciclovir-5%-Salbe [Freemann et al., 1986]. Über die Wirksamkeit von Aciclovir-5%-Creme hat es mehrere Studien gegeben, auch Studien, die keinen Effekt der topischen Aciclovir-Therapie erkennen [Shaw, 1985]. Im Jahre 2001 wurde durch zwei doppelblinde placebokontrollierte Studien die Wirksamkeit von Aciclovir-Creme erneut überprüft [Spruance et al. 2001, Spruance 2002]. Hierbei konnte gezeigt werden, dass die Dauer der einzelnen Episoden unter einer Aciclovirtherapie (Aciclovir-5%-Creme alle 3 Stunden, 4 x täglich für 5 Tage) im Vergleich zur Placebogruppe deutlich kürzer ist bzw. deutlich weniger Schmerzen bestehen. Auch wurde gezeigt, dass die Wirksamkeit von der Häufigkeit des Auftragens abhängt [Gibson et al., 1986]. Bei Patienten mit rezidivierenden Herpes-labialis-Infektionen wurde ein liposomales 1%-

iges Aciclovir-Gel versus Placebo getestet. Dieses wurde für bis zu 8 Wochen 5 x täglich angewendet. Es zeigten sich deutlich weniger Nebenwirkungen wie Juckreiz und Brennen sowie eine verbesserte Abheilungszeit [Seth et al., 2003]. Trottet et al. konnten 2003 zeigen, dass für eine optimale Hautpenetration von topischem Aciclovir eine 40%-ige Propylenglykol-Lösung enthalten sein sollte.

Penciclovir-1%-Creme ist ebenfalls für die Behandlung von Herpes labialis zugelassen. Penciclovir-1%-Creme, alle 2 Stunden tagsüber aufgetragen, soll Heilungszeit, Schmerzen und Viruslast deutlich reduzieren [Spruance et al., 1997]. In einer von [Lin, 2002] veröffentlichten Arbeit wird die Wirkung von Aciclovir-5%-Creme und Penciclovir-1%-Creme als vergleichbar beschrieben. Insgesamt zeigte sich ein leichter Trend zu Penciclovir-1%-Creme in Bezug auf die Zeit bis zum Verschwinden der Symptome. Auch soll Penciclovir-1%-Creme noch bei Beginn in späteren Stadien der Herpesinfektion wirksam sein [Rabborn et al. 2002, Femiano et al. 2001].

N-Docosanol-10%-Creme ist im Handel als erstes „over-the-counter“ Produkt eingeführt worden. Die Studienlage ist sehr dünn. Es existiert eine Studie, die eine große Verkürzung der Heilungszeit bei Herpes labialis nach Auftragen von Docosanol-10%-Creme beschreibt [Habbema et al., 1996]. Es wird ein Auftragen 5 x täglich empfohlen.

Zwei doppelblinde placebokontrollierte Studien, die Docosanol-10%-Creme mit Polyethylenglykol vergleichen, konnten eine signifikante Verbesserung in der Docosanol-Gruppe in Bezug auf die komplette Abheilungszeit, Episodendauer und die Beendigung des Krustenstadiums darstellen [Sacks, 2001].

Idoxuridin (Virunguent Salbe): In einer Publikation von 1990 wurde die Wirksamkeit von topischem Idoxuridin 15% vs. Placebo getestet [Spruance et al., 1990]. Hierbei wurde gezeigt, dass die Schmerzdauer und die Heilungszeit insgesamt verkürzt werden konnten, insbesondere wenn die topische Therapie im Prodromal- oder erythematösen Stadium begonnen wurde. In einer von Bernard veröffentlichten Studie wurde Idoxuridin-10%-Creme mit Aciclovir-5%-Creme verglichen. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Nur bei der Dauer des akuten Vesikelstadiums schnitt Idoxuridin-10%-Creme besser ab.

Eine Studie von Bernstein et al. behauptet, dass Foscarnet-3%-Creme einen positiven Effekt auf die Größe und Dauer der spät auftretenden Läsionen hat [Bernstein et al., 1997].

Auch eine Anwendungsbeobachtung von Gross 2006 beschreibt einen positiven Effekt von Foscarnet-3%-Creme in Bezug auf Wirksamkeit und Verträglichkeit.

Resiquimod-0,1%-Gel - Immunmodulator. Wird v. a. bei genitalen HSV-Infektionen eingesetzt.

Über Kombinationstherapien von Virusstatika und topischen Glukokortikoiden gibt es wenige Daten. In einer von Evans 2002 veröffentlichten doppelblinden, placebokontrollierten Studie wurde bei UV-induziertem Herpes labialis Aciclovir-5%-Creme in Kombination mit 1%-igem Hydrocortison angewendet. Hierbei zeigte sich eine verbesserte Heilungszeit und eine leichte Größenreduktion. Eine Kombinationstherapie von oralem Famciclovir 3 x 500 mg/d p.o. und topischem Fluocinonide-0,5%-Gel (3 x täglich für 5 d) versus Famciclovir-Monotherapie. In der Gruppe der Kombinationstherapie zeigten sich mehr abgeheilte Läsionen als in der Gruppe der Monotherapie.

Der Zusatz von Lidocain 2% zu Aciclovir-5%-Creme scheint keine signifikante analgetische Verbesserung zu bringen [Bodsworth, 2003].

In einer 2008 von Karlsmark publizierten Studie wird die Wirksamkeit einer Hydrokolloidaufgabe (Compeed®) mit Aciclovir-5%-Cremes bei Herpes labialis verglichen. Hierbei zeigen sich keine signifikanten Unterschiede.

### **1.8.2.1. Alternativpräparate**

Verschiedene Wirkstoffe wie Honig, Propolis, Teebaumöl, Melissenblätterextrakt (Lomaherpan®), Rhabarber-Salbei-Extrakt und Tromantadin (Virus-Merz Serol®) werden in Studien immer wieder aufgeführt und zum Teil als vergleichbar zu virusstatischen Substanzen gesehen.

In einer randomisierten, placebokontrollierten Studie von [Carson et al., 2008] wird bei der Anwendung von Teebaumöl eine schnellere Reepithelialisierungszeit beschrieben, die Unterschiede waren jedoch statistisch nicht signifikant.

In einer Arbeit von 2004 [Noori S., 2004] wird die topische Applikation von Honig mit Aciclovir-5%-Creme verglichen. In den Ergebnissen zeigt sich eine geringere Schmerzdauer, ein geringeres Auftreten von Krusten und eine verringerte Heilungszeit bei Honig.

Melissenblättereextrakt wird als wirksamer im Vergleich zur Placebogruppe beschrieben [Koytchev, 1999].

Rhabarber-Salbei-Extrakt wird in einer Studie von [Saller et al., 2001] als vergleichbar zu Aciclovir angesehen.

### **Silicea-Gel:**

Silicium ist das zweithäufigste Element der Erde. In der Natur ist Silicium nie in reiner Form zu finden, sondern immer in Verbindung mit Sauerstoff als Siliciumdioxid. In Verbindung mit Wasser nennt man es Kieselsäure.

1923 gelang es dem schwedischen Chemiker J.J. Berzelius erstmals durch Reduktion von Kohlenstoff reines Silicium herzustellen [Schmidt, 1998].

Über kieselensäurehaltige Pflanzen, aber auch über kieselensäurehaltiges Trinkwasser gelangt Silicium in den Organismus von Mensch und Tier.

In älterer Literatur wird eine Vielzahl von Indikationen für den therapeutischen Einsatz von Kieselsäure genannt [Schmidt, 1998]. Wirkungen auf Knochenstruktur, Binde- und Stützgewebe werden beschrieben. Auch über die Wundheilung gibt es klinische Studien, die die Anwendung bei Akne vulgaris und Ulcus cruris untersuchten [Schmidt, 1998]. Kieselsäure oder Silicate sind in vielen dermatologischen Pudern eingesetzt. Der Zusammenhang zwischen Kieselsäuren und Immunfunktionen ist noch unklar. Es wird einerseits vermutet, dass durch die Adsorption von Entzündungsmediatoren an die Kieselsäure antiphlogistische Wirkungen erzielt werden können, andererseits konnte in einer Studie von Merion et al. (1985) auch Aktivierungsprozesse bei der Phagozytose gezeigt werden.

Bei dem in der vorgestellten head-to-head-study eingesetzten Silicea-Gel handelt es sich um ein Siliciumdioxid-Hydrat in Form von Kieselsäuregel.

Neben der Linderung der Symptome soll Silicea-Gel eine außergewöhnlich große Bindungsfähigkeit für Wundsekrete besitzen. Infektiöses Wundsekret der Herpes-Bläschen soll gebunden werden und die Bläschen gezielt austrocknen. Dadurch soll die Ausbreitung des Virus gehemmt und der Abheilungsprozess beschleunigt werden [Produktinformation Silicea-Gel].

### **1.8.3. Orale Therapie**

Aufgrund der eingeschränkten Penetration von topischen Virustatika [Vander Straten et al., 2001] ist die antivirale Aktivität und der klinische Erfolg nicht mit einer oralen Therapie vergleichbar [Vander Straten et al., 2001]. Mit einer oralen Therapie können jedoch auch mehr Nebenwirkungen entstehen, so dass der Kosten-Nutzen-Effekt sehr gut abgewogen werden muss. Die orale Therapie scheint gegenüber der topischen Therapie auch wirksamer auf die Virusreplikation zu sein, da die Virusreplikation auch in den neuralen Ganglien supprimiert wird [Demangone et al., 1987].

Eine intermittierende Gabe von oralen Virustatika ist effektiv, wenn innerhalb der ersten 48 h nach Auftreten der ersten Symptome mit der Einnahme begonnen wird.

Randomisierte klinische Studien konnten zeigen, dass die systemische Einnahme von 5 x 400 mg/d Aciclovir p.o. die Heilungszeit und Viruslast verkürzt sowie die Symptome verbessert [Woo et al. 2007, Spruance et al. 1990].

Valacyclovir, eine „prodrug“ von Aciclovir bietet eine 3-5fach stärkere Bioverfügbarkeit als Aciclovir [Spruance et al. 2003].

Es gibt zwei große randomisierte Studien aus dem Jahre 2002, die die Dosis-Wirkungsbeziehung von Valacyclovir 2 x 2000 mg für einen Tag, Valacyclovir 2 x 2000 mg für einen Tag, und 2x 1000mg für den nächsten Tag vs. Placebo untersucht haben [Spruance et al. 2002].

---

	Heilungszeit
Valacyclovir für 2 Tage	5,0-5,2 Tage
Valacyclovir für 1 Tag	4,8-5,1 Tage
Placebokapseln	6,1-6,4 Tage

Hierbei zeigte sich, dass kein deutlicher Unterschied zwischen der eintägigen und zweitägigen Gabe von Valacyclovir besteht, jedoch signifikante Unterschiede zur Placebogruppe [Spruance et al. 2002].

Entscheidend für die Wirksamkeit scheint aber vor allem auch der Zeitpunkt zu sein, wann mit der Behandlung begonnen wird [Spruance et al. 1993]. Der Erfolg scheint stadienabhängig zu sein. Klassische Läsionen werden nur erfolgreich behandelt, wenn die Therapie während der Prodromalphase oder der erythematösen Phase beginnt [Spruance et al. 1993].

Bei UV-induziertem Herpes labialis zeigte sich in einer von Spruance durchgeführten randomisierten klinischen Studie bei der Einnahme von Famciclovir (3 x 500mg für 5 Tage, Beginn 48 Stunden nach Bestrahlung) eine Reduktion der Heilungszeit um 48 % und eine Reduktion der Größe der Läsionen um 60 % [Spruance et al., 1999].

Es existieren weiterführende Untersuchungen, die die Wirksamkeit von Famciclovir 3 x 500 mg für 5 Tage plus ein topisches Kortikosteroid-Gel (Fluocinonide) 3 x täglich für 5 Tage mit Famciclovir 3 x 500 mg für 5 Tage ohne Kortikosteroid-Gel vergleichen. [Spruance et al., 2000]. Die Therapie wurde unmittelbar nach Auftreten von ersten Symptomen oder Läsionen begonnen. Es zeigt sich eine Reduktion der Größe um 70 % und eine Schmerzreduktion im Vergleich zur Monotherapie um ca. 40 %.

Eine weitere Studie von [Spruance et al. 2006] vergleicht Famciclovir als single-dose-Therapie (1 x 1500 mg) mit der zweimaligen Gabe von Famciclovir (2 x 750 mg) an einem Tag. Hierbei zeigt sich kein signifikanter Unterschied. Es zeigten sich jedoch

signifikante Unterschiede in der Heilungszeit und der Symptome im Vergleich zur Placebogruppe.

Insgesamt konnte in den Studien gezeigt werden, dass eine hochdosierte, kurzfristige und frühe Gabe von Famciclovir die größte Effizienz zeigt [Gilbert, 2007].

#### **1.8.4. Prophylaxe**

Bei Studien, in denen der Herpes labialis durch UV-Licht induziert wurde, konnte gezeigt werden, dass die Prophylaxe mit topischen Virustatika weder eine Wirkung auf die frühen Läsionen (0-2 Tage nach Bestrahlung), noch einen Einfluß auf die späten Läsionen hat (3-7 Tage nach Bestrahlung) [Spruance et al., 1993]. Die topische Therapie ist demnach zur Prophylaxe von Herpes labialis nicht geeignet.

Eine orale Prophylaxe mit Virustatika sollte bei ausgesuchten Patienten stattfinden: Patienten mit mehr als 6 Rezidiven pro Jahr, Patienten mit einem Erythema exsudativum multiforme in der Vorgeschichte, Patienten, die extremen UV-Belastungen ausgesetzt sind, Patienten mit bevorstehenden Operationen im Bereich des Ganglion trigeminale, Patienten mit Operationen im Mundbereich, Patienten vor Lasertherapie, insbesondere ablativen Verfahren, Patienten mit chemical peelings, immunsupprimierte Patienten und Patienten mit Herpes gladiatorum [Spruance et al., 1993].

Eine Skifahrerstudie konnte darstellen, dass UV-induzierter Herpes labialis bei einer Aciclovir-Prophylaxe mit 5 x 200 mg tgl. wenige Veränderungen in der Häufigkeit des Auftretens im Vergleich zur Placebogruppe zeigt. Es gab jedoch an späteren Tagen (Tag 5+7) deutlich weniger neue Läsionen als bei der Placebogruppe [Spruance et al., 1988].

Weitere Studien mit höheren Dosen von Aciclovir p.o. zur Herpes-Prophylaxe zeigen unterschiedliche Ergebnisse. Raborn et al. konnten keine Verbesserung durch die Gabe von 2 x 800 mg Aciclovir für 3-7 Tage im Vergleich zur Kontrollgruppe zeigen [Raborn, 1987].

In einer anderen Studie konnte gezeigt werden, dass durch die Gabe von 2 x 400 mg Aciclovir für 7 Tage (erste Einnahme 12 Stunden vor Exposition) weniger Läsionen auftraten als in der Placebogruppe [Spruance et al., 1988].

Rooney et al. veröffentlichten eine Studie, in der 22 Patienten mit 6 oder mehr Rezidiven von Herpes labialis/Jahr 2 x 400 mg Aciclovir vs. eines Placebos für 4 Monate erhielten. Hier zeigte sich in der Verum-Gruppe eine 53%-ige Reduktion beim Auftreten von Rezidiven [Rooney et al., 1993].

Auch eine Prophylaxe mit Valacyclovir 500 mg tgl. p.o. für 4 Monate soll die rezidivfreie Zeit verlängern [Baker, 2003].

### **1.8.5. Intermittierende episodische Therapie bei rezidivierendem Herpes labialis**

#### **Systemische Therapie (p.o.)**

<b>Wirkstoff</b>	<b>Dosierung</b>	<b>Level of Evidence</b>	<b>FDA-Genehmigung</b>
Aciclovir	500 mg / 5 x täglich für 5 d	II	Nein
Valacyclovir	2 g / 2 x täglich für 1d	I	Ja
Famciclovir	3 x 500 mg einmalig	I	Ja

#### **Topische Therapie**

<b>Wirkstoff</b>	<b>Dosierung</b>	<b>Level of Evidence</b>	<b>FDA-Genehmigung</b>
Penciclovir-1%-Creme	alle 2 h tagsüber für 4 d	I	Ja
Aciclovir-5%-Creme	5 x täglich für 5 d	I	Ja

Tabelle 1.8.1: Evidenz-Niveaus und FDA-Status der systemischen und topischen Herpestherapie zur episodischen intermittierenden Therapie (Cernik C et al. 2008)

### 1.8.6. Dauerhafte Prophylaxe bei rezidivierendem Herpes labialis

#### Systemische Therapie (p.o.)

Wirkstoff	Dosierung	Level of Evidence	FDA-Genehmigung
Aciclovir	400 mg / 2 x täglich	II	Nein
Valacyclovir	500 mg / 1 x täglich	II	Nein
	1 g / 1x täglich	II	Nein
	500 mg / 2 x täglich		
Famciclovir	500 mg 2 x täglich	V	Nein

Tabelle 1.8.2: Evidenz-Niveaus und FDA-Status der systemischen und topischen Herpestherapie zur Rezidiv-Prophylaxe (Cernik C et al. 2008)

### 1.9. Fazit

Silicium ist ein seit Jahrzehnten in der Behandlung verschiedenster gesundheitlicher Probleme eingesetztes Spurenelement über dessen eigentlichen Wirkmechanismus nur wenig bekannt ist. Zur Anwendung kommt es z.B. bei Diarrhoen, Knochenstoffwechselstörungen (Osteoporose), Haar- und Nagelanomalien, etc.. Über die supportiven Einflüsse auf die Wundheilung finden sich in der Literatur vereinzelte Fallberichte [Schmidt, 1998]. Bisläng existierte keine klinische Studie, die die Wirksamkeit in der topischen Therapie bei Herpes labialis untersucht. Das hier untersuchte Silicea-Gel ist seit längerem als Medizinprodukt auf dem deutschen Markt erhältlich. Die empirisch offensichtlich guten Therapieerfolge veranlassten dazu, eine klinische Vergleichstudie zu entwerfen, in der die Wirksamkeit und Vergleichbarkeit mit einer topischen Standardtherapie (Aciclovir-Creme) geprüft wird.

## 2. Fragen und Hypothesen

### Fragen und Hypothesen zur Vergleichbarkeit von Zovirax und Lippenherpesgel

In der vorliegenden Studie werden die beiden Produkte Aciclovir Creme und Lippenherpesgel auf Ihre Vergleichbarkeit bzw. Gleichwertigkeit in der Lokalthherapie der akuten Lippenherpesinfektion überprüft.

#### 2.1. Haupthypothese

- **Fragestellung 1:**

Wie verändert sich die Symptomatik der Patienten in Bezug auf die Symptome „Spannungsgefühl“, „Kribbeln“, „Juckreiz“, „Brennen“ und „Schmerzen“ im Verlauf der Behandlung mit Silicea-Gel bzw. Aciclovir-Creme?

- **Hypothese 1 aa.:** Es existiert kein Unterschied hinsichtlich der Symptomentwicklung zwischen den beiden Präparaten über den Zeitverlauf.
- **Hypothese 1.ab.:** Es existiert ein Unterschied hinsichtlich der Symptomentwicklung zwischen den beiden Präparaten über den Zeitverlauf.

#### 2.2. Nebenhypothesen

- **Fragestellung 2a:**

Wie verändert sich die Ausdehnung des Herpesbefundes im Bezug auf die „Länge“ (in mm) im Verlauf der Behandlung?

- **Hypothese 2 aa.:** Die Längenausdehnung des Herpesbefundes verändert sich während des Behandlungsverlaufes.
- **Hypothese 2 ab.:** Die beiden Präparate unterscheiden sich hinsichtlich des Verlaufs der Längenausdehnung nicht.

- **Fragestellung 2b:**

Wie verändert sich die Ausdehnung des Herpesbefundes im Bezug auf die „Breite“ (in mm) im Verlauf der Behandlung?

- **Hypothese 2 ba.:** Die Breitenausdehnung des Herpesbefundes verändert sich während des Behandlungsverlaufes.
- **Hypothese 2 bb.:** Die beiden Präparate unterscheiden sich hinsichtlich des Verlaufs der Breitenausdehnung nicht.

- **Fragestellung 2 c:**

Wie verändert sich die „Schwere“ (Krankheitsschwere) der Infektion im Verlauf der Behandlung?

- **Hypothese 2 ca.:** Die Schwere der Herpesinfektion verringert sich im Verlauf der Behandlung.
- **Hypothese 2 cb.:** Die beiden Präparate unterscheiden sich hinsichtlich der Schwere des Verlaufs nicht.

