

Zoster und Zosterschmerzen

Leitlinie der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Infektiologie*

G. Gross, H. Schöfer, S. W. Wassilew, H. W. Doerr, P. Wutzler, H. W. Pau, R. Guthoff, A. Timm, K. Frieze, J. P. Malin

Inhalt:

- Definition
 - Ätiologie
 - Epidemiologie
 - Die Manifestation des Zoster an der Haut
 - Lokalisation des Zoster
 - Symptome
 - Komplikationen und Folgezustände des Zoster
 - Zoster bei immungeschwächten Patienten
 - Diagnostik
 - Laboratoriumsdiagnostik
 - Differenzialdiagnosen
 - Therapie
 - Symptomatische Therapie des Zoster
 - Indikationen zur antiviralen Chemotherapie
 - Beginn der systemischen antiviralen Therapie
 - Antivirale Therapie des Zoster
 - Intravenöse antivirale Therapie
 - Systemische antivirale Therapie bei eingeschränkter Nierenfunktion
 - Zoster im Kopfbereich
 - Therapie ophthalmologischer Komplikationen
 - Therapie des Zoster oticus
 - Glucocorticoid-Therapie
 - Therapie der Neuralgie, Stufenschema
 - Therapie anderer neurologischer Komplikationen des Zoster
 - Therapie des Zoster bei Kindern und Jugendlichen
 - Therapie des Zoster bei immundefizienten Patienten
 - Therapie des Zoster in der Schwangerschaft
 - Vorgehen bei Resistenzentwicklung der Varicella-Zoster-Viren
 - Literatur
- Chemother J 2002;11:165-73.**

Definition

Der Zoster (Herpes zoster) ist eine durch das Varicella-Zoster-Virus (VZV) bedingte neurokutane Erkrankung, die gehäuft bei älteren Menschen ab dem 50. Lebensjahr in Erscheinung tritt. Aufgrund einer Reihe von Komplikationen der Haut und insbesondere des Nervensystems mit zur Chronizität neigenden Folgezuständen kann der Zoster zu einer erheblichen Beeinträchtigung der Lebensqualität führen, vergleichbar mit anderen chronischen Erkrankungen wie

Diabetes mellitus, koronare Herzkrankheit und Depressionen. Ganz im Vordergrund stehen beim Zoster Schmerzen und vor allem die schwer therapierbare postzosterische bzw. postherpetische Neuralgie (PHN). Wegen der zunehmenden Lebenserwartung und der damit steigenden Zahl älterer Menschen in Deutschland besteht ein erhöhtes Populationsrisiko für Zoster und chronische Zosterschmerzen. Auch wegen der schweren Krankheitsverläufe bei immunsupprimierten und organtransplantierten Patienten, Tumor- und AIDS-

Patienten, ist eine effektive Behandlung dringend erforderlich.

Bei frühzeitiger antiviraler Therapie mit systemischen Virostatika können zosterische Hautveränderungen rascher abheilen und die quälenden Zosterschmerzen und andere Komplikationen in vielen Fällen verhindert werden.

Ätiologie

Dem Zoster liegt die Reaktivierung der endogen im Nervensystem persistierenden Varicella-Zoster-Virus (VZV)-Infektion zugrunde [47, 48].

VZV gilt als Erreger der Windpocken und des Zoster und gehört neben den Herpes-simplex-Viren (HSV) Typ 1 und Typ 2 zu den neuro-dermatotropen Herpesviren. VZV sowie HSV Typ 1 und Typ 2 werden zur Subfamilie der Alpha-

* Die Leitlinie Zoster und Zosterschmerzen ist im Rahmen eines Expertentreffens am 9. Dezember 2000 anlässlich des Symposiums „Zoster und Zosterschmerzen“ der Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie der AG Dermatologische Infektiologie (ADI) der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft und der Deutschen Vereinigung zur Bekämpfung der Viruskrankheiten (DVV) erarbeitet worden. Beteiligt waren Wissenschaftler folgender verschiedener Fachdisziplinen:
 Prof. Dr. med. G. Gross (Rostock) (federführend),
 Prof. Dr. med. H. Schöfer (Frankfurt a. M.),
 Prof. Dr. med. S. W. Wassilew (Krefeld) (Dermatologie);
 Prof. Dr. med. H. W. Doerr (Frankfurt a. M.),
 Prof. Dr. med. P. Wutzler (Erfurt) (Virologie);
 Prof. Dr. med. H. W. Pau (Rostock) (Hals-Nasen-Ohren-Krankheiten);
 Prof. Dr. med. R. Guthoff (Rostock),
 Frau A. Timm (Rostock) (Augenheilkunde);
 Prof. Dr. med. K. Frieze (Rostock) (Gynäkologie und Geburtshilfe);
 Prof. Dr. med. J.-P. Malin (Bochum) (Neurologie).
 Die Zielgruppe dieser Leitlinie umfasst niedergelassene Ärzte und Klinikärzte der Dermatologie und Venerologie.
 Verantwortlich für die nächste Aktualisierung der Leitlinie: Expertengruppe der gleichen Zusammensetzung.
 Erstellungsdatum: 9. Dezember 2000
 Überprüfung geplant: 2004

herpesvirinae gezählt. Morphologisch (Elektronenmikroskopie) unterscheiden sich diese Viren kaum, und molekularbiologisch bestehen eine Reihe von Ähnlichkeiten.

Nach der primären Infektion (Varizellen) kommt es zu einer latenten Persistenz des VZV in sensorischen Ganglien. Die Latenzphase umfasst in der Regel mehrere Jahrzehnte, bevor es zu einer Reaktivierung von VZV kommt. Im Gegensatz zu Herpes-simplex-Viren, die ebenfalls nach primärer Infektion eine Latenzphase ausprägen, kommt es bei der VZV-Infektion in der Regel nur zu einem klinisch manifesten Rezidiv, gewöhnlicherweise in Form des Zoster ab dem mittleren Lebensalter. Die Reaktivierung und die Virusreplikation führen zu Nekrose und Entzündung in den betroffenen sensorischen Ganglien. Varicella-Zoster-Viren wandern entlang der sensorischen Nerven zur Haut und führen zum charakteristischen Bild des dermatomalen schmerzhaften Zoster mit Erythemen und gruppiert stehenden papulovesikulösen, später pustulösen Hautveränderungen. Bevor dieser in der Regel schmerzhafte Ausschlag sichtbar wird, treten bereits prodromale Schmerzen und Parästhesien im Bereich des von der VZV-Reaktivierung betroffenen Dermatoms in Erscheinung. In einigen Fällen führt die Entzündung der betroffenen Ganglien über den Liquor zu einer Meningitis, die meist ohne Begleitenzephalitis abläuft. Nach Abklingen der Hautsymptomatik und der akuten Schmerzsymptome werden chronische Zosterschmerzen, die auch als postherpetische Neuralgie (PHN) beschrieben werden, beobachtet. Sehr selten fehlen bei akuten und bei chronischen Zosterschmerzen sichtbare Effloreszenzen an der Haut (Zoster sine herpette) [34].

Epidemiologie

Die Reaktivierung der VZV-Infektion erfolgt bei etwa 20 % der seropositiven Individuen [1]. Im Normalfall rezidiert die VZV-Infektion nur einmal im Leben. Bei immundefizienten Patienten kann der Zoster zweimal im selben Dermatom und extrem selten auch mehrmals beobachtet werden. Im Gegensatz zu der HSV-Infektion, bei der bis zu 300 symptomatische und asymptomatische Reaktivierungen während des Lebens beobachtet werden und bei der das Rezidivrisiko im

Alter eher absinkt, steigt das Risiko, einen Zoster, das heißt eine VZV-Reaktivierung zu bekommen, mit dem Alter an [9, 29].

