

Konzentrierte Wärmetherapie bei Herpes simplex Ausbrüchen: Datenlage und praktische Erwägungen

Eingeschlossene Studien:

The use of concentrated heat prevents recurrence of herpes labialis under real life conditions – results of a prospective, double-arm, acyclovir or Herpotherm[®] treatment observational cohort study
(Wohlrab et al. 2013)

Application and tolerability of Herpotherm[®] in the treatment of genital herpes
(Schlippe et al. 2013)

Inhalt

- Grundlagen der lokalen Hyperthermie
- Wärmeübertragung und Wirkmechanismus
- Anwendungsweise und Gerätetechnik
- Einsatzgebiete
- Studie zu Herpes labialis
- Studie zu Herpes genitalis
- Diskussion der Studienergebnisse
- Expertenempfehlungen für den Praxiseinsatz

Grundlagen der lokalen Hyperthermie

Lokale Hyperthermie ist ein vielversprechendes physikalisches Therapieprinzip, das auf der Applikation kurzer, konzentrierter Wärmeeinwirkung auf ein eng begrenztes Hautareal beruht. Dies erfolgt in einem Temperaturbereich von ca. 51 °C an der Applikationsstelle. Die vitalen Hautschichten werden dabei auf ca. 47–48 °C erhitzt. Über diese kurze Applikationsdauer wird die Haut nicht geschädigt. Die Anwendung konzentrierter Wärme über einige Sekunden reicht jedoch aus, um an der Behandlungsstelle unterschiedliche physiologische Vorgänge zu aktivieren.

Wichtig in der praktischen Anwendung ist dabei eine schnelle und gleichmäßige Erhitzung der Behandlungsfläche, um sowohl Hautbeeinträchtigungen als auch unwirksame Temperaturen zu vermeiden. Für diese kontrollierte Wärmeübertragung steht ein CE-zertifiziertes Medizinprodukt zur Verfügung, Herpotherm®, mit welchem auch die hier diskutierten Studien durchgeführt wurden. Praxiserfahrungen bestehen bisher im Indikationsbereich der Behandlung von akuten Herpes-Rezidiven. In diesem Bereich wurde der Behandlungseffekt in offenen Studien quantitativ untersucht, um das Potenzial der lokalen Hyperthermie sowie Vorteile gegenüber bestehenden Behandlungsoptionen darzustellen.

Wärmeübertragung und Wirkmechanismus

Die Wärmeenergie wird vom Medizinprodukt Herpotherm® durch Wärmeleitung übertragen. Wärmeströmung und Wärmestrahlung sind zu vernachlässigen. Der präzise biologische Wirkmechanismus dieser originellen Behandlungsform ist zwar noch nicht geklärt aber Gegenstand aktueller Forschung. Bisherige Erkenntnisse und Theorien zu den physiologischen Effekten wurden im Rahmen eines Expertenworkshops* „Konzentrierte Wärmetherapie“ diskutiert, diese beinhalten:

- Aktivierung von Mastzellen: Eine Regulierung von Abbauenzymen und der Histaminausschüttung könnte

Insektengifte deaktivieren. So ist die Mastzelltryptase in der Lage, verschiedene Substanzen wie Proteine oder Gifte abzubauen. Histaminprovokationstests mit anschließender Anwendung der lokalen Hyperthermie deuten ebenso auf eine Beeinflussung von Mastzellen hin.

- Aktivierung von TRPV-1-Rezeptoren*: Diese Nervenrezeptoren werden bei Temperaturen ab 40 °C aktiviert. Postakut setzt eine antipruritische, analgetische und vasodilatative Wirkung ein.
- Induktion von Hitzeschock- und Stressproteinen: Einige dieser Proteine sind an der Antigenpräsentation beteiligt und können verschiedene Immunreaktionen aktivieren.
- Denaturierung/Reproduktionsinhibition: Einige Pathogene (z. B. Herpes-Viren) und Toxine sind hitzelabil.

Anwendungsweise und Gerätetechnik

Das zertifizierte Medizinprodukt Herpotherm® generiert beim Einschalten eine Temperatur von ca. 51 °C und hält diese über 3 Sekunden aufrecht. Die kontrollierte Erwärmung des Heizmoduls wird durch die interne Verknüpfung von Temperatur- und Zeitsteuerung (Zeit-Wärme-Konstante) sichergestellt und durch einen softwaregesteuerten Mikroprozessor reguliert. Ein Keramikplättchen ist für die Wärmeübertragung verantwortlich. Keramik ist robust gegenüber Desinfektionsmitteln und Abrieb bei der Reinigung. Zur Anwendung wird die Keramik-Kontaktfläche leicht auf die Haut aufgedrückt und die Starttaste betätigt. Eine LED leuchtet auf, sobald die Behandlungstemperatur erreicht ist, und erlischt, wenn sich das Gerät nach 3 Sekunden automatisch abschaltet.