- **Fragestellung 2 d:**

Wie verändert sich der Zustand der Herpesinfektion im Verlauf der Behandlung?

- **Hypothese 2 da.:** Der Zustand der Herpesinfektion verändert sich im Verlauf.
- **Hypothese 2 db.:** Die beiden Präparate unterscheiden sich hinsichtlich des Zustands im Verlaufs nicht.

- **Fragestellung 2e:**

Wie verändert sich die Patienteneinschätzung hinsichtlich der Verträglichkeit im Verlauf der Behandlung mit Lippenherpesgel bzw. Zovirax?

- **Hypothese 2 ea.:** Die Patienteneinschätzung der Verträglichkeit verändert sich im Zeitverlauf nicht.
- **Hypothese 2.eb:** Die beiden Präparate unterscheiden sich hinsichtlich der Patienteneinschätzung der Verträglichkeit nicht.

- **Fragestellung 2f:**

Wie verändert sich die Patienteneinschätzung hinsichtlich der Wirksamkeit im Verlauf der Behandlung mit Lippenherpesgel bzw. Zovirax?

- **Hypothese 2 fa.:** Die Patienteneinschätzung hinsichtlich der Wirksamkeit verändert sich im Zeitverlauf nicht.
- **Hypothese 2.fb:** Die beiden Präparate unterscheiden sich hinsichtlich der Patienteneinschätzung der Wirksamkeit nicht.

## 2.3. Deskriptive Daten

Eine deskriptive Auswertung zur Überprüfung der Wirksamkeit der beiden Präparate Silicea-Gel und Aciclovir-Creme erfolgte für folgende weitere Parameter:

### 2.3.1. Patientenzufriedenheit

- **Fragestellung 3a:**

Wie zufrieden sind die Patienten nach Abschluss der Behandlung?

### 2.3.2. Anwendungsprobleme während der Therapie

- **Fragestellung 3b:**

Existieren Unterschiede bei den Anwendungsproblemen zwischen den beiden Behandlungsgruppen?

### 2.3.3. Lösbarkeit der Anwendungsprobleme

- **Fragestellung 3c:**

Bestehen Unterschiede in der Lösbarkeit der Anwendungsprobleme zwischen den beiden Behandlungsformen?

### 2.3.4. Weiterempfehlung der Therapie

- **Fragestellung 3d:**

Würden die Patienten die Therapie weiterempfehlen bzw. besteht ein Unterschied bei der Weiterempfehlung zwischen den beiden Behandlungsformen?

### 2.3.5. Erneute Anwendung des Präparates

- **Fragestellung 3e:**

Würden die Patienten erneut eine Therapie mit dem Präparat erwägen? Existiert ein Unterschied bei der erneuten Therapiewahl zwischen den beiden Präparaten?

### 2.3.6. Zahlungsbereitschaft (Willingness-to-pay)

- **Fragestellung 3f:**

Wieviel wären die Patienten bereit, für das jeweilige Produkt auszugeben (Willingness-to-pay)?

## **3. Material und Methoden**

### **3.1. Definition des Studienkollektivs**

An der Studie nehmen erwachsene Patienten (> 18 J.) mit Herpes labialis mit einer durchschnittlichen Häufigkeit von mindestens 3 Rezidiven pro Jahr teil. Sie können in die Studie eingeschlossen werden, wenn sie innerhalb der ersten 24 Stunden nach Auftreten der ersten Symptome zum ersten Untersuchungszeitpunkt in die Forschungspraxis kommen.

#### **3.1.1. Anzahl der Patienten**

In die klinische Studie sollen je  $n=40$  Patienten in beide Behandlungsarme aufgenommen werden.

##### **3.1.1.1. Fallzahlschätzung**

Zur Planung einer Studie mit dem Ziel des Nachweises der Vergleichbarkeit von Silicea-Gel und Aciclovir-Creme im Hinblick auf ihre Wirksamkeit bei der Behandlung von Patienten mit Herpes labialis soll eine Fallzahlschätzung durchgeführt werden. Auf der Basis der zugrunde liegenden deskriptiven Daten einer Pilotstudie wird folgende Frage geklärt: Wie viele Patienten muß man in eine klinische Studie einschließen, um mit statistischer Sicherheit eine Äquivalenz zwischen Aciclovir-Creme und Silica-Gel nachweisen zu können? Die Berechnung des Stichprobenumfangs zum Nachweis der Vergleichbarkeit der Wirksamkeit von Silicea-Gel und Aciclovir-Creme wird mittels eines Äquivalenztests durchgeführt.

Bei den zugrunde liegenden Daten der Pilotstudie ist bei einer Power von 80 % und einem Alpha-Fehler von 5 % (Signifikanzniveau 0,05, Bortz 1995, S. 566) je nach Festlegung noch tolerabler Differenzen von einer Äquivalenz der beiden Testpräparate bei folgenden Fallzahlen auszugehen (Tab. 1):

---

Akzeptierte Differenz	Fallzahl (pro Gruppe)
0,25	245
0,3	135
0,4	60
0,5	35

Tab. 3.1: Fallzahlberechnung bei Power 80 %, Alpha 5 %

Bei Akzeptanz eines unterschiedlichen Ergebnisses der Wirksamkeit der beiden Testpräparate von 0,5 würden n=35 Patienten ausreichen, um eine Äquivalenz nachzuweisen. Für den Äquivalenznachweis bei 0,4 Differenz müssten je Behandlungsarm n=60 Patienten eingeschlossen werden. Bei Reduktion der Differenz auf 0,3 wären n=135 Patienten je Gruppe nötig und bei einer Differenz von 0,25 müssten n=245 Patienten pro Gruppe eingeschlossen werden.

### 3.2. Studiendesign und Ablauf

Bei der durchgeführten Studie handelt es sich um eine prospektive, kontrollierte, randomisierte klinische Studie.

#### 3.2.1. Datenerhebung

Beim ersten Besuch ( $t_1$ ) werden demographische Angaben wie Geburtsdatum, Geschlecht, Größe und Gewicht festgehalten.

	Tag 0	Tag 2	Tag 4	Tag 7	Tag 10
Zeitpunkte	$t_1$	$t_2$	$t_3$	$t_4$	$t_5$
<b>Allgemeine Maßnahmen:</b>					
Probandeninformation	X				
Einwilligungserklärung	X				
Demographische Daten	X				
Anamnese	X				
Ein-/Ausschlusskriterien	X				
<b>Befunderhebung:</b>					
Herpesbefund	X	X	X	X	X
Vortherapien/Begleittherapien	X				
Begleiterkrankungen	X				
<b>Wirksamkeit:</b>					
Patientenurteil zur Wirksamkeit		X	X	X	X
<b>Verträglichkeit:</b>					
Feststellen UE/SUE			X		X
Begleitsymptome	X	X	X	X	X
Fragen zur Verträglichkeit (Patient)		X	X	X	X
<b>Probanden-Zufriedenheit:</b>					
Gesamturteil Zufriedenheit		X	X	X	X
<b>Ökonomische Daten:</b>					
Willingness-to-pay					X

#### 3.2.2. Ethikvotum:

Für die prospektiv durchgeführte Studie lag zum Zeitpunkt des Beginns ein positives Votum der Ärztekammer Hamburg vor, und sämtliche Probanden und Patienten unterschrieben nach erhaltener Patienteninformation und erfolgter Aufklärung eine studienbezogene Einverständniserklärung.

### **3.2.3. Ein- und Ausschlußkriterien**

#### **Einschlusskriterien**

In die Studie aufgenommen wurden Probanden über 18 Jahre mit einer Herpes-labialis-Infektion mit durchschnittlich mindestens 3 Rezidiven pro Jahr. Weiteres Einschlusskriterium war jeweils die schriftliche Einverständniserklärung für die Behandlung und die Teilnahme an der Studie sowie die Compliance der Probanden.

#### **Allgemeine Ausschlusskriterien**

Ausgeschlossen wurden Probanden unter 18 Jahren; Probanden während der Schwangerschaft oder der Stillzeit; Probanden, die Missbrauch von Alkohol, Drogen oder Medikamenten betreiben; Probanden, bei denen eine bekannte Überempfindlichkeit gegenüber einem Bestandteil der Studienmedikation besteht. Auch Probanden, die an einer anderen Studie innerhalb der letzten 30 Tage teilgenommen haben oder gleichzeitig mit dieser Studie teilnehmen; Probanden, die bereits an der gleichen Studie teilgenommen haben.

### **3.2.4. Individueller Ablauf der Studienteilnahme für die Patienten**

Die Behandlungsdauer der vorliegenden Studie beträgt 10 Tage. Für die Behandlungsdauer sind 3 Besuche jedes Patienten im Prüfzentrum vorgesehen. Zwischen zwei Besuchen im Behandlungszentrum liegt jeweils ein weiterer Untersuchungszeitpunkt, zu dem der Patient telefonisch befragt wird. Dem ersten Termin in der Forschungspraxis SCIderm vorgeschaltet ist das telefonische Screening bei Rekrutierung der Patienten. Besuch  $t_1$  erfolgt am Tag 0,  $t_2$  (Telefoninterview) nach zwei Tagen, Besuch  $t_3$  nach 4 Tagen (Untersuchung durch den Prüfarzt in der Forschungspraxis),  $t_4$  (Telefoninterview) nach sieben Tagen und der Abschlussvisit  $t_5$  am Tag 10 in der Forschungspraxis:

Screening Patienten	Tag x	Telefonische Anmeldung, Rekrutierung der Patienten
t <sub>1</sub>	Tag 0	Patienteneinschluss, erster Messzeitpunkt in der Forschungspraxis (Anamnese, Befund, HZK, NZK)
Telefoninterview t <sub>2</sub>	Tag 2	(HZK, Behandlungszufriedenheit, Einschätzung der Wirksamkeit durch die Patienten)
Besuch t <sub>3</sub>	Tag 4	ärztliche Untersuchung, Termin in der Forschungspraxis (SAEs/AEs, HZK, NZK)
Telefoninterview t <sub>4</sub>	Tag 7	(HZK, Behandlungszufriedenheit, Einschätzung der Wirksamkeit durch die Patienten)
Besuch t <sub>5</sub>	Tag 10	Termin in der Forschungspraxis (SAEs/AEs, HZK, NZK)

Die Besuche laufen entsprechend nachstehender Beschreibung ab:

### Screening

Im Rahmen des ersten Telefonkontaktes bei Rekrutierung der Patienten (nach Zeitungsannonce oder Vermittlung durch die Allgemeinambulanz der Abteilung Dermatologie des UKE), werden die Ein- und Ausschlusskriterien geprüft und das Screening durchgeführt. Der Patient muss alle Einschlusskriterien erfüllen, andererseits darf kein Ausschlusskriterium zutreffen. Patienten, die für die Studienteilnahme in Frage kommen, werden gebeten, bei Auftreten des nächsten Herpesrezidives umgehend einen Termin in der Forschungspraxis zu vereinbaren.

### Besuch t<sub>1</sub> / Tag 0

Bei Auftreten eines Herpesrezidives wird der Patient in die Forschungspraxis einbestellt. Der Prüfarzt erläutert dem Patienten eingehend die geplante Studie. Er händigt die gedruckte Patienteninformation aus. Der Arzt lässt den Patienten die Einwilligungserklärung mit Datum versehen und unterschreiben. Nachdem die

schriftliche Einwilligungserklärung vorliegt, erhält der Patient die niedrigste frei verfügbare Patienten-Nummer und wird gemäß Randomisierung einem der beiden Behandlungsarme zugeordnet. Die medizinische Anamnese wird durchgeführt und die demographischen Daten erfasst. Begleiterkrankungen und Begleitmedikationen werden im Fallberichtsbogen (CRF) festgehalten. Der Prüfarzt erhebt einen Herpesbefund, d.h. die Ausdehnung des Herpes und Dokumentation der Phase, und erhebt die Begleitsymptome (Brennen, Schmerzen, Juckreiz und Kribbeln, Spannungsgefühl). Dem Patienten wird die Handhabung des Studienpräparates erläutert und die erste Verabreichung des Prüfpräparates vorgenommen. Der telefonische Folgetermin wird für den Patienten schriftlich festgehalten.

### **Telefoninterview $t_2$ / Tag 2**

Der zweite Untersuchungszeitpunkt (Telefontermin) wird im CRF eingetragen. Der Patient wird zu  $t_2$  (Tag 2) angerufen und per Telefoninterview nach den Begleitsymptomen sowie seiner globalen Einschätzung der Wirksamkeit und der Zufriedenheit mit der Behandlung befragt. Die Dokumentation der Daten erfolgt durch die Studienmitarbeiter im Prüfzentrum SCIderm in den CRF. Für Tag 4 erhält der Patient einen Untersuchungstermin in der Forschungspraxis ( $t_3$ ).

### **Besuch $t_3$ / Tag 4**

Der Patient wird nach möglichen unerwünschten Ereignissen seit dem letzten Telefontermin befragt. Liegt ein unerwünschtes Ereignis vor, ist darüber im Fallberichtsbogen in der vorgesehenen Weise zu berichten. Die Haupt- (Begleitsymptome) und Nebenzielkriterien (Abheilung/Herpesbefund, Globalurteil Wirksamkeit und Zufriedenheit) werden durch Befragung des Patienten bzw. durch den Prüfarzt erfasst. Der Patient erhält, soweit dies nicht bereits vorher geschehen ist, den Termin für das nächste Telefoninterview (Tag 7) und den Abschlussvisit bei SCIderm (Tag 10).

**Telefoninterview t<sub>4</sub> / Tag 7**

Der vierte Untersuchungszeitpunkt wiederum ist ein telefonischer Termin. Der Patient bewertet erneut die Begleitsymptome und macht Angaben zur subjektiven Wirksamkeitseinschätzung und der Behandlungszufriedenheit.

**Besuch t<sub>5</sub> / Tag 10**

Der Abschlussvisit wird in der Forschungspraxis von dem behandelnden Prüfarzt durchgeführt. Der Patient wird nach möglichen unerwünschten Ereignissen seit dem letzten Telefontermin befragt. Liegt ein unerwünschtes Ereignis vor, ist darüber im Fallberichtsbogen in der vorgesehenen Weise zu berichten. Veränderungen von Begleiterkrankungen und Begleitmedikationen werden dokumentiert. Eine abschließende medizinische Befundung wird durchgeführt. Dem Patienten werden zusätzlich Fragen zur subjektiven Wirksamkeit, der Behandlungszufriedenheit und zur Zahlungsbereitschaft vorgelegt.

**3.2.5. Prüfmedikation****Prüfpräparate****Silicea-Gel (Lippenherpesgel)**

Silicea-Gel ist ein Kieselsäurepräparat zur äußerlichen Anwendung bei Lippenherpes (Herpes labialis), das als zertifiziertes Medizinprodukt auf dem Markt eingeführt ist.

Es wird bei Lippenherpes zur Linderung von Brennen und Juckreiz sowie zur Unterstützung des Heilungsprozesses angewandt.

Wirksamer Bestandteil:	Siliciumdioxid-Hydrat in Form von Kieselsäuregel; 5g Lippen-herpesgel enthalten 4,7g Kieselsäuregel
Sonstige Bestandteile:	Hydrolite (Pentylenglycol), Carrageenan, $\alpha$ -Bisabolol, Kalium-sorbat, Citronensäurelösung
Herstellung:	MEDOPHARM Arzneimittel GmbH
Chargenbezeichnung:	12/2
Verfalldatum:	12/2007

### **Aciclovir-Creme (Zovirax-Creme)**

Aciclovir-5%-Creme enthält den Wirkstoff Aciclovir und kommt bei Schmerzen und Juckreiz bei rezidivierendem Herpes labialis zur äußerlichen Anwendung.

Wirksamer Bestandteil:	Aciclovir, 1g Zovirax-Creme enthält 50mg Aciclovir
Sonstige Bestandteile:	Propylenglycol 400mg, Polaxamer 10mg, Cetylstearylalkohol 67,5mg, dickflüssiges Paraffin, weißes Vaselin, Natrium-dodecylsulfat, Dimeticon 20, gereinigtes Wasser
Herstellung:	Glaxo Smith Kline
Chargenbezeichnung:	C153503
Verfalldatum:	02/2008

## **Dosierung und Anwendung**

### Silicea-Gel:

Das Lippenherpesgel wird 5-mal täglich alle 4 Stunden dünn auf die infizierten und angrenzenden Hautbereiche aufgetragen.

### Aciclovir-Creme:

Aciclovir-Creme wird 5-mal täglich alle 4 Stunden dünn auf die infizierten und angrenzenden Hautbereiche aufgetragen. Eine Anwendung über 10 Tage sollte nicht überschritten werden.

### **3.2.6. Beurteilung der Begleitsymptome durch den Patienten und Wirksamkeit der Therapie durch den Patienten**

Der Patient beurteilt bei jedem Studientermin die Wirksamkeit der Behandlung in Bezug auf:

- Spannungsgefühl
- Kribbeln
- Juckreiz
- Brennen
- Schmerzen

Die Beurteilung erfolgt auf einer 5-stufigen Likert-Skala (0 - 4: 0=überhaupt nicht, 1=schwach, 2=mittel, 3= stark, 4=sehr stark) zu den Zeitpunkten  $t_1$  bis  $t_5$ .

### **3.2.7. Beurteilung des Herpesbefundes in Längen- und Breitenausdehnung durch den Arzt**

Der Arzt beurteilt bei  $t_1$ ,  $t_3$  und  $t_5$  die Ausdehnung des Herpesbefundes. Es erfolgt eine Messung der Längen- und Breitenausdehnung in cm.

### **3.2.8. Beurteilung der Schwere der Herpesinfektion durch den Patienten**

Die Schwere der Herpesinfektion wird bei jedem Studientermin durch den Patienten auf einer 5-stufigen Likert-Skala (1 - 5: 1=sehr gering, 2=gering, 3=mittel, 4=schwer, 5=sehr schwer) beurteilt.

### **3.2.9. Beurteilung des Zustandes der Herpesinfektion durch den Patient ( $t_2$ - $t_5$ )**

Der Patient beurteilt den Zustand der Herpesinfektion zu den Zeitpunkten  $t_2$  -  $t_5$  mit Hilfe einer 5-stufigen Likert-Skala (1 - 5: Zustand der Herpesinfektion: 1=noch nicht sichtbar, 2=Bläschen, 3=Entzündungsrand, 4=Eintrübung, Krustenbildung, 5=Abfallen der Kruste).

### **3.2.10. Beurteilung der Wirksamkeit der Therapie durch den Patienten**

Die Wirksamkeit der Therapie wird zu den Zeitpunkten  $t_2$  -  $t_5$  durch den Patienten beurteilt.

Wirksamkeit – 5-stufige Likert-Skala (1 - 5: 1=nicht wirksam, 2=kaum, 3=mäßig, 4=gut, 5=sehr gut wirksam).

### **3.2.11. Beurteilung der Verträglichkeit der Therapie durch den Patienten**

Die Verträglichkeit der Therapie wird zu den Zeitpunkten  $t_2$  -  $t_5$  durch den Patienten beurteilt.

Verträglichkeit – 5-stufige Likert-Skala (1 - 5: 1=sehr schlecht, 2=schlecht, 3=mäßig, 4=gut, 5=sehr gut).

### **3.2.12. Weiterempfehlung des Prüfpräparats**

Der Patient gibt bei  $t_5$  an, ob er das Präparat (Zovirax®-Creme oder Lippenherpesgel) weiterempfehlen würde. Die Beurteilung erfolgt auf einer 5-stufigen Likert-Skala (1 – 5: 1=überhaupt nicht, 2=eher nicht, 3=teils,teils, 4=eher ja, 5=auf jeden Fall).

### **3.2.13. Erneute Anwendung des Prüfpräparats**

Der Patient gibt bei  $t_5$  an, ob er das Präparat (Zovirax®-Creme oder Lippenherpesgel) erneut anwenden würde. Die Beurteilung erfolgt auf einer 3-stufigen Likert-Skala (1 – 3: 1=ja, 2=unklar, 3=nein).

### **3.2.14. Anwendungsprobleme während der Therapie**

Zu den Zeitpunkten  $t_2$  -  $t_5$  werden Anwendungsprobleme durch eine 5-stufige Likert-Skala beurteilt (1 – 5: 1=überhaupt nicht, 2=kaum, 3=mäßig, 4=starke, 5=sehr starke).

### **3.2.15. Lösbarkeit der Anwendungsprobleme**

Zu den Zeitpunkten  $t_2$ - $t_5$  wird die Lösbarkeit der Anwendungsprobleme durch eine 5-stufige Likert-Skala beurteilt (1 – 5: 1=überhaupt nicht, 2=kaum, 3=mäßig, 4=überwiegend, 5=komplett).

