

Redaktion  
Prof. Dr. P. Fritsch, Innsbruck  
Prof. Dr. W. Vanscheidt, Höchenschwand

Die Beiträge der Rubrik Weiterbildung sollen dem Stand des zur Facharztprüfung für den Hautarzt ohne Schwerpunktbezeichnung notwendigen Wissens entsprechen und zugleich dem niedergelassenen Facharzt als Repetitorium dienen. Die Rubrik beschränkt sich auf klinisch gesicherte Aussagen zum Thema.

# Therapie von Varizella-Zoster- und Herpes-simplex-Virusbedingten Erkrankungen

## Teil 2: Hinweise zur Durchführung und Indikationen zur virustatischen Therapie

**Teil 1 dieses Beitrages aus „Der Hautarzt“ 5/2001 behandelte die Struktur, Pharmakologie, Wirkung und Nebenwirkung der virustatischen Agenzien unter besonderer Berücksichtigung neuer Substanzen. Im 2. Teil finden sich praktische Hinweise zur Durchführung der antiviralen Therapie und Therapieempfehlungen für die einzelnen Krankheitsindikationen sowie die vollständige Literaturliste.**

### Zeitpunkt des Therapiebeginns

Alle derzeitigen antiviralen Chemotherapeutika sind nur während der Virusreplikation wirksam, daher muss der Therapiebeginn generell so früh wie möglich einsetzen. Sofern nicht anders angegeben, unterscheiden sich die unterschiedlichen antiviralen Wirkstoffe nicht bezüglich der Zeitspanne eines sinnvollen Therapiebeginns bzw. liegen diesbezüglich keine abweichenden Erfahrungswerte vor (Tabelle 1).

### Durchführung der Therapie, Wirkungen und Wechselwirkungen adjuvanter oder koinzidenteller Begleittherapien

Da alle in der Therapie von VZV- und HSV-bedingten Erkrankungen eingesetzten antiviralen Chemotherapeutika mehr oder minder nephrotoxisch sind, muss mit Therapiebeginn die **► Kreatinin-Clearance** bestimmt werden, falls aus Praktikabilitätsgründen nicht anders möglich, ggf. unter Zuhilfenahme eines Normogramms, das aus dem Serumkreatininwert auf die Kreatinin-Clearance schließen lässt (Abb. 1). Bei abnormer Nierenfunktion muss eine Dosisreduktion (Tabelle 2) vorgenommen werden. Aus der Vielzahl von Wirkungen und **► Wechselwirkungen** adjuvanter oder koinzidenteller Begleittherapien [3] sind einige praktische Hinweise zur Durchführung der Therapie in Tabelle 3 zusammengefasst.

### Therapieempfehlungen bei bestimmten Indikationen

Aufgrund noch ausstehender klinischer Studien sind die neueren Wirkstoffe noch nicht für alle Indikationen zugelassen. Bezüglich der Dosierung neuerer Wirkstoffe bestehen mitunter je nach Quelle unterschiedliche Angaben, da **► Dosisfindungsstudien** noch im Gange sind. Es sind daher mittelfristig Erweiterungen/Änderungen der Therapie-

Da derzeitige antivirale Chemotherapeutika nur während der Virusreplikation wirksam sind, sollte die Therapie so früh wie möglich beginnen

► **Kreatinin-Clearance**

► **Wechselwirkungen**

► **Dosisfindungsstudien**

**Tabelle 1**  
**Therapiebeginn mit antiviralen Substanzen bei HSV- und VZV-Infektionen**

**Therapiebeginn sollte erfolgen:**

Bei Varizellen	Innerhalb von 24 h Bei Immunsupprimierten und bei Komplikationen auch später noch sinnvoll [80]
Bei Zoster	Bei immunkompetenten Patienten ist ein Therapiebeginn prinzipiell (z. B. mit Aciclovir/Valaciclovir) wirksam/sinnvoll bis 72 h nach Auftreten erster Hauterscheinungen [6, 53, 81]. Gewisse zeitliche Einschränkung besteht für Famciclovir [81] und Brivudin [50]: Der Therapiebeginn sollte bis 48 h nach ersten Hauterscheinungen erfolgen Bei immunsupprimierten Patienten ist ein Therapiebeginn auch noch über diesen Zeitpunkt hinaus sinnvoll, solange frische Hauterscheinungen auftreten [50] Bei Beteiligung des N. ophthalmicus ist im Hinblick auf ophthalmologische Komplikationen prophylaktisch ein Beginn mit systemischer Therapie bis 7 Tage nach Beginn der Hauterscheinungen indiziert [50]
Bei Herpes simplex genitalis	Bei Erstmanifestation innerhalb von 72 h Bei rekurrenten Schüben innerhalb von 24 h Bei Immunsupprimierten auch später noch sinnvoll [53]

► **Dosierungsempfehlung**

empfehlungen zu erwarten, sofern sich die neueren Wirkstoffe in kontrollierten Studien als gleichwertig mit Aciclovir erweisen. Die neueren Wirkstoffe bieten durch unterschiedliche Bioverfügbarkeit oder Halbwertszeit im Vergleich zu Aciclovir v. a. den Vorteil einer weniger häufigen Verabreichungsfrequenz.

Die ► **Dosierungsempfehlung** für bestimmte Indikationen ist in Tabelle 4 und 5 zusammengefasst.

► **Hohe Kontagiosität**

**Varizellen (=Primärinfekt)**

Varizellen sind hochkontagiös: 96% der empfänglichen Exponierten erkranken [69].

► **Kontagiosität** besteht 2 Tage vor Auftreten des Exanthems bis zu dem Zeitpunkt, zu dem keine frischen Hauterscheinungen mehr auftreten und die Krustation aller Vesikel eingetreten ist (das ist in der Regel beim immunkompetenten Kind bis zum 5. Tag nach Ausbruch des Exanthems, d. h., für diesen Zeitraum besteht ► **Isolationspflicht**. Eine Rückkehr in Schule oder Kindergarten kann in der Regel ab dem 6. Tag wieder erfolgen [69]). Bei stationärer Behandlung bei Verdacht auf Varizellen gilt ebenfalls Isolationspflicht unter Berücksichtigung einiger Besonderheiten: Bei klimatisierten Räumen ist Unterbringung in einem Raum mit negativem Druck erforderlich, um eine nosokomiale Verbreitung zu vermeiden. Weitere Maßnahmen sind zu beachten: undurchlässige Matratzen- und Bettbezüge, Flüssigseife im ellbogenbedienbaren Seifenspender, Einmalhandtücher, bei direktem Patientenkontakt Einmalhandschuhe und -schürze, Händewaschen nach Patientenkontakt, Lagerung der Akten außerhalb des Patientenzimmers, nach Entlassung des Patienten Reinigung aller horizontalen Flächen des Patientenzimmers [13]. Es soll eine genaue Dokumentation von Personal und Patientenkontakten erfolgen. Besucher und Personal sollten in der eigenen Vorgeschichte bereits an Varizellen erkrankt oder nachweislich immun sein [13]. Personal mit varizellennegativer Vorgeschichte soll während der infektiösen Phase nicht in unmittelbarem oder mittelbarem Umfeld des Varizellenerkrankten arbeiten, um die eigene Ansteckung mit möglicher anschließender nosokomialer Ansteckung von Risikopatienten (s. unten) zu vermeiden [13]. Sofern im Gesundheitsdienst tätiges Personal nach berufsbedingter Exposition (bekannte Infektionsquelle) und eindeutiger Inkubationszeit an Varizellen erkrankt, werden bei guter Dokumentationslage die Erkrankung und etwaige Spätschäden nach Nr. 3101 BeKV als ► **Berufskrankheit** anerkannt [12, 45].

► **Isolationspflicht**

Besucher und Personal sollten in der eigenen Vorgeschichte bereits an Varizellen erkrankt oder nachweislich immun sein

► **Berufskrankheit**

► **Risikogruppen** für schwere Varizellenerkrankungen sind neben immunsupprimierten Patienten mit kongenitaler oder erworbener (böartige lymphoproliferative Erkrankungen, solide Tumoren, Graft-versus-Host-Disease, Organtransplanta-

► **Risikogruppen**

Der Therapiebeginn bei Varizellen ist bis 24 h nach Auftreten der Hauterscheinungen sinnvoll

Im Kindesalter liegt die Mortalität bei Varizellen bei 2:100.000, im Erwachsenenalter bei 25:100.000

Häufigste Komplikation bei Kindern ist eine Sekundärinfektion der Hauterscheinungen

tion, HIV, Kortikosteroidtherapie) Immundefizienz auch Neugeborene, Kinder unter einem Jahr und immunkompetente Erwachsene [55].

Der Therapiebeginn bei Varizellen ist bis 24 h nach Auftreten der Hauterscheinungen sinnvoll (s. Tabelle 1; [4]). Bezüglich der Verabreichungsform (oral vs. intravenös) bestehen unterschiedliche Empfehlungen, wobei die 11. Konsensuskonferenz der französischsprachigen Gesellschaft für Infektionskrankheiten (SPILF) für einen oralen Einsatz von Aciclovir in der kurativen Therapie der Varizellen keine Indikation vorsieht, sondern bei oben genannten Risikogruppen und Schwangeren mit peripartaler Varzellenerkrankung hochdosierte intravenöse Aciclovir-Therapie empfiehlt (Neugeborene 20 mg/kg KG, Schwangere 15 mg/kg KG, Erwachsene 10 mg/kg KG, immunsupprimierte Kinder 20 mg/kg KG jeweils alle 8 h i.v.; [55]). Für die neueren Präparate liegen bisher keine Studienergebnisse für die Behandlung von Varizellen vor [14]. Für bestimmte Personengruppen gelten die nachfolgenden Besonderheiten.