Einsatzgebiete

- Etabliert ist die Anwendung konzentrierter Wärme bei der Behandlung von Herpes labialis und Herpes genitalis Ausbrüchen.
- Ziel bei der Behandlung von Herpesinfektionen ist es, den akuten Ausbruch durch frühzeitige Anwendung bei Auftreten der ersten Symptomen zu verhindern.

* 05.06.2013 MW Office GmbH; Prof. Dr. Ulrich Mrowietz, Prof. Dr. Johannes Wohlrab, Prof. Dr. Ulf Darsow, Dr. Gerrit Schlippe

* Transient Receptor Potential Vanilloid Subfamilie, Member 1

Verwendung lokaler konzentrierter Hitze versus topischem Aciclovir gegen Herpes labialis Ausbrüche: Ergebnisse einer Pilotstudie unter Alltagsbedingungen

Johannes Wohlrab, Franziska Voß, Christian Müller, Lars C Brenn; Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology 2013;6 263–271

Hintergrund

Zum Ausbruch von Herpes labialis kommt es durch die Infektion mit dem Herpes-simplex-Virus Typ 1, der eine Seroprävalenz von über 90 % in der europäischen Population aufweist. Zur Behandlung wird meist der antimetabolische Wirkstoff Aciclovir ab der Prodromalphase eingesetzt. Dieser hemmt zwar die Virusreplikation, hat aber keinen direkten Einfluss auf die Prodromalsymptome Brennen, Juckreiz und Schwellung. Lokale konzentrierte Wärme kann diese Symptome reduzieren.

Zielsetzung

Vergleich einer Behandlung mit Virostatika vs. lokale Hyperthermie hinsichtlich der Prodromalsymptome und Lebensqualität bei akuten Herpes labialis Ausbrüchen.

Methode

- Prospektive, kontrollierte, offene, multizentrische, nicht-interventionelle Kohortenstudie.
- Teilnehmer: 103 Apothekenkunden zwischen 18 und 72 Jahren mit akuter Symptomatik; 72 % weiblich.
- Zwei Studienarme: i) mehrmals täglich konzentrierte Wärme von ca. 51 °C, über 3 Sekunden mittels des zertifizierten Medizinprodukts Herpotherm® (n = 51) oder ii) Aciclovir (n = 52).
- Dokumentation: Symptomverlauf und Beeinträchtigung der Lebensqualität anhand einer numerischen Analogskala (0 min. bis 9 max.) über 7 Tage sowie Endbewertung bezgl. Effektivität und Verträglichkeit.

Ergebnisse

- Beide Behandlungen führten zur Besserung der Symptome und Lebensqualität.
- Der mittlere Symptom-Score über den Behandlungszeitraum war unter konzentrierter Wärme in allen Parametern signifikant niedriger (Abb. 1A).
- Ab Tag 2 war die Hyperthermie signifikant überlegen, eine Symptomreduktion um 50 % wurde zwei Tage früher erzielt.
- Die mittlere Krankheitsdauer lag bei 2,3 Tagen (Herpotherm®) vs. 4,5 Tagen (Aciclovir).
- Der Behandlungserfolg der Hyperthermiebehandlung wurde von 53 % der Patienten als sehr gut beschrieben, der Erfolg der Anwendung mit Aciclovir nur von 12 % (Abb. 1B).
- In beiden Studienarmen wurde die Verträglichkeit bei mehr als 90 % der Teilnehmer als gut oder sehr gut bewertet.

Fazit

Die lokale Hyperthermie führte gegenüber Aciclovir zu einer effektiveren Linderung der Prodromalsymptome Brennen, Juckreiz und Schwellung und einer höheren Lebensqualität im Studienverlauf. Es kam zu einer signifikant schnelleren Symptombesserung und einer kürzeren mittleren Krankheitsdauer verbunden mit einer hohen Patientenzufriedenheit.