### **3.2.16. Willingness-to-pay**

Die willingness-to-pay (WTP) ist die Bereitschaft des einzelnen, etwas (Geldmenge) für etwas anderes (Benefit) aufzugeben [Johannesson 1996, Thompson 1984].

Der Proband wird zu  $t_5$  gefragt, wie viel er bereit ist für das verwendete Produkt auszugeben.

Die Beurteilung erfolgt auf einer 5-stufigen Likert-Skala (1 – 5: 1=0 Euro, 2= bis zu 5 Euro, 3= bis 10 Euro, 4= bis zu 15 Euro, 5= mehr als 15 Euro).

### **3.2.17. Datenmanagement**

Die Daten werden mittels einfacher Dateneingabe in das Statistikprogramm SPSS 13.0 für Windows eingegeben. Die Dateneingabe erfolgt in Datenmasken, die auf der Grundlage der CRF's angelegt werden.

## **4. Ergebnisse /Statistische Auswertung**

### **4.1. Kollektive**

Bei den in die Studie eingeschlossenen erwachsenen Patienten (> 18 J.) kommt es jährlich zu mindestens 3 Herpes-Rezidiven. Im Rahmen der modernen medizinischen Versorgung werden diese Patienten in der Regel lokal antiviral behandelt. Neben der Beschleunigung der Abheilung der Rezidive sollen damit die mit der Akutinfektion verbundenen Symptome wie Brennen, Schmerzen, Juckreiz und Kribbeln reduziert werden. Im Durchschnitt leiden die Patienten, die für die vorliegende Studie in Frage kommen, in 4-monatigen Abständen an einem Rezidiv. Per Zeitungsannonce sowie durch Rekrutierung in kooperierenden niedergelassenen Hautarztpraxen wurden diese Patienten in die Studie aufgenommen. Das Auftreten der ersten Symptome lag bei keinem Patienten mehr als 24 Stunden zurück.

#### **4.1.1. Soziodemographische und anamnestische Daten**

Eine Stichprobe von n=74 Patienten ist über den Zeitraum von 10 Tagen während der Behandlung mit Silicea-Gel bzw. Aciclovir-Creme nach einem festgelegten Design zu 5 Erhebungszeitpunkten untersucht worden.

Das durchschnittliche Alter der Patienten lag bei  $38,5 \pm 14,3$  Jahren (Silicea-Gel) bzw.  $38,8 \pm 16,6$  Jahren (Aciclovir-Creme). In beiden Behandlungsarmen war das Geschlechterverhältnis etwa 1:3 zugunsten der Frauen (72,4 % weibliche Patienten in der Silicea-Gel-Gruppe, 76,7 % in der Aciclovir-Creme-Gruppe).

	Lippenherpesgel (n=37)	Zovirax (n=37)
<b>Variable</b>	n/(%)	n/(%)
<b>Geschlecht m/w</b>	8/29 (27,6/72,4)	7/30 (23,3/76,7)
Begleiterkrankungen		
Arterielle Hypertonie	3 (8,8 %)	3 (8,8 %)
KHK	3 (8,8 %)	1 (2,8 %)
Periphere AVK	1 (2,8 %)	0 (0,0 %)
Diabetes mellitus	1 (2,8 %)	1 (2,8 %)
Rheumat. Erkrankung	1 (2,8 %)	0 (0,0 %)
Psychatr. Erkrankung	1 (2,8 %)	0 (0,0 %)
Sonstige Begleiterkrankungen*	3 (8,8 %)	6 (16,8 %)
<b>Variable</b>	<b>MW±SD (Range)</b>	<b>MW±SD (Range)</b>
Alter	38,5±14,3 (18-74)	38,8±13,6 (19-69)
Alter bei Erstmanifestation	17,6±10,7	15,3±6,8
Zurückliegen des letzten Rezidivs (Mon.)	2,8±1,9	2,5±1,4
Anzahl der Rezidive im letzten Jahr	4,5±1,9	5,3±2,6

Tabelle 4.1. Soziodemographische und anamnestiche Daten:

\*Sonstige Begleiterkrankungen: Lippenherpesgel: n=1 Hyperurikämie, n=2 Rhinitis allergika; Zovirax: je n=1

Rhinitis allergika, polymorphe Lichtdermatose, Hypothyreose, Psoriasis, malignes Melanom vor 10 Jahren, Lupus erythematoses

## 4.2. Zur Haupthypothese

### 4.2.1. Deskriptive Ergebnisse – Auswertung des Symptom-Summscores auf Einzel-Item-Ebene

#### 4.2.1.1. Spannungsgefühl

Wie Tabelle 4.2.1. zeigt, wird der multivariat behandelte Zeiteffekt hochsignifikant. Zwischen  $t_1$  und  $t_2$  ist ein signifikanter Anstieg der Symptomatik „Spannungsgefühl“ festzustellen, der in der Folge signifikant über die weiteren Messzeitpunkte abfällt. Der lineare Trend wird daher signifikant. Beide Medikamente unterscheiden sich über den Zeitverlauf nicht, vgl. Tabelle 4.2.1. und Abbildung 4.2.1.

Deskriptive Statistik	$t_1$		$t_2$		$t_3$		$t_4$		$t_5$	
	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD
Silicea-Gel (n=37)	1.76	1.07	2.51	1.07	0.86	0.75	0.43	0.56	0.14	0.42
Aciclovir (n=33)	2.00	1.06	2.21	0.86	0.79	0.78	0.42	0.71	0.12	0.33
Innersubjektkontraste	Linearer Trend		$t_1/t_2$		$t_2/t_3$		$t_3/t_4$		$t_4/t_5$	
	F	p(F)	F	p(F)	F	p(F)	F	p(F)	F	P(F)
	283.52	0.000	9.10	0.004	173.66	0.000	18.46	0.000	22.86	0.000
Innersubjekteffekt	Pillai's Spur		F		p(F)					
	0.86		96.03		0.000					
Zwischensubjekteffekt	F		p(F)							
	0.08		0.782							

Tabelle 4.2.1.: Varianzanalyse für Messwiederholungen des Merkmals „Spannungsgefühl“ (5 Zeitpunkte:  $t_1 - t_5$ ) mit dem Zwischensubjektfaktor Medikament (Silicea-Gel (n=37) vs. Aciclovir-Creme (n=33))

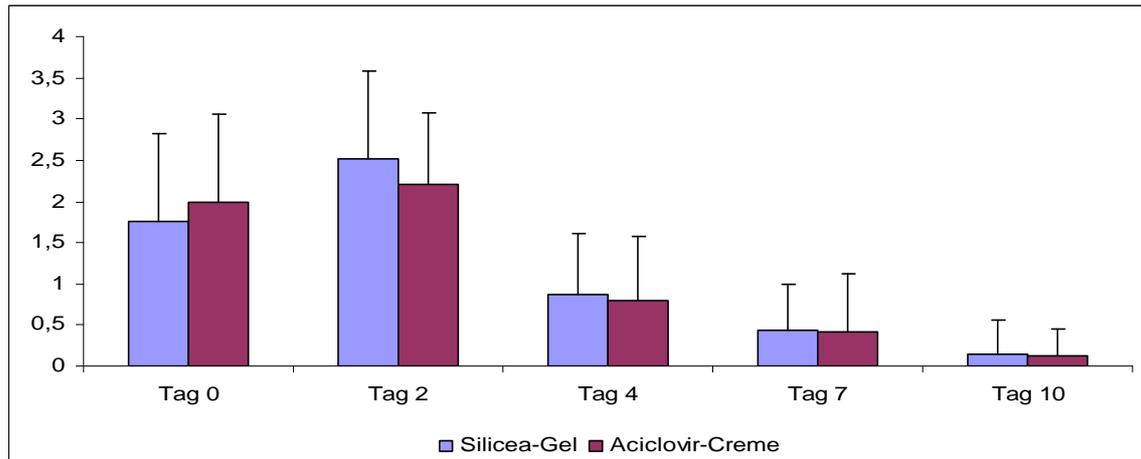


Abbildung 4.2.1: Mittelwerte und Standardabweichung der Skala „Spannungsgefühl“ über fünf Messzeitpunkte der Behandlung (siehe auch Tabelle 4.2.1.)

#### 4.2.1.2. Kribbeln

Wie Tabelle 4.2.2. zeigt, wird der multivariat behandelte Zeiteffekt signifikant. Zwischen  $t_1$  und  $t_2$  ist ein leichter Anstieg der Symptomatik „Kribbeln“ festzustellen. Über die weiteren Messzeitpunkte kommt es zu einem signifikanten bis hochsignifikanten Abfall der Symptomatik.

Der lineare Trend wird daher signifikant. Beide Medikamente unterscheiden sich über den Zeitverlauf nicht, vgl. Tabelle 4.2.1. und Abbildung 4.2.1.

Deskriptive Statistik	$t_1$		$t_2$		$t_3$		$t_4$		$t_5$	
	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD
Silicea-Gel (n=37)	2.03	1.07	2.11	1.13	0.54	0.77	0.16	0.37	0.08	0.28
Aciclovir (n=33)	1.61	1.09	2.00	0.83	0.55	0.75	0.24	0.50	0.03	0.17
Innersubjektkontraste	Linearer Trend		$t_1/t_2$		$t_2/t_3$		$t_3/t_4$		$t_4/t_5$	
	F	p(F)	F	p(F)	F	p(F)	F	p(F)	F	p(F)
	320.26	0.000	2.18	0.144	182.80	0.000	18.56	0.000	6.27	0.015
Innersubjekteffekt	Pillai's Spur		F		p(F)					
	0.86		97.17		0.000					
Zwischensubjekteffekt	F		p(F)							
	0.87		0.354							

Tabelle 4.2.2.: Varianzanalyse für Messwiederholungen des Merkmals „Kribbeln“ (5 Zeitpunkte:  $t_1$  -  $t_5$ ) mit dem Zwischensubjektfaktor Medikament (Silicea-Gel (n=37) vs. Aciclovir-Creme (n=33)).

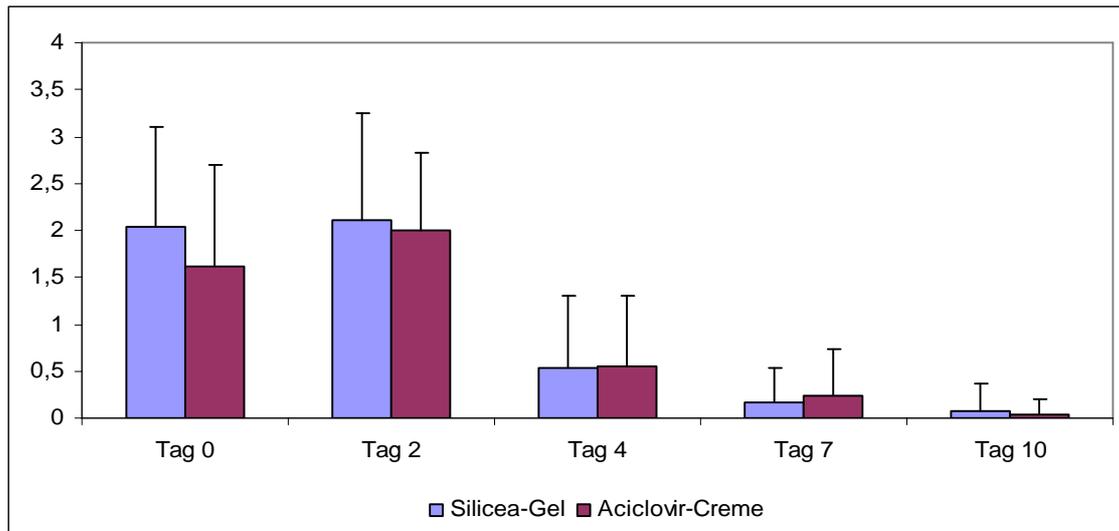


Abbildung 4.2.2. Mittelwerte und Standardabweichungen der Skala „Kribbeln“ über fünf Messzeitpunkte der Behandlung

### 4.2.1.3. Juckreiz

Wie Tabelle 4.2.3. zeigt, wird der multivariat behandelte Zeiteffekt hochsignifikant. Zwischen  $t_1$  und  $t_2$  ist ein signifikanter Anstieg der Symptomatik „Juckreiz“ festzustellen, der in der Folge signifikant über die weiteren Messzeitpunkte abfällt. Der lineare Trend wird daher signifikant. Beide Medikamente unterscheiden sich über den Zeitverlauf nicht, vgl. Tabelle 4.2.3. und Abbildung 4.2.3.

Deskriptive Statistik	$t_1$		$t_2$		$t_3$		$t_4$		$t_5$	
	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD
Silicea-Gel (n=37)	1.42	1.18	2.58	1.13	0.47	0.69	0.16	0.37	0.03	0.16
Aciclovir (n=33)	1.45	1.18	2.21	0.86	0.48	0.71	0.24	0.44	0.09	0.29
Innersubjektkontraste	Linearer Trend		$t_1/t_2$		$t_2/t_3$		$t_3/t_4$		$t_4/t_5$	
	F	p(F)	F	p(F)	F	p(F)	F	p(F)	F	p(F)
	254.91	0.000	12.46	0.001	133.23	0.001	12.52	0.003	9.27	0.000
Innersubjekteffekt	Pillai's Spur		F		p(F)					
	0.87		111.32		0.000					
Zwischensubjekteffekt	F		p(F)							
	0.12		0.735							

Tabelle 4.2.3.: Varianzanalyse für Messwiederholungen des Merkmals „Juckreiz“ (5 Zeitpunkte:  $t_1$  -  $t_5$ ) mit dem Zwischensubjektfaktor Medikament (Silicea-Gel (n=37) vs. Aciclovir-Creme (n=33)).

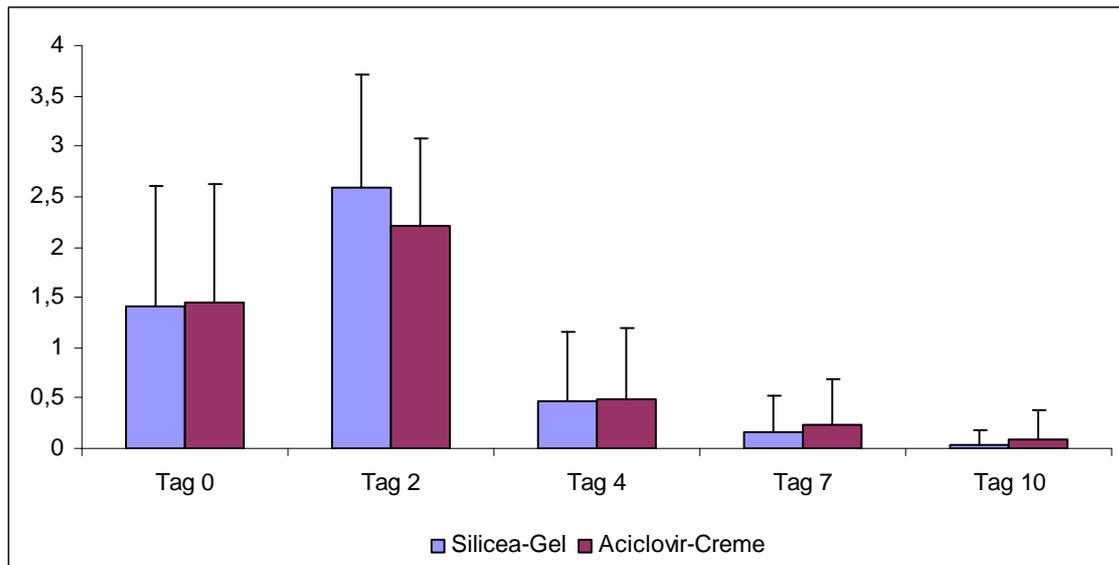


Abbildung 4.2.3. Mittelwerte und Standardabweichungen der Skala „Juckreiz“ über fünf Messzeitpunkte der Behandlung

#### 4.2.1.4. Brennen

Wie Tabelle 4.2.4. zeigt, wird der multivariat behandelte Zeiteffekt hochsignifikant. Zwischen  $t_1$  und  $t_2$  ist ein hoch signifikanter Anstieg der Symptomatik „Brennen“ festzustellen, der in der Folge signifikant über die weiteren Messzeitpunkte abfällt. Der lineare Trend wird daher signifikant. Beide Medikamente unterscheiden sich über den Zeitverlauf nicht, vgl. Tabelle 4.2.4. und Abbildung 4.2.4.

Deskriptive Statistik	$t_1$		$t_2$		$t_3$		$t_4$		$t_5$	
	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD
Silicea-Gel (n=37)	1.46	1.17	2.43	1.17	0.57	0.84	0.16	0.37	0.03	0.16
Aciclovir (n=33)	1.27	0.98	1.94	1.00	0.48	0.91	0.21	0.55	0.00	0.00
Innersubjektkontraste	Linearer Trend		$t_1/t_2$		$t_2/t_3$		$t_3/t_4$		$t_4/t_5$	
	F	p(F)	F	p(F)	F	p(F)	F	p(F)	F	p(F)
	205.49	0.000	33.11	0.000	202.60	0.000	14.56	0.000	10.34	0.002
Innersubjekteffekt	Pillai's Spur		F		p(F)					
	0.83		76.36		0.000					
Zwischensubjekteffekt	F		p(F)							
	1.45		0.233							

Tabelle 4.2.4.: Varianzanalyse für Messwiederholungen des Merkmals „Brennen“ (5 Zeitpunkte:  $t_1$  -  $t_5$ ) mit dem Zwischensubjektfaktor Medikament (Silicea-Gel (n=37) vs. Aciclovir-Creme (n=33)).

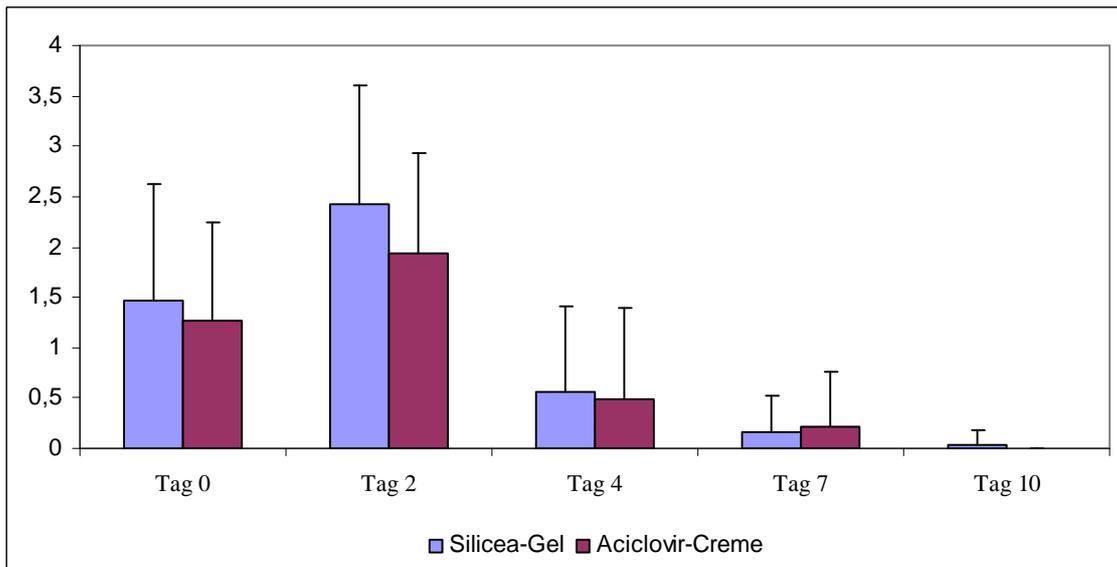


Abbildung 4.2.4. Mittelwerte und Standardabweichungen der Skala „Brennen“ über fünf Messzeitpunkte der Behandlung

#### 4.2.1.5. Schmerzen

Wie Tabelle 4.2.5. zeigt, wird der multivariat behandelte Zeiteffekt hochsignifikant. Zwischen  $t_1$  und  $t_2$  ist ein hoch signifikanter Anstieg der Symptomatik „Schmerzen“ festzustellen, der in der Folge signifikant über die weiteren Messzeitpunkte abfällt. Der lineare Trend wird daher signifikant. Beide Medikamente unterscheiden sich über den Zeitverlauf nicht, vgl. Tabelle 4.2.5. und Abbildung 4.2.5.

Deskriptive Statistik	$t_1$		$t_2$		$t_3$		$t_4$		$t_5$	
	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD
Silicea-Gel (n=37)	1.29	1.04	2.03	0.97	0.32	0.53	0.08	0.27	0.11	0.39
Aciclovir (n=33)	1.39	1.06	1.79	0.89	0.33	0.69	0.18	0.47	0.03	0.17
Innersubjektkontraste	Linearer Trend		$t_1/t_2$		$t_2/t_3$		$t_3/t_4$		$t_4/t_5$	
	F	p(F)	F	p(F)	F	p(F)	F	p(F)	F	p(F)
	180.33	0.000	16.36	0.000	196.91	0.000	9.62	0.003	1.45	0.233
Innersubjekteffekt	Pillai's Spur		F		p(F)					
	0.80		64.64		0.000					
Zwischensubjekteffekt	F		p(F)							
	0.03		0.854							

Tabelle 4.2.5.: Varianzanalyse für Messwiederholungen des Merkmals „Schmerzen“ (5 Zeitpunkte:  $t_1$  -  $t_5$ ) mit dem Zwischensubjektfaktor Medikament (Silicea-Gel (n=37) vs. Aciclovir-Creme (n=33)).

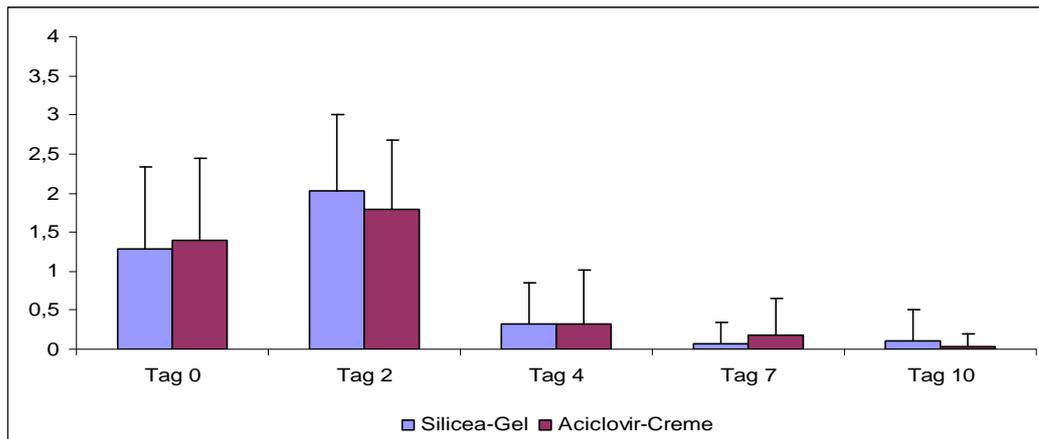


Abbildung 4.2.5. Mittelwerte und Standardabweichungen der Skala „Schmerzen“ über fünf Messzeitpunkte der Behandlung

#### 4.2.2. Symptomscore (Summenscore) als Hauptzielkriterium

Hauptzielkriterium ist ein Gesamtscore, der auf der Grundlage der fünf Begleitsymptome des Lippenherpes Spannungsgefühl, Kribbeln, Juckreiz, Brennen und Schmerz gebildet wird. Die Begleitsymptome werden durch die Patienten auf einer 5er-Likertskala (0-4) zu den Zeitpunkten  $t_1$ - $t_5$  eingeschätzt. Wie in Tabelle 4.2.6. dargestellt wird der multivariat behandelte Zeiteffekt hochsignifikant. Der lineare Trend wird daher signifikant. Beide Medikamente unterscheiden sich über den Zeitverlauf nicht, vgl. Tabelle 4.2.6.

Deskriptive Statistik	$t_1$		$t_2$		$t_3$		$t_4$		$t_5$	
	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD
Silicea-Gel (n=37)	1.63	0.76	2.21	0.86	0.55	0.52	0.20	0.22	0.56	0.16
Aciclovir (n=33)	1.54	0.71	1.99	0.68	0.54	0.59	0.27	0.37	0.56	0.10
Innersubjektkontraste	Linearer Trend		$t_1/t_2$		$t_2/t_3$		$t_3/t_4$		$t_4/t_5$	
	F	p(F)	F	P(F)	F	p(F)	F	p(F)	F	p(F)
	442.41	0.000	26.33	0.000	340.36	0.000	32.04	0.000	29.90	0.000
Innersubjekteffekt	Pillai's Spur		F		p(F)					
	0.89		131.09		0.000					
Zwischensubjekteffekt	F		p(F)							
	0.34		0.563							

Tabelle 4.2.6.: Varianzanalyse für Messwiederholungen der Merkmale: „Spannungsgefühl“, „Kribbeln“, „Juckreiz“, „Schmerzen“, „Brennen“ (5 Zeitpunkte:  $t_1$  -  $t_5$ ) mit dem Zwischensubjektfaktor Medikament (Silicea-Gel (n=37) vs. Aciclovir-Creme (n=33))

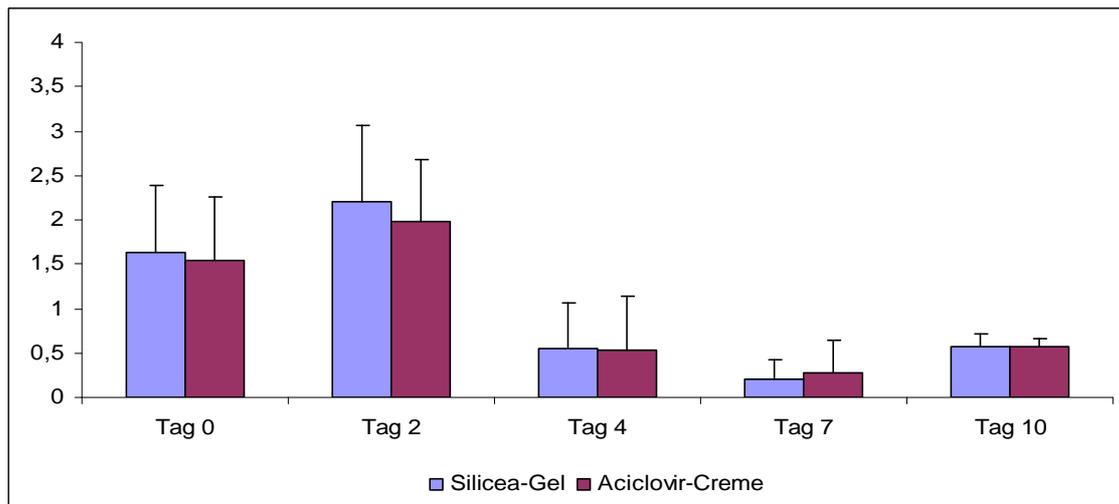


Abbildung 4.2.6. Mittelwerte und Standardabweichungen des Summscores über fünf Messzeitpunkte der Behandlung

### 4.3. Nebenthesen

Um die Vergleichbarkeit zwischen den beiden Präparaten zu prüfen, wurden weitere Parameter ausgewertet:

#### 4.3.1. Deskriptive Ergebnisse – Auswertung von Längenausdehnung, Breitenausdehnung, Schwere und Zustand der Herpesinfektion, subjektive Wirksamkeit und Verträglichkeit der Therapie

##### 4.3.1.1. Ärztlicher Befund – Längenausdehnung

Wie Tabelle 4.3.1. zeigt, wird der multivariat behandelte Zeiteffekt hochsignifikant. Zwischen  $t_1$  und  $t_3$  ist ein leichter, jedoch nicht signifikanter Abfall der Längenausdehnung festzustellen, der in der Folge signifikant wird. Der lineare Trend wird daher signifikant. Beide Medikamente unterscheiden sich über den Zeitverlauf nicht, vgl. Tabelle 4.3.1. und Abbildung 4.3.1.

Deskriptive Statistik	t <sub>1</sub>		t <sub>3</sub>		t <sub>5</sub>	
	M	SD	M	SD	M	SD
Silicea-Gel (n=35)	0.89	0.70	0.70	0.67	0.20	0.36
Aciclovir (n=31)	0.75	0.45	0.70	1.06	0.68	0.12
Innersubjektkontraste	Linearer Trend		t <sub>1</sub> /t <sub>3</sub>		t <sub>3</sub> /t <sub>5</sub>	
	F	p(F)	F	p(F)	F	P(F)
	130.79	0.000	1.52	0.222	31.21	0.000
Innersubjekteffekt	Pillai's Spur		F		p(F)	
	0.68		65.40		0.000	
Zwischensubjekteffekt	F		p(F)			
	0.61		0.438			

Tabelle 4.3.1. Varianzanalyse für Messwiederholungen des Ärztlichen Befundes: Ausdehnung – Länge in mm (3 Zeitpunkte: t<sub>1</sub>/t<sub>3</sub>/t<sub>5</sub>) mit dem Zwischensubjektfaktor Medikament (Silicea-Gel (n=37) vs. Aciclovir-Creme (n=37))

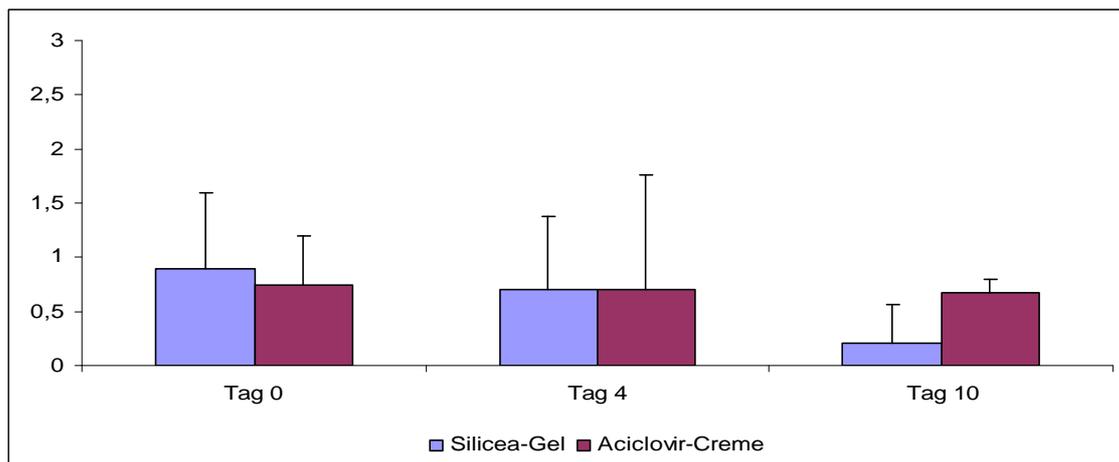


Abbildung 2a: Mittelwerte und Standardabweichung der Skala „Ausdehnung-Länge“ über drei Messzeitpunkte der Behandlung

#### 4.3.1.2. Ärztlicher Befund – Breitenausdehnung

Wie Tabelle 4.3.2. zeigt, wird der multivariat behandelte Zeiteffekt hochsignifikant. Zwischen t<sub>1</sub> und t<sub>3</sub> ist ein leichter, jedoch nicht signifikanter, Abfall der Breitenausdehnung festzustellen, der in der Folge signifikant wird. Der lineare Trend wird daher signifikant. Beide Medikamente unterscheiden sich über den Zeitverlauf nicht, vgl. Tabelle 4.3.2. und Abbildung 4.3.2.

Deskriptive Statistik	t <sub>1</sub>		t <sub>3</sub>		t <sub>5</sub>	
	M	SD	M	SD	M	SD
Silicea-Gel (n=35)	0.77	0.50	0.54	0.38	0.14	0.24
Aciclovir-Creme (n=31)	0.65	0.51	0.56	0.75	0.06	0.09
Innersubjektkontraste	Linearer Trend		t <sub>1</sub> /t <sub>3</sub>		t <sub>3</sub> /t <sub>5</sub>	
	F	p(F)	F	p(F)	F	p(F)
	95.16	0.000	3.75	0.57	41.47	0.000
Innersubjekteffekt	Pillai's Spur		F		p(F)	
	0.63		54.60		0.000	
Zwischensubjekteffekt	F		p(F)			
	0.63		0.430			

Tabelle 4.3.2. Varianzanalyse für Messwiederholungen des Ärztlichen Befundes: „Ausdehnung – Breite“ in mm (3 Zeitpunkte: t<sub>1</sub>/t<sub>3</sub>/t<sub>5</sub>) mit dem Zwischensubjektfaktor Medikament (Silicea-Gel (n=35) vs. Aciclovir-Creme (n=31))

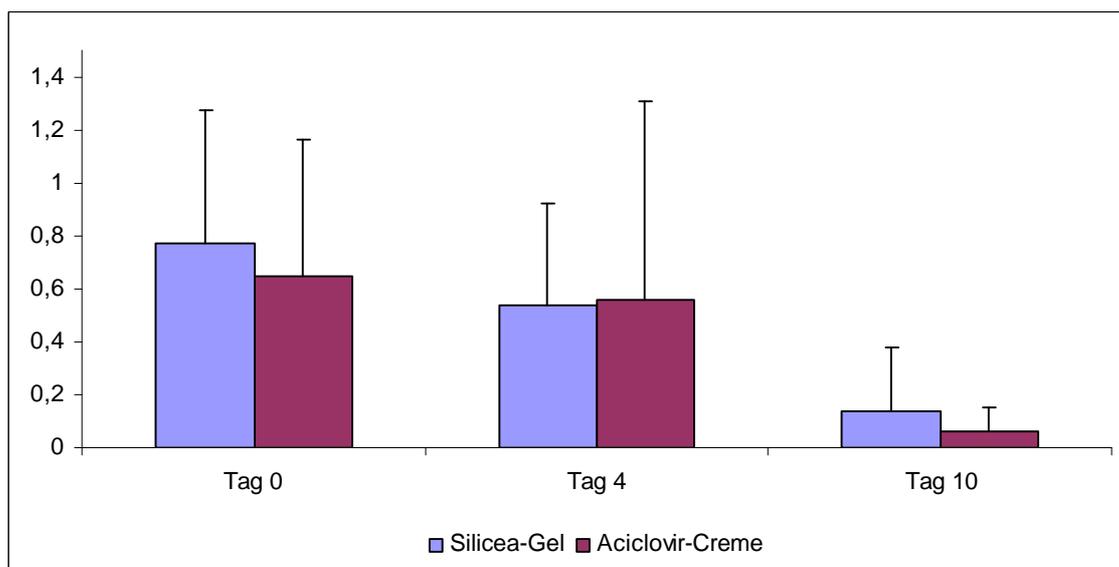


Abbildung 4.2.3. Mittelwerte und Standardabweichungen der Skala „Ausdehnung-Breite“ über fünf Messzeitpunkte der Behandlung

#### 4.3.1.3. Patienteneinschätzung der „Schwere“ der Herpesinfektion

Wie Tabelle 4.3.3 zeigt, wird der multivariat behandelte Zeiteffekt hochsignifikant. Zwischen t<sub>1</sub> und t<sub>3</sub> ist ein signifikanter Abfall der subjektiven Schwere der Infektion festzustellen, der während der weiteren Messzeitpunkte hoch signifikant bleibt. Der lineare Trend ist daher hoch signifikant. Beide Medikamente unterscheiden sich über den Zeitverlauf nicht, vgl. Tabelle 4.3.3. und Abbildung 4.3.3.

Deskriptive Statistik	t <sub>1</sub>		t <sub>3</sub>		t <sub>5</sub>	
	M	SD	M	SD	M	SD
Silicea-Gel (n=37)	3.35	0.86	2.30	0.97	1.35	0.86
Aciclovir-Creme (n=32)	2.81	0.59	1.91	0.78	1.03	0.18
Innersubjektkontraste	Linearer Trend		t <sub>1</sub> /t <sub>3</sub>		t <sub>3</sub> /t <sub>5</sub>	
	F	p(F)	F	p(F)	F	p(F)
	236.62	0.000	56.20	0.000	71.40	0.000
Innersubjekteffekt	Pillai's Spur		F		p(F)	
	0.79		121.19		0.000	
Zwischensubjekteffekt	F		p(F)			
	11.98		0.001			

1=sehr gering, 2=gering, 3=mittel, 4=schwer, 5=sehr schwer

Tabelle 4.3.3. Varianzanalyse für Messwiederholungen der subjektiven Patienteneinschätzung der „Schwere“ der Herpesinfektion (3 Zeitpunkte: t<sub>1</sub>/t<sub>3</sub>/t<sub>5</sub>) mit dem Zwischensubjektfaktor Medikament (Silices-Gel (n=37) vs. Aciclovir-Creme (n=32))

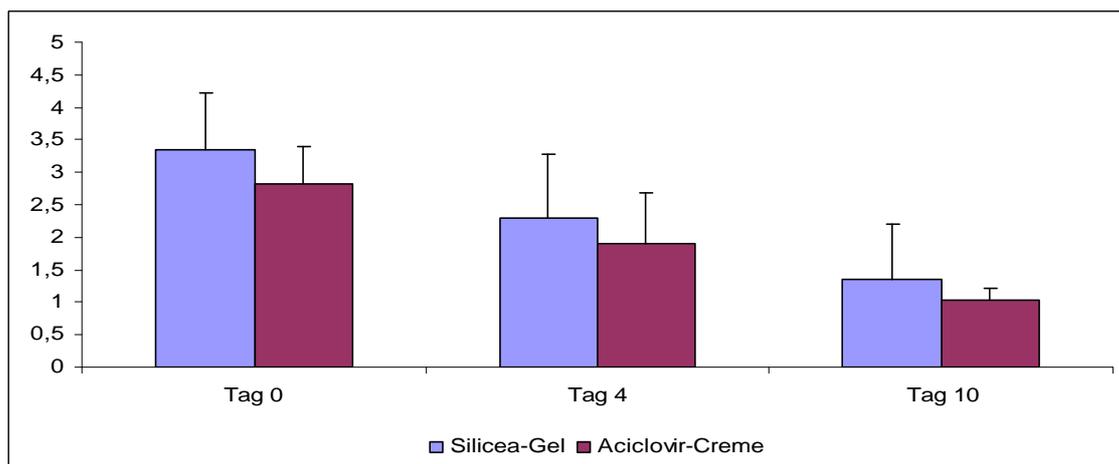


Abbildung 4.3.3. Mittelwerte und Standardabweichungen der Skala „Schwere“ der Herpesinfektion über drei Messzeitpunkte der Behandlung

#### 4.3.1.4. Einschätzung des „Zustands“ der Herpesinfektion

Wie Tabelle 4.3.4. zeigt, wird der multivariat behandelte Zeiteffekt hochsignifikant. Es zeigt sich ein hoch signifikanter Anstieg des Zustandes der Herpesinfektion von Zeitpunkt zu Zeitpunkt und über den gesamten Zeitraum. Der lineare Trend ist daher hoch signifikant. Der Zustand der Herpesinfektion unterscheidet sich bei beiden Medikamenten über den Zeitverlauf nicht, vgl. Tabelle 4.3.4. Abbildung 4.3.4.

Der Zustand der Herpesinfektion wurde zu  $t_1$ ,  $t_3$  und  $t_5$  (Arztvorstellung) vom Arzt erfasst; zu  $t_2$  und  $t_4$  wurden die Patienten telefonisch befragt.

Die Antwortvorgaben waren: 1=noch nicht sichtbar; 2=Bläschen; 3=Entzündungsrand; 4=Eintrübung, Krustenbildung; 5=Abfallen der Kruste.