In den zwei weltweit größten Studien sind unterschiedliche Inzidenzzahlen des Zoster, in der Allgemeinbevölkerung beschrieben worden [21, 33]. Hope-Simpson fand in einer Untersuchung an Patienten aus Allgemeinpraxen in Großbritannien eine Inzidenz von 3,39 pro 1 000 Personen pro Jahr, während Ragozzino et al. in einer Untersuchung an der Bevölkerung Rochesters (USA) 1,3 Zoster-Fälle pro 1 000 untersuchte Personen pro Jahr beobachteten. Der Zoster kann prinzipiell in jedem Lebensabschnitt auftreten. Die Inzidenz steigt gleichmäßig bis zum Erwachsenenalter an und bleibt dann mit 2 bis 3 Fällen pro 1 000 Personen pro Jahr bis zum Ende des 4. Lebensjahrzehnts konstant. Jenseits des 50. Lebensjahrs kommt es zu einem starken Anstieg auf etwa 5 Fälle pro 1 000 Personen pro Jahr. Bei den 60- bis 70-Jährigen liegt die Inzidenz bei 6 bis 7 Fällen/1 000 Personen und bei den über 80-Jährigen bei mehr als 10 Fällen pro 1 000 Personen im Jahr. Werden diese Werte zugrunde gelegt, erkranken mehr als die Hälfte aller Menschen, die das 85. Lebensjahr erreichen, zu irgendeinem Zeitpunkt ihres Lebens an einem Zoster ([21].

Jegliche Form von Immundefizienz führt zu einem starken Anstieg des Risikos, an Zoster zu erkranken. So kommt es bei 15 % leukämischer Kinder [12], bei 30 % knochenmarktransplantierten Patienten [27] und innerhalb von 12 Jahren nach Serokonversion bei 20 % der HIV-infizierten Personen zu einer VZV-Reaktivierung [43].

Im Vergleich zu immunkompetenten Patienten ist die Zoster-Inzidenz bei HIV-Infizierten und an Krebs erkrankten Erwachsenen desselben Alters um ein Vielfaches höher [13, 24, 35]. Kinder, die an Leukämie erkrankt sind, weisen eine 50- bis 100-fach höhere Inzidenz als gesunde gleichaltrige Kinder auf [1, 15, 19, 24].

Die Manifestation des Zoster an der Haut

Der Manifestation des Zoster an der Haut geht in 80 % ein Prodromalstadium voraus, das etwa 3 bis 5 Tage dauert. Die Symptomatik in dieser Phase ist nicht einheitlich. Oft wird über Müdigkeit, Ab-

geschlagenheit, leichtes Fieber und andere Allgemeinbeschwerden geklagt. Darüber hinaus sind auch brennende Beschwerden und Parästhesien sowie umschriebene Schmerzen je nach befallenen Dermatom oftmals Anlass für Fehldiagnosen wie Herzinfarkt, Cholezystitis, Gallenkolik, Nierenkolik, Appendizitis und Diskusprolaps. Treten nach der prodromalen Symptomatik dermatomabhängige Schmerzen ohne Zoster-Effloreszenzen auf, handelt es sich um den so genannten Zoster sine herpette [34]. In der Regel wird von dem charakteristischen Zosterexanthem ein Dermatom betroffen (Zoster segmentalis). Oft werden jedoch Überlappungen im Dermatombefall beobachtet [16]. Die Überschreitung der Mittellinie des Körpers ist eine Rarität (sog. Zoster duplex). Ganz selten werden mehrere Hautsegmente asymmetrisch, also auf beiden Körperseiten, befallen [4].

In der Regel entwickelt sich im befallenen Nervensegment schubweise ein schmerzhaftes, asymmetrisches unilaterales zunächst aus diskreten Flecken bestehendes Erythem, in dem sich innerhalb von 12 bis 24 Stunden meist gruppiert stehende Bläschen bilden. Nach weiteren 2 bis 4 Tagen kommt es zur Konfluenz dieser Bläschen. Bereits am 3. Tag können die Bläschen eintrüben und schließlich über etwa 7 bis 12 Tage im Normalfall abtrocknen. Bei immunologisch gesunden Patienten dauert der Zosterausbruch bis zur Lösung der Krusten normalerweise 2 bis 3 Wochen. Bei abwehrschwachen Patienten werden gelegentlich chronische Verläufe mit monatelang bestehenden Hautveränderungen und wiederholten Bläscheneruptionen beobachtet [23, 24, 35].

Lokalisation des Zoster

Alle Dermatome können vom Zoster betroffen sein. Am häufigsten jedoch sind der Zoster thoracicus und der Zoster im Bereich des Kopfs. Vergleichende Studien zeigten eine Befallshäufung im Bereich der thorakalen Dermatome von etwa 50 bis 56 % [21, 30, 33]. Der Kopfbereich wie zum Beispiel die Innervationsbereiche des Nervus trigeminus und anderer Hirnnerven (Nervus VII, Nervus VIII) wird in etwa 20 % befallen. Weniger häufig sind in absteigender Reihenfolge der Befall der zervikalen, lumbalen und sakralen Segmente [30, 31]. Bei

Tab. 1. Komplikationen des Zoster [mod. nach 16]

	Hautorgan	Nervensystem	Auge	Innere Organe
Komplikationen im Akut-Stadium	Bakterielle Sekundärinfektionen (Staph. aureus, Streptoc. spp.) Zoster haemorrhagicus Zoster gangraenosus Zoster generalisatus	Enzephalitis Meningitis Granulomatöse Arteriitis Segmentale Paresen Fazialisparese bei Zoster oticus	Konjunktivitis Episkleritis/Skleritis Uveitis Keratitis Iridozyklitis (→ Glaukom)	Pneumonie Ösophagitis Myokarditis Enterokolitis Pankreatitis Arthritis
Chronische Komplikationen	Persistierender Zoster Narbenbildung (atrophische, hypertrophe Narben) Hypo-/Depigmentierung Granulomatöse Hautveränderungen Pseudolymphom Psoriasis-Manifestation (Köbner-Phänomen)	Postherpetische Neuralgie Guillain-Barré-Syndrom Myelitis Motorische Neuropathie Bauchwandhernien Zwerchfell-Lähmung Harnblasendysfunktion	Keratitis Chorioretinitis Opticus-Neuritis Vaskulitis Panophthalmitis Atrophie des Nervus opticus	

Streuung der Viren im Blut kommt es zum Zoster disseminatus, der nur bei etwa 1 bis 2 % immunkompetenter Patienten, bei abwehrgeschwächten Patienten jedoch häufiger beobachtet wird [6, 29]. Hier imponieren nichtdermatomal angeordnete Knötchen und Bläschen. Diese Hautveränderungen sind schwer von Windpocken abzugrenzen, und es können auch innere Organe, wie die Lunge und v. a. das Nervensystem befallen werden. Wichtige Unterscheidungsmerkmale des Zoster gegenüber anderen umschriebenen Exanthemen sind die Asymmetrie des Zosterexanthems, die synchrone Entwicklung der Hautveränderungen beginnend mit Erythemen, gefolgt von bläschenförmigen, pustulösen und schließlich krustösen Effloreszenzen. Varizellenähnliche Bilder finden sich besonders bei AIDS- und Tumorpatienten. Hier fehlt oft der synchrone stadienartige Ablauf der Zoster-Hautveränderungen, sodass differentialdiagnostische Probleme auftreten können [14, 23].