Zusammenfassung basierend auf der Originalstudie:

The use of local concentrated heat versus topical acyclovir for a herpes labialis outbreak: results of a pilot study under real life conditions
Johannes Wohlrab, Franziska Voß, Christian Müller, Lars C Brenn
Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology 2013;6 263–271

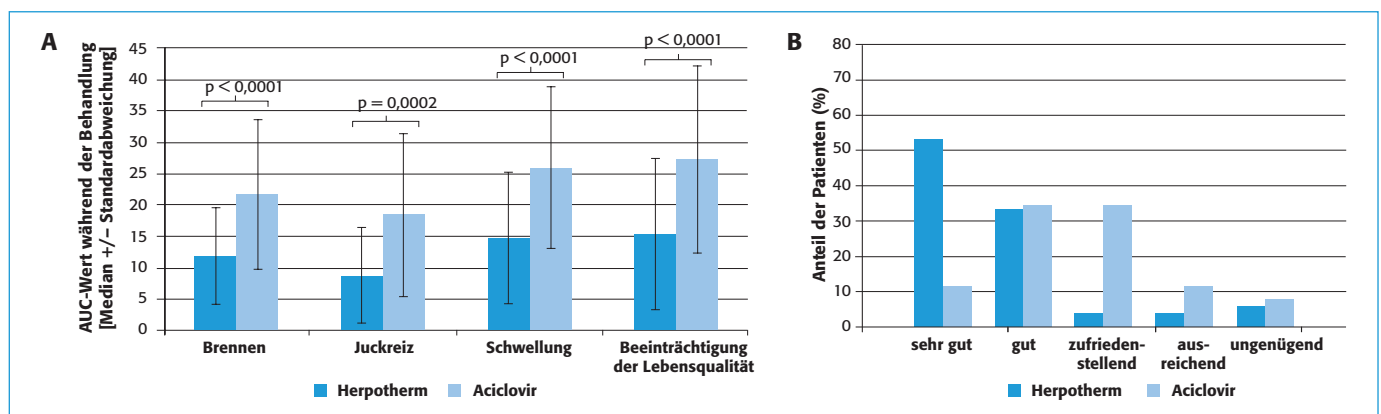


Abb. 1: **A** Symptomscore über den Behandlungszeitraum unter lokaler Hyperthermie bzw. Aciclovir. **B** Bewertung des Behandlungserfolgs durch die Patienten

Anwendung und Verträglichkeit von Herpotherm® in der Behandlung von Genitalherpes

Gerrit Schlippe, Werner Voss, Lars Christian Brenn; *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology* 2013;6 163–166

Hintergrund

Herpes genitalis geht meist auf eine Infektion mit dem Herpes-simplex-Virus Typ 2, teilweise aber auch Typ 1 zurück. Die Prävalenz von Typ 2 ist zwar geringer als bei Typ 1, liegt aber dennoch bei bis zu 60 %. Ähnlich wie bei Herpes labialis kann es nach asymptomatischen Phasen zu akuten Ausbrüchen über meist 5–10 Tage kommen. Die Behandlung erfolgt bisher oftmals durch lokale und systemische Anwendung antiviraler Substanzen. Da sich konzentrierte Wärme als effektiv gegen Herpes labialis erwiesen hat, wird dieser Ansatz nun auch bei Herpes genitalis untersucht.

Zielsetzung

Untersuchung der Eignung lokaler Hyperthermie zur Behandlung von Genitalherpes hinsichtlich Gebrauch, Akzeptanz sowie der Reduktion von Schmerz und Herpes-Symptomen.

Methode

- Monozentrische, offene Studie in einer russischen gynäkologischen Praxis.
- 31 Studienteilnehmerinnen zwischen 23 und 49 Jahren mit akuter Symptomatik.
- Zwei Studienarme: i) konzentrierte Wärme von ca. 51 °C, über 3 Sekunden mittels des zertifizierten Medizinprodukts Herpotherm® als Monotherapie (n = 10) oder ii) in Kombination mit Aciclovir (n = 21).
- Dokumentation der Symptomatik über 5 individuell festgelegte Konsultationen hinweg.
- Klinische Beurteilung durch den Arzt und subjektive Einschätzung der Besserungen durch die Patientinnen.

Ergebnisse

- Zu Beginn der Behandlung (2. Konsultation) wiesen 90 % der Patientinnen Bläschen, 77 % Geschwüre und 3 % Verkrustungen auf (**Abb. 2A**).
- Bei der dritten Konsultation (2.–3.Tag) wiesen noch 9 % Bläschen auf.
- Bei der vierten Konsultation (3.–18. Tag) waren 97 % der Patientinnen symptomfrei.
- Nach Einschätzung der Patientinnen kam es sowohl in der Kombinations- als auch in der Monotherapie in 67 % zu einem sofortigen Beginn des Symptomrückgangs (**Abb. 2B**).
- Der Behandlungserfolg wurde seitens des Arztes in 90 % der Fälle als gut und in 10 % als zufriedenstellend bewertet
- Es traten keine Unverträglichkeiten auf und die Behandlung wurde von keiner Patientin abgebrochen.