Deskriptive Statistik	$t_1$		$t_2$		$t_3$		$t_4$		$t_5$	
	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD
Silicea-Gel (n=29)	1.72	0.65	3.52	0.83	4.24	0.58	4.69	0.47	4.97	0.19
Aciclovir (n=29)	1.72	0.75	3.41	0.83	4.34	0.61	4.83	0.38	5.00	0.00
Innersubjekt Kontraste	Linearer Trend		$t_1/t_2$		$t_2/t_3$		$t_3/t_4$		$t_4/t_5$	
	F	p(F)	F	p(F)	F	p(F)	F	p(F)	F	p(F)
	1023.85	0.000	252.77	0.000	66.10	0.000	34.48	0.000	16.43	0.000
Innersubjekteffekt	Pillai's Spur		F		p(F)					
	0.96		301.20		0.000					
Zwischensubjekteffekt	F		p(F)							
	0.13		0.720							

Zustand der Herpesinfektion: 1=noch nicht sichtbar, 2=Bläschen, 3=Entzündungsrand, 4=Eintrübung, Krustenbildung, 5=Abfallen der Kruste

Tabelle 4.3.4. Varianzanalyse für Messwiederholungen der Einschätzung des „Zustands“ der Herpesinfektion (5 Zeitpunkte:  $t_1$  -  $t_5$ ) mit dem Zwischensubjektfaktor Medikament (Silicea-Gel (n=29) vs. Aciclovir-Creme (n=29))

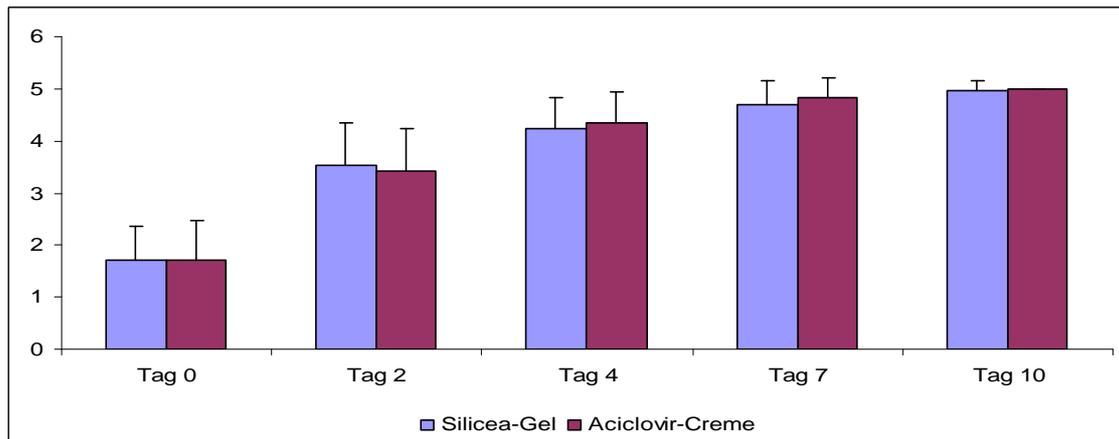


Abbildung 4.3.4. Mittelwerte und Standardabweichungen der Skala „Zustand“ der Herpesinfektion über fünf Messzeitpunkte der Behandlung

#### 4.3.1.5. Subjektive Verträglichkeit der Therapie

Obwohl die Tabelle 4.3.5. andeutet, dass es Unterschiede in der Verträglichkeit der Therapie zwischen den beiden Medikamenten gäbe, ist der Effekt deutlich nicht signifikant. Die Verträglichkeit ändert sich zwischen den einzelnen Zeitpunkten nicht signifikant. Des Weiteren besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Medikamenten.

Deskriptive Statistik	t <sub>2</sub>		t <sub>3</sub>		t <sub>4</sub>		t <sub>5</sub>	
	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD
Silicea-Gel (n=38)	4.34	0.63	4.16	0.79	4.37	0.79	4.21	1.04
Aciclovir (n=32)	4.34	0.65	4.50	0.84	4.59	0.71	4.56	0.80
Innersubjektkontraste	Linearer Trend		t <sub>2</sub> /t <sub>3</sub>		t <sub>3</sub> /t <sub>4</sub>		t <sub>4</sub> /t <sub>5</sub>	
	F	p(F)	F	p(F)	F	p(F)	F	p(F)
	0.83	0.367	0.03	0.856	5.75	0.019	1.32	0.255
Innersubjekteffekt	Pillai's Spur		F		p(F)			
	0.98		2.38		0.078			
Zwischensubjekteffekt	F		p(F)					
	2.03		0.158					

Verträglichkeit: 1=sehr schlecht, 2=schlecht, 3=mäßig, 4=gut, 5=sehr gut

Tabelle 4.3.5. Varianzanalyse für Messwiederholungen der subjektiven Patienteneinschätzung der Verträglichkeit der Therapie (4 Zeitpunkte: t<sub>1</sub> - t<sub>5</sub>) mit dem Zwischensubjektfaktor Medikament (Silicea-Gel (n=38) vs. Aciclovir-Creme (n=32))

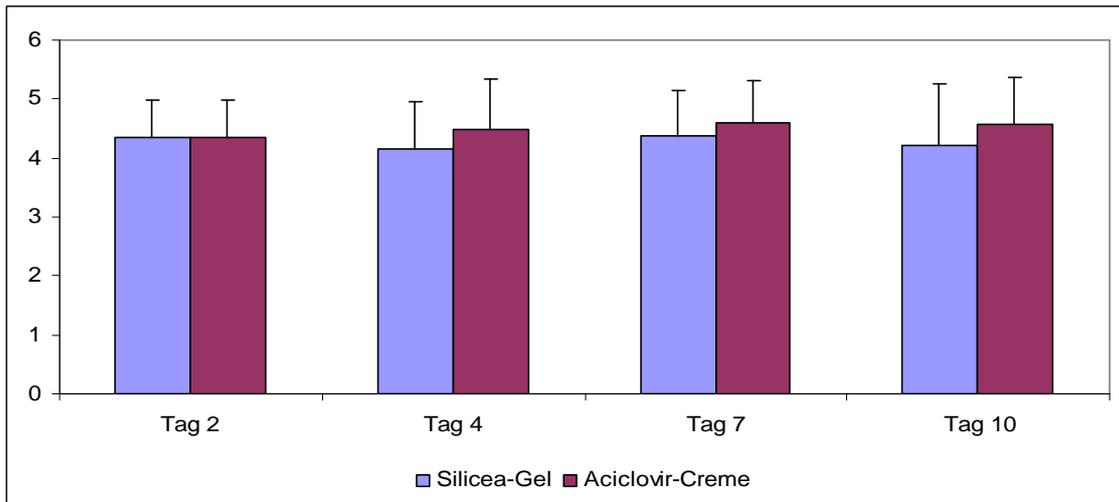
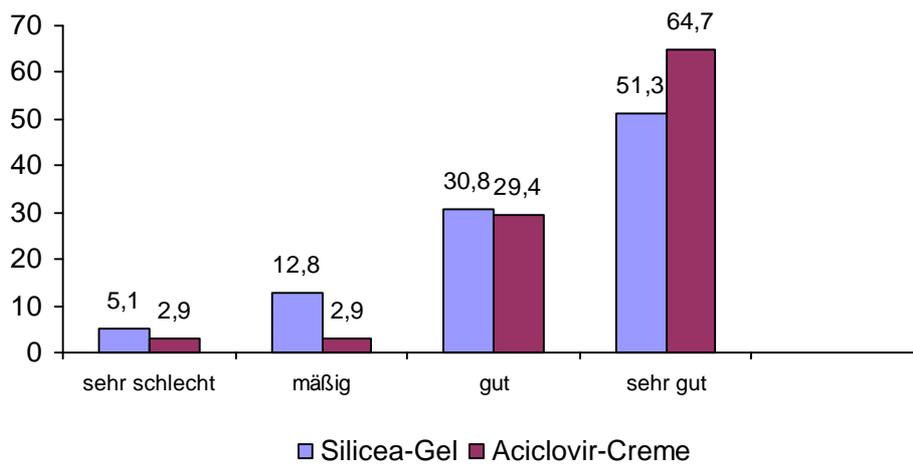


Abbildung 4.3.5. Mittelwerte und Standardabweichungen der Skala „Verträglichkeit der Therapie“ über vier Messzeitpunkte der Behandlung



Anmerkungen: Chiquadrat = 2.94, p= 0.400

Abbildung 4.3.5.2: Vergleich der Behandlungsgruppen in der Verträglichkeit (Angaben in %)

### 4.3.1.6. Wirksamkeit der Therapie

In Tabelle 4.3.6. zeigt sich im Bezug auf die Wirksamkeit der Therapie, dass der Unterschied zu keinem Zeitpunkt signifikant ist. Die Wirksamkeit unterscheidet sich auch zwischen den einzelnen Präparaten nicht, vgl. Tabelle 4.3.6. und Abbildung 4.3.6.

Deskriptive Statistik	t <sub>2</sub>		t <sub>3</sub>		t <sub>4</sub>		t <sub>5</sub>	
	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD
Silicea-Gel (n=38)	4.21	0.86	4.34	0.71	4.34	0.78	4.18	0.96
Aciclovir (n=34)	4.29	0.68	4.44	0.75	4.35	0.69	4.47	0.56
Innersubjektkontraste	Linearer Trend		t <sub>2</sub> /t <sub>3</sub>		t <sub>3</sub> /t <sub>4</sub>		t <sub>4</sub> /t <sub>5</sub>	
	F	p(F)	F	p(F)	F	p(F)	F	p(F)
	0.35	0.557	2.40	0.126	0.47	0.495	0.09	0.765
Innersubjekteffekt	Pillai's Spur		F		p(F)			
	0.04		0.82		0.489			
Zwischensubjekteffekt	F		p(F)					
	0.64		0.425					

Wirksamkeit: 1=nicht wirksam, 2=kaum, 3=mäßig, 4=gut, 5=sehr gut wirksam

Tabelle 4.3.6. Varianzanalyse für Messwiederholungen der Wirksamkeit der Therapie (4 Zeitpunkte: t<sub>2</sub> - t<sub>5</sub>) mit dem Zwischensubjektfaktor Medikament (Silicea-Gel (n=38) vs. Aciclovir-Creme (n=34))

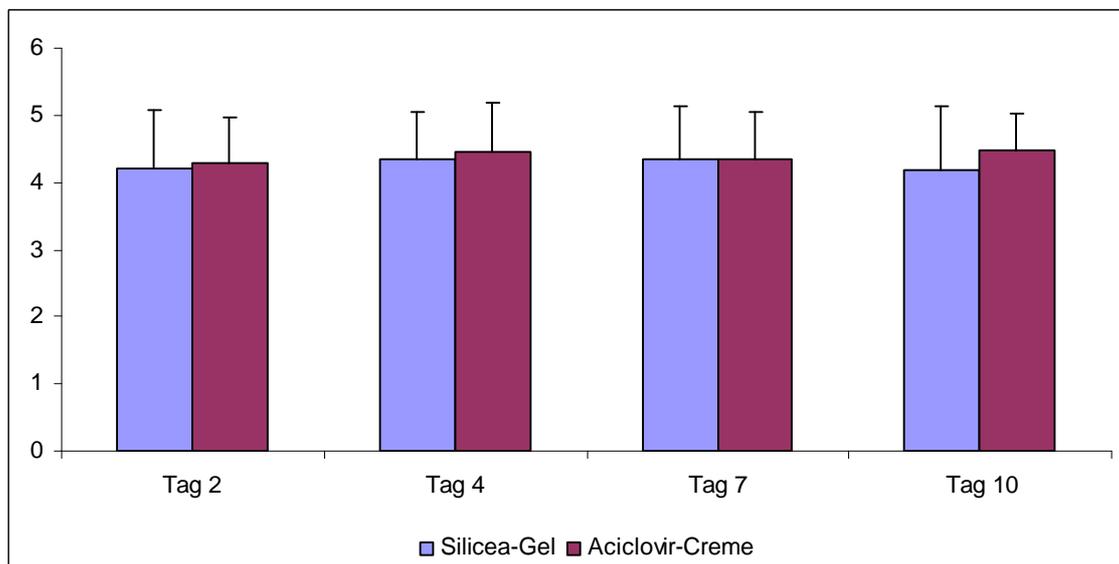
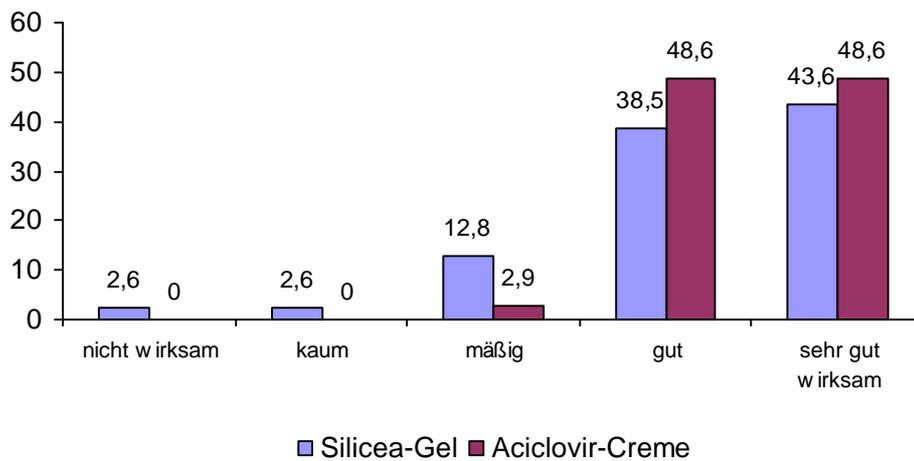


Abbildung 4.3.6.: Mittelwerte und Standardabweichungen der Skala „Wirksamkeit der Therapie“ über vier Messzeitpunkte der Behandlung



Anmerkungen: Chiquadrat = 4.59, p= 0.332

Abbildung 4.3.6.2: Vergleich der Behandlungsgruppen in der Wirksamkeit (Angaben in %)

#### 4.4. Weitere deskriptive Daten

Tabelle 4.4.:Vergleich der Patienteneinschätzungen der beiden Behandlungsgruppen in Bezug auf die unten genannten Merkmale

Merkmale	Silicea-Gel		Aciclovir		Ergebnisse des t-Tests		
	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	dF	t	p(t)
Zufriedenheit*	4.23	1.18	4.34	1.00	72	0.44	0.662
Probleme**	1.13	0.48	1.15	0.71	69	0.14	0.889
Lösbarkeit der Anwendungsprobleme ***	1.86	1.47	2.33	2.31	8	0.40	0.698
Weiterempfehlung****	4.36	0.99	4.58	0.87	70	0.98	0.330
Erneute Therapie*****	1.21	0.53	1.26	0.62	70	0.40	0.690
WTP*****	2.64	0.84	2.50	0.86	71	0.71	0.483

\* Zufriedenheit: 1=sehr unzufrieden, 2=unzufrieden, 3=unentschieden, 4=zufrieden, 5=sehr zufrieden

\*\* Probleme (in der Anwendung): 1=überhaupt nicht, 2=kaum, 3=mäßig, 4=starke, 5=sehr starke

\*\*\* Lösbarkeit der Anwendungsprobleme: 1=überhaupt nicht, 2=kaum, 3=mäßig, 4=überwiegend, 5=komplett

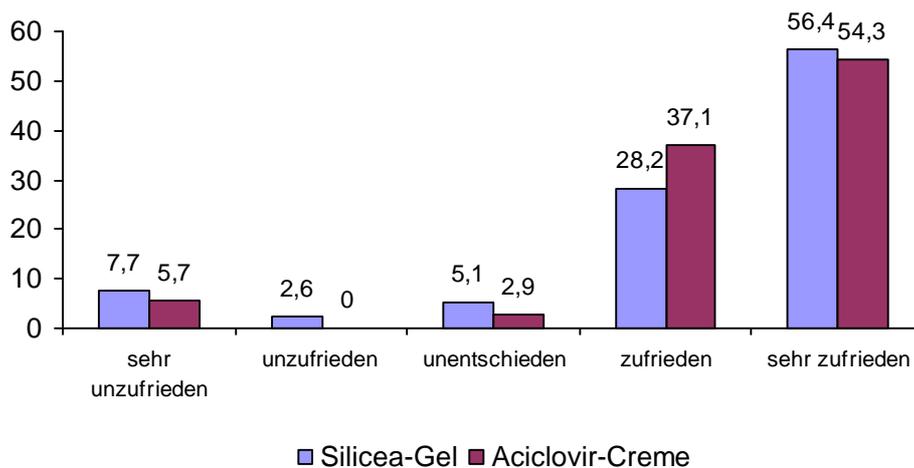
\*\*\*\* Weiterempfehlung: 1=überhaupt nicht, 2=eher nicht, 3=teils, teils, 4=eher ja, 5=auf jeden Fall

\*\*\*\*\* Erneute Therapie: 1=ja, 2=unklar, 3=nein

\*\*\*\*\* Willingness-to-pay (WTP) : 1=0 Euro, 2= bis zu 5 Euro, 3= bis 10 Euro, 4= bis zu 15 Euro, 5= mehr als 15 Euro

#### 4.4.1. Patientenzufriedenheit

Die zu  $t_5$  erhobene Zufriedenheit des Patienten war in beiden Gruppen hoch, sie wurde bei Silicea-Gel im Durchschnitt mit  $4,23 \pm 1,18$  angegeben und bei Aciclovir-Creme mit  $4,34 \pm 1$ . Im t-test zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Patientenzufriedenheit zwischen den beiden Gruppen.



Anmerkungen: Chiquadrat = 1.71,  $p = 0.789$

Abbildung 4.4.1: Vergleich der Behandlungsgruppen in der Patientenzufriedenheit (Angaben in %)

#### 4.4.2. Anwendungsprobleme

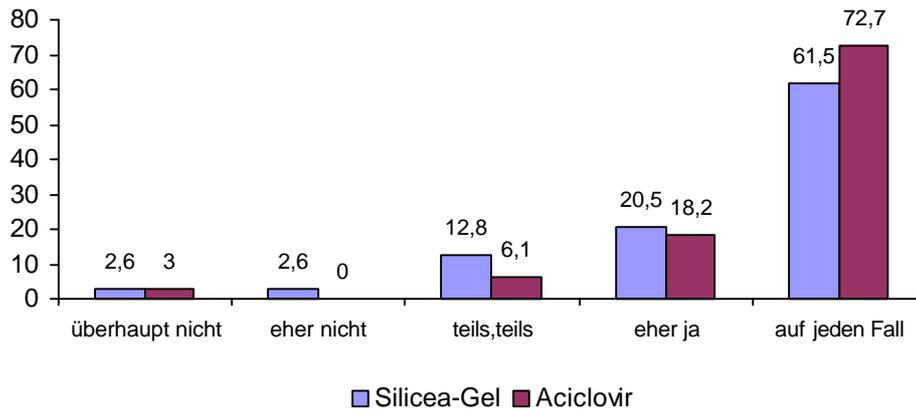
Die zu  $t_2 - t_5$  erhobenen Anwendungsprobleme im Zusammenhang mit der HHV-1-Therapie wurden in beiden Gruppen als „überhaupt nicht“ bis „kaum“ gewertet. Bei Silicea-Gel im Durchschnitt  $1,13 \pm 0,48$  und bei Aciclovir-Creme  $1,15 \pm 0,71$ . Im t-test zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

#### 4.4.3. Lösbarkeit der Anwendungsprobleme

Die erfragte Lösbarkeit der Anwendungsprobleme wurde bei Silicea-Gel im Durchschnitt mit  $1,86 \pm 1,47$  und bei Aciclovir-Creme mit  $2,33 \pm 2,31$  angegeben. Im t-test zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

#### 4.4.4. Weiterempfehlung der Therapie

Die zu  $t_5$  erhobene Frage nach der Weiterempfehlung wurde in beiden Gruppen ähnlich angegeben. Silicea-Gel im Durchschnitt mit  $4,36 \pm 0,99$  und Aciclovir-Creme mit  $4,58 \pm 0,87$ . Im t-test zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

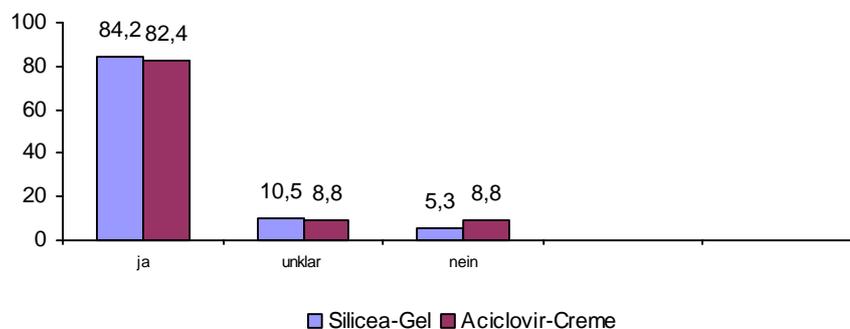


Anmerkungen: Chiquadrat = 2,09,  $p= 0.720$

Abbildung 4.3.4.: Vergleich der Behandlungsgruppen bei der Weiterempfehlung (Angaben in %)

#### 4.4.5. Erneute Therapie

Auf die Frage nach einer zukünftigen Behandlung (Anwendung) mit demselben Therapeutikum gab es ebenfalls keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen (Silicea-Gel  $1,21 \pm 0,53$ ; Aciclovir-Creme  $1,26 \pm 0,62$ ).