### Erwachsene

Das Risiko für ernst zu nehmende, teilweise letale Komplikationen (Pneumonitis, Hepatitis, Enzephalitis [17], Myokarditis, akute Thrombozytopenie und Purpura fulminans) steigt mit zunehmendem Lebensalter bei Varzellenerkrankung an [55, 69, 80]: Während Mortalität bei Varizellen im Kindesalter bei 2:100.000 liegt, beträgt sie im Erwachsenenalter 25:100.000 [8]. Obwohl kontrovers diskutiert, ist daher eine antivirale Therapie im Erwachsenenalter gerechtfertigt (s. Tabelle 4).

### Kinder

Mit Ausnahme von Neugeborenen und Kleinkindern unter 1 Jahr treten bei Kindern Komplikationen selten auf [55]. Am häufigsten ist eine Sekundärinfektion der Hauterscheinungen. In den letzten Jahren wurde bekannt, dass Varizellen viele Organe in unterschiedlicher Schwere befallen können [71, 80]: Thrombozytopenie und Leuko-

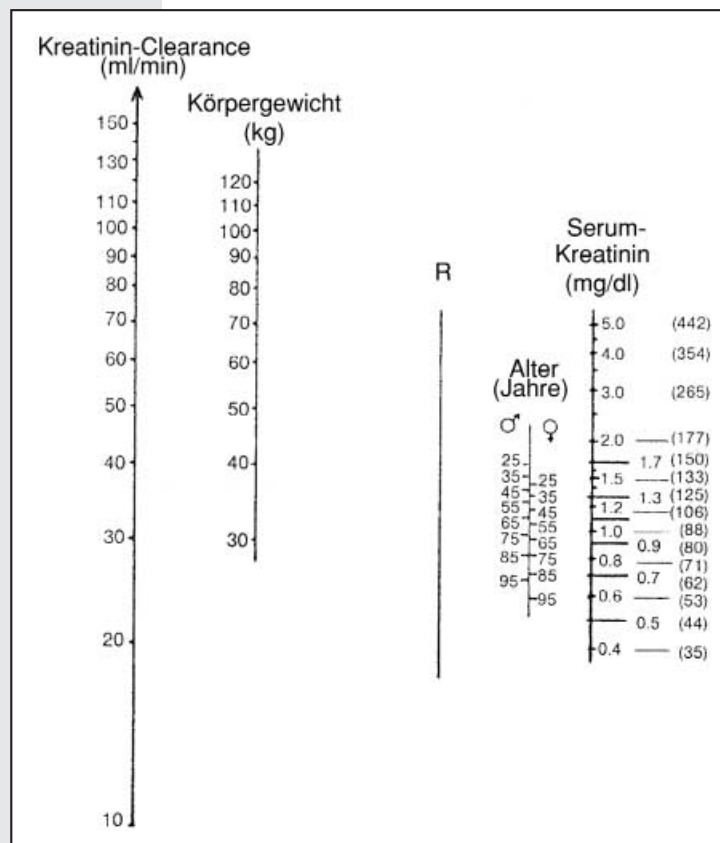


Abb. 1 Zur Bestimmung der Kreatinin-Clearance müssen zunächst Alter und Gewicht des Patienten mit einem Lineal verbunden und der Schnittpunkt des Lineals mit der Linie R markiert werden. Um diesen Schnittpunkt wird dann das Lineal gedreht, bis der rechte Teil den Kreatininwert des Patienten schneidet. Der linke Teil zeigt dann den Wert der Kreatinin-Clearance an. [Mod. nach 72]

Tabelle 2

**Zosterbehandlung bei niereninsuffizienten Patienten (Empfehlung für Europa).  
[Nach Fachinformation, 53, 54]***Aciclovir-i.v.-Dosierung (jeweils für 5–7 Tage): 5–10 mg/kg KG (Einzeldosis)*

Kreatinin-Clearance:	Größer 50 ml/min	Alle 8 h eine Einzeldosis i.v.
	25–50 ml/min	Alle 12 h eine Einzeldosis i.v.
	10–25 ml/min	Alle 24 h eine Einzeldosis i.v.
	Kleiner 10 ml/min	1/2 Einzeldosis alle 24 h bei kontinuierlicher ambulanter Peritonealdialyse und nach jeder Hämodialyse

*Aciclovir-p.o.-Dosierung:*

Kreatinin-Clearance:	10–25 ml/min	800 mg p.o. alle 8 h (=3-mal/Tag)
	Kleiner 10 ml/min	800 mg p.o. alle 12 h (=2-mal/Tag)

*Valaciclovir-Dosierung (jeweils für 7 Tage):*

Kreatinin-Clearance:	Größer/gleich 30 ml/min	1.000 mg p.o. alle 8 h
	15–30 ml/min	1.000 mg p.o. alle 12 h
	Kleiner 15 ml/min	1.000 mg p.o. alle 24 h
	Kleiner 10 ml/min	500 mg p.o. alle 24 h

*Famciclovir-Dosierung (jeweils für 7 Tage):*

Kreatinin-Clearance:	30–39 ml/min	250 mg p.o. alle 12 h
	10–29 ml/min	250 mg p.o. alle 24 h

*Brivudin-Dosierung (für 7 Tage):*

Kreatinin-Clearance:	26–50 ml/min	125 mg p.o. alle 24 h
	<25 ml/min	125 mg p.o. alle 24 h

**► Reye-Syndrom**

Eine Aciclovir-Therapie ist nicht standardmäßig sinnvoll, da Varizellen auch ohne Therapie in der Regel mild und selbstlimitierend verlaufen

**► Relative Indikation zur oralen Aciclovir-Therapie****► Varizellenbedingte Embryopathie****► Fetales Varzellasyndrom**

penie, asymptomatischer Transaminasenanstieg und kardiale Beteiligung (asymptomatisch bis zur Myokarditis) treten auf. Seltene schwere Komplikationen sind Varizellenpneumonitis, sekundäre bakterielle Pneumonie, Purpura fulminans, akute zerebellare Ataxie (Beginn 1 Woche nach Varizellenausbruch), Enzephalitis (4–8 Tage nach Varizellenausbruch), akute transverse Myelitis (5–16 Tage nach Varizellenausbruch), Hemiparese (3 Wochen bis 2 Monate nach Varizellenausbruch), ophthalmologische Beteiligung, Orchitis [17, 69]. Das **►Reye-Syndrom** (akute Enzephalopathie und feintropfige Verfettung der Viszera) beginnt innerhalb weniger Tage nach Varizellenausbruch und ist oft mit Einnahme vom Azetylsalizylsäure assoziiert. Starkes Erbrechen bei Windpocken, insbesondere mit Bewusstseinsbeeinträchtigung, sollte an diese seltene Komplikation denken lassen und zu sofortiger Klinikeinweisung führen. Obwohl auch bei immunkompetenten Kindern unter Aciclovir-Therapie eine Verkürzung der Krankheitsdauer und -schwere nachgewiesen werden konnte, ist diese Therapie nicht standardmäßig sinnvoll, da die Erkrankung auch ohne Therapie in der Regel mild und selbstlimitierend verläuft [43, 69]. Eine Ausnahme stellt die Ansteckung unter Geschwistern dar: Da die konsekutiv angesteckten Geschwister durch die verlängerte Expositionszeit mit höheren Virusdosen in der Regel schwerere Verläufe zeigen, besteht eine **►relative Indikation zur oralen Aciclovir-Therapie** [69]. Ansonsten gestaltet sich die Therapie der Varizellen im Kindesalter wie in Tabelle 4 beschrieben.

**Schwangerschaft/Neonatalzeit**

Die Angaben zur Inzidenz einer **►varizellenbedingten Embryopathie** (geringes Geburtsgewicht, kutane Narben, Gewebshypoplasie in einem Dermatome, Gliedmaßenhypoplasien, mentale Retardierung, Augen- und Hirnläsionen, neuropathische Blase, gastrointestinale Fehlbildungen) bei einer mütterlichen Varzellainfektion variieren [7]: Je nach untersuchtem Kollektiv reichte das Risiko einer Fruchtschädigung (**►fetales Varzellasyndrom**) bei mütterlicher Varzellenerkrankung im 1. Trimenon

► **Genetische Beratungsstellen**  
 ► **Peripartale mütterliche Varizelleninfektion**

Die Schwere der neonatalen Varizelleninfektion hängt vom Zeitintervall zwischen Auftreten des mütterlichen Exanthems und Geburt ab

von 0,5–6,5% bzw. 1,2–2,2% [7, 52], bei mütterlicher Erkrankung im 2. oder 3. Trimenon von 0–1,1%. Nach einer anderen Studie birgt eine Varizelleninfektion der Mutter zwischen der 13. und 20. Schwangerschaftswoche mit 2–5% das höchste Risiko für eine Fruchtschädigung [7, 8]. Vor der 13. Schwangerschaftswoche war das Risiko mit 0,4% deutlich niedriger. Ob bei Varizellenerkrankung in der Schwangerschaft die Möglichkeit einer Interruptio aufgrund einer „medizinischen Indikation“ gemäß § 218a, Abs. 2, StGB [35] gegeben ist, ist im Einzelfall im Rahmen eines Beratungsgesprächs (► **genetische Beratungsstellen**) zu klären.

Bei ► **peripartaler mütterlicher Varizelleninfektion** liegt das Risiko für das Kind, in der Neonatalzeit an Varizellen zu erkranken, bei 25–50%. Die Schwere der neonatalen Varizelleninfektion hängt vom Zeitintervall zwischen Auftreten des mütterlichen Exanthems und der Geburt ab: Bei mütterlicher Exanthemmanifestation 4 Tage vor bis 2 Tage nach Geburtstermin ist die Neugeborenenletalität mit 20–30% am höchsten, da eine transplazentare Virusübertragung möglich ist und mütterliche Antikörper dem Neugeborenen nicht oder in deutlich verminderter Menge zur Verfügung stehen [85]. Bei Ausbruch des mütterlichen Exanthems außerhalb dieses Inter-

Tabelle 3

**Praktische Anwendungsempfehlungen bei der antiviralen Therapie**

Wirkstoffe	Empfehlung
Aciclovir i.v.	<i>Langsame</i> Infusion in 100–150 ml 0,9% NaCl über 1–1,5 h senkt das Risiko lokaler Irritation
Foscarnet	Prähydratisierung mit 2,5 l isotoner Kochsalzlösung vor jeder Infusion
Cidofovir	Prähydratisierung mit 1 l isotoner Kochsalzlösung vor jeder Infusion. 3 h vor Infusion 2 g Probenecid sowie 1 g je 2 h und 8 h nach Infusion (Probenecid als Inhibitor des Anionentransports kompetiert mit Cidofovir am proximalen Tubulus, wodurch die starke Nephrotoxizität von Cidofovir vermindert wird [38])
Brivudin	Gleichzeitige Medikation mit <i>5-Fluorouracil</i> und anderer Antimetabolite <i>kontraindiziert</i> . Weiterhin Verdrängung von Medikamenten mit hoher Plasmaproteinbindung. Gegebenenfalls Blutspiegelkontrollen und Dosisanpassung
Allopurinol, Cimetidin, Probenecid	HWZ-Verlängerung von Aciclovir/Valaciclovir. Gegebenenfalls absetzen
Mykophenolatmofetil (CellCept®)	Engmaschiges Monitoring toxischer Nebenwirkungen bei gleichzeitiger Therapie (Wechselwirkungen im Phosphatmetabolismus bewirken erhöhte Wirkspiegel der phosphorylierten aktiven antiviralen Metabolite. Tierexperimentell nachgewiesen für ACV, PCV und GCV, bezüglich weiterer neuerer antiviraler Substanzen liegen derzeit noch keine Daten vor [49])
Aspirin	<i>kontraindiziert</i> bei Varizellen (Cave: im Kindesalter Reye-Syndrom), stattdessen: Paracetamol [55, 69]!
Vitamin B, Interferon	Als additive Zostertherapeutika ohne therapeutischen Effekt [84]
Kortikosteroide	Indikation für systemische Kortikosteroide besteht bei VZV-Komplikationen wie Myelitis, schwerer VZV-Pneumonie (Fibroseprophylaxe), akuter retinaler Nekrose oder ischämischer N.-opticus-Neuropathie bei Zoster ophthalmicus [55] und – kontrovers diskutiert – zur Dekompression bei Fazialisparese und Hirndrucksymptomatik bei HSV-Enzephalitis [31]  Ansonsten besteht bei Zoster eine kontroverse Diskussion bezüglich der Indikation einer die antivirale Chemotherapie begleitenden Kortikosteroidmedikation [19, 28]. Generell sollten Kortikosteroide wegen des Risikos einer viralen Dissemination bzw. Glukokortikosteroidnebenwirkungen vermieden werden [11, 50, 55, 80, 83]  Wissenschaftlich gesichert ist, dass Kortikosteroideinsatz keinen Einfluss auf die Inzidenz einer postzosterischen Neuralgie hat, jedoch eine Verkürzung der akuten Schmerzsymptomatik bewirkt [78, 83]. Eine relative Indikation für den Einsatz von Kortikosteroiden bei immunkompetenten Patienten ist eine schwere akute Schmerzsymptomatik mit entsprechendem Leidensdruck, die nicht anders zu kontrollieren ist [79]
Antibiotika (oral)	Nur bei Superinfektion der Hauterscheinungen [55]
Polyvidon-Iod-Lösung	2-mal/Tag lokal; desinfizierende, austrocknende Wirkung
Dimetinden (Fenistil®)-Tropfen p.o.	Antipruriginös wirksame systemische Begleittherapie [18]
Antihistaminhaltige Externa	Wegen perkutaner Resorption mit resultierenden toxischen Nebenwirkungen (z. B. bei Varizellen im Kindesalter) <i>nicht</i> anwenden [69]

Tabelle 4  
**Antivirale Therapie bei VZV**

	Erwachsene		Kinder <sup>a</sup>		Bemerkungen
	Immunkompetent	Immunsupprimiert <sup>b</sup>	Immunkompetent	Immunsupprimiert <sup>b</sup>	
Varizellen	Aciclovir:  5-mal 800 mg p.o./Tag (=alle 4 h) [50]  oder  3-mal 5–10 mg/kg KG i.v./Tag (=alle 8 h) [55]  für 5–10 Tage	Aciclovir:  3-mal 10–12 mg/kg KG i.v./Tag (=alle 8 h) bei starker Immunsuppression [21, 82] für 7–14 Tage  Bei schwacher Immunsuppression: wie Immunkompetente [82]	Keine Behandlung  <i>Ausnahmen:</i>  1. Neugeborene und Kinder unter 1 Jahr:  Aciclovir:  3-mal 10–20 mg/kg KG i.v./Tag (=alle 8 h) bzw. 500 mg/m <sup>2</sup> KO [51, 55] für 8–10 Tage  2. Bei konsekutiver Ansteckung mehrerer Geschwister innerhalb einer Familie Therapie der später Betroffenen: Aciclovir: Unter 2 Jahren: 4-mal 200 mg p.o./Tag, 2–5 Jahre: 4-mal 400 mg p.o./Tag 6–12 Jahre: 4×800 mg p.o./Tag, ab 12 Jahren: 5-mal 800 mg p.o./Tag (=alle 4 h) für 5–7 Tage [51, 69]	Aciclovir:  3-mal 10–20 mg/kg KG i.v./Tag (=alle 8 h) für 7–14 Tage  Bei starker Immunsuppression [55, 82]  Aciclovir:  5-mal 800 mg p.o./Tag (=alle 4 h) für 5–14 Tage bei mäßiger Immunsuppression [82]	1. Valaciclovir/ Famciclovir noch nicht auf Wirksamkeit überprüft [53, 54]  2. Schwangerschaft und Neonatalzeit (s. Text)  3. Postexpositionsprophylaxe (s. Text)  4. Aktivimpfung (s. Text)
Zoster	Aciclovir:  5-mal 800 mg p.o./Tag (alle 4 h)  oder  3-mal 5 mg/kg KG i.v./Tag (alle 8 h) für 5–10 Tage	<i>Nicht schwere Manifestation:</i>  Aciclovir:  5-mal 800 mg p.o./Tag (=alle 4 h)  oder  3-mal 5 mg/kg KG i.v./Tag (=alle 8 h) für 7–14 Tage	Aciclovir (wie immunkompetente Erwachsene, jedoch Dosisanpassung nach KG bzw. KO)	Aciclovir:  3-mal 5–10 mg/kg KG i.v. (=alle 8 h) für 7–14 Tage [30]	1. Schwangerschaft (s. Text)  2. Kortikosteroide (s. Tabelle 5)  3. PZN (s. Text)

Tabelle 4 (Fortsetzung)  
**Antivirale Therapie bei VZV**

	Erwachsene		Kinder <sup>a</sup>		Bemerkungen
	Immunkompetent	Immunsupprimiert <sup>b</sup>	Immunkompetent	Immunsupprimiert <sup>b</sup>	
Zoster		<i>Schwere Form</i>			
	oder	(=>1 Dermatome, Trigeminalbeteiligung oder Dissemination):			
	Valaciclovir:	Aciclovir:			
	3-mal 1000 mg p.o./Tag [6, 53] für 7 Tage	10–12 mg/kg KG i.v./Tag (=alle 8 h) für 7–14 Tage [21]			
	oder	<i>bei Aciclovir-resistenten Viren:</i>			
	Famciclovir:	Foscarnet:			
	3-mal 250 mg p.o./Tag (Empfehlung in Europa) [2, 84] für 7 Tage	3-mal 60 mg/kg KG i.v./Tag [66],			
	3-mal 500 mg p.o./Tag (=alle 8 h) (Empfehlung in USA/Kanada) für 7 Tage [21]	3-mal 40 mg/kg KG i.v./Tag oder 2-mal 60 mg/kg KG i.v./Tag [5] für 10–26 Tage			
	oder	oder			
	Brivudin <sup>c</sup> :	Aciclovir:			
	Dosierungsempfehlung bis 2000 (Helpin <sup>®</sup> ): 4-mal 125 mg p.o./Tag (=alle 6 h) für 5–10 Tage [84]; Dosierungsempfehlung seit 2001 (Zostex <sup>®</sup> ): 1-mal 125 mg p.o./Tag für 7 Tage	3-mal 15 mg/kg KG i.v./Tag und Vidarabine (10 mg/kg KG/Tag) (weniger effektiv als Foscarnet) [5]			
		<i>bei Nichtansprechen:</i>			
		Cidofovir 5 mg/kg KG i.v./Woche [38]			

<sup>a</sup> Bei Kindern mit einem Lebensalter ab 3 Monaten bis 12 Jahre erfolgt die Aciclovir-Dosierung im Bezug auf die Körperoberfläche (KO). Die Einzeldosis beträgt 250 mg/m<sup>2</sup> KO bei Indikationen niedriger, 500 mg/m<sup>2</sup> KO bei Indikationen hoher Dosierung. Bei Säuglingen bis 3 Monate und Kindern über 12 Jahren ist die Dosierung wie beim Erwachsenen und erfolgt nach kg Körpergewicht (KG). Die Einzeldosis beträgt 5 mg/kg KG bei niedriger, 10 mg/kg KG in hoher Dosierung.

<sup>b</sup> Die im Rahmen des Zulassungsverfahrens für Aciclovir untersuchte und zugelassene maximale Einzeldosis beträgt 10 mg/kg KG. Bei bestimmten Indikationen wurden in verschiedenen klinischen Studien aufgrund schwerer Verläufe davon abweichende höhere Dosen (bis 20 mg/kg KG) komplikationslos eingesetzt.

<sup>c</sup> Brivudin war bis 2000 unter dem Handelsnamen Helpin<sup>®</sup> auf dem Deutschen Markt zugelassen für HSV1 und VZV-Infektionen bei nachgewiesener Abwehrschwäche. Die Dosierungsempfehlung betrug bei Erwachsenen 4×125 mg p.o./Tag in 6-stündigem Intervall, bei Kindern 3×5 mg/kg KG p.o./Tag in 8-stündigem Intervall. Nach neuen Dosisfindungsstudien ist seit 2001 Brivudin unter dem Handelsnamen Zostex<sup>®</sup> für die Indikation „akuter Herpes zoster im ersten Anfangsstadium bei immunkompetenten Erwachsenen“ mit der Dosierung 1×125 mg p.o./Tag zugelassen. Die Zulassung für die früheren Indikationen von Helpin<sup>®</sup> (insbesondere die Behandlung von Kindern) besteht nicht mehr.

valls treten in nur 2% der Fälle schwere kindliche Erkrankungen auf [33]. Die neonatalen Varizellen können bereits bei Geburt vorhanden sein, jedoch noch bis zum Alter von 25 Tagen auftreten [33]. Das therapeutische Vorgehen richtet sich bei Graviden nach verschiedenen Gesichtspunkten, die den vorbestehenden Antikörpertiter, Zeitpunkt und Schwere der Infektion berücksichtigen.

### ► Relevante Varizellenexposition

### ► Varizella-Zoster-Immunglobulin

### ► Postexpositionsprophylaxe

Bei schweren Verläufen besteht die Indikation zur Aciclovir-Therapie

Aciclovir überschreitet die Plazentaschranke

### ► Tokolyse

Die intravenöse Immunglobulingabe ist beim Neugeborenen absolut indiziert bei Auftreten des mütterlichen Exanthems 7 Tage vor bis 2 Tage nach Geburt

## Varizellenexposition einer varizellenternegativen Schwangeren

Unter ► **relevanter Varizellenexposition** ist nach Definition der American Academy of Pediatrics ein direkter (Angesicht zu Angesicht) oder länger (1 h) bestehender Kontakt im gleichen Raum mit einer kontagiösen Person (2 Tage vor Auftreten des Exanthems bis zur Verkrustung) zu verstehen [33, 69]. Bei einer solchen definitiven relevanten Varizellenexposition einer varizellenternegativen Schwangeren kann in bis zu 80% der Fälle die mütterliche Varizellenerkrankung verhindert oder abgeschwächt werden, wenn spätestens 72–96 h nach Exposition ► **Varizella-Zoster-Immunglobulin** (z. B. Varitect® =standardisierte Antikörper gegen Varizella-Zoster-Virus 25 IE; 1 ml/kg KG i.v.) verabreicht wird [7, 24]. Über eine Krankheitsmodifikation wurde jedoch bei Immunglobulingabe bis 10 Tage nach Exposition berichtet [13, 48, 51], so dass die UK Advisory Group on Chickenpox eine Therapie bis 10 Tage nach Exposition empfiehlt [13]. Die in verschiedenen Ländern auf dem Markt befindlichen VZ-Immunglobulin-Präparate variieren in Antikörperkonzentration und Dosierungsart. Daher sollten die Dosierungsempfehlungen der Hersteller eingehalten werden [51]. Hinweise auf einen Nutzen für den Feten durch die oben genannte mütterliche ► **Postexpositionsprophylaxe** bestehen [7, 33]. Falls VZ-Immunglobulin verabreicht wurde, kann sich jedoch die Inkubationszeit auf bis zu 28 Tage verlängern [33, 51].

## Manifeste Varizellenerkrankung in der Schwangerschaft

Prinzipiell sind oben genannte antivirale Chemotherapeutika in der Schwangerschaft nicht zugelassen. Bei schweren Verläufen besteht jedoch Indikation zur Aciclovir-Therapie, die am wenigsten toxisch von oben genannten Chemotherapeutika ist [7, 80]. Die Dosierung beträgt 3-mal täglich 10–15 mg/kg KG i.v. (alle 8 h; [33, 55, 61]). Die UK Advisory Group on Chickenpox empfiehlt jenseits der 20. Schwangerschaftswoche aufgrund des erhöhten Risikos für Pneumonitis bei Schwangeren auch bei unkomplizierten Fällen eine orale Aciclovir-Therapie mit Beginn innerhalb der ersten 24 h [48, 80]. Aciclovir überschreitet die Plazentaschranke und kann in Amnionflüssigkeit, fetalem Gewebe und Blut nachgewiesen werden. Aus Beobachtungen bei akzidenteller Aciclovir-Therapie bei Schwangeren insbesondere während des für die Organogenese relevanten 1. Trimenons und auch später ist bisher keine Fruchtschädigung bekannt [7, 53, 56].

## Varizellenerkrankung in der 37. Schwangerschaftswoche und Neonatalzeit

Bei Varizellenerkrankung in der 37. Schwangerschaftswoche wird der Geburtstermin durch ► **Tokolyse** (Magnesiumsulfat und  $\beta_2$ -Mimetika) um 1 Woche verschoben [33, 79]. Danach ist nicht mehr mit schwerer neonataler Infektion zu rechnen, da die neu gebildeten mütterlichen Antikörper auf den Feten übertreten können. Ist dieses Prozedere nicht möglich, wird sofort nach der Geburt dem Neugeborenen 1 ml/kg KG Varizella-Zoster-Immunglobulin i.v. verabreicht.

Varizella-Zoster-Immunglobulin i.v. ist beim Neugeborenen absolut indiziert bei Auftreten des mütterlichen Exanthems 7 Tage vor bis 2 Tage nach Geburt. Relative Indikationen für Varizella-Zoster-Immunglobulin i.v. bei Neugeborenen sind das Auftreten eines mütterlichen Varizellenexanthems mehr als 2 Tage nach Geburt [33, 48, 51] oder aber sonstige Varizellenexposition bei Frühgeborenen (<30. Gestationswoche oder Geburtsgewicht <1 kg), da bei diesen von einem mangelnden Schutz durch mütterliche Antikörper ausgegangen werden kann [13, 51].

Bei schweren kutanen oder systemischen neonatalen Verläufen wird Aciclovir i.v. verabreicht. Die UK Advisory Group on Chickenpox empfiehlt zusätzlich bei allen Neugeborenen mit Varizellen, bei deren Müttern 5 Tage vor bis 48 h nach Entbindung das Varizellenexanthem auftrat, eine hochdosierte (10–15 mg/kg KG alle 8 h) intravenöse Aciclovir-Therapie, um schwere Verläufe zu verhindern [48]. Eine kontrovertierte relative Indikation ist die intravenöse Aciclovir-Therapie bei jeglicher neonataler Varizelleninfektion und prophylaktisch bei allen Neugeborenen mit hohem Infektionsrisiko. Die französischsprachige Gesellschaft für Infektionskrankhei-



Tabelle 5

## Antivirale Therapie bei HSV

	Erwachsene		Bemerkungen
	Immunkompetent	Immunsupprimiert	
HSV (Erstinfektion)	Aciclovir:	<i>Bei leichtem Verlauf:</i>	1. Herpes neonatorum (s. Text):
	5-mal 200 mg p.o./Tag (=alle 4 h) für 5–10 Tage (indikationszugelassene Dosierung)	Aciclovir:	Aciclovir:
	oder	5-mal 200 mg p.o./Tag bis zur Krustenbildung [82]	3-mal 10–20 mg/kg KG i.v./Tag für 21 Tage
	3-mal 400 mg p.o./Tag (=alle 8 h) für 10 Tage [61]	<i>Bei fortgeschrittener Immunsuppression:</i>	2. Gingivostomatitis bei Kindern <sup>2</sup> : Effektivität nach- gewiesen (s. Text):
	oder	Aciclovir:	Aciclovir:
	Valaciclovir:	3-mal 5 mg/kg KG i.v./Tag (=alle 8 h) für 7 Tage	5-mal 15 mg/kg KG p.o./Tag für 7 Tage
	2-mal 500 mg p.o./Tag für 5–10 Tage [53] (indikations- zugelassene Dosierung)	oder	3. ZNS-Manifestationen (s. Text):
	2-mal 1.000 mg p.o./Tag für 10 Tage [14, 61]	Aciclovir:	Aciclovir:
	oder	5-mal 400 mg p.o./Tag für 14–21 Tage (bis zur Krustenbildung) [82]	3-mal 10 mg/kg KG i.v./Tag (=alle 8 h) für 14–21 Tage
	Famciclovir:		4. Peripartaler Herpes genitalis (s. Text)
	3-mal 250 mg p.o./Tag für 5–10 Tage [54]		
HSV genitalis recurrens: Schub	<i>Im Schub:</i>	<i>Bei leichtem Verlauf:</i>	
	Aciclovir:	Aciclovir:	
	3-mal 400 mg p.o./Tag für 5 Tage [61]	5-mal 200 mg p.o./Tag bis zur Krustenbildung [82]	
	(variierende Angaben bezüglich der Effektivität)	<i>Bei fortgeschrittener Immunsuppression:</i>	
	oder	Aciclovir:	
	Valaciclovir:	5–10 mg/kg KG i.v. alle 8 h für 7–10 Tage [59, 82]	
	2-mal 500 mg p.o./Tag für 5–10 Tage [53, 74]	oder	
	oder	Aciclovir 5-mal 400 mg p.o./ Tag für 14–21 Tage	
	Famciclovir:		
	2-mal 125 p.o./Tag für 5–10 Tage [54, 61] (indikationszugelassene Dosierung) oder 2-mal 250 p.o./Tag für 5–10 Tage (am effektivsten [2])		

Tabelle 5 (Fortsetzung)  
**Antivirale Therapie bei HSV**

	Erwachsene		Bemerkungen
	Immunkompetent	Immunsupprimiert	
HSV genitalis recurrens: Prophylaxe	Aciclovir:  2-mal 400 mg p.o./Tag alle 12 h [82]  oder Valaciclovir: 1-mal 500 mg p.o./Tag (s. Text!)  oder Famciclovir: 2-mal 250 mg p.o./Tag	Aciclovir:  2-mal 400 mg p.o./Tag alle 12 h [82]	Nebenwirkungsfreie Langzeit- therapie bis zu 10 Jahren mit Aciclovir 2-mal 400 mg p.o./Tag bekannt [14]
HSV mucocut. rec. (Herpes „labialis“)	<i>Bei leichtem Verlauf:</i> Keine Therapie  oder 1% Penciclovir Creme (2-stündlich) [21]  <i>Bei schweren Verläufen:</i> Aciclovir:  3-mal 400 mg p.o./Tag für 5 Tage	<i>Bei leichtem Verlauf:</i> Aciclovir:  5-mal 200 mg p.o./Tag bis zur Krustenbildung [82]  <i>Bei fortgeschrittener Immunsuppression:</i> Aciclovir:  5–10 mg/kg KG i.v. alle 8 h für 7–10 Tage [61, 82]  oder  Aciclovir 5-mal 400 mg p.o./Tag für 14–21 Tage	
HSV-Keratokonjunktivitis und rezurrenente epitheliale Keratitis	Ausschließlich oberflächliche Beteiligung (K. dendritica):  1%-Trifludin Lösung (1 Tropfen alle 2 h, maximal 9/Tag) für 21 Tage  Bei allen Formen (insbesondere sobald stromale Beteiligung):  Aciclovir Augensalbe 5-mal 1 cm Salbe (=alle 4 h) bis 3 Tage über klinische Erscheinungsfreiheit hinaus		

► **Antivirale Chemoprophylaxe**

► **Gemeinsame Isolation von Mutter  
und Kind**

ten empfiehlt eine solche ► **antivirale Chemoprophylaxe** bei allen Neugeborenen, deren Mütter 5 Tage vor bis 2 Tage nach der Entbindung an Varizellen erkrankten [55].

► **Gemeinsame Isolation von Mutter und Kind** gegenüber anderen Patienten ist indiziert. Da die intrauterine Übertragung bereits eingetreten ist, ist eine Separation des Kindes von der Mutter nicht sinnvoll. Stillen ist erlaubt, sofern nicht durch mam-märe Effloreszenzen unmöglich [33].

Tabelle 5 (Fortsetzung)  
**Antivirale Therapie bei HSV**

	Erwachsene		Bemerkungen
	Immunkompetent	Immunsupprimiert	
Aciclovir-resistenter HSV		Zunächst Therapieversuch mit Aciclovir-Dauerinfusion 2 mg/kg KG/h [5, 46], bei Nichtansprechen: Foscarnet 40–60 mg/kg KG i.v. alle 8 h (für 10 Tage bzw. bis zur Abheilung) Alternativ bei zugänglichen HSV-Läsionen: auch lokal Trifluridin 1–5%-Lösung alle 8 h bis zur vollständigen Abheilung [5, 32] Bei Aciclovir- und Foscarnet-Resistenz: topisch 1% Cidofovir 1-mal/Tag für 4 Tage [67]	
Postherpetisches EEM	<i>Prophylaxe:</i> Aciclovir 2-mal 400 mg p.o./Tag für 6 Monate  <i>Schub:</i> Aciclovir 5-mal 200 mg p.o./Tag [70]		Sofern eingehende Durchuntersuchung keinen anderen Auslöser eines relevanten EEM aufdecken konnte, ist ex juvantibus eine antivirale Suppressionstherapie gerechtfertigt (s. Text)

<sup>a</sup> Weitere Dosierungshinweise für Kinder: s. Tabelle 7.

► Passive Immunisierung

**Komplikationen**

Bei komplizierten Verläufen (s. oben; [17, 48, 69, 80]) steht neben der intravenösen Aciclovir-Therapie in der Dosierung wie bei Immunsupprimierten die jeweilige fachärztliche Therapie der Komplikationen im Vordergrund.

**Postexpositionsprophylaxe bei Immunsupprimierten**

Als Postexpositionsprophylaxe bei VZV-seronegativen immunsupprimierten Erwachsenen und Kindern (z. B. bei Lymphom, Leukämie, Organtransplantation, symptomatischer HIV-Erkrankung, rezenter Chemotherapie oder Steroidtherapie >1 mg/kg KG innerhalb der letzten 3 Monate) ist eine ► **passive Immunisierung** mit Varizella-Zoster-Immunglobulin (Varitect®) wie bei der Varizellenexposition seronegativer Schwangerer (s. oben) zur Abschwächung oder Vermeidung der Varizellenerkrankung von Nutzen [51, 69, 80], polyvalente Immunglobuline sind nicht wirksam [55]. Nach Varizellenmanifestation ist die Gabe von anti-VZV-Immunglobulin nicht mehr sinnvoll [69].

Eine Postexpositionsprophylaxe mit Aciclovir während der Inkubationszeit ist allgemein bei immunkompetenten und immunsupprimierten Patienten nicht validiert, war aber wirksam in der Vermeidung von innerfamiliären Mehrfacherkrankungen an Varizellen bei Therapiebeginn bis 1 Woche post expositionem [82]. Weiterhin empfiehlt die französischsprachige Gesellschaft für Infektionskrankheiten eine antivirale Chemoprophylaxe mit Aciclovir bei Neugeborenen, deren Mütter 5 Tage vor bis 2 Tage nach der Entbindung an Varizellen erkrankten (s. oben) und als

► **Präexpositionsprophylaxe**

Die Inzidenz von Zoster nach Aktivimpfung ist wahrscheinlich geringer als nach Infektion mit dem Wildtyp

- **Akute Schmerzen**  
(„Zoster-Schmerz“)
- **Postzosterische Schmerzen**  
(„postzosterische Neuralgie“, PZN)

Die Inzidenz der PZN steigt mit dem Lebensalter an

- **Frühzeitige adäquate antivirale Therapie**

► **Präexpositionsprophylaxe** bei Knochenmarkstransplantation für den Zeitraum stärkster Immunsuppression [55].

**Aktivimpfung gegen Varizella mit abgeschwächtem Lebendimpfstoff (Oka-Stamm)**

Eine Impfdosis enthält mindestens 2.000 PFU Oka-Stamm (Varilrix®; [27]), gezüchtet in Kulturen humaner Zellen. Das Trockensubstrat wird in 0,5 ml Aqua ad inject. gelöst und subkutan injiziert. Bei Kindern unter 12 Jahren erzielt eine einmalig Impfung 95%igen Ansteckungsschutz, bei Kindern über 12 sind 2 Impfungen im Abstand von 3 Monaten erforderlich [14, 55]. Die Inzidenz von Zoster nach Aktivimpfung ist wahrscheinlich geringer als nach Infektion mit dem Wildtyp [26]. Vier Jahre nach Aktivimpfung ist noch eine verstärkte zelluläre Immunantwort gegen VZV nachweisbar [24]. Größere umfassende Studien liegen bisher noch nicht vor. Indikationen für die präexpositionelle Aktivimpfung [51] gegen Varizella bestehen und sind zugelassen (Tabelle 6). In den USA sind bereits 1/3 aller Kleinkinder reihengeimpft [43]. Die Sinnhaftigkeit dieser Maßnahme ist fraglich [55].

**Zoster**

Eine Reaktivierung einer latent vorhandenen VZV-Infektion manifestiert sich als Zoster. Immunsuppression begünstigt das Auftreten und fördert das Risiko für schwere Verläufe und VZV-Disseminierung („secondary chicken pox“; [55]). Zoster geht häufig mit starker Schmerzsymptomatik einher. Definitionsgemäß sind im Zusammenhang mit Zoster ► **akute Schmerzen** („Zoster-Schmerz“), die zeitgleich oder bis 30 Tage nach Auftreten der Hauterscheinungen eintreten, von ► **postzosterischen Schmerzen** („postzosterische Neuralgie“, PZN; s. unten), die länger als 30 Tage andauern, abzugrenzen [9, 41, 81]. Präeruptive Schmerzen, starke die Hauterscheinungen begleitende Schmerzsymptomatik und ausgeprägte Hauterscheinungen sind prädiktive Faktoren für die Entwicklung einer PZN [55]. Die Inzidenz der PZN steigt mit dem Lebensalter an [9, 23]. An PZN leiden 40% der Zoster-Patienten über dem 60. Lebensjahr [9, 50]. Die PZN kann sich auch noch nach einem schmerzfreien Intervall nach Abklingen des akuten Zosterschmerzes entwickeln [36].

Unter ► **frühzeitiger adäquater antiviraler Therapie** (s. Tabelle 1, Tabelle 4) konnte eine kürzere Dauer der akuten Schmerzen bei Zoster und eine reduzierte Inzidenz und Dauer von postzosterischen Neuralgien nachgewiesen werden [81]. In verschie-

Tabelle 6

**Aktivimpfung gegen Varizella mit abgeschwächtem Lebendimpfstoff (Oka-Stamm)=Varilrix®**

*a) Indikation für die Impfung bei erhöhter Gefährdung von Personen und Angehörigen von Risikogruppen:*

**Seronegative**

- Kinder mit Leukämie (bei klinischer Remission >12 Monate, Lymphozyten >1.200/mm<sup>3</sup>, Unterbrechung zytostatischer Erhaltungstherapie eine Woche vor und nach der Impfung)
- Kinder mit soliden malignen Tumoren
- Kinder bei geplanter Immunsuppression wegen schwerer Autoimmunerkrankung, vor Organtransplantation, bei schwerer Niereninsuffizienz
- Kinder mit schwerer Neurodermitis
- Geschwister und Eltern der vorstehend Genannten
- Personal im Gesundheitsdienst, insbesondere der Bereiche Pädiatrie, pädiatrische Onkologie, in der Betreuung von Schwangeren und Immundefizienten
- Personal in Kinder betreuenden Einrichtungen
- Frauen mit Kinderwunsch (z. B. in der Fertilitätssprechstunde)

*b) Auch zugelassen zur aktiven Immunisierung von gesunden Kleinkindern und Kindern bis zum 6. Lebensjahr*

**Gegenanzeige:** Patienten unter intensiver immunsuppressiver Therapie

Tabelle 7

**Therapiekosten zur siebentägigen Zosterbehandlung [nach 60]**

	Standarddosierung/Tag	Benötigt für 7 Tage	Kosten für 7 Tage	Verfügbare Packungsgröße
Aciclovir (Zovirax®)	5×800 mg p.o.	35 Tabletten	DM 228,24	35 Tabletten (DM 228,24)
Aciclovir (günstigstes Präparat: Aciclovir 800-1A Pharma, Firma 1A Pharma Pharma)	5×800 mg p.o.	35 Tabletten	DM 79,59	35 Tabletten (DM 79,59)
Valaciclovir (Valtrex®)	2×1000 mg p.o.	28 Tabletten	DM 226,88	42 Tabletten (DM 340,32)
Famciclovir (Famvir-250®)	3×250 mg p.o.	21 Tabletten	DM 466,81	21 Tabletten (DM 466,81)
Brivudin (Zostex®)	1×125 mg p.o.	7 Tabletten	DM 225,01	7 Tabletten (DM 225,01)
Aciclovir i.v. (günstigstes Präparat: Acic 500 PI Durchstechflaschen, Fa. Hexal)	3×5 mg/kg KG=3×350 mg bei 70 kg KG	15–21 Durchstechflaschen à 500 mg	DM 711,18 – DM 995,65	10 Flaschen (DM 474,12)

Bei schweren Fällen von akutem Zoster und bei immunsupprimierten Patienten ist eine intravenöse Aciclovir-Therapie indiziert

Die Therapiekosten variieren je nach eingesetztem Präparat stark

► **Unterschiedliche  
Therapieschemata**

denen randomisierten, plazebokontrollierten Doppelblindstudien zur Wirksamkeit von oralem Aciclovir (800 mg 5-mal/Tag) wurde eine reduzierte Inzidenz und Dauer der postzosterischen Neuralgie nachgewiesen [14, 81]. Im Hinblick auf eine Reduktion der akuten zosterassoziierten Schmerzsymptomatik und der postzosterischen Neuralgie waren Valaciclovir und Famciclovir in einigen Studien wirksamer als oral verabreichtes Aciclovir [4, 36, 84]. Brivudin ist bezüglich seiner Wirkung auf den akuten Zosterschmerz mit intravenöser Aciclovir-Therapie vergleichbar, Daten zur postzosterischen Neuralgie liegen hingegen für Brivudin nicht vor [84]. Inwieweit die bei intravenöser Verabreichung von Aciclovir auftretenden Spitzenspiegel im Hinblick auf die Entstehung von PZN von Nutzen sind, ist derzeit nicht bekannt [53]. Aufgrund der niedrigen Bioverfügbarkeit von oralem Aciclovir ist bei schweren Fällen von akutem Zoster, insbesondere im Trigeminiusbereich, und bei immunsupprimierten Patienten eine intravenöse Therapie indiziert [14]. Vergleichende Studien zwischen oraler Gabe der besser bioverfügbaren, neueren antiviralen Wirkstoffe (Valaciclovir, Famciclovir) und intravenöser Aciclovir-Gabe bei oben genannten Indikationen liegen noch nicht vor.

Der Therapiebeginn bei Zoster ophthalmicus, Zoster oticus und bei immunsupprimierten Patienten sollte so früh wie möglich erfolgen, ist aber auch noch 1 Woche nach Beginn der Hauterscheinungen indiziert [4, 84]. Die orale Gabe der in Deutschland für die Zosterbehandlung zugelassenen Präparate (Aciclovir, Valaciclovir, Famciclovir, Brivudin) verkürzt die Dauer der Hauterscheinungen um durchschnittlich 2 Tage, sofern der Therapiebeginn innerhalb der ersten 72 h nach Auftreten der Hauterscheinungen erfolgt [4, 84]. Dabei variieren die Therapiekosten je nach eingesetztem Präparat stark (Tabelle 7). Additive Glukokortikoidgabe (s. oben) verkürzt die akute Schmerzsymptomatik, hat jedoch keinen Einfluss auf die Entstehung einer postzosterischen Neuralgie [78, 83]. Vitamin B und Interferon haben keinen therapeutischen Effekt [84]. Lokal anwendbare Virustatika haben keinen Einfluss auf die Ausbreitung und Abheilung der Zostereffloreszenzen.

### Zoster bei Erwachsenen und Kindern

Die Therapie des Zosters sieht für verschiedene Patientengruppen ► **unterschiedliche Therapieschemata** vor (s. Tabelle 4). Obwohl erste klinische Studien mit Famciclovir bei immunsupprimierten Patienten erfolgreich und nebenwirkungsarm verliefen, besteht bisher keine Zulassung für Famciclovir und Valaciclovir für dieses Patientenkollektiv [14]. Bei hoher Dosierung traten vermehrt Todesfälle auf, die jedoch wahrscheinlich in keinem direkten Zusammenhang mit den Medikamenten stehen [2]. Bei niereninsuffizienten Patienten ist eine Dosisanpassung erforderlich (s. Tabelle 2).

► **Geringes Risiko einer Fruchtschädigung durch Zoster**

## Zoster in der Schwangerschaft

Im Gegensatz zur mütterlichen Varizelleninfektion in der Schwangerschaft besteht durch mütterlichen Zoster nur ein ► **geringes Risiko einer Fruchtschädigung**, da es nicht zu einer signifikanten Virämie kommt und protektive mütterliche Antikörper vorhanden sind [7, 48, 55]. Eine Therapie der Mutter ist nur in schweren Fällen indiziert und sollte dann in Form einer hochdosierten intravenösen Aciclovir-Gabe erfolgen.

Tabelle 8

### Therapiestufenschema der postzosterischen Neuralgie. (Mod. nach [9, 36, 77])

1. Lokal (Therapieversuch für 1–2 Tage): 5–9% Lidocainsalbe jeweils 20 h/Tag belassen [9, 36]

CAVE: Wegen möglicher systemischer Wirkungen nicht bei bekannter Epilepsie anwenden. Wegen der Gefahr einer okulären Fehlanwendung mit lidocainbedingter Keratopathie, Hornhautatrophie und Hornhautulkus nicht bei PZN im N.-ophthalmicus-Bereich

↓

Bei nur partieller Effektivität: zusätzlich

2. Therapieversuch (für 3–4 Tage) mit nichtsteroidalen Analgetika (z. B. ASS). Meist sind diese bei PZN jedoch wenig erfolgreich bis wirkungslos, wie z. B. für Ibuprofen in einer Doppelblindstudie nachgewiesen [44]

↓

Falls wirkungslos: absetzen, stattdessen:

3. Therapieversuch (für 3–4 Tage) mit Opioiden nach einem festen Zeitschema zu verabreichen (z. B. Tramadol oder Dihydrocodein als schwache Opioide)

Anmerkung: kontroverse Diskussion besteht über die Wirksamkeit [9, 44] und den genauen Einsatzzeitpunkt von Opioiden. Mitunter wird der Platz der Opioide erst nach Stufe 6 dieses Schemas gesehen [36, 77]. Patienten mit Suchtanamnese sollten von dieser Medikation ausgeschlossen sein [77]

↓

Falls wirkungslos: absetzen, stattdessen:

4. Therapieversuch (für 4–5 Wochen) mit Amitriptylin (=Saroten®) v. a. bei dumpfen Dauerschmerzen. Einschleichender Beginn mit 10 mg (bei >65. Lebensjahr), mit 25 mg (<65. Lebensjahr) p.o./Tag zur Nacht. Langsam (alle 10 Tage) steigern um 10–25 mg bis zur Schmerzlinderung oder Überwiegen von Nebenwirkungen (Mundtrockenheit, Sedation, Obstipation). Höchstdosis in der Regel 100 mg p.o./Tag. Der analgetische Effekt ist bei 2/3 der Patienten unabhängig von der antidepressiven Wirkung und setzt erst nach einigen Wochen ein [9]. Dosisreduktion erfolgt ausschleichend nach einem schmerzfreien Intervall von wenigstens 2 Monaten. Bei wieder einsetzenden Schmerzen wird die Dosis wieder erhöht. Teilweise ist (lebens)lange Low-dose-Therapie erforderlich [9]

↓

Bei nur partieller Effektivität: v. a. bei stechenden einschließenden Schmerzattacken: zusätzlich

5. Therapieversuch mit Carbamazepin (=Tegretal®, Initialdosis 150 mg p.o./Tag, Höchstdosis 1.200 mg/Tag [55]).

Anmerkung: Monotherapie mit Carbamazepin ist meist wirkungslos!

↓

Falls wirkungslos: 4. und 5. nacheinander absetzen, stattdessen:

6. Anderes Antidepressivum (Desipramin, Nortriptylin oder Maprotilin), dann anderes Antikonvulsivum (Phenytoin oder Natriumvalproat)

↓

Zusätzlich (parallel zu Stufe 1–6) bei Bedarf: TENS (transkutane elektrische Nervenstimulation zur Aktivierung körpereigener Hemmsysteme), Testung der optimalen Elektrodenplatzierung, Frequenz, Intensität, Dauer erforderlich. Bisher existieren keine kontrollierten Studien

↓

Falls bis Therapiestufe 6 nicht hinreichend wirksam:

7. Zusätzlich Biofeedback und/oder Capsaicincreme (0,025–0,075%) 3- bis 4-mal/Tag für 6 Wochen. Therapieeffekt nach 1–2 Wochen zu erwarten. Temporäre Schmerzlinderung bei 60% der Patienten, Wirksamkeit bei Langzeitbehandlung ungeklärt. Nebenwirkung: Starkes Hautbrennen bei 60–70% der Patienten!

↓

Falls wirkungslos:

8. Neuroleptika (Fluphenazin, Levopromazin oder Haloperidol) in Verbindung mit Analgetika/Antidepressiva

Neurale Blockade (hierüber bestehen keine kontrollierten Studien). Bei frischen *akuten* herpetischen Schmerzen wird anekdotisch berichtet über Erfolg von Sympathikusblockade mit Bupivacain 0,25% in 1- bis 2-tägigen Abständen. Bei länger bestehenden *postzosterischen* Schmerzen teilweise Wirksamkeit von somatischen Nervenblockaden innerhalb der ersten 2 Monate [36]

## ► Systemische Manifestationen

## ► Enzephalitis

## ► Myelitis

## ► Granulomatöse Arteriitis

## ► Stufenschema

## ► Virustransmission

Die Persistenz einer latenten Virusinfektion kann durch die Therapie nicht beeinflusst werden

Zunehmende Inzidenz von Thymidinkinase-negativen HSV-Stämmen erfordert therapeutische Alternativen mit neueren Wirkstoffen

## Meningitis/Enzephalitis

Bei völligem Zusammenbruch der Abwehrleistung des Organismus kann es im Rahmen einer Zostererkrankung bei Immunsupprimierten auch zu ► **systemischen Manifestationen** am ZNS (Myelitis und Enzephalitis) oder der Lunge kommen [17, 22, 37]. Selten treten Myelitis und Enzephalitis auch bei Immunkompetenten auf [22]. Bei der ► **Enzephalitis** handelt es sich um eine Vaskulopathie, die die großen Gefäße (granulomatöse Arteriitis bei Immunkompetenten) oder kleinen Gefäße (bei Immunsupprimierten) betreffen kann [22]. Eine ► **Myelitis** manifestiert sich klinisch als Paraparese 1–2 Wochen nach Auftreten der Hauterscheinungen. Die ► **granulomatöse Arteriitis** manifestiert sich als Apoplex, während die Enzephalitis der kleinen Gefäße meist mit subakuten neurologischen Symptomen (Kopfschmerzen, Fieber, Erbrechen, mentaler Veränderung, Krämpfen und Fokaldefizit) einhergeht, jedoch häufig tödlich verläuft [22]. Therapeutisch wird hoch dosiert Aciclovir i.v. eingesetzt.

## Therapie der postzosterischen Neuralgie (PZN)

Unter frühzeitiger adäquater antiviraler Therapie im floriden Stadium des Zoster konnte nicht nur eine kürzere Dauer der akuten Schmerzen bei Zoster, sondern auch eine reduzierte Inzidenz und Dauer der postzosterischen Neuralgie nachgewiesen werden [81]. Die Therapie der manifesten postzosterischen Neuralgie sollte mit in der Schmerztherapie erfahrenen Anästhesisten abgestimmt werden [17]. Als Anhaltspunkt ist ein anerkanntes ► **Stufenschema** dargestellt (Tabelle 8; [9, 36, 77]). Die Anwendung von Analgetika wird insgesamt als wenig Erfolg versprechend in der Therapie der postzosterischen Neuralgie bewertet. Daher wird ein frühzeitiger Therapiebeginn insbesondere bei Patienten über dem 60. Lebensjahr bei Stufe 4 des Schemas empfohlen im Hinblick auf eine höhere Ansprechrate bei früherem Therapiebeginn mit Amitryptilin [9, 41]. Die Wirksamkeit von Carbamazepin als Monotherapie und neuralen Blockaden ist umstritten [9].

## Herpes simplex

Die verschiedenen Manifestationen von HSV-1- und HSV-2-Infektionen umfassen ein breites Krankheitsspektrum unterschiedlicher Schwere (s. unten). Sowohl die HSV-1-, als auch die HSV-2-Infektion verläuft in einem Großteil der Fälle subklinisch, wobei eine ► **Virustransmission** auch in Perioden asymptomatischer Virusausscheidung erfolgen kann [73]. HSV 1 und 2 sprechen insgesamt auf niedrigere Dosierungen antiviraler Substanzen an als VZV. Die Persistenz einer latenten Virusinfektion kann durch die Therapie aber nicht beeinflusst werden. Bei Immunsupprimierten ist mit schweren, teilweise ulzerierenden und langwierigen Verläufen zu rechnen. Neue Wirkstoffe, wie z. B. Valaciclovir und Famciclovir sind bei immunsupprimierten Patienten noch nicht zugelassen, obwohl einzelne Studien über Wirksamkeit insbesondere als Reaktivierungsprophylaxe berichten [63]. Die zunehmende Inzidenz von Thymidinkinase-negativen HSV-Stämmen unter Immunsupprimierten erfordert weitere therapeutische Alternativen mit neueren Wirkstoffen (s. oben), die ebenfalls größtenteils das Zulassungsverfahren noch nicht vollständig durchlaufen haben. Darüber hinaus befinden sich derzeit HSV-Vakzine, basierend auf rekombinanten viralen Glykoproteinen, in präklinischer Erprobung [14]. Verschiedene Manifestationen bedürfen verschiedener Therapieschemata (s. Tabelle 5).

## Erstinfektion (oral oder genital)

Drei Medikamente sind bisher für diese Indikation zugelassen: Aciclovir, Valaciclovir und Famciclovir (s. Tabelle 5). Bei schweren Erstmanifestationen von genitalem Herpes wurde über eine deutliche Verkürzung der Hauterscheinungen und Schmerzen unter intravenöser Aciclovir-Therapie berichtet [4]. In der Regel ist jedoch eine orale Therapie ausreichend, wobei bei genitaler Erstinfektion Aciclovir und Valaciclovir in einer kleineren Studie Famciclovir überlegen waren [4]. Bei rekurrenten Infekten waren Aciclovir, Valaciclovir und Famciclovir gleich wirksam.

## ► Herpes-simplex-Gingivostomatitis

## ► Prophylaktische Langzeitanwendung

Die Wirksamkeit einer lokalen Aciclovir-Therapie bei Herpes labialis ist wissenschaftlich auch bei frühzeitigem Beginn nicht nachgewiesen

## ► Orale Suppressionstherapie

## ► Prävalenz

## ► Empfindlichkeitsbestimmung

Therapie der Wahl bei Aciclovir-Resistenz ist Foscarnet i.v.

## ► Diaplazentare Virustransmission

## ► Vertikale Infektion

Auch bei ► **Herpes-simplex-Gingivostomatitis** im Kindesalter ist ein deutlicher Nutzen von oralem Einsatz von Aciclovir (5-mal 15 mg/kg KG p.o./Tag für 7 Tage) bezüglich Dauer und Schwere der Symptome zu verzeichnen [21, 43].

### Rekurrente genitale Infekte

Unterschieden werden Therapieempfehlungen im Schub und zur Prophylaxe genitaler HSV-Rekurrenzen (s. Tabelle 5). Hinsichtlich der Unbedenklichkeit einer ► **prophylaktischen Langzeitanwendung** bis zu 10 Jahren [14] liegen für Aciclovir mehr Erfahrungswerte vor als für die beiden neueren Medikamente [4]. Die derzeit FDA-zugelassene Einmaldosierung von 500 mg Valaciclovir/Tag zur Suppression von rekurrentem Herpes genitalis zeigte sich in einer weiteren Dosisfindungsstudie als ausreichend bei Patienten mit weniger als 10 Rekurrenzen pro Jahr. Patienten mit mehr als 10 Schüben hingegen benötigten zur erfolgreichen Suppression eine höhere Einmaldosis von 1 g Valaciclovir oder aber eine Aufteilung der Gabe in 2 Dosen à 250 mg p.o./Tag Valaciclovir oder 2 Dosen à 400 mg p.o./Tag Aciclovir [14]. Bei Immunsupprimierten sind die neueren Präparate derzeit in klinischer Testung, aber noch nicht zugelassen [14, 55].

### Rekurrente extragenitale mukokutane Manifestationen

Bei immunkompetenten Patienten ist in der Regel keine Therapie erforderlich. Die Wirksamkeit einer lokalen Aciclovir-Therapie bei Herpes labialis ist wissenschaftlich auch bei frühzeitigem Beginn nicht nachgewiesen [42, 64]. Penciclovir scheint in lokaler Applikation Aciclovir bei Herpes labialis überlegen zu sein [2, 14]. Bei schweren Verläufen und bei Immunsuppression ist eine systemische Therapie indiziert (s. Tabelle 5). Eine prophylaktische ► **orale Suppressionstherapie** bei bekanntem Trigger (z. B. Sonnenexposition) war mit 2-mal 400 mg Aciclovir p.o./Tag (bis zu einer maximalen Therapiedauer von 1 Woche) bei Therapiebeginn 12 h vor Triggerereignis in einer plazebokontrollierten Studie erfolgreich [4].

### Aciclovir-Resistenz

Insgesamt ist eine Resistenz von HSV gegen Aciclovir selten, und die Virulenz dieser Stämme ist auch geringer. Bei Immunsupprimierten besteht eine ► **Prävalenz** von 4,7%, bei immunkompetenten Patienten eine Prävalenz von 0% für Aciclovir-Resistenz [46]. Verdacht auf Aciclovir-Resistenz besteht insbesondere bei Nichtansprechen der Hauterscheinungen auf orale Aciclovir-Therapie in Standarddosierung (200 mg p.o. 5-mal/Tag; [4]). Der Nachweis ist gegeben, wenn nach 3–5 Tagen unter Therapie weiterhin frische Hauterscheinungen entstehen und die Viruskultur positiv ist. Zeitgleich wird die Dosierung auf 800 mg p.o. 5-mal/Tag erhöht und bei weiterem Nichtansprechen nach 5–7 Tagen die Kultur wiederholt mit ► **Empfindlichkeitsbestimmung** [5, 57]. Therapie der Wahl bei Aciclovir-Resistenz ist Foscarnet i.v. (s. Tabelle 5), jedoch kann unter Therapie durch Mutation im DNA-Polymerase-Gen von HSV auch eine Foscarnet-Resistenz entstehen [57]. Ist bei einem Patienten ein resistenter Stamm aufgetreten, kann bei Infektrekurrenz wieder ein nichtresistenter Stamm Auslöser sein, d. h., es folgt immer zunächst ein Therapieversuch mit Aciclovir in normaler Dosierung für 5–7 Tage [5]. Erst wenn dann kein Ansprechen zu verzeichnen ist, wird die Therapie umgesetzt.

### HSV-Infektion in der Schwangerschaft

Disseminierter Herpes simplex in der Schwangerschaft führt häufig zur ► **diaplazentaren Virustransmission** mit intrauteriner Infektion des Feten in 50% der Fälle. Die diaplazentare Infektionsgefahr ist während der ersten 20 Schwangerschaftswochen am höchsten und geht mit einer erhöhten Frequenz an Spontanaborten, Totgeburten und Missbildungen einher [56]. Hoch dosierte (5–10 mg/kg KG 3-mal/Tag) i.v. Aciclovir-Therapie ist Mittel der Wahl [56].

Bei genitaler Erstinfektion der Mutter mit HSV 1 oder HSV 2 im 3. Trimenon besteht peripartal ein 40%iges Risiko für eine ► **vertikale Infektion** des Neugeborenen [65]. Bei rekurrentem Herpes genitalis besteht ein geringeres Infektionsrisiko



Bei peripartal klinisch manifestem genitalen Herpes ist unabhängig vom Zeitpunkt des Blasensprungs eine Sectio indiziert

► **Hohes Mortalitätsrisiko trotz antiviraler Chemotherapie**

Neonatale HSV-Infektionen bei genitaler HSV-Infektion der Mutter werden am häufigsten perinatal übertragen

► **Manifestationen des Herpes neonatorum**

► **SEM-Disease: günstigster Verlauf**

Fehlen Hauterscheinungen, so ist die Diagnosefindung erschwert

Bei Überleben einer akuten neonatalen ZNS- oder disseminierten HSV-Infektion bleiben in 40–60% schwerste neurologische und ophthalmologische Behinderungen zurück

von etwa 2–3% [30, 65]. Eine vorbekannte HSV-Infektion der Mutter wird in 25% im letzten Schwangerschaftsmonat reaktiviert. Auch bei fehlenden klinischen Symptomen sind daher Kontrollabstriche erforderlich [56]. Perinatale Infektion des Neugeborenen führt zum schwerwiegenden Krankheitsbild des Herpes neonatorum (s. unten). Bei infizierten Neugeborenen liegt die Mortalität bei 50%. Daher ist bei peripartal klinisch manifestem genitalen Herpes unabhängig vom Zeitpunkt des Blasensprungs eine Sectio indiziert. Ist eine vaginale Entbindung unvermeidlich oder liegt der Blasensprung mehr als 4 h vor Sectio zurück, wird eine intravenöse Aciclovir-Therapie bei Mutter und Neugeborenem empfohlen [65]. Eine Aciclovir-Therapie der Mutter ist präventiv wirksam, sofern sie spätestens 3 Tage vor Entbindung begonnen wird [31, 34, 65], wobei die offizielle Zulassung für diese Anwendung nicht besteht. Um ausreichende Wirkstoffspiegel zu erzielen, ist eine Dosierung von Aciclovir 400 mg p.o. 3-mal/Tag erforderlich [62]. Bei fehlender klinischer Manifestation [34, 61, 62] und negativem Abstrich [56] ist eine vaginale Entbindung möglich [34, 61, 62].

### Herpes neonatorum

Herpes neonatorum ist eine lebensbedrohliche HSV-1- oder HSV-2-Infektion des Neugeborenen mit ► **hohem Mortalitätsrisiko trotz antiviraler Chemotherapie** [29, 65]. In den USA ist 1 auf 3.000 Neugeborene betroffen [29]. Am häufigsten werden neonatale HSV-Infektionen perinatal bei genitaler HSV-Infektion der Mutter übertragen, selten erfolgt die Ansteckung bereits in utero (s. oben; [31]). Bis zu 15% der in Großbritannien gesicherten, gemeldeten Fälle von Herpes neonatorum sind auf postpartale Ansteckung durch orolabiale HSV-Träger im Umfeld des Neugeborenen zurückzuführen.

Drei unterschiedliche ► **Manifestationen des Herpes neonatorum** werden unterschieden:

- Befall von Haut, Auge, Mund (skin, eye, mouth (SEM) disease),
- ZNS-Befall,
- disseminierter Befall (s. unten).

Der ausschließliche Befall von Haut, Auge, Mund (► **SEM-Disease**) stellt mit einer nicht erhöhten Mortalität den günstigsten der 3 Verläufe dar, geht jedoch trotz antiviraler Therapie oft mit neurologischen Störungen und häufiger Rekurrenz einher [29]. Unbehandelt kann dieses Befallsmuster übergehen in ZNS-Befall oder disseminierte Infektion. Der ZNS-Befall als 2. Manifestationsform umfasst fokale Enzephalitis und Meningoenzephalitis, ist mit einem lethargischen bis komatösen Bewusstseinszustand und epileptischen Anfällen verbunden und geht mit einer Mortalität von 15% trotz antiviraler Therapie einher. Sowohl bei ZNS-Befall als auch bei disseminierter Infektion fehlen Hauterscheinungen in mehr als der Hälfte der Fälle, wodurch die Diagnosefindung erschwert ist. Bei der 3. Manifestationsform, der disseminierten Infektion, sind mehrere Organe (Leber, Lunge, Gehirn, Haut und/oder Nebennieren) betroffen. Das klinische Bild ähnelt dem einer bakteriellen Sepsis mit Ikterus, Blutungsneigung mit Koagulopathie, respiratorischer Insuffizienz, Hepatomegalie, Hepatitis und Symptomen einer Meningitis oder Enzephalitis. Die Mortalität beträgt trotz antiviraler Therapie 57%. Bei Überleben einer akuten neonatalen ZNS- oder disseminierten HSV-Infektion bleiben in 40–60% schwerste neurologische und ophthalmologische Behinderungen (spastische Quadriplegie, bleibende Anfallsneigung, Mikrozephalie, Amaurosis) und Entwicklungsverzögerung bestehen. Die bisherige Therapieempfehlung bei neonataler HSV-Infektion ist Aciclovir 10 mg/kg KG i.v. 3-mal/Tag für wenigstens 10 Tage. Derzeit wird die Wirksamkeit der intravenösen Aciclovir-Therapie bei Dosissteigerung auf 20 mg/kg KG 3-mal/Tag und Verlängerung der Therapiedauer auf 21 Tage in Studien überprüft. In Pilotstudien wurde die erfolgreiche Suppression von rekurrenten Herpeschüben nach Haut-, Augen- und Mundbefall im Neugeborenenalter unter oraler antiviraler Prophylaxe mit Aciclovir (300 mg/m<sup>2</sup> KG p.o. 3-mal/Tag) nachgewiesen [29].

► **Schwere Komplikationen**► **Mehrtägige Prodromi**

Bei immundefizienten Patienten verläuft die Herpesenzephalitis oft atypisch. Unbehandelt beträgt die Mortalität 70%

► **Kombinationstherapie von Steroiden mit Aciclovir****HSV-Manifestationen am ZNS****HSV-Meningitis/-Enzephalitis**

Meningitis und Enzephalitis (neonatale und postneonatale) sind die häufigsten HSV-Manifestationen am Zentralnervensystem [31]. Die HSV-bedingte aseptische Meningitis ist relativ häufig und ist wahrscheinlich allgemein unterdiagnostiziert [31]. In einem schwedischen Kollektiv waren 10% aller Fälle von aseptischer Meningitis bei Erwachsenen HSV-bedingt [31]. Meist ist die aseptische Meningitis HSV-2- und nur selten HSV-1-bedingt. Sie tritt relativ häufig bei Erstmanifestation von HSV-2-, selten bei HSV-1-bedingtem genitalem Herpes simplex und selten bei extragenitalen HSV-Manifestationen auf [58]. ► **Schwere Komplikationen** im Zusammenhang mit HSV-bedingter Meningitis sind Polyradikulomyelopathie, aufsteigende Myelitis, rezidivierende Meningitis und Harnverhalt, weshalb die HSV-Meningitis diagnostiziert und behandelt werden muss [31].

HSV-Enzephalitis tritt in der Regel nach ► **mehrtägigen Prodromi** (Fieber, Kopfschmerzen, Übelkeit) akut als unterschiedlich starke Bewusstseinseintrübung oder unspezifische fokale neurologische Symptomatik auf und ist vorwiegend durch HSV 1, in nur 1,6–6,5% durch HSV 2 bedingt. Bisher ist nicht geklärt, ob die HSV-Enzephalitis vorwiegend durch HSV-Primärinfektion, Reinfektion oder Reaktivierung ausgelöst wird. Die Herpesenzephalitis tritt erstaunlicherweise bei Immunkompetenten genauso häufig auf wie bei Immundefizienten, die Verläufe sind bei immundefizienten Patienten jedoch oft atypisch [31]. Eine frühzeitige Diagnose und Therapieeinleitung sind unerlässlich, da unbehandelt die Mortalität 70% beträgt [21]. Für die Behandlung der HSV-Infektionen des ZNS ist bisher nur Aciclovir zugelassen. Die empfohlene Dosierung beträgt Aciclovir 10 mg/kg KG i.v. alle 8 h für 14–21 Tage.

**Fazialisparese (Bell's palsy)**

Verschiedene Studien legen einen Bezug der Fazialisparese zu HSV nahe: HSV 1 wurde mittels PCR in 11/14 Fällen mit Fazialisparese nachgewiesen [47], außerdem trat klinisch eine raschere Befundbesserung unter ► **Kombinationstherapie von Steroiden mit Aciclovir** im Vergleich zu Steroidmonotherapie ein [1]. Als Therapie empfohlen ist daher Aciclovir 5-mal 400 mg p.o./Tag für 10 Tage und Prednison (30 mg 2-mal/Tag oder 2-mal 0,5 mg/kg KG/Tag für 5 Tage, dann auf 2-mal 5 mg p.o./Tag ausschleichen, nach insgesamt 10-tägiger Steroidtherapie absetzen [61]).

**Rekurrentes Erythema multiforme**

Das Erythema multiforme minor wