

Epidemiology, clinical presentation, and antibody response to primary infection with Herpes simplex virus Type 1 and Type 2 in young women

David I. Bernstein, Abbie R. Bellamy, Edward W. Hookill, Myron J. Levin, Anna Wald, Marian G. Ewell, Peter A. Wolff, Carolyn D. Deal, Thomas C. Heineman, Gary Dubin, and Robert B. Belshe
CID 2013;56(3):344-51

Hintergrund

- Herpes simplex-Virus ist eine häufige Ursache für Infektionen im Mund- und Genitalbereich
- hohe Morbidität, insbesondere bei Infektionen im Genitalbereich, u.a. durch das wiederholte Auftreten
- erhöhtes Risiko für HIV-Infektion durch Erkrankungen mit genitalen Ulzera
- *Herpes simplex-Virus Typ 2 (HSV-2)*
 - o Jährlich ca. 23 Millionen Neuinfektionen mit HSV-2 weltweit; mehr als 500 Millionen Menschen weltweit sind mit HSV-2 infiziert
- *Herpes simplex-Virus Typ 1 (HSV-1)*
 - o geschätzte Seroprävalenz von HSV-1 > 90% in vielen Ländern
 - o Primärinfektion meistens während der Kindheit über orale Sekretion des Virus
 - o jedoch auch zunehmend Herpes genitalis durch HSV-1

Studienziel

- Erfassung der Epidemiologie, der klinischen Manifestation und der Antikörper-Antwort von Herpes simplex-Primärinfektionen bei jungen Frauen

Methoden

- *Studienpopulation*
 - o Kontrollarm der HERPEVAC-Studie (Phase 3 Studie, Impfstoff gegen HSV-2)
 - o Einschluss zwischen 2003 und 2007 in den USA und Kanada
 - o gesunde Frauen zwischen 18 und 30 Jahren, seronegativ für HSV-1 und HSV-2
 - o Kontroll-Impfstoff im Rahmen der ursprünglichen Studie: Havrix
- *Studiendesign*
 - o Follow up von 20 Monaten nach Einschluss in die Studie
 - o Schulung der Probandinnen zu den Symptomen einer möglichen HSV-Infektion -> Meldung beim Studienzentrum innerhalb von 48 Stunden
 - o zusätzliche aktive Surveillance für mögliche HSV-Infektionen durch monatliche Kontaktaufnahme (Telefon, Email, SMS)
 - o routinemässige serologische Kontrollen bei Einschluss in die Studie sowie nach 2, 6, 7, 12, 16 und 20 Monaten
- *Labormethoden*
 - o initiale Testung für Antikörper gegen HSV-2 mit HerpeSelect-2
 - o positiv getestete Proben wurden dann mit Western Blot getestet (Detektierung von Antikörpern gegen HSV-1 und HSV-2)
 - o Testung des ersten und des letzten Serums mittels Western Blot -> im Falle einer Serokonversion Testung aller dazwischen liegenden Serum-Proben
- *Statistische Analysen*
 - o Cox proportional hazard Modell und multivariate logistische Regression
- *Definitionen*
 - o unerkannte HSV-Infektion: Serokonversion für HSV-1 oder HSV-2 ohne klinische Symptome
 - o HSV-Erkrankung: passende Symptome in Verbindung mit einer positiven Viruskultur und/oder Serokonversion innerhalb von 6 Monaten nach dem Auftreten der Symptome

- Serokonversion: positiver Antikörper-Nachweis mittels Western Blot bei vorgängig negativen Probandinnen

Resultate

- Einschluss von 3'438 Probandinnen (3% ohne serologische Tests)
- 183 HSV-Infektionen: 127 mit HSV-1 (3.7%) und 56 mit HSV-2 (1.6%)
- 54 von 242 symptomatischen Probandinnen hatten nachgewiesenen HSV-Infekt (Figur 1)
 - 33 HSV-1 (5 oral, 24 genital, 4 oral und genital)
 - 21 HSV-2 (alle genital)
- 121 Probandinnen mit unerkannter HSV-Infektion (92 HSV-1 und 29 HSV-2) → Mehrheit der HSV-1 und der HSV-2 Infekte verliefen asymptomatisch (74% resp. 63%) (Figur 1)
- Infektionsraten (Tabelle 1)
 - HSV-1: 2.5 Fälle/100 Personenjahre (py)
 - HSV-2: 1.1 Fälle/100 Personenjahre (py)
- schwarze Frauen hatten signifikant höhere HSV-2-Raten (4.4/100 py) als weisse und hispanische Frauen
- Frauen zwischen 18 und 22 Jahren hatten signifikant häufiger Infekte mit HSV-1 (3.2 Fälle/100 py) und waren signifikant seltener symptomatisch als ältere Frauen ($p = 0.001$)
- keine signifikanten Unterschiede im Vergleich HSV-1 vs. HSV-2 bzgl. klinischem Bild bei Herpes genitalis (Tabelle 2)
- alle Symptome im Mundbereich durch HSV-1 verursacht
- klinisch „sicherer“ Herpes genitalis in 83% der Fälle und klinisch „möglicher“ Herpes genitalis in 30% der Fälle im Labor bestätigt (Virus-Kultur und/oder Serologie); klinisch wurde kein symptomatischer Herpes genitalis verpasst
- Symptome, die in der multivariaten Analyse signifikant mit einer genitalen HSV-Infektion assoziiert waren: Ulzera, Vesikel, Schmerzen beim Wasserlösen und sonstige Schmerzen

Diskussion

- grösste prospektive Studie zu primären Herpes simplex-Infektionen
- höhere Rate für HSV-1- als für HSV-2-Infekte und generell tiefere Raten als in anderen Studien
- bei jungen Frauen ist HSV-1 dreimal häufiger Ursache für Herpes genitalis als für Herpes labialis
- unterschiedliche Infektionsraten in Abhängigkeit von Alter und Ethnie → unterschiedliche Seroprävalenz bei den jeweiligen Sexualpartnern, unterschiedliche Sexualpraktiken oder andere Verhaltensunterschiede
- Primärinfektionen häufig asymptomatisch → Transmission kann nicht verhindert werden

Limitationen

- Studie für einen Herpes-Impfstoff → evtl. anderes Risikoverhalten als Normalbevölkerung und entsprechend fehlende Generalisierbarkeit der Resultate
- unklar, was mit den Probanden passiert ist, für die es weniger als zwei serologische Kontrollen gab (allerdings sehr kleine Zahl)

Konklusionen

- die Epidemiologie der Herpes simplex-Infektionen hat sich verändert
- hoher Anteil an HSV-1 als Ursache für Herpes genitalis → sollte bei Entwicklung von Impfstoff berücksichtigt werden