Anmerkungen: Chiquadrat = 0,389,  $p= 0.823$

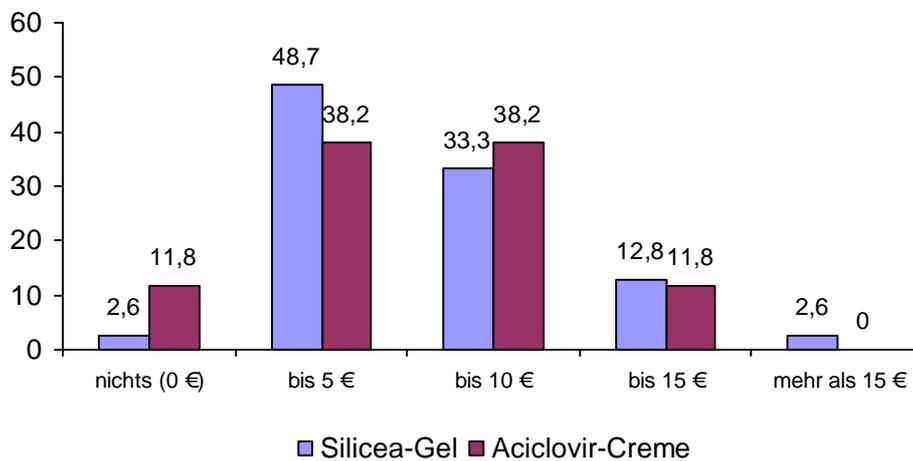
Abbildung 3.3: Vergleich der Behandlungsgruppen bei der Angabe über die erneute Anwendung der Therapie (Angaben in %)

#### 4.4.6. Willingness to pay (WTP)

Die „Willingness-to-pay“ wurde bei Silicea-Gel mit  $2,64 \pm 0,84$  und bei Aciclovir-Creme mit  $2,5 \pm 0,86$  angegeben. Es besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Im Durchschnitt würden die Patienten zwischen „bis zu 5“ und „bis zu 10 Euro“ ausgeben.

Willingness to pay	Silicea-Gel		Aciclovir	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
0 Euro	1	2.6	4	11.8
< 5 Euro	19	48.7	13	38.2
< 10 Euro	13	33.3	13	33.3
< 15 Euro	5	12.8	4	11.8
> 15 Euro	1	2.6	0	0
WTP	39	100	34	100

Tabelle 4.4.6.: Verteilung der Willingness-to-pay



Anmerkungen: Chiquadrat = 3,71,  $p=0.447$

Abbildung 4.4.6.: Vergleich der Behandlungsgruppen bei der Willingness-to-pay (Angaben in %)

#### **4.4.7. Unerwünschte Ereignisse**

Im Rahmen der Anwendungsbeobachtung ist kein schweres unerwünschtes Ereignis aufgetreten. Es wurden in 2 Fällen unerwünschte Ereignisse dokumentiert. Es handelte sich um ein leichtes Hautbrennen, das während der Dauer der Beobachtung fortbestand, sowie um eine moderate Blutung der Haut, die im Beobachtungszeitraum zurückging. In keinem der beiden Fälle wurden therapeutische Maßnahmen ergriffen. In beiden Fällen handelt es sich um Patienten aus der Aciclovir-Gruppe.

## 4.5. Hypothesenprüfung

### 4.5.1. Prüfung der Haupthypothese

- Hypothese 0: Es existiert kein Unterschied hinsichtlich der Symptomentwicklung zwischen den beiden Präparaten über den Zeitverlauf.
- Hypothese 1: Es existiert ein Unterschied hinsichtlich der Symptomentwicklung zwischen den beiden Präparaten über den Zeitverlauf.
- Ergebnis: H 1 wird verworfen.

### 4.5.2. Prüfung der Nebenhypothesen

- **Zu Fragestellung 2a:**

Wie verändert sich die Ausdehnung des Herpesbefundes im Bezug auf die „Länge“ (in mm) im Verlauf der Behandlung?

- **Hypothese 2 aa.:** Die Längenausdehnung des Herpesbefundes verändert sich während des Behandlungsverlaufes.
- **Hypothese 2 ab.:** Die beiden Präparate unterscheiden sich hinsichtlich des Verlaufs der Längenausdehnung nicht.

- **Ergebnis: Hypothese 2aa trifft zu.**

**Hypothese 2 ab trifft zu.**

- **Zu Fragestellung 2b:**

Wie verändert sich die Ausdehnung des Herpesbefundes im Bezug auf die „Breite“ (in mm) im Verlauf der Behandlung?

- **Hypothese 2 ba.:** Die Breitenausdehnung des Herpesbefundes verändert sich während des Behandlungsverlaufes.

- **Hypothese 2 bb.:** Die beiden Präparate unterscheiden sich hinsichtlich des Verlaufs der Breitenausdehnung nicht.

- **Ergebnis: Hypothese 2ba trifft zu.**

**Hypothese 2 bb trifft zu.**

- **Zu Fragestellung 2 c:**

Wie verändert sich die „Schwere“ (Krankheitsschwere) der Infektion im Verlauf der Behandlung?

- **Hypothese 2 ca.:** Die Schwere der Herpesinfektion verringert sich im Verlauf der Behandlung.

- **Hypothese 2 cb.:** Die beiden Präparate unterscheiden sich hinsichtlich der Schwere des Verlaufs nicht.

- **Ergebnis: Hypothese 2ca trifft zu.**

**Hypothese 2 cb trifft zu.**

- **Zu Fragestellung 2 d:**

Wie verändert sich der Zustand der Herpesinfektion im Verlauf der Behandlung?

- **Hypothese 2 da.:** Der Zustand der Herpesinfektion verändert sich im Verlauf.

- **Hypothese 2 db.:** Die beiden Präparate unterscheiden sich hinsichtlich des Zustands im Verlaufs nicht.

- **Ergebnis: Hypothese 2da trifft zu.**

**Hypothese 2 db trifft zu.**

- **Zu Fragestellung 2e:**

Wie verändert sich die Patienteneinschätzung hinsichtlich der Verträglichkeit im Verlauf der Behandlung mit Lippenherpesgel bzw. Zovirax?

- **Hypothese 2 ea.:** Die Patienteneinschätzung der Verträglichkeit verändert sich im Zeitverlauf nicht.
- **Hypothese 2.eb:** Die beiden Präparate unterscheiden sich hinsichtlich der Patienteneinschätzung der Verträglichkeit nicht.

- **Ergebnis: Hypothese 2ea trifft zu.**

**Hypothese 2 eb trifft zu.**

- **Zu Fragestellung 2f:**

Wie verändert sich die Patienteneinschätzung hinsichtlich der Wirksamkeit im Verlauf der Behandlung mit Lippenherpesgel bzw. Zovirax?

- **Hypothese 2 fa.:** Die Patienteneinschätzung hinsichtlich der Wirksamkeit verändert sich im Zeitverlauf nicht.
- **Hypothese 2.fb:** Die beiden Präparate unterscheiden sich hinsichtlich der Patienteneinschätzung der Wirksamkeit nicht.

- **Ergebnis: Hypothese 2fa trifft zu.**

**Hypothese 2 fb trifft zu.**

## **5. Diskussion**

### **5.1. Validität der Studie**

Ziel dieser Studie war die Prüfung der Vergleichbarkeit von Silicea-Gel und Aciclovir-Creme in einer zehntägigen Behandlung.

#### **5.1.1. Patientenkollektiv**

In die vorliegende Studie wurden 74 Patienten über einen Zeitraum von 10 Tagen während der Behandlung mit Silicea-Gel bzw. Aciclovir-Creme eingeschlossen.

Für die Untersuchung wurde eine Fallzahl von minimal 70 auswertbaren Datensätzen festgelegt, die der in der biometrischen Planung errechneten notwendigen statistischen Power entspricht. Die erforderliche Fallzahlgröße wurde somit erreicht.

Die Geschlechterverteilung im Patientenkollektiv zeigt eine erhöhte Anzahl von Frauen in dieser Stichprobe, insgesamt 59 Frauen und 15 Männer (72,4 % Frauen in der Silicea-Gruppe und 76,7 % in der Aciclovir-Gruppe). Das durchschnittliche Alter der Patienten lag bei  $38,5 \pm 14,3$  Jahren (Silicea-Gel) bzw.  $38,8 \pm 16,6$  Jahren (Aciclovir-Creme).

Bei sämtlichen Patienten wurden die Kriterien von mindestens drei Rezidiven einer Herpes-labialis-Infektion/Jahr sowie einer Erstmanifestation der Symptome in einem Zeitfenster = 24 Stunden zur besseren Vergleichbarkeit der Therapieverläufe in den beiden Studienarmen streng berücksichtigt.

#### **5.1.2. Deskriptive Ergebnisse – Auswertung des Symptom-Summenscores auf Einzel-Item-Ebene**

##### **5.1.2.1. Spannungsgefühl**

Wie im Ergebnisteil in Tabelle und Abbildung 4.2.1 dargestellt, nimmt das Symptom „Spannungsgefühl“ im Zeitverlauf ( $t_1 - t_5$ ) sowohl in der Aciclovir-Gruppe als auch in der Silicea-Gel-Gruppe signifikant ab. In beiden Gruppen zeigt sich das Maximum bei

$t_2$  (Aciclovir-Gruppe:  $t_2=2,21\pm 0,86$ ; Siliceum-Gel-Gruppe:  $t_2=2,51\pm 1,07$ ), um dann das Minimum bei  $t_5$  (Aciclovir-Gruppe:  $t_5=0,12\pm 0,33$ ; Silicea-Gel-Gruppe:  $t_5=0,14\pm 0,42$ ) zu erreichen. In beiden Gruppen zeigt sich die erwartete Abnahme des Begleitsymptoms über den Zeitverlauf. Hier kann natürlich die Frage gestellt werden, inwieweit sich das Symptom „Spannungsgefühl“ ohne Auftragen von Externa verändert hätte. Studien zu dieser Fragestellung existieren nicht.

#### **5.1.2.2. Kribbeln**

Das in Tabelle und Abbildung 4.2.2. untersuchte Symptom „Kribbeln“ verändert sich zwischen  $t_1$  und  $t_2$  in beiden Gruppen nicht signifikant, um dann im Verlauf signifikant abzufallen ( $t_2$ :Aciclovir-Gruppe:  $t_2=2,00\pm 0,83$ , Silicea-Gel-Gruppe:  $t_2=2,11\pm 1,13$ ;  $t_5$ :Aciclovir-Gruppe:  $t_5=0,03\pm 0,17$ , Silicea-Gel-Gruppe:  $t_5=0,08\pm 0,28$ ). Auch hier zeigt sich eine Verbesserung der Symptomatik in beiden Studienarmen.

#### **5.1.2.3. Juckreiz**

Über das in Tabelle und Abbildung 4.2.3. berichtete Symptom „Juckreiz“ wird häufig bei Herpesinfektionen berichtet. In der vorliegenden Studie zeigt sich zunächst ein signifikanter Anstieg zwischen  $t_1$  und  $t_2$  in beiden Gruppen. Im weiteren Verlauf unserer Beobachtung fällt subjektive Schwere des Juckreizes signifikant ab ( $t_2$ :Aciclovir-Gruppe:  $t_2=2,21\pm 0,86$ , Silicea-Gel-Gruppe:  $t_2=2,58\pm 1,13$ ;  $t_5$ : Aciclovir-Gruppe:  $t_5=0,09\pm 0,29$ , Silicea-Gel-Gruppe:  $t_5=0,03\pm 0,16$ ). Auch für diese Beobachtung existieren keine Vergleichsstudien.

#### **5.1.2.4. Brennen und Schmerzen**

In Tabelle und Abbildung 4.2.4. und 4.2.5. werden die Symptome „Brennen“ und „Schmerzen“ untersucht. In beiden Fällen und in beiden Studienarmen zeigt sich von  $t_1$  zu  $t_2$  zunächst ein hochsignifikanter Anstieg, um im weiteren Verlauf signifikant abzufallen (Brennen:  $t_2$ : Aciclovir-Gruppe:  $t_2=1,94\pm 1,00$ , Silicea-Gel-Gruppe:  $t_2=2,43\pm 1,17$ ;  $t_5$ : Aciclovir-Gruppe:  $t_5=0,00\pm 0,00$ , Silicea-Gel-Gruppe:  $t_5=0,03\pm 0,16$ ; Schmerzen:  $t_2$ : Aciclovir-Gruppe:  $t_2=1,79\pm 0,89$ , Silicea-Gel-Gruppe:  $t_2=2,03\pm 0,97$ ;  $t_5$ : Aciclovir-Gruppe:  $t_5=0,03\pm 0,17$ , Silicea-Gel-Gruppe:  $t_5=0,11\pm 0,39$ ). Hinsichtlich der Schmerzdauer durch eine topische virustatische Therapie hat es einige Studien gegeben [Raborn 1989, Van Vloten 1983, Spruance 1982+1997], die diese bei

Aciclovir/Penciclovir-Anwendung vs. Placebo untersucht haben. Nur in einer Studie von Spruance et al. 1997 in der Penciclovir vs. Placebo untersucht wurde, konnte eine signifikante Verkürzung der Schmerzdauer gezeigt werden. In allen anderen Fällen zeigte sich keine signifikante Verkürzung der Schmerzdauer. In unserer Studie, bezogen auf die Schmerzintensität, können wir zumindest eine Vergleichbarkeit zu Aciclovir-5%-Creme aufzeigen. Ob es sich in diesem Fall, um eine präparatbedingte Schmerzreduktion handelt sei dahingestellt. In jedem Fall aber ist Silicea-Gel nicht schlechter als der „Goldstandard“ der topischen antiviralen Therapie zu bewerten.

Der als Hauptzielkriterium definierte Summenscore, der sich aus den einzelnen o.g. Begleitsymptomen zusammensetzt, unterstreicht die genannten Ergebnisse in Hinsicht auf die vergleichbare Wirksamkeit der beiden Präparate.

### **5.1.3. Nebenzielkriterien - Deskriptive Ergebnisse – Auswertung von Ausdehnung, Schwere und Zustand der Herpesinfektion, subjektive Wirksamkeit und Verträglichkeit der Therapie**

#### **5.1.3.1. Ausdehnung der Läsion / Läsionengröße**

Wie die Ergebnisse in Kapitel 4 belegen, nimmt die zu drei Meßzeitpunkten bestimmte Längen- und Größenausdehnung über den Zeitverlauf signifikant ab. Zwischen den beiden Präparaten lässt sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Größenverlaufs darstellen.

[Gilbert et al.] sind der Ansicht, dass die Läsionengröße unabhängig von der antiviralen Therapie ist.

#### **5.1.3.2. Schwere der Herpesinfektion**

Die in unserer Studie durch den Patienten zu drei Zeitpunkten bestimmte „Schwere“ (in Tabelle und Abbildung 4.3.3. dargestellt) der Herpesinfektion (1=sehr gering, 2=gering, 3=mittel, 4=schwer, 5=sehr schwer), nimmt von Tag 0 zu Tag 4 und von Tag 4 zu Tag 10 hochsignifikant ab. Da die Schwere in unserer Studie nicht genauer definiert ist, ist es kaum möglich dieses Kriterium mit in anderen Studien untersuchten Kriterien zu vergleichen. Dies weist auch auf ein generelles Problem bei der Vergleichbarkeit verschiedener Studien hin.

### **5.1.3.3. Zustand der Herpesinfektion**

Der in Tabelle und Abbildung 4.3.4. dargestellte „Zustand“ der Herpesinfektion wird durch den Patienten mit Hilfe einer 5-stufigen Likert-Skala, entsprechend der klinischen Stadien der Herpesinfektion, bewertet. Es zeigt sich in beiden Gruppen eine vergleichbare Entwicklung der Herpesinfektion. Es besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Auch hier lässt sich wieder an die Diskussion anknüpfen, wie schnell sich der Zustand der Herpesinfektion mit einem Placebopräparat oder ohne topische Therapie entwickelt hätte. Beleuchtet man Studien, die die Heilungszeit untersuchen, so zeigt sich in einigen Fällen in der Aciclovir-Gruppe eine signifikante Verkürzung der Heilungszeit im Vergleich zur Placebogruppe [Fiddian, Van Vloten, Evans, Spruance 2002]. Es gibt allerdings auch Veröffentlichungen, die demgegenüber keine signifikante Verkürzung der Heilungszeit erkennen können [Spruance 1982, Raborn 1989]. Kritisch ist also die fehlende Placebokontrolle zu sehen, die die eigenen Aussagen hinsichtlich des Verlaufs der Herpesinfektion limitiert.

### **5.1.3.4. Verträglichkeit und Wirksamkeit der Therapie**

In Hinsicht auf die subjektiv vom Patienten eingeschätzte Wirksamkeit und Verträglichkeit der Therapie zeigten sich in der hier vorgestellten Studie keine signifikanten Unterschiede zwischen den Präparaten Aciclovir-5%-Creme und Silicea-Gel.

Die Verträglichkeit wird zu vier Messzeitpunkten ( $t_2$  -  $t_5$ ) bestimmt. Sie wird durchschnittlich zu allen Messzeitpunkten in beiden Gruppen als „gut“ bewertet. Insgesamt wird die Verträglichkeit in der Aciclovir-Gruppe etwas besser (durchschnittlich 4,49) im Vergleich zur Silicea-Gel-Gruppe (durchschnittlich 4,27) angegeben, unterscheidet sich jedoch nicht signifikant.

Die zu vier Zeitpunkten bestimmte Wirksamkeit der Therapie wird ebenfalls zu allen Messzeitpunkten durchschnittlich mit „gut“ bewertet.

Berücksichtigt man den Rückgang der Größenausdehnung und der Begleitsymptome während der Behandlungszeit, wird die vom Patienten angegebene durchschnittlich als „gut“ bewertete Wirksamkeit der Therapie verständlich.

Die Ergebnisse zeigen eine gute Wirksamkeit von Silicea-Gel bei der Therapie des rezidivierenden Herpes labialis. Als zusätzlich positiv zu beurteilen ist ein geringes Risiko für Resistenzentwicklungen und Kontaktallergien.

#### **5.1.4. Weitere deskriptive Ergebnisse**

##### **5.1.4.1. Zufriedenheit**

Hinsichtlich der Patientenzufriedenheit zeigen sich keine Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Durchschnittlich wurde die Patientenzufriedenheit mit „zufrieden“ bewertet. Auch die Zufriedenheit lässt sich durch die zunehmende Besserung der Begleitsymptome und die allmähliche Größenreduktion des Herpesbefundes erklären.

##### **5.1.4.2. Anwendungsprobleme**

Es zeigen sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Anwendungsprobleme in den beiden Studienarmen (Mittelwerte: Aciclovir-Gruppe 1.13; Silicea-Gel-Gruppe 1.15), obwohl in der Silicea-Gel-Gruppe über mehr Anwendungsprobleme (wie z. B. Sichtbarkeit der Salbe, weißer Film) berichtet wurde. In der Silicea-Gel-Gruppe wurden von 19 der 37 Patienten Anwendungsprobleme benannt; in der mit Aciclovir-5%-Creme waren es 8 von 37 Patienten.

##### **5.1.4.3. Lösbarkeit der Anwendungsprobleme**

Auch hinsichtlich der Lösbarkeit beschriebener Anwendungsprobleme zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Bis auf jeweils einen Patienten in beiden Gruppen konnten alle Anwendungsprobleme innerhalb des Beobachtungszeitraumes  $t_5$  überwiegend oder komplett gelöst werden. Dieser Aspekt ist interessant, da sich beispielsweise ein beschriebenes Anwendungsproblem „weißer Film“ über den Zeitverlauf nicht verändert. Hier könnte ein gewisser Gewöhnungseffekt ursächlich sein.

##### **5.1.4.4. Weiterempfehlung der Therapie**

Vierundzwanzig Patienten (64,9 %) in der Aciclovir-Gruppe und vierundzwanzig Patienten (68,6 %) in der Silicea-Gel-Gruppe würden das Präparat auf jeden Fall

weiterempfehlen. Nur in einem Fall (2,7 %) in jeder Gruppe würde das entsprechende Präparat überhaupt nicht weiterempfohlen werden. Hinsichtlich der Weiterempfehlung zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Präparaten.

#### **5.1.4.5. Erneute Therapie**

Dreißig Patienten in beiden Studienarmen (je 83,3 %) würden das entsprechende Präparat weiterempfehlen. Vier (11,1 %) Patienten in der Silicea-Gel-Gruppe und drei (8,3 %) Patienten in der Aciclovir-Gruppe sind sich unklar, ob sie das Präparat erneut anwenden würden. Zwei (5,6 %) Patienten in der Silicea-Gel-Gruppe und drei (8,3 %) in der Aciclovir-Gruppe würden eine erneute Therapie nicht durchführen.

Der hohe Anteil der Patienten, die das Präparat weiterempfehlen und erneut anwenden würden, spiegelt die insgesamt hohe Patientenzufriedenheit und gute Verträglichkeit der jeweiligen Therapie wider.

#### **5.1.4.6. Willingness-to-pay**

Interessant ist sicherlich auch der Aspekt der Zahlungsbereitschaft (=willingness-to-pay=WTP). Hierbei zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Im Median würden die Patienten der Silicea-Gel-Gruppe bis zu 5 Euro für das Präparat ausgeben; die mit Aciclovir behandelten Patienten würden im Median zwischen „bis zu 5“ und „bis zu 10 Euro“ ausgeben. Dieser Unterschied kann zufällig sein, könnte jedoch auch durch die vielleicht höhere Zahlungsbereitschaft bei einem Arzneimittel im Vergleich zu einem Alternativpräparat erklärbar sein. Weitere Studien müssten diesen Aspekt näher untersuchen.