Fazit

Die Studienergebnisse zeigen, dass die konzentrierte Wärmetherapie auch effektiv bei Genitalherpes eingesetzt werden kann. Die Therapieoption wurde sowohl von ärztlicher Seite als auch von Patienten als Alternative zu virostatistischen Medikamenten bewertet. Im Vergleich zu Literaturdaten anderer Therapieoptionen wurde eine sehr schnelle Reduktion von Schmerz und Herpes-Symptomen beobachtet. Die Kombinationstherapie bot keinen therapeutischen Mehrwert.

Zusammenfassung basierend auf der Originalstudie:
Application and tolerability of Herpotherm® in the treatment of genital herpes
Gerrit Schlippe, Werner Voss, Lars Christian Brenn
Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology 2013;6 163–166

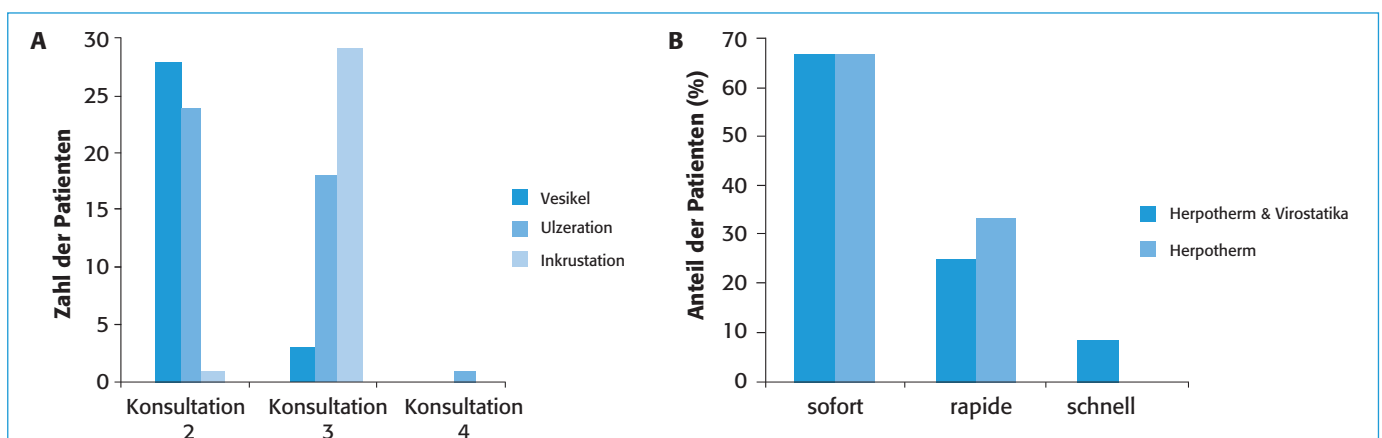


Abb. 2: **A** Klinischer Symptomscore über die Konsultationen 2 bis 4 (ärztliche Beurteilung). **B** Beginn des Symptomrückgangs nach Angabe der Patienten (n = 18)

Diskussion der Studienergebnisse

Die bisherigen Studien zur lokalen Hyperthermie weisen in Übereinstimmung mit der Praxiserfahrung auf eine hohe Effektivität gegenüber den Prodromalsymptomen von Herpesausbrüchen hin.* Anhaltende Veränderungen bzw. Schädigungen oder Proteindenaturierungen der Haut sind in den verwendeten Temperaturbereichen erst nach Minuten bis Stunden zu erwarten und im kurzen Zeitfenster einer Hyperthermie-Applikation ausgeschlossen. Dies korreliert mit der guten Verträglichkeit im Rahmen der Studien. In den untersuchten Indikationen bestanden bisher

limitierte Behandlungsmöglichkeiten. Topische Virostatika (gegen Lippenherpes) oder systemische Virostatika (gegen Genitalherpes) verkürzen bei frühzeitiger Applikation zwar die Dauer der Symptomatik, unterdrücken jedoch selten den Ausbruch von Herpes. Bei frühzeitigem Einsatz von Herpotherm® können Herpes Rezidive entweder verhindert oder zumindest deutlich abgemildert werden. Von der nicht-medikamentösen Therapie mit konzentrierter Wärme können auch Patienten profitieren, die mit Virostatika nicht bedenkenlos behandelt werden können.