Symptome

Meist gehen dem Zoster an der Haut Schmerzen oder Parästhesien im Sinne einer Prodromalsymptomatik voraus. Schmerzen, die vor dem dermatomalen Ausschlag auftreten, ihn begleiten oder ihm folgen, werden als Zoster-assoziierte Schmerzen bezeichnet. Definitionsgemäß beschreibt die postzosterische oder

postherpetische Neuralgie (PHN) den Schmerz, der nach der Hautsymptomatik auftritt oder persistiert. Verschiedene Mechanismen werden in der Pathogenese dieser chronischen Zosterschmerzen diskutiert: Entzündliche Nervenverletzung mit Untergang von peripheren Nervenstrukturen und von Neuronen in den sensorischen Ganglien sowie veränderte Signalverläufe im zentralen Nervensystem, die während und in der Folge der VZV-Reaktivierung auftreten [28].

Komplikationen und Folgezustände des Zoster

An der Haut, am Auge und am zentralen Nervensystem kann es relativ häufig zu akuten und chronischen Komplikationen kommen (Tab. 1). Komplikationen an den inneren Organen sind eher selten. Am Hautorgan werden im Akutstadium vor allem bakterielle Sekundärinfektionen, die mit ekthymatösen Ulzerationen einhergehen können, beobachtet. Weitere wichtige Komplikationen des Zoster am Hautorgan umfassen Einblutungen (Zoster haemorrhagicus), eitrige Einschmelzung (Zoster gangraenosus), Persistenz der Läsionen und Dissemination (Zoster disseminatus). Die Letzteren treten vor allem bei abwehrgeschwächten Patienten auf. Chronische, störende Folgezustände an der Haut sind hypo- und depigmentierte Narben, seltener granulomatöse Reaktionen und die Manifestation einer Psoriasis vulgaris (Köbner-Phänomen) [16].

matöse Reaktionen und die Manifestation einer Psoriasis vulgaris (Köbner-Phänomen) [16].

Ophthalmologische Komplikationen des Zoster sind Lidhautläsionen mit anschließender Narbenbildung, Konjunktivitis, Episkleritis, Skleritis, Hornhautbeteiligung mit epithelialer und stromaler Keratitis sowie Endothelitis. Weiterhin kann eine Uveitis auftreten mit der Gefahr ein Sekundärglaukom oder auch eine akute Netzhautnekrose zu entwickeln. Auch kann der Nervus opticus mitbeteiligt werden [25].

Chorioretinitis und Neuritis des Nervus opticus sind Komplikationen, die bei AIDS-Patienten häufiger beobachtet werden. Auch über herpetische Retina-Nekrosen, die auf eine VZV-Infektion zurückzuführen sind und zu beidseitiger Erblindung führen können, wurde bei HIV-positiven Patienten berichtet.

Neurologische Komplikationen umfassen die Zoster-Meningitis, motorische Neuropathien und Lähmungen, das Guillain-Barré-Syndrom, die granulomatöse Arteriitis und Hirnnervenausfälle [28]. Die häufigsten und wichtigsten Komplikationen des Zoster betreffen das Nervensystem und umfassen akute und vor allem chronische Schmerzen, die auch als sogenannte postzosterische oder postherpetische Neuralgien (PHN) bekannt sind. Definitionsgemäß handelt es sich hierbei um Schmerzen, die länger als 4 Wochen bestehen oder erst nach 4 Wochen nach einem schmerzfreien Intervall auftreten.

Andere Definitionen sind beschrieben und durchaus sinnvoll, erschweren aber vergleichende Untersuchungen [11]. Etwa 10 bis 20 % aller Zoster-erkrankten Patienten werden von der PHN betroffen. Nur extrem selten werden chronische Zosterschmerzen bei Kindern beobachtet [28].

Die Manifestationsrate der PHN zeigt eine klare Altersabhängigkeit. Sie liegt bei erkrankten Zosterpatienten über 55, 60 und 70 Jahren bei 27 %, 47 % und 73 %. Bei Frauen und bei Patienten mit Zoster ophthalmicus scheint die PHN häufiger aufzutreten. Abwehrschwäche scheint kein Risiko für die Entwicklung der chronischen Schmerzen zu sein [16, 19, 22].

Über segmentale Lähmungen im Gefolge des Zoster wird in unterschiedlicher Häufigkeit berichtet. In etwa jedem 2. Fall kommt es zu einer vollständigen Rückbildung. Am besten dokumentiert sind postzosterische Neuropathien und Lähmungen, wie Zwerchfelllähmungen, Bauchwandhernien, Harnblasendysfunktionen und Zystitis. In manchen Fällen können diese Symptome Anlass zu Fehldiagnosen geben [28].

Zoster bei immun-geschwächten Patienten

Zoster bei Patienten mit pathologischer oder iatrogener Immunschwäche kann sich atypisch präsentieren. Das Exanthem kann in mitigierter Form mit geringer Symptomatik auftreten. Meist finden sich jedoch deutlich entzündliche Formen, teilweise mit Hämorrhagien, gelegentlich auch mit Nekrosen. In manchen Fällen wird mehr als ein Dermatom befallen und das Exanthem kann längere Zeit persistieren.

Der disseminierte Zoster mit varizellen-ähnlichem Haut- und Organbefall wird bei immundefizienten Patienten häufiger beobachtet [6, 35]. Der Zoster gilt als ein früher Marker für die HIV-Infektion [13, 32, 40]. Bei Zosterpatienten, die jünger als 50 Jahre alt sind, sollte daher immer eine HIV-Infektion serologisch ausgeschlossen werden.

Bei eingeschränkter zellulärer Immunität kann das Zosterexanthem mit atypischen Varicelli-Formen und sogar verrukösen oder ekthymatösen Effloreszenzen einhergehen [14, 23, 40, 41].

Diagnostik

Gewöhnlich wird die Diagnose im Rahmen der Inspektion gestellt, wenn typische gruppiert stehende Bläschen auf erythematösem Grund nachweisbar sind. Ein weiterer Hinweis ist die Asymmetrie des Exanthems, begrenzt durch die Mittellinie und die dermatomale Anordnung des Exanthems und insbesondere die Symptomatik mit prodromalen und zosterbegleitenden, segmentalen Schmerzen. In der Prodromalphase und in der frühen Phase des Zoster mit nur erythematösen Hauteffloreszenzen kann die Diagnostik Probleme bereiten.

Laboratoriumsdiagnostik

Eine wichtige Indikation zur virologischen Diagnostik ist die Abgrenzung der VZV-Infektion vom Herpes simplex und von bläschenbildenden Dermatosen. Auch bei VZV-Infektionen der schwangeren Frau und des Neugeborenen, bei atypischen Infektionen abwehrschwacher Patienten und bei Verdacht auf eine VZV-Infektion des zentralen Nervensystems ist die klinische Verdachtsdiagnose labordiagnostisch abzusichern. Heute werden der Nachweis spezifischer Antikörper und die VZV-Polymerasekettenreaktion (PCR) sowie der Virusdirektnachweis (Zellkultur) empfohlen.

Zum Nachweis VZV-spezifischer Immunglobuline der Klasse IgG, IgM und IgA eignen sich vor allem der Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) und die Immunfluoreszenz-Technik. Im Gegensatz zum HSV-Rezidiv lässt sich der Zoster serologisch durch einen IgG-Antikörperanstieg und in 50 bis 60 % der Fälle auch durch einen IgM- und/oder IgA-Antikörpernachweis diagnostizieren, wobei am sensitivsten der VZV-IgA-Test ist [9, 10, 51]. Auch bei abwehr-geschwächten Patienten ist die serologische Diagnostik effizient [51].

In ganz frühen Stadien des Zoster (Erythemstadium) kann der Nachweis der VZV-Infektion in manchen Fällen über die spezifische PCR-Detektion im Gewebe hilfreich sein (nicht standardisiert) [26]. Auch der Zellkulturversuch ist in der „Shell-Viral“-Technik problemlos [17].

Ergänzend kann die VZV-Infektion auch über den Immunfluoreszenz-Test detektiert werden. Ein weiteres indirektes, allerdings weniger sensitives Nachweisverfahren ist der sogenannte Tzanck-Test

mit Nachweis des zytopathischen Effekts von VZV im Sinne multinukleärer Riesenzellen mit intranukleären Einschlüssen [2, 17, 37].

Die Elektronenmikroskopie erlaubt zwar den morphologischen Nachweis von Herpesviren aus Bläschenflüssigkeit oder Bläschengrundabstrichen, allerdings ist auch hierüber eine Differenzierung der Herpesviren untereinander (VZV, HSV-1 und HSV-2) nicht möglich [2, 17]. Routinemäßig ist die Elektronenmikroskopie nicht einzusetzen.

Differenzialdiagnosen

Wichtige Differenzialdiagnosen des Zoster an der Haut sind der zosteriforme Herpes simplex, das Erysipel in seinen verschiedenen Ausprägungen, auch das hämorrhagische und das bullöse Erysipel. Weitere Differenzialdiagnosen sind Kontaktdermatitis (Juckreiz), Insektenstiche, bullöse Dermatosen wie das bullöse Pemphigoid und der Pemphigus vulgaris. Seltener bieten Phlegmone und Panniculitis differenzialdiagnostische Probleme. Bei unklarem klinischen Bild und unauffälliger Symptomatik sollte der Virusnachweis zum Beispiel über PCR oder Viruskultur, sowie die Serologie und orientierend über den Tzanck-Test erfolgen [17, 26].

Bei chronischen Schmerzzuständen nach Abheilung des Zoster an der Haut kann über serologische Untersuchungen retrospektiv die Diagnose Zoster gesichert werden. Ein Virusnachweis ist in dieser Phase nicht möglich.

Therapie

Die Ziele der Zosterbehandlung sind, die Schmerzen in der Akutphase zu lindern, die Ausdehnung und Dauer der zosterischen Hautveränderungen zu begrenzen und die postherpetische Neuralgie und andere akute und chronische Komplikationen (Tab. 1) zu verhindern oder abzuschwächen.

Symptomatische Therapie des Zoster

Abhängig vom Stadium des Exanthems wird lokal entweder austrocknend und antiseptisch z. B. mit feuchten Umschlägen (Bläschenstadium), mit Lotio alba, Vioform-Zinkschüttelmixtur oder krustenlösend behandelt. Eine zufriedenstel-

Tab. 2. Indikationen zur systemischen antiviralen Therapie des Zoster**Dringende Indikationen**

Zoster (jeder Lokalisation) bei Patienten ab dem 50. Lebensjahr

Zoster (jeden Alters) im Kopf-Hals-Bereich

Schwerer Zoster am Stamm/an den Extremitäten

Zoster bei immundefizienten Patienten

Zoster bei Patienten mit schwerer Dermatitis atopica und ausgedehnten Ekzemen

Relative Indikationen

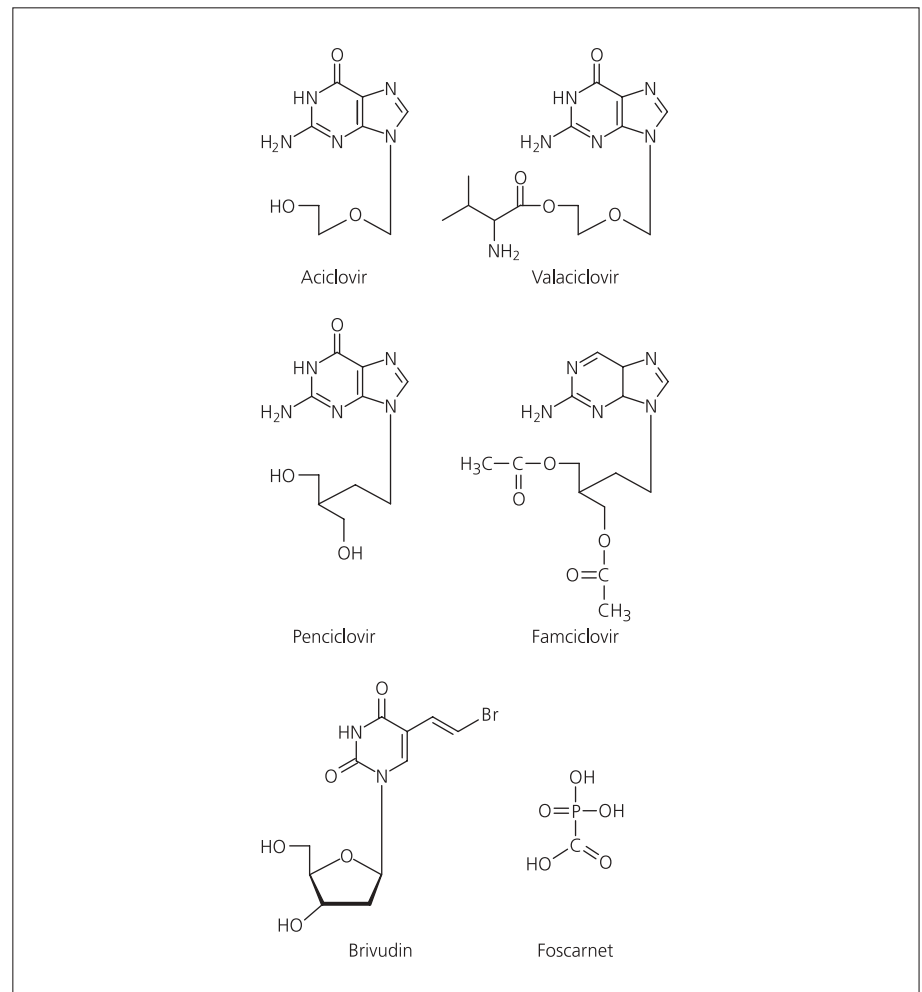
Zoster am Stamm/an den Extremitäten bei Patienten jünger als 50 Jahre

lende Lokaltherapie mit nachgewiesener antiviraler Wirksamkeit existiert nicht. Die lokale Therapie des Zoster mit antiviralen Substanzen ist wirkungslos [16]. Für Schmerzfremheit muss durch großzügige Gabe von Analgetika (z. B. Tramadol, oft in Kombination mit Koanalgetika, z. B. Amitryptilin) gesorgt werden [28]. Es ist jedoch nicht bekannt, ob die konsequente Analgesie im frühen Zosterstadium die Entwicklung der PHN verhindert.

Indikationen zur antiviralen Chemotherapie

Der Zoster ist eine selbstlimitierende Erkrankung der Haut und des Nervensystems. Der umschriebene Zoster der Haut am Stamm und an Extremitäten bei jungen Personen ohne Risikofaktoren heilt in der Regel auch ohne spezifische antivirale Therapie komplikationslos aus. Die antivirale Behandlung verkürzt den Heilungsverlauf und ist besonders wichtig, wenn mit einem komplizierten Verlauf des Zoster gerechnet werden muss (Tab. 2).

Eine dringende Indikation zur systemischen antiviralen Therapie besteht bei jedem Patienten ab dem 50. Lebensjahr, bei Patienten mit Abwehrschwäche, bei Patienten mit malignem Grundleiden sowie bei Patienten mit Zosterbefall der Hirnnerven, vor allem bei Befall des ers-

**Abb. 1. In Deutschland zur Therapie des Zoster zugelassene systemisch applizierbare antivirale Substanzen**

ten Asts des N. trigeminus (Zoster ophthalmicus), aber auch bei Zoster oticus. Weiterhin ist die systemische antivirale Therapie dringend indiziert bei Patienten mit schwerer Dermatitis atopica und bei Patienten mit anderen ausgedehnten Ekzemen. Der Zoster ophthalmicus und der Zoster oticus sind wie ein Erkrankungsalter von mehr als 50 Jahren weitere wichtige Risiken für die Entwicklung der postherpetischen Neuralgie. Eine antivirale Therapie sollte außerdem immer bei ausgedehntem Bläschenbefall (mehr als ein Segment) der Haut erfolgen. Auch Patienten mit hämorrhagischen Läsionen und Patienten mit Schleimhautbeteiligung sollten stets einer systemischen antiviralen Therapie zugeführt werden (Tab. 2). Als Entscheidungshilfe für die Initiierung der systemischen antiviralen Therapie kann ein Zoster-Score Anwendung finden, der vom Arbeitskreis Zoster der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Forschung der Deutschen Dermatologischen Gesell-

schaft und der Paul-Ehrlich-Gesellschaft erarbeitet wurde [30, 31]. Hier werden folgende Risikofaktoren berücksichtigt: Alter über 50 Jahre, dermatomaler Schmerz, weibliches Geschlecht, mehr als 50 Effloreszenzen, hämorrhagische Effloreszenzen und Befall kranialer oder sakraler Dermatome. Die Praktikabilität dieses Zoster-Score-Systems im klinischen Alltag wurde zwischenzeitlich an der Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie Rostock nachgewiesen [39].

Beginn der systemischen antiviralen Therapie

Der Erfolg jeder antiviralen Behandlung ist vom Zeitpunkt des Therapiebeginns abhängig. Die systemische virustatische Therapie muss so früh wie möglich, möglichst innerhalb von 48 Stunden bis maximal 72 Stunden nach Beginn der Hautsymptomatik, eingeleitet werden. Der Wirkspiegel des antiviralen Medikaments muss rasch erreicht und aufrecht-

Tab. 3. Aktuelle antivirale Therapie des Zoster

Valaciclovir oral	1 000 mg	3 x tägl.	7 Tage
Aciclovir oral	800 mg	5 x tägl.	7 Tage
Aciclovir i. v.	5–7,5 mg/kg KG	3 x tägl.	7 Tage
Aciclovir i. v.*	8–10 mg/kg KG	3 x tägl.	7–10 Tage
Famciclovir oral	250 mg	3 x tägl.	7 Tage
Brivudin oral	125 mg	1 x tägl.	7 Tage

*Zoster bei immundefizienten Patienten

erhalten werden, um einen optimalen Therapieerfolg zu gewährleisten. Bei folgenden Situationen sollte immer auch noch zu einem späteren Termin (nach 72 Stunden) eine systemische antivirale Therapie begonnen werden:

Zoster disseminatus mit Hinweis auf Immunschwäche und auf Befall innerer Organe, länger bestehender Zoster ophthalmicus oder Zoster oticus. Weiterhin ist die antivirale Therapie des Zoster bei allen Patienten mit bekannter Immunschwäche auch nach 72 Stunden noch dringend indiziert.

Antivirale Therapie des Zoster

Mit der vor kurzem zugelassenen Therapie mit Brivudin sind in Deutschland nun insgesamt vier unterschiedliche systemisch zu applizierende antivirale Substanzen zur Behandlung des Zoster erhältlich: Aciclovir, Valaciclovir, Famciclovir und Brivudin (Abb. 1).

Diese Substanzen sind alle in oraler Form applizierbar [18]. Nur Aciclovir kann sowohl enteral als auch parenteral appliziert werden. Valaciclovir und Famciclovir sind bisher weltweit die favorisierten antiviralen Medikamente zur oralen Therapie des unkomplizierten Zoster. Aufgrund ihrer besseren Pharmakokinetik, Bioverfügbarkeit und der einfacheren Applikation sind sie dem oral verabreichten Aciclovir überlegen. In einer vor kurzem durchgeführten doppelblinden, randomisierten Studie zeigten Valaciclovir und Famciclovir ähnliche Effekte auf den zosterassoziierten Schmerz und auf die PHN bei immunkompetenten Patienten [42]. Valaciclovir und Famciclovir sind 3 x täglich oral über 7 Tage zu verabrei-

chen, während Aciclovir oral in einer Dosierung von 5 x täglich 800 mg gegeben werden muss. Diesbezüglich weist Brivudin mit nur einmal täglicher Einnahme einen großen Vorteil auf. Brivudin hat bei VZV-Infektionen eine erheblich größere antivirale Potenz als Aciclovir, Valaciclovir oder Famciclovir [8]. Daher ist Brivudin beim Zoster, in einer Einmaldosierung pro Tag (1 x 125 mg über 7 Tage) gegeben, gut wirksam und der oralen Aciclovirtherapie (5 x täglich) überlegen (Tab. 3).

Dies gilt besonders für über 50-jährige Patienten, die ein erhöhtes Risiko aufweisen, an einer PHN zu erkranken. Bei Brivudin-behandelten Patienten kam es signifikant rascher zum Stop der Virusreplikation als bei den oral mit Aciclovir (5 x 800 mg/Tag) behandelten Patienten [53]. Bereits 1995 konnten Wutzler et al. belegen, dass die viermal tägliche orale Einnahme von 125 mg Brivudin bei immundefekten Patienten gleich gut wirksam auf die akute Zostersymptomatik ist wie die dreimal tägliche intravenöse Applikation von Aciclovir in der Dosierung von 10 mg pro Kilogramm Körpergewicht [51, 52].

Im Rahmen einer 147 europäische Zentren umfassenden randomisierten Beobachtungsstudie konnte vor kurzem gezeigt werden, dass 11 % weniger postherpetische Neuralgien in der mit Brivudin behandelten Patientengruppe (32,7 %) als in der mit Aciclovir behandelten Patientengruppe (43,5 %) auftraten ($p = 0,006$) [45]. Eine Einschränkung besteht für immunsupprimierte Patienten, Kinder und schwangere und stillende Frauen, die nicht mit Brivudin behandelt werden können. Außerdem darf Brivudin nicht zusammen mit Fluorouracil oder mit anderen 5-Fluoropyrimidine enthaltenden Medikamenten angewendet werden.

Brivudin ist im vergangenen Jahr in Deutschland zur oralen Therapie des Zoster zugelassen worden. Brivudin scheint aufgrund der erheblich vereinfachten Einnahme von 1 x täglich 125 mg den oral applizierten Virostatika Valaciclovir (3 x täglich 1000 mg) und Famciclovir (3 x täglich 250 mg) insbesondere bei älteren Patienten überlegen zu sein. In einer großen, 2027 Patienten umfassenden, multizentrischen, prospektiv angelegten, doppelblind randomisierten Studie konnte gezeigt werden, dass Brivudin (1 x täglich 125 mg) zumindest gleich gut wirksam ist wie das Virostatikum Famciclovir (3 x täglich 250 mg) zur Prävention der postherpetischen Neuralgie. Sowohl die Dauer der PHN als auch die Zoster-assoziierten Schmerzen wurden durch die Einfachtherapie mit Brivudin in gleicher Weise beeinflusst wie durch das dreifach dosierte Famciclovir [46].

Die heute in Deutschland empfohlene antivirale Therapie des Zoster ist zusammenfassend in Tabelle 3 dargestellt.

Intravenöse antivirale Therapie

Die parenterale Therapie mit Aciclovir (5 bis 10 mg/kg Körpergewicht 3 mal pro Tag) ist die Standardtherapie des Zoster bei immundefekten Patienten. Allerdings existieren im Gegensatz zum Vergleich Aciclovir intravenös versus Brivudin oral bisher keine kontrollierten Vergleichsstudien für diese Patientengruppe zwischen der intravenösen Aciclovir-Therapie und der oralen Therapie mit Aciclovir, Valaciclovir oder Famciclovir [51, 52].

Systemische antivirale Therapie bei eingeschränkter Nierenfunktion

Bei eingeschränkter Nierenfunktion ist eine Anpassung der Dosierung von Aciclovir i. v., Aciclovir oral, Valaciclovir oral und Famciclovir oral erforderlich. Im Gegensatz dazu muss die orale Brivudin-Dosierung bei eingeschränkter Kreatinin-Clearance nicht geändert werden.

Zoster im Kopfbereich

Auch für den Einsatz von intravenösem Aciclovir bei Zoster ophthalmicus und

Zoster oticus liegen keine kontrollierten Vergleichsstudien zur oralen antiviralen Therapie mit Aciclovir, Valaciclovir, Brivudin oder Famciclovir vor. Die Aufrechterhaltung eines suffizienten Plasmaspiegels des Virustatikums ist für den Therapieerfolg gerade bei diesen schweren und besonders risikoreichen Formen des Zoster von herausragender Bedeutung. Aus diesem Grund ist meist die intravenöse Aciclovirtherapie unter stationären Bedingungen der oral zu verabreichenden antiviralen Therapie in diesen Fällen vorzuziehen.

Therapie ophthalmologischer Komplikationen

Der Zoster ophthalmicus muss möglichst frühzeitig und lange genug systemisch intravenös oder oral antiviral behandelt werden. Fällt die Entscheidung zugunsten der oralen Therapie, ist außer Aciclovir 5 x 800 mg pro Tag für mindestens 7 Tage auch Valaciclovir (3 x 1000 mg/Tag ebenfalls für 7 Tage) zu empfehlen. Colin et al. konnten nachweisen, dass Valaciclovir in der genannten Dosierung beim Zoster ophthalmicus gleiche Wirksamkeit wie Aciclovir (5 x 800 mg/Tag) aufweist bei der Prophylaxe okulärer Komplikationen wie Konjunktivitis, Keratitis und Schmerzen [7]. Eine längere Therapiedauer kann in manchen Fällen nötig werden. In kontrollierten Studien konnte jedoch keine eindeutig verbesserte klinische Wirksamkeit beobachtet werden, wenn Aciclovir über 14 Tage oder 21 Tage verabreicht wurde [3, 20]. Die virale epitheliale Keratitis muss mit lokaler Virostatika (z. B. Aciclovir-Augensalbe) behandelt werden. Es ist empfehlenswert hier auf Glucocorticoide ganz zu verzichten. Ausnahmen sind die Endothelitis und die Trabekulitis. Hier wird eine systemische Kombinationstherapie aus Aciclovir und Prednisolon empfohlen. Es ist dabei abzuwägen, dass gerade soviel Glucocorticoide angewendet werden, wie nötig sind, um einerseits die antivirale Wirkung nicht zu unterdrücken und andererseits aber die gewebeschädigende Immunreaktion zu reduzieren [38].

Therapie des Zoster oticus

Dem Zoster oticus liegt eine Infektion der Ganglienzellen der VII. und VIII. Hirnnerven zugrunde. Klinisch stehen

meist heftige Ohrenschmerzen, Hörverlust (Schallempfindungsschwerhörigkeit), Schwindel und/oder Fazialisparese im Vordergrund. Nach HNO-Konsil und fachspezifischer otologischer Diagnostik ist in der Regel folgende Therapie indiziert: hochdosierte antivirale Therapie (intravenös vorzuziehen) kombiniert mit Glucocorticoiden; nach otologischer Maßgabe Infusionsbehandlung mit Rheologika oder physiologischer Kochsalzlösung mit zum Beispiel Vasoaktivsubstanzen. Zusätzlich sind Analgetika, bei starkem Schwindel Antivertiginosa indiziert.

Glucocorticoid-Therapie

Die additive Therapie des Zoster mit hochdosierten Glucocorticoiden verkürzt zwar die Dauer des akuten Zosterschmerzes, hat allerdings keinen wesentlichen Einfluss auf chronische Schmerzen (PHN). Dies ist das Ergebnis von 2 großen prospektiven Studien [49, 50]. Die Indikation zur Glucocorticoid-Therapie muss sehr eng gestellt werden, insbesondere vor dem Hintergrund möglicher Nebenwirkungen.

Nicht zu empfehlen ist die alleinige Glucocorticoid-Therapie ohne systemische antivirale Therapie. Studienergebnisse liegen bisher nur für eine Kombinationstherapie vor, bestehend aus Prednisolon (40 mg und 60 mg/Tag, Dosisreduktion über etwa 10 bis 14 Tage bis zu 5 mg/Tag) und Aciclovir. Allerdings spricht bisher nichts dagegen, dass auch die Kombination Prednisolon mit Valaciclovir, Brivudin oder Famciclovir ähnliche Ergebnisse erbringen könnte.

Therapie der Neuralgie: Stufenschema

Berücksichtigung finden müssen patientenspezifische und auch nebenwirkungsorientierte Aspekte der Schmerztherapie. Gegebenenfalls muss ein Schmerztherapeut konsultiert oder frühzeitig an eine Fachambulanz für Schmerztherapie überwiesen werden:

- Stufe 1: Nichtsteroidale Analgetika (z. B. Paracetamol 1,5 bis 5 g/Tag) oder Antiphlogistika (z. B. Ibuprofen 400 bis 2400 mg/Tag)
- Stufe 2: Zusätzliche Gabe von schwach wirksamen Opioid-Analgetika (z. B. Tramadol 200 bis 400 mg/

Tag, Codein 120 mg/Tag), eventuell als Kombinationspräparat

- Stufe 3: Zusätzlich zu einem „peripheren“ Analgetikum ist ein stark wirksames zentrales Opioid (z. B. Buprenorphin 1,5 bis 1,6 mg/Tag; orales Morphin 30 bis 360 mg/Tag) indiziert
- Bei ausgeprägter neuralgischer Schmerzsymptomatik Stufe 1 oder 2 in Kombination mit einem Antikonvulsivum (Carbamazepin 400 bis 1200 mg/Tag) oder Gabapentin (900 bis 2400 mg/Tag). Therapieerfolge, besonders bei älteren Patienten, werden auch unter Verwendung von Antidepressiva (z. B. Clomipramin 50 bis 100 mg, Amitriptylin 10 bis 75 mg) und Neuroleptika (Levomepromazin 20 bis 150 mg/Tag) erzielt [28, 44]
- Weitere Therapiemöglichkeiten: Capsaicin-Lokaltherapie, lokalanästhetische Sympathikusblockade, transkutane elektrische Nervenstimulation, gegebenenfalls neurochirurgischer Eingriff (z. B. Thermokoagulation der Substantia gelatinosa Rolandi; in Ausnahmefällen, strenge Indikation)

Therapie anderer neurologischer Komplikationen des Zoster

Bei der Zoster-Meningitis, der Zoster-Enzephalitis und der Zoster-Myelitis sollte die parenterale Aciclovir-Therapie erfolgen mit einer Dosierung von dreimal täglich 10 mg pro Kilogramm Körpergewicht. Auch beim ausgeprägten Zoster ophthalmicus sowie beim Zoster oticus ist der intravenösen Aciclovir-Therapie gegenüber der enteralen der Vorzug zu geben.

Therapie des Zoster bei Kindern und Jugendlichen

Zoster in der Kindheit stellt in der Regel keine strenge Indikation zur systemischen antiviralen Therapie dar. Eine Ausnahme ist hier der Zoster im Bereich von Hirnnerven. Auch atopische Kinder mit stark juckenden Zoster-Effloreszenzen müssen antiviral behandelt werden. Hier kann ein erhöhtes Risiko zu bakteriellen Superinfektionen und späterer Narbenbildung bestehen. Auch bei Kindern mit hereditärer oder erworbener Immundefizienz sollte der Zoster einer systemischen antiviralen Therapie zugeführt werden.

Therapie des Zoster bei immundefizienten Patienten

Zur Behandlung des Zoster bei schwerer Immundefizienz ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt lediglich Aciclovir zugelassen. Für die sonstigen oralen Virostatika wie Brivudin, Valaciclovir und Famciclovir gibt es zwar aus Fallberichten positive Erfahrungen, vor allem bei der Behandlung HIV-infizierter Patienten, jedoch keine offizielle Zulassung. Der Einsatz dieser Präparate ist im Einzelfall unter Abwägung der Risiken und Übernahme der Verantwortung seitens des behandelnden Arztes möglich.

Prinzipiell hat sich gezeigt, dass sich das Therapieregime der Aciclovir-Behandlung vor allem nach dem Grad der Immundefizienz und dem klinischen Befund zu richten hat. Liegen die CD4-Zellen bei segmentalem Zoster annähernd im Normalbereich (> 400 Zellen/ml), so kann mit einer Standarddosis von 5 bis 7,5 mg/kg Körpergewicht Aciclovir alle 8 Stunden i. v. behandelt werden. Bei schwerer Immundefizienz mit ausgedehnten Hautbefunden, insbesondere begleitet von neurologischen Symptomen, muss unter stetiger Kontrolle der Nierenfunktion hochdosiert mit Aciclovir 10 mg/kg alle 8 Stunden i. v. behandelt werden. Kommt es auch unter hochdosierter und anhaltender Therapie nur zögerlich oder gar nicht zur Besserung des klinischen Befunds, muss von einer Aciclovir-Resistenz ausgegangen werden. In solchen Fällen steht mit Foscarnet eine weitere, wenngleich stark nephrotoxische Substanz zur i. v. Therapie zur Verfügung [5].

Neben der in Deutschland stationären Zahl von HIV-Patienten (etwa 1 500 bis 1 700 Neuinfektionen im Jahr 2000) besteht vor allem für Prophylaxe und Therapie bei anderen immundefizienten Patienten wie Organtransplantat-Empfängern, Patienten unter immunsuppressiver Therapie (Autoimmunerkrankungen) und Tumorkranken ein erheblicher Bedarf an Therapeutika, die bei Aciclovir-Resistenz eingesetzt werden können. Auch für Zoster bei nierengeschädigten Patienten (Kontraindikation für Aciclovir und Foscarnet) werden neue, nicht nephrotoxische Virostatika benötigt.

Therapie des Zoster in der Schwangerschaft

Der mütterliche Zoster birgt im Gegensatz zu den Varizellen kaum ein Risiko für eine Schädigung der Frucht. In der Regel kommt es nicht zu einer Virämie, die eine Gefahr für die Fruchtentwicklung sein könnte. Eine antivirale Therapie der Mutter mit i. v. Aciclovir der Dosierung 3 x 5 bis 10 mg/kg Körpergewicht über 7 Tage ist nur in Ausnahmefällen indiziert. Die Therapie des Zoster in der Schwangerschaft sollte möglichst lokal und symptomatisch erfolgen. Da von der Schwangeren mit einem Zoster eine gewisse VZV-Infektiosität ausgeht, muss diese in der Frauenarztpraxis so behandelt werden, dass sie nicht andere schwangere Frauen ohne Immunschutz ansteckt.

Vorgehen bei Resistenzentwicklung der Varicella-Zoster-Viren (VZV)

VZV kann gegenüber Nukleosidanaloga wie Aciclovir, Valaciclovir, Famciclovir und Brivudin resistent werden, wobei Mutationen im Thymidinkinase-(TK)-Gen oder Mutationen im Polymerase-Gen (Pol-Gen) verantwortlich gemacht werden. Virusstämme mit Mutationen im TK-Gen sind üblicherweise resistent gegen Aciclovir, Famciclovir und auch Ganciclovir. Solche Virusstämme wurden von einigen HIV-infizierten Patienten isoliert, die unter chronischen VZV-Infektionen litten und über längere Zeitabschnitte mit Aciclovir behandelt worden waren. Aciclovir-resistente VZV-Stämme haben keine TK oder die TK ist nicht funktionstüchtig, weil sie in ihrer Substratspezifität alteriert ist. Mit Erhöhung der Dosis kann dieser Mechanismus in der Regel nicht umgangen werden. Die Therapie der Wahl für solche Fälle ist intravenös appliziertes Foscarnet in einer Dosierung von 3 x 40 mg oder 2 x 50 mg pro kg Körpergewicht/Tag [5]. In Fällen mit Pol-Gen-Mutationen kann allerdings auch Foscarnet ineffektiv sein. Als einzige Alternative kommt dann die intravenöse Therapie mit Cidofovir in Betracht [36].

Literatur

1. Balfour HH jr. Varicella zoster virus infections in immunocompromised hosts. *Am J Med* 1988; 85:68-73.
2. Barr RJ, Hertens J, Graham JH. Rapid method for Tzanck preparation. *J Am Med Ass* 1977; 237:1119-20.
3. Beutner KR, Friedman DJ, Forszpaniak C, et al. Valaciclovir compared with aciclovir for improved therapy for herpes zoster in immunocompetent adults. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:1546-53.
4. Bloss G, Ebisch MA, Kunz M, Gross G. Bilateraler asymmetrischer Zoster im Jugendalter. *Hautarzt* 2001;4:335-8.
5. Breton G, Fillet AM, Katlama C, et al. Aciclovir-resistant herpes zoster in human immunodeficiency virus-infected patients: results of foscarnet therapy. *Clin Infect Dis* 1998;27:1525-7.
6. Cohen RR, Beltrani VP, Grossman ME. Disseminated herpes zoster in patients with human immunodeficiency virus infection. *Am J Med* 1988;84:1076-80.
7. Colin J, Prisant O, Cochener B, et al. Comparison of the efficacy and safety of valaciclovir and aciclovir for the treatment of herpes zoster ophthalmicus. *Ophthalmology* 2000;107:1507-11.
8. De Clercq E, Descamps J, de Somer P, et al. (E)-5-(2-Bromovinyl)-2'-deoxyuridine: A potent and reactive anti-herpes agent. *Proc Natl Acad Sci USA* 1979;76:2947-51.
9. Doerr HW, Rabenau H. Dermatropen Herpesviren. *Infektionsbiologie, Epidemiologie und Diagnostik. Chemotherapie Journal* 1996;1:1-8.
10. Doerr HW, Rentschler M, Scheiffler G. Serologic detection of active infections with human herpes viruses (CMV, EBV, HSV, VZV): Diagnostic potential of IgA class and IgG subclass-specific antibodies. *Infection* 1987;15:93-8.
11. Dworkin RH, Carrington D, Cunningham A, et al. Assessment of pain in herpes zoster: lessons learned from antiviral trials. *Antivir Res* 1997; 33:73-85.
12. Feldman S, Hughes WT, Kim HY. Herpes zoster in children with cancer. *Am J Dis Child* 1973;126:178-84.
13. Friedman-Kien AE, Lafleur FL, Gendler E, et al. Herpes zoster: a possible early sign for development of acquired immunodeficiency syndrome in high-risk individuals. *J Am Acad Dermatol* 1986;14:1023-8.
14. Gallagher JG, Merigan TC. Prolonged herpes zoster infection associated with immunosuppressive therapy. *Am Intern Med* 1979;91: 842-6.
15. Glynn C, Crockford G, Garaghan D, et al. Epidemiology of shingles. *J Roy Soc Med* 1990;83: 617-9.
16. Gross G. Zoster. *Dtsch med Wochenschr* 1997; 122:132-9.
17. Gross G, Doerr HW. Labordiagnose dermatotroper Virusinfektionen: Erregerisolierung. In: Korting HC, Sterry W (Hrsg). *Diagnostische Verfahren in der Dermatologie*. Berlin, Wien: Blackwell Wissenschaftsverlag, 1997:197-202.
18. Gross G, Laskowski J. Virostatika. In: Korting HC, Sterry W (Hrsg). *Therapeutische Verfahren in der Dermatologie*. Berlin, Wien: Blackwell Wissenschaftsverlag, 2001:647-54.
19. Guess HA, Broughton DD, Melton LJ, Kurland LJ III. Epidemiology of herpes zoster in children and adolescents: a population-based study. *Pediatrics* 1985;76:512-7.
20. Hoang-Xuan T, Büchi R, Herbort CP, et al. Oral acyclovir for herpes zoster ophthalmicus. *Ophthalmology* 1992;99:1062-70.

21. Hope-Simpson RE. The nature of herpes zoster: A long term study and new hypothesis. *Proc Roy Soc Med* 1965;58:9-20.
22. Hope-Simpson RE. Postherpetic neuralgia. *J Roy Coll Gen Practit* 1975;25:571-5.
23. Hoppenjans WB, Bibler MR, Orne RL, et al. Prolonged cutaneous herpes zoster in acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Dermatol* 1990;126:1048-50.
24. Kost RG, Straus SE. Postherpetic neuralgia – pathogenesis, treatment and prevention. *N Engl J Med* 1996;335:23-42.
25. Liesegang TJ. Diagnosis and therapy of herpes zoster ophthalmicus. *Ophthalmology* 1991;98:1216-29.
26. Lilie HM, Wassilew SW. Shingles (Zoster). In: Wolff MH, Schünemann S, Schmidt A (eds) *Varicella-Zoster-Virus. Molecular biology, pathogenesis and clinical aspects*. Basel: Contrib Microbiol Karger 1999;3:111-27.
27. Locksley RM, Flournoy N, Sullivan KM, et al. Infection with varicella-zoster virus after marrow transplantation. *J Infect Dis* 1985;152:1172-81.
28. Malin JP. Zoster und Nervensystem. *Dtsch med Wschr* 1996;121:635-8.
29. Meier JL, Strauss SE. Comparative biology of latent varicella-zoster virus and herpes simplex virus infections. *J Inf Dis* 1992;166(suppl):13-23.
30. Meister W., Neiss A, Gross G, et al. Demography, symptomatology and course of disease in ambulatory zoster patients. *Intervirology* 1998;41:272-7.
31. Meister W, Neiss A, Gross G, et al. A prognostic score for postherpetic neuralgia in ambulatory patients. *Infection* 1998;26:359-63.
32. Melbye M, Grossman RJ, Goebert JJ, et al. Risk of AIDS after herpes zoster. *Lancet* 1978;1:728-30.
33. Ragozzino MW, Melton LJ, Kurland TL, et al. Population based study of herpes zoster and its sequelae. *Medicine (Baltimore)* 1982;61:310-6.
34. Rudra T. Zoster sine herpette. *Brit J Clin Pract* 1990;44:284.
35. Rusthoven JJ, Ahlgren P, Elhakim T, et al. Varicella zoster infection in adult cancer patients: a population study. *Arch Intern Med* 1988;148:1561-6.
36. Safrin S, Cherrington J, Jaffe HS. Clinical uses of cidofovir. *Reviews Med Virol* 1997;7:145-56.
37. Solomon AR, Rasmussen JE, Weiss JS. A comparison of Tzanck smear and virus isolation in varicella and herpes zoster. *Arch Dermatol* 1986;122:282-5.
38. Sundmacher R. Therapie der Viruserkrankungen des vorderen Augenabschnittes. In: Kampik A (Hrsg.) *Das äußere Auge. Hauptreferate der XXXI. Essener Fortbildung für Augenärzte*. Bücherei des Augenarztes 1996;137:121-5.
39. Schlecht K, Laskowski J, Gross G. Zoster-Scoresystem zur Risikoabschätzung bezüglich der Entwicklung einer postzosterischen Neuralgie – Erste Anwendungen in der Praxis (in Vorbereitung).
40. Schöfer H. Frühsymptome der HIV-Erkrankung an Haut- und Schleimhäuten. *AIDS-Forschung (AIFO)* 1991;6:633-48.
41. Schöfer H, Baur S, Gregel C, et al. Hyperkeratotic varicella zoster virus infection in a HIV-infected patient. Successful treatment of persistent lesions with cryosurgery. *Br J Dermatol* 1998;138:714-5.
42. Tyring SK, Beutner KR, Tucker BA, et al. Antiviral therapy for herpes zoster. Randomized, controlled clinical trial of valacyclovir, and famciclovir therapy in immunocompetent patients of 50 years and older. *Arch Fam Med* 2000;9:863-9.
43. Veenstra J, Krool A, van Praag RM, et al. Herpes zoster, immunological deterioration and disease progression in HIV-1 infection. *AIDS* 1995;9:1153-8.
44. Wassilew SW. Differentialtherapie der Herpesvirusinfektionen. In: Plettenberg A, Meigel WN, Moll J (Hrsg.) *Dermatologie an der Schwelle zum neuen Jahrtausend*. Springer-Verlag 2000: 315-8.
45. Wassilew SW, Schumacher K, Städtler G, et al. A randomized double-blind survey on the effect of brivudin in the prevention of postherpetic pain in comparison with acyclovir. Fourth International Conference on Varicella, Herpes Zoster, postherpetic neuralgia. La Jolla, USA, March 3–5, 2001.
46. Wassilew SW, Schumacher K, Städtler G, et al. Brivudin compared to famciclovir in the prevention of postherpetic neuralgia: A randomized double-blind multicenter trial. Fourth International Conference on Varicella, Herpes Zoster, postherpetic neuralgia. La Jolla, USA, March 3–5, 2001.
47. Weller TH. Varicella and herpes zoster: changing concepts of the natural history, control and importance of a not-so-benign virus. *N Engl Med* 1983;309:1362-8.
48. Weller TH. Varicella and herpes zoster. A perspective and overview. *J Infect Dis* 1992;166 (Suppl 1):1-6.
49. Whitley RJ, Weiss H, Gnann IW Jr, et al. Acyclovir with and without prednisone for the treatment of herpes zoster. A randomized placebo-controlled trial. The National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group. *Ann Intern Med* 1996;125:376-83.
50. Wood MJ, Johnson RW, McKendrick MW, et al. A randomized trial of acyclovir for 7 days or 21 days with and without prednisolone for treatment of acute herpes zoster. *N Engl J Med* 1994;330:896-900.
51. Wutzler P, Doerr HW. Der Herpes zoster – ein Morbus herpes non simplex. *Dtsch med Wschr* 1995;120:1133-8.
52. Wutzler P, de Clercq E, Wutke K, Färber I. Oral brivudin vs. intravenous acyclovir in the treatment of herpes zoster in immunocompromised patients: A randomized double-blind trial. *J Med Virol* 1995;46:252-7.
53. Wutzler P, Stubinski BM, Koch I, et al. Brivudin compared to acyclovir in the treatment of acute herpes zoster: A randomized, double-blind, multicenter trial. Fourth International Conference on Varicella, Herpes Zoster, postherpetic neuralgia. La Jolla, USA, March 3–5, 2001.

Die PEG-Empfehlungen im Internet
<http://www.wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de/CTJ>