## 5.2. Diskussion vor dem Hintergrund der bestehenden Literatur

In der vorliegenden prospektiven, randomisierten, klinischen Studie (head-to-head-study) wurden die beiden Präparate Silicea-Gel und Aciclovir-5%-Creme miteinander verglichen. In der vorgelegten Arbeit ergaben sich in Bezug auf die untersuchten Haupt- und Nebenzielkriterien keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Wirksamkeit, Anwendbarkeit und bei der Patientenzufriedenheit zwischen den beiden Präparaten. Die Rationale dieser Studie ist, ein bereits lange eingeführtes und weltweit eingesetztes topisches Therapeutikum (Arzneimittel), welches als „Goldstandard“ in der topischen Herpes-labialis-Therapie gilt, einem Alternativpräparat (Medizinprodukt) gegenüberzustellen.

Basierend auf den Daten der HERPIMAX-Studie, welche die „lifetime-Prävalenz“ für das Auftreten von Herpesinfektionen in der französischen Bevölkerung untersuchte, ergab sich für orofaziale HSV-1-Infektionen eine Prävalenz von 38,3 % (42,1 % bei Frauen und 32,4 % bei Männern). 50,3 % der Patienten erlangten eine Seropositivität für HSV-1 [Malvy D. et al. 2007]. Daten des Robert-Koch-Instituts von 2005 berichten über eine Seroprävalenz von rund 85 % in den alten Bundesländern bzw. 89 % in den neuen Bundesländern [Häusler, Arzneimittelatlas 2007]. Schwieriger ist es, valide Daten über die Häufigkeit von Herpes-labialis-Infektionen in der Bevölkerung zu erhalten, da viele Betroffene keinen Arzt aufsuchen und eine Selbsttherapie mit den mittlerweile frei verkäuflichen topischen Virustatika und Alternativpräparaten durchführen. Dem Arzneimittelreport von 2007 zufolge ist ein Rückgang der Verordnungen von virostatischen Dermatika zu verzeichnen. Allerdings sind Aciclovir-haltige Lokalthapeutika in der kleinsten Packungsgröße von 2g nicht mehr verschreibungspflichtig, fallen damit aus der Erstattungspflicht der GKV (Gesetzliche Krankenversicherung) und werden somit auch nicht mehr über den Arzneimittelreport erfasst. Auch für die systemische Herpes-simplex-Therapie existieren keine genaueren Daten [Häusler, Arzneimittelatlas 2007]. Der exakte Behandlungsbedarf lässt sich nicht abschätzen [Häusler, Arzneimittelatlas 2007]. Unumstritten ist sicherlich, dass es sich beim Herpes labialis um ein weltweit häufiges Problem handelt, das in der Therapie nicht unerhebliche ärztliche wie auch finanzielle Ressourcen bindet. Wie man anhand zahlreicher Selbsthilfeforen im Internet erkennen kann, stehen die Betroffenen unter einem erheblichen Leidensdruck und haben einen stark ausgeprägten Therapiewunsch.

---

Zu der Frage, wie viele Patienten in Deutschland aufgrund einer Herpes-labialis-Infektion einen Arzt konsultieren, existieren keine veröffentlichten Daten.

In der hier vorgestellten head-to-head-Studie wurde besonderen Wert auf die Patientenzufriedenheit und mögliche Anwendungsprobleme gelegt, denen gerade bei der Behandlung der Herpes-labialis-Therapie eine besondere Bedeutung zukommt. Um die Wichtigkeit dieser Parameter zu demonstrieren kann hier eine Pilotstudie von Bernstein et al. aus dem Jahr 2005 genannt werden, in der Imiquimod-5%-Creme bei Herpes labialis angewendet wurde. Trotz guter Ergebnisse musste die Studie aufgrund massiver Begleitreaktionen, wie z. B. Hautrötung, Brennen und Ödem, abgebrochen werden.

Generell muss die aktuelle Studienlage zur topischen virustatischen Therapie als derzeit nicht konklusiv und durchgehend standardisiert bezeichnet werden.

In Deutschland stehen folgende als Arzneimittel zugelassene Produkte zur Verfügung: Aciclovir-, Penciclovir- und Foscarnet-Creme [Gross, 2006]. Zudem beherrscht ein kaum zu überblickendes Sortiment an Medizinprodukten die Drogeriemärkte und Apotheken.

Eine Vielzahl von Alternativprodukten, wie Honig, Zahnpasta, Propolis etc. kommen zusätzlich in der topischen Eigentherapie zur Anwendung.

Provokant ist sicherlich die Frage, ob überhaupt eines der allgemein angewandten topischen Therapieverfahren anderen überlegen ist oder ob eine topische Therapie überhaupt erforderlich bzw. heilungsfördernd oder möglicherweise schädlich ist. Es existieren zahlreiche Studie, die verschiedene Präparate unterschiedlicher Galenik miteinander vergleichen und eine Berechtigung für die topische Therapie liefern [z.B. Spruance et al. 2002, Van Vloten 1983, Fiddian 1983]. Wenige Daten gibt es jedoch über die Vergleichbarkeit zu Alternativsubstanzen, wie beispielsweise Silicea-Gel

Die Indikationsstellung zur topischen HHV-1-Therapie ist streng von der Indikationsstellung zu einer systemischen Therapie zu trennen.

Verschiedene Studien, die das gleiche Arzneimittel (z.B. topisches Aciclovir) beleuchten, erlangen keine einheitlichen Ergebnisse hinsichtlich der Wirksamkeit topischer Substanzen in der Therapie des Herpes labialis.

G. Worall, der Verfasser einiger Publikationen zu diesem Thema, beurteilt 1993 im *British Journal of Medicine* die bisher veröffentlichten Studien zur topischen Aciclovirtherapie als von „schlechter methodologischer Qualität“ und „schwacher Beurteilbarkeit für die Behandlungseffekte“ [Worall G. *BMJ* 1996]. Auch beschreibt Worall den Versuch, mit Hilfe der Aciclovir-Creme-Produzenten eine geeignete randomisierte doppelblinde Studie zu entwerfen, die das Präparat mit einem Placeboprodukt vergleicht. Hierbei erhielt er keine Unterstützung. Die Evidenzlage für die Effektivität von Aciclovir beschreibt er weiterhin als schwach. Gerade deshalb macht es Sinn, weitere topische Substanzen im Rahmen von klinischen Studien mit Aciclovir zu vergleichen. In unserer head-to-head-Studie konnten wir nachweisen, dass ein Silicea-Gel in Bezug auf Wirksamkeit und Patientenzufriedenheit keine signifikanten Unterschiede zu dem derzeitigen Goldstandard der topischen Herpeslabialis-Therapie, Aciclovir-5%-Creme, aufweist. In Bezug auf die untersuchten Vergleichskriterien konnten keine statistisch fassbaren Unterschiede zwischen den beiden Produkten nachgewiesen werden.

Interessant wäre sicherlich der weitere Vergleich mit einem Placebopräparat gewesen. Diese Studie befasste sich jedoch lediglich mit der Vergleichbarkeit von Silicea-Gel, einem Medizinprodukt, mit dem Arzneimittel Aciclovir-5%-Creme, ein auf dem Markt gut etabliertes und in der Bevölkerung als wirksames Arzneimittel beschriebenes Produkt.

In seltenen Fällen werden auch Kontaktallergien gegenüber Aciclovir-5%-Creme beschrieben [Bourezane, *Allergy* 1996], was die Evaluation von arzneimittelfreien Produkten rechtfertigt. Über Silicea-Gel existieren derzeit keine Berichte über Kontaktallergien.

Zur Beurteilung der Evidenz der topischen Anwendung von Virustatika bei Herpes labialis existieren zwölf klinische Studien, die Aciclovir vs. Placebo, Penciclovir vs. Placebo und Aciclovir vs. Penciclovir vergleichen. In Zusammenschau zeigen die Studien, dass sich die Heilungszeit bei der Anwendung von topischem Aciclovir und Penciclovir im Vergleich zur Placebogruppe signifikant verkürzt [Worall G. 2005]. Die Schmerzdauer wurde im Vergleich zur Placebogruppe in keiner der Studien signifikant verkürzt [Worall G. 2005]. In einer von Lin et al. 2002 veröffentlichten Arbeit wird die Wirkung von Aciclovir-5%-Creme und Penciclovir-1%-Creme als vergleichbar

beschrieben. Elish zitiert diese Publikation in einem Review 2004 und beschreibt einen Trend in Richtung Penciclovir-1%-Creme in Bezug auf die Zeit bis zum Rückgang der Symptome, die „Abheilung von neuen Blasen und das Verschwinden der Kruste“. In einer Publikation von Stashower ME [Cutis 2004] kommentiert dieser das von Elish publizierte Review. Er beschreibt, dass die Signifikanz hinsichtlich der Überlegenheit von Penciclovir-1%-Creme mit  $p=0,008$  angegeben sei. In der originalen Publikation sei diese jedoch mit  $p=0,08$  angeführt. Auch kritisiert Stashower ME [Cutis 2004], dass in dem Review ausschließlich die Gruppe mit erstmaligem Auftreten von Herpes labialis berücksichtigt werde und die Fälle mit rezidivierenden Infektionen keine Berücksichtigung fanden. Lin et al. [J Dermatol Treatment 2002] können in der gesamten Studienpopulation keine signifikanten Unterschiede zwischen Aciclovir-5%-Creme und Penciclovir-1%-Creme nachweisen.

Es konnte jedoch gezeigt werden, dass Aciclovir-Creme (wasserhaltige Creme oder Dimethylsulfoxid) die humane Haut besser penetriert als Aciclovir-5%-Salbe (Polyethylenglykol-Salbe) [Freemann et al.].

Trottet et al. konnten 2003 in einer von GlaxoSmithKline (Greenford, Middlesex, United Kingdom), dem Hersteller von Zovirax®-Creme gesponserten Studie zeigen, dass eine optimale Hautpenetration für topisches Aciclovir mit einer 40%-igen Propylenglykol-Lösung erreicht wird.

In einer kleinen doppelblinden klinischen Studie wurden mit liposomalem 1%-igen Aciclovir-Gel bessere Abheilungszeiten als mit einfachem Aciclovir-Gel erreicht. Auch zeigten sich deutlich weniger Nebenwirkungen, wie z.B. Juckreiz und Brennen [Seth et al. 2003].

Auch wenn die meisten Studien eine Berechtigung für die Anwendung von topischem Aciclovir liefern, so existieren auch Publikationen, die die Effizienz einer solchen Therapie anzweifeln lassen [Shaw et al. 1985]. In einer von Spruance et al. 1982 veröffentlichten, placebokontrollierten klinischen Doppelblindstudie, die Aciclovir-5%-Creme vs. Placebo bei rezidivierendem Herpes labialis vergleicht, beschreibt der Autor keinen klinischen Benefit für die Aciclovir-Gruppe. Bei der frühen Anwendung von Aciclovir-5%-Creme wird ein antiviraler Effekt im Vergleich zur Placebogruppe beschrieben [Spruance et al. 1992].

Im Jahre 2001 überprüft Spruance erneut die Wirksamkeit von Aciclovir-Creme durch zwei doppelblinde placebokontrollierte Studien [Sruance et al. 2001, Spruance 2002]. Hierbei wird dargestellt, dass die Dauer der einzelnen Episoden unter einer Aciclovirtherapie (Aciclovir-5%-Creme alle 3 Stunden, 4 x täglich für 5 Tage) im Vergleich zur Placebogruppe bei frühem Auftragen deutlich kürzer ist, bzw. weniger Schmerzen bestehen.

Aufgrund der Studienlage und der klinisch präferierten Anwendung in der Therapieroutine wurde in der vorliegenden Studie Aciclovir-5%-Creme als geeignete Vergleichssubstanz ausgewählt.

Die Anwendungshäufigkeit alle 4 Stunden während des Tages (=5 x täglich) wird in nahezu jeder Studie verwendet.

Über die Zeit bis zur Krustenbildung war in der Literatur nur eine Studie zu finden, in der ein liposomales 5%-iges Aciclovir-Gel mit Aciclovir-5%-Creme und einem wirkstofffreien Präparat verglichen wird [Horwitz, 1999]. Es werden signifikant kürzere Zeiten bis zur Krustenbildung mit dem Aciclovir-5%-Gel im Vergleich zur Aciclovir-5%-Creme oder dem wirkstofffreien Präparat erreicht. Auch die Zeit bis zum Krustenverlust war in einem Studienarm signifikant kürzer. Ein Studienaufbau mit der jeweils wirkstofffreien Trägersubstanz im Vergleich würde sicherlich genauere Aussagen über die Effizienz liefern.

Insgesamt haben die topischen virustatischen Therapien eine Effektivität bei der Verkürzung der Heilungszeit gezeigt, wenn sie während der Prodromalphase eingesetzt werden. Orale Virustatika wurden bisher in keiner klinischen Studie direkt mit topischen Virustatika verglichen. Famciclovir, ein orales Virustatikum, zeigt in einer randomisierten, placebokontrollierten klinischen Studie eine Verkürzung der Heilungszeit um 2 d [Sruance et al., 2006]. Eine Zeit, die mit keinem topischen Therapeutikum erreicht werden konnte. Allerdings kann eine systemische Therapie gerade bei klinisch milden Verläufen auch deutliche Nachteile mit sich bringen. Die möglichen Nebenwirkungen sind nicht mit der einer topischen Therapie zu vergleichen.

Sicherlich kann diskutiert werden, ob eine Verkürzung der Heilungszeit um ca. 0,5 Tage [Sruance et al., 2002] bei der Anwendung von topischem Aciclovir eine kostenintensive medikamentöse Therapie rechtfertigt. Auch deshalb sind vergleichbare

alternative Substanzen in der Anwendung der topischen Therapie sinnvoll. Weitere Studien, die streng placebokontrolliert und standardisiert sind, sind somit wünschenswert.

Eine Herpesprophylaxe sollte nur in bestimmten Fällen erwogen werden. Hierzu gibt es jedoch keine evidenten Daten.

Konklusion: Betrachtet man die Ergebnisse der vorliegenden Studie, so ergibt sich eine Gleichwertigkeit der genannten Präparate in Hinblick auf die untersuchten Kriterien. Eine Therapieempfehlung kann somit für beide Präparate ausgesprochen werden.

### **5.3. Ausblick**

Die Ergebnisse konnten eindeutig zeigen, dass Silicea-Gel in Hinsicht auf die geprüften Kriterien mit Aciclovir vergleichbar ist. Es ist als gleichwertig in der topischen Therapie anzusehen. Sicherlich stellt sich erneut die Frage, inwieweit eine topische Therapie überhaupt notwendig ist. Oft wird eine fehlende Kontrollgruppe (ohne Therapie) damit begründet, dass es ethisch nicht vertretbar wäre Probanden/Patienten eine Therapie vorzuenthalten. Da es sich bei einer Herpes-labialis-Infektion jedoch in der Regel um keine lebensbedrohliche Erkrankung handelt, sind weitere Studien, die einen therapiefreien Studienarm beinhalten, in Bezug auf die ethische Durchführbarkeit zu diskutieren. Wünschenswert wäre eine 3-armige Studie, die neben einem der geprüften Präparate ein Placebopräparat mit gleicher Galenik und einen therapiefreien Arm aufweist.

Ein weiterer Ansatz wäre die Immuntherapie. Die Immuntherapie bei Herpes simplex basiert auf der Annahme, dass eine gesteigerte Immunantwort die Rezidivfrequenz und die Rezidivdauer reduziert [Bernstein, 2001]. In einer 2005 von Bernstein et al. publizierten Studie konnten zwar signifikante Unterschiede bei der Läsionengröße und der Heilungszeit gezeigt werden, die Studie musste jedoch aufgrund von ausgeprägten lokalen Nebenwirkungen in der Imiquimod-Gruppe abgebrochen werden.

Für viele Betroffene wäre sicherlich die Entwicklung eines Impfstoffes, wie er beim Herpes-zoster neuerdings mit Erfolg zum Einsatz kommt, wünschenswert [Oxman, 2005].

---

Ebenfalls interessant ist die Frage, inwieweit die Anwendung einer topischen Aciclovir-Therapie Einflüsse auf die Entwicklung Aciclovir-resistenter Herpesstämme hat. Untersuchungen darüber existieren bisher nur für die systemische Herpestherapie und spielen vor allem bei immunsupprimierten Patienten eine zunehmende Rolle [Biswas S et al 2008].

Da es sich bei diesen Fragen auch aufgrund der Häufigkeit um immer wieder aktuelle Probleme handelt, sind weitere Untersuchungen, vor allem kontrollierte klinische Studien, wünschenswert.

Die Zielsetzung dieser Studie war es, ein nebenwirkungsarmes, gut verträgliches Medizinprodukt einem lang eingesetzten Arzneimittel gegenüberzustellen. Sicherlich limitieren Aspekte, wie die Anwendung einer unterschiedlichen Galenik der beiden Substanzen und eine fehlende Placebokontrolle die eigene Studie.

## 6. Zusammenfassung

In der vorliegenden randomisierten klinischen head-to-head-Studie werden die beiden Präparate Aciclovir-5%-Creme (Arzneimittel) und Silicea-Gel (Medizinprodukt) in der Anwendung zur topischen Therapie bei rezidivierenden Herpes-labialis-Infektionen miteinander verglichen.

Bei 74 (m:w=15:59) freiwilligen, volljährigen Patienten (Durchschnittsalter  $38,5 \pm 14,3$  in der Silicea-Gel-Gruppe und  $38,8 \pm 16,6$  in der Aciclovir-Gruppe) mit mindestens 3 Herpes-labialis-Rezidiven pro Jahr und einer akuten Reaktivierung = 24h ohne relevante Grunderkrankungen wurden mit Hilfe einer 5er-Likert-Skala (0-4) die Symptome Spannungsgefühl, Kribbeln, Juckreiz, Brennen, Schmerzen (Hauptzielkriterien) und der Herpeszustand zu 5 Erhebungszeitpunkten (Tag 0, 2, 4, 7 und 10) bestimmt, sowie die Herpesausdehnung (Länge und Breite in mm) und die Schwere der Infektion (Nebenzielkriterien) zu 3 Meßzeitpunkten (Tag 0, 4 und 10). Zusätzlich wurden an Tag 2, 4, 7 und 10 die subjektive Wirksamkeit, die Verträglichkeit und die Zufriedenheit erhoben. Die Weiterempfehlung dieser Therapie und die „willingness-to pay“ (Zahlungsbereitschaft) wurden an Tag 10 ermittelt.

Die statistische Auswertung erfolgte mittels SPSS für Windows (Student-t-Test, Kreuztabellen, Chi-Quadrat-Test, Multivariat-Test, Test der Innersubjekteffekte, Test der Innersubjektkontraste etc.).

Es ergaben sich in keinem der untersuchten Kriterien signifikante Unterschiede zwischen den beiden Präparaten, so dass von einer Gleichwertigkeit ausgegangen werden kann.

Zusammengefasst stellt die vorliegende Studie zu Silicea-Gel heraus, dass die Therapiemethode mit Silicea-Gel im Hinblick auf die Reduktion der Begleitsymptome Spannungsgefühl, Kribbeln, Juckreiz, Brennen und Schmerzen, den Heilungsverlauf (Ausdehnung, Schwere und Zustand) und der Patientenzufriedenheit der Behandlung mit Aciclovir-5%-Creme gleichwertig ist.