Expertenempfehlungen für den Praxiseinsatz

Nach der Anwendung ist eine Wartezeit von ca. einer Minute einzuhalten. Anschließend muss beurteilt werden, ob die Prodromalsymptome komplett abgeklungen oder nur geringer geworden sind. Sollten die Begleitsymptome nicht gänzlich verschwunden sein, muss die Prozedur wiederholt werden, bis keinerlei Begleitsymptomatik mehr spürbar ist. Um einen möglichst effizienten Wärmetransfer in die Haut zu erreichen, sollte bei der Anwendung von Herpotherm® auf einen guten Hautkontakt geachtet werden. Eine dünne Luftschicht zwischen der Heizfläche und der zu behandelnden Hautstelle kann aufgrund der geringen Wärmeleitfähigkeit den Energietransfer beeinträchtigen. Ein Effekt ist nur direkt an der behandelten Stelle zu

erwarten. Das Gerät sollte daher genau auf die betroffene Hautpartie platziert werden.

Je frühzeitiger der Einsatz, desto effektiver ist die Symptomkontrolle. Aber auch eine spätere Verwendung führt in der Regel noch zu einem therapeutischen Nutzen. Das Gerät kann durch die geringe Größe und sofortige Einsatzbereitschaft stets für eine Sofortbehandlung mitgeführt werden. Dies ist ein Vorteil für Personen die unter regelmäßigen Herpes-Rezidiven leiden und bei ersten Prodromalsymptomen einschreiten wollen, um einen Ausbruch möglichst zu verhindern. Empfindliche Patienten, Schwangere, Kinder und Allergiker profitieren besonders von der pharmazeutikafreien Therapie.

Herpotherm®

Hitze über 42 °C aktiviert den Thermo- und Capsaicinrezeptor TRPV1. Aber auch Schmerzrezeptoren tragen das TRPV1-Protein. Deshalb werden sie nicht nur von mechanischen Schmerzreizen wie Stichen aktiviert, sondern auch durch hohe Temperaturen, oder durch Capsaicin.

Capsaicin wird seit langem als topisches Analgetikum verwendet. Anfänglich löst Capsaicin, durch die Aktivierung von TRPV1, ein schmerzhaftes Brennen aus, gefolgt von einer Überempfindlichkeit, die hauptsächlich durch eine neurogene Entzündung verursacht wird. Zuletzt werden die Neuronen unempfindlich gegenüber Wärme, Capsaicin und anderen Stimuli (Szallasi A, Blumberg PM. Vanilloid [Capsaicin] receptors and mechanisms. *Pharmacol Rev.* 1999; 51:159–212). Da TRPV1 ebenso durch Hitze aktiviert wird, liegt es nahe, dass auch ein Wärmereiz, appliziert

durch Herpotherm®, die gleichen Vorgänge in den Nerven auslösen könnte wie Capsaicin, und somit ebenfalls zu einer Desensibilisierung der Neuronen und damit zu einer Modulation des Herpesausbruches führen könnte.

Weiterhin können durch mechanische Reize sowie Hitze und Kälte, Zellen so gestresst werden, dass sie absterben. Dadurch werden von diesen Zellen sogenannte Stressproteine, wie z. B. HMGB1 oder auch Hitze-Schock-Proteine, freigesetzt. Diese Proteine führen dann dazu, dass das Immunsystem eine Antwort auf einen Reiz einleiten kann. Das Ziel der so initiierten Immunreaktion kann z. B. sein, abgestorbenes Gewebe und geschädigte Zellen zu beseitigen. Im Zuge dieser Reaktion könnte dann auch ein Herpesausbruch verhindert werden.

* Schlippe G et al. Dovepress Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology 2013;6; 163–166 und Wohlrab et al. 2013

Kontakt

Dermapharm AG
Lil-Dagover-Ring 7
82031 Grünwald
E-Mail: service@dermapharm.de

Kurzprofil Dr. Schlippe

Dr. Gerrit Schlippe ist Fachärztin für Dermatologie und Erstautorin der Studie zu Herpes genitalis. Bei der dermatologischen Forschungsgesellschaft Dermatest ist sie zuständig für Forschung, Validierung und Veröffentlichungen im Bereich hautphysiologischer und medizinischer Testmethoden.



Quellen & Links

Studie Herpes labialis:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3821542/>

Studie Herpes genitalis:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3681267/>

Laiengerechte Anwenderinformationen:
www.herpotharm.de/