---

## 7. Literaturverzeichnis

1. Agren SH.  
Therapeutic options for herpes labialis: Experimental and natural therapies  
Cutis. 2006 Sep;78(3):182.
2. AWMF Leitlinien Nr. 048/003 der Deutschen Gesellschaft für pädiatrische  
Infektiologie, (Handbuch 1997, 2. Auflage, Futuramed Verlag München 1997)
3. Baker D, Eisen D  
Valacyclovir for the suppression of herpes labialis.  
Cutis 2003;239-242
4. Bazian Ltd  
Herpes labialis  
Clin Evid. 2003 Dec;(10):1890-6
5. Bernard PH, Mounier M, Dupuy P  
Randomized, open-labelled comparison between an idoxuridine 10% gel and  
cyclovir 5% cream in recurrent herpes labialis  
J Eur Acad Dermatol Venereol. 2003 Mar;17(2):246
6. Bernstein D, Schlepner C, Evans T et al.  
Effect of Foscarnet Cream on Experimental UV Radiation-Induced Herpes  
labialis.  
Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1997;Sep. 41(9) ;1961-1964
7. Bernstein DI  
Potential for immunotherapy in the treatment of herpesvirus infections.  
Herpes. 2001 Mar;(8):8-11

8. Bernstein DI, Spruance SL, Arora SS et al.  
Evaluation of imiquimod 5% cream to modify the natural history of herpes labialis: a pilot study.  
Clin Infect Dis. 2005 Sep 15;41(6):808-14
9. Biswas S, Field HJ  
Herpes simplex virus helicase-primase inhibitors: recent findings from the study of drug resistance mutations.  
Antivir Chem Chemother. 2008;19(1):1-6
10. Brandis H, Köhler W, Eggers HJ et al.(1994) Lehrbuch der Medizinischen Mikrobiologie, 7. Auflage, Gustav Fischer Verlag
11. Bodsworth NJ, Bayerl C, Cunningham A et al.  
No significant analgesic benefit of adding lidocaine 2% to aciclovir 5% cream as treatment of episodes of herpes labialis.  
Herpes 2003 Aug;10(2):53-4.
12. Boon R, Goodman JJ, Martinez J et al.  
Penciclovir cream for the treatment of sunlight-induced herpes simplex labialis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial.  
Clin Ther. 2000 Jan;22(1):76-90
13. Bourezane Y, Girardin P, Aubin F  
Allergic contact dermatitis to Zovirax cream.  
Allergy 1996;Oct;51(10):755-6
14. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH (2005) Dermatologie und Venerologie, 5. Auflage, Springer Verlag
15. Carson CF, Ashton L, Dry L et al.  
Melaleuca alternifolia (tea tree) oil gel (6%) for the treatment of recurrent herpes labialis.  
J Antimicrob Chemother. 2001 Sep;48(3):450-1

- 
16. Carson CF, Smith DW, Lampacher GJ et al.  
Use of deception to achieve double-blinding in a clinical trial of *Melaleuca alternifolia* (tea tree) oil for the treatment of recurrent herpes labialis.  
Contemp Clin Trials. 2008 Jan;29(1):9-12. Epub 2007 May 6
  17. Chacko M, Weinberg JM  
Famciclovir for cutaneous herpesvirus infections: an update and review of new single-day dosing indications.  
Cutis 2007 Jul;80(1):77-81
  18. Chon T, Nguyen L, Elliott TC  
Clinical inquiries. What are the best treatments for herpes labialis?  
J Fam Pract. 2007 Jul;56(7):576-8
  19. Corey L.  
Herpes simplex virus infections during the decade since the licensure of acyclovir.  
J Med Virol. 1993;Suppl 1:7-12. Review.
  20. Darby G.  
The acyclovir legacy: its contribution to antiviral drug discovery  
J Med Virol. 1993;Suppl 1:134-8.
  21. Demangone M, Hill JM, Kwon BS  
Effects of ACV therapy during simultaneous reactivation of latent HSV-1 in rabbits.  
Antiviral Research 1987;7: 237-243
  22. Elion GB  
Acyclovir: Discovery, Mechanism of Action, and Selectivity.  
Journal of Medical Virology 1993;Supplement 1: 2-6
  23. Elion GB  
Mechanism of action and selectivity of acyclovir.  
Am J Med. 1982 Jul 20;73(1A):7-13. Review.

- 
24. Elish D, Singh F, Weinberg JM.  
Therapeutic options for herpes labialis: experimental and natural therapies.  
*Cutis* 2005 Jul;76(1):38-40
  
  25. Evans TG, Bernstein DI, Raborn GW et al.  
Double-blind, randomized, placebo-controlled study of topical 5% acyclovir-1% hydrocortisone cream (ME-609) for treatment of UV radiation-induced herpes labialis.  
*Antimicrob Agents Chemother.* 2002 Jun;46(6):1870-4
  
  26. Femiano F, Gombos F, Scully C.  
Recurrent herpes labialis: a pilot study of the efficacy of zinc therapy  
*J Oral Pathol Med.* 2005 Aug;34(7):423-5.
  
  27. Fiddian AP, Ivanyi L  
Topical acyclovir in the management of recurrent herpes labialis.  
*Br J Dermatol.* 1983 Sep;109(3):321-6.
  
  28. Freemann DJ, Sheth NV, Spruance SL  
Failure of topical acyclovir in ointment to penetrate human skin.  
*Antimicrob Agents Chemotherapy* 1986;29: 730-732
  
  29. Gibson JR, Klaber MR, Harvey SG et al.  
Prophylaxis against herpes labialis with ACV cream- a placebo-controlled study.  
*Dematologica* 1986; 172: 104-107
  
  30. Gilbert SC  
Suppressive therapy versus episodic therapy with oral valacyclovir for recurrent herpes labialis: efficacy and tolerability in an open-label, crossover study.  
*J Drugs Dermatol.* 2007 Apr;6(4):400-5
  
  31. Gilbert SC, Corey L, Cunningham A et al.  
An update on short-course intermittent and prevention therapies for herpes labialis  
*Herpes* 2007 Jun;14 Suppl 1:13A-18A

- 
32. Griffiths PD  
Future management of herpesvirus infections.  
J Med Virol. 1993;Suppl 1:165-8. Review.
33. Gross G, Braun D  
Efficacy and tolerability of topical foscarnet sodium in treatment of herpes labialis. Results of post-marketing surveillance  
Hautarzt 2006;Jan;57(1):40-6
34. Habbema L, De Boulle K, Roders GA et al.  
n-Docosanol 10% cream in the treatment of recurrent herpes labialis : a randomized double-blind, placebo-controlled study.  
Acta Derm Venereol 1996; 76: 479-481
35. Häusler B, Höer A, Hempel E. et al.  
Arzneimittelatlas 2007, (2008) Urban & Vogel Verlag
36. Higgins CR, Schofield JK, Tatnall FM et al.  
Natural History, Management and Complications of Herpes labialis.  
J of Med Virology 1993; Supplement 1:22-26
37. Hof H, Müller RL, Dörries R (2000) Duale Reihe Mikrobiologie  
Thieme Verlag Stuttgart
38. Horwitz E, Pisanty S, Czerninski R et al.  
A clinical evaluation of a novel liposomal carrier for acyclovir in the topical treatment of recurrent herpes labialis.  
Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1999; Jun;87(6):700-5
39. Hull C, Spruance S, Tyring S et al.  
Single-dose famciclovir for the treatment of herpes labialis  
Curr Med Res Opin. 2006 Sep;22(9):1699-702

- 
40. Janeway CA, Travers P (1997) Immunologie, 2. Auflage  
Spektrum Akademischer Verlag Heidelberg Berlin
  
  41. Jensen LA, Hoehns JD, Squires CL  
Oral antivirals for the acute treatment of recurrent herpes labialis.  
Ann Pharmacother. 2004 Apr;38(4):705-9. Epub 2004 Feb 13
  
  42. Jung EG, (1998) Duale Reihe Dermatologie  
Thieme Verlag Stuttgart
  
  43. Koytchev R, Alken RG, Dundarov S  
Balm mint extract (Lo-701) for topical treatment of recurring herpes labialis  
Phytomedicine. 1999 Oct;6(4):225-30
  
  44. Lamey PJ  
Topical acyclovir is beneficial in recurrent herpes labialis.  
BMJ 1996; Apr 13;312(7036):975
  
  45. Leung DT, Sacks SL.  
Docosanol: a topical antiviral for herpes labialis.  
Expert Opin Pharmacother. 2004 Dec;5(12):2567-71
  
  46. Lin L, Chen XS, Cui PG et al.  
Topical application of penciclovir cream for the treatment of herpes simplex  
facialis/labialis: a randomized, double-blind, multicentre, aciclovir-controlled trial.  
J Dermatolog Treat. 2002 Jun;13(2):67-72
  
  47. Madigosky WS, Meadows S, McCormack O  
Clinical inquiries. Does acyclovir help herpes simplex virus cold sores if treatment  
is delayed?  
J Fam Pract. 2004 Nov;53(11):923-4

- 
48. Malvy D, Ezzedine K, Lançon F et al.  
Epidemiology of orofacial herpes simplex virus infections in the general population in France: results of the HERPIMAX study.  
J Eur Acad Dermatol Venereol. 2007 Nov;21(10):1398-403
49. Markoulatos P, Georgopoulou A, Siafakas N et al.  
Laboratory diagnosis of common herpesvirus infections of the central nervous system by a multiplex PCR assay.  
J Clin Microbiol. 2001 Dec;39(12):4426-32
50. Merion RM  
Measurements of reticuloendothelial system phagocytic activity in the rat after treatment with silica, liposomes and cyclosporine.  
Transplantation. 1985 Jul; 40(1):86-90
51. Mc Keough M.B., Spruance S.L.  
Comparison of new topical treatments for herpes labialis: Efficacy of penciclovir cream, acyclovir cream, and n-docosanol cream against experimental cutaneous herpes simplex virus type 1 infection.  
Arch Dermatol 2001;137:1153-1158
52. Miller WH, Miller RL  
Phosphorylation of acyclovir (acyloguanosine) monophosphate by GMP-kinase.  
Journal of Biological Chemistry 1980;255: 7204-7207
53. Modrow S, Falke D (1998) Molekulare Virologie, 1. Auflage  
Spektrum Akademischer Verlag Heidelberg Berlin Oxford
54. Moomaw MD, Cornea P, Rathbun RC et al.  
Review of antiviral therapy for herpes labialis, genital herpes and herpes zoster  
Expert Rev Anti Infect Ther. 2003 Aug;1(2):283-95

- 
55. Naesens L, De Clercq E.  
Recent developments in herpesvirus therapy  
Herpes. 2001 Mar;8(1):12-6. Review.
56. Noori S. Al-Waili  
Topical honey application vs. acyclovir for the treatment of recurrent herpes simplex lesions.  
Med Sci Monit 2004;10(8): MT94-98
57. Oxmann MN, Levin MJ, Johnson GR et al.  
A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults.  
N Engl J Med. 2005 Jun 2; 352(22):2271-84
58. Perna JJ, Mannix ML, Ronney JF et al.  
Reactivation of latent herpes simplex by ultraviolet light; a human model.  
Journal of the American Assoc. of Derm 1987;17: 473-8
59. Raborn GW, McGaw WT, Grace M et al.  
Oral acyclovir and herpes labialis : a randomized double-blind, placebo-controlled study.  
J Am Dent Assoc 1987;115: 38-42
60. Raborn GW, McGaw WT, Grace MG et al.  
Herpes labialis treatment with 5 % acyclovir ointment.  
Sci J 1989; 55: 135-137
61. Raborn GW, McGaw WT, Grace M et al.  
Herpes labialis treatment with acyclovir 5% modified aqueous cream: a double-blind randomized trial.  
Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1989 Jun;67(6):676-9

- 
62. Raborn GW, Martel AY, Grace MG et al.  
Oral acyclovir in prevention of herpes labialis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial.  
Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1998; 85: 55-59
63. Rooney JF, Straus SE, Mannix ML et al.  
Oral acyclovir to suppress frequently recurrent herpes labialis. A double-blind, placebo-controlled trial.  
Ann Intern Med 1993;118 :268-272
64. Ruocco V, Ruocco E  
Tzanck smear, an old test for the new millennium: when and how.  
Int J Dermatol. 1999;Nov;38(11):830-4
65. Sacks SL, Thisted RA, Jones TM et al.  
Clinical efficacy of topical docosanol 10% cream for herpes labialis: A multi-center, randomized, placebo-controlled trial.  
J Am Acad Dermatol. 2001 Aug; 45(2):222-30
66. Saller R, Büechli S, Meyrat R et al.  
Combined herbal preparation for topical treatment of herpes labialis.  
Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd. 2001 Dec; 8(6):373-82
67. Schmid-Wendtner MH, Korting HC  
Penciclovir cream improved topical treatment for herpes simplex infections  
Skin Pharmacol Physiol. 2004 Sep-Oct;17(5):214-8
68. Schmidt K  
Silicium als essentielles Spurenelement  
Vitaminspur 1998 (13), 20-27
69. Schwabe U, Paffrath D (2008) Arzneiverordnungsreport 2007, Springer Verlag

- 
70. Shaw M, King M, Best JM et al.  
Failure of acyclovir cream in treatment of recurrent herpes labialis.  
BMJ 1985; 291: 7-9
  
  71. Silverman AK, Laing KF, Swanson NA et al.  
Activation of herpes simplex following dermabrasion.  
Journal of the American Assoc. of Derm 1985;13:103-8
  
  72. Solomon AR, Galveston MD  
New diagnostic tests for herpes simplex and varicella zoster infections  
J Am Acad Dermatol 1988;Jan;18(1 Pt 2):218-21
  
  73. Solomon AR, Rasmussen JF, Varani J et al.  
The Tzanck smear in the diagnosis of cutaneous herpes simplex.  
JAMA 1994;Feb 3;251(5):633-5
  
  74. Spruance SL, Schnipper LE, Overall JC et al.  
Treatment of herpes simplex labialis with topical acyclovir in polyethylene glycol.  
J Infect Dis 1982;146:85-90
  
  75. Spruance SL, Hamill ML, Hoge WS et al.  
Acyclovir prevents reactivation of herpes simplex labialis in skiers.  
JAMA 1988; 260: 1597-1599
  
  76. Spruance SL, Rea TL, Thoming C et al.  
Penciclovir cream for the treatment of herpes simplex labialis: a randomized,  
multicenter, double-blind, placebo-controlled trial.  
JAMA 1997; 277:1374-1379
  
  77. Spruance SL, Stewart JC, Rowe NH et al.  
Treatment of recurrent herpes simplex labialis with oral acyclovir.  
J Infect Dis 1990;161:185-190

- 
78. Spruance SL, Stewart JC, Freemann DJ et al.  
Early application of topical 15 % idoxuridine in dimethyl sulfoxide shortens the course of herpes simplex labialis : a multicenter placebo-controlled trial.  
J Infect. Dis 1990;Feb ; 161(2) : 191-197
79. Spruance SL  
Prophylactic chemotherapy with acyclovir for recurrent herpes simplex labialis.  
J Med Virol. 1993;Suppl 1:27-32
80. Spruance SL, Rowe NH, Raborn GW at al.  
Peroral famciclovir in the treatment of experimental ultraviolet radiation-induced herpes simplex labialis: a double-blind, dose-ranging, placebo-controlled, multicenter trial.  
J Infect Dis 1999;179:303-310
81. Spruance SL, Mc Keough MB et al.  
Combination treatment with famciclovir and a topical corticosteroid gel versus famciclovir alone for experimental ultraviolet radiation-induced herpes simplex labialis : a pilot study.  
J Infect Dis 2000;181: 1906-1910
82. Spruance SL, Johnson J, Spaulding T et al.  
Acyclovir cream for the treatment of herpes simplex labialis: the results of two randomized, double-blind, vehicle-controlled, multicenter clinical trials.  
Antimicrob Agents Chemother 2002;46:2238-2243
83. Spruance SL, Kriesel JD  
Treatment of herpes labialis. Herpes 2002; 9:3, 64-69
84. Spruance SL, Nett R, Marbury T et al.  
Acyclovir cream for treatment of herpes simplex labialis: results of two randomized, double-blind, vehicle-controlled, multicenter clinical trials.  
Antimicrob Agents Chemother. 2002 Jul;46(7):2238-43

- 
85. Spruance SL, Jones TM, Blatter MM et al.  
Oral valacyclovir for the treatment of herpes labialis : two trials of early, high-dose, short-course therapy (abstract)  
Antiviral Res 2002; 53: A 53
86. Spruance SL, Jones TM, Blatte MM et al.  
High-dose short duration, early valacyclovir therapy for episodic treatment of cold scores: results of two randomized, placebo-controlled, multicenter studies.  
Antimicrobial Agents Chemother 2003;47:1072-1080
87. Spruance SL, Bodsworth N., Resnick H. et al.  
Single-dose, patient-initiated famciclovir: a randomized, double blind, placebo-controlled trial for episodic treatment for herpes labialis  
J Am Acad Dermatol. 2006 Jul;55(1):47-53
88. Stalkup JR, Yeung-Yue K, Brentjend M et al.  
(2003) Dermatology, Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP et al., Mosby
89. Stashower ME  
Topical treatment for herpes labialis.  
Cutis. 2004 Nov; 74(5):315
90. Stoopler ET, Pinto A, DeRossi SS et al.  
Herpes simplex and varicella-zoster infections: clinical and laboratory diagnosis.  
Gen Dent. 2003 May-Jun;51(3):281-6
91. Tilson HH, Engle CR, Andrews EB  
Safety of acyclovir: a summary of the first 10 years experience.  
J Med Virol. 1993;Suppl 1:67-73
92. Tzanck A.  
Ann Dermatol Syphilligr (Paris) 1947 Oct-Nov;7(9-10):281-91

- 
93. Trottet L, Owen H, Holme P et al.  
Are all acyclovir cream formulation bioequivalent?  
Int J Pharm. 2005 Nov 4;304(1-2):63-71
94. Vander Straten M, Carrasco D, Lee P et al.  
A review of antiviral therapy for herpes labialis.  
Arch Dermatol. 2001 Sep;137(9):1232-5
95. Van Vloten WA, Swart RN, Pot F  
Topical acyclovir therapy in patients with recurrent orofacial herpes simplex infections.  
J Antimicrob Chemother. 1983 Sep;12 Suppl B:89-93
96. Vynograd N, Vynograd I, Sosnowski Z  
A comparative multi-centre study of the efficacy of propolis, acyclovir and placebo in the treatment of genital herpes.  
Phytomedicine. 2000 Mar;7(1):1-6
97. Waggoner-Fountain LA, Grossman LB  
Herpes simplex virus.  
Pediatr Rev. 2004 Mar;25(3):86-93
98. Whitley RJ, Levin M, Barton M et al.  
Infections caused by herpes simplex virus in the immunocompromised host: natural history and topical acyclovir therapy.  
J Infect Disease 1984; 150:323-329
99. Whitley RJ  
Antiviral therapy: the time has come  
J Med Virol. 1993;Suppl 1:1
100. Woo S, Challacombe SJ  
Management of recurrent oral herpes simplex infections  
Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2007;103(suppl):S12e.1-S12e.18

- 
101. Worrall G  
Evidence for efficacy of topical acyclovir in recurrent herpes labialis is weak  
BMJ 1996 Jul 6;313(7048):46
102. Worall G  
Herpes labialis.  
Clin Evid. 2004 Dec;(12):2312-20. Review.
103. Worall G  
Herpes labialis.  
Clin Evid. 2005 Dec;(14):2050-7. Review.
104. Wu JJ, Brentjens MH, Torres G et al.  
Valacyclovir in the treatment of herpes simplex, herpes zoster, and other viral infections.  
J Cutan Med Surg. 2003;Sep-Oct;7(5):372-81.Review.
105. Wu JJ, Pang KR, Huang DB et al.  
Advances in antiviral therapy  
Dermatol Clin. 2005 Apr;23(2):313-22. Review
106. Yeung-Yue KA, Brentjens MH, Lee PC et al.  
Herpes simplex viruses 1 and 2.  
Dermatol Clin. 2002 Apr;20(2):249-66. Review.
107. Youssef R, Shaker O, Sobeih S et al.  
Detection of herpes simplex virus DNS in serum and oral secretions during acute recurrent herpes labialis.  
J Dermatol. 2002 Jul;29(7):404-10

## 8. Danksagung

Herzlich bedanken möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. M. Augustin für die Übernahme des Erstgutachtens, die zahlreichen Anregungen und Hilfestellungen sowie seine freundliche Betreuung.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. phil. Kay-Uwe Petersen für die statistische Auswertung der Daten und die wertvolle Unterstützung bei statistischen Fragen.

Frau Dr. phil. I. Zschocke danke ich für die Unterstützung und Förderung dieser Arbeit.

Dank auch Herrn Prof. Dr. med. K. Reich aus dem Dermatologikum Hamburg, der mir stets mit Rat und unterstützenden Worten zur Seite stand.

Frau Dr. med. A. Boer aus dem Dermatologikum Hamburg danke ich für die Überlassung von histologischen Bildern und den freundschaftlichen Rat.

Dank an Herrn PD Dr. med. C. Habermann, der sich zur Übernahme des Zweitgutachtens bereit erklärte.

Annina Richert, meiner Schwägerin, danke ich für die mühevollen Arbeit, das Ganze in die „richtige Form“ zu bringen.

Zuletzt möchte ich meinem Mann Fabian und meiner Familie für die Unterstützung danken.

## **9. Eidesstattliche Versicherung**

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Prüfung zur Promotion beworben habe.

Unterschrift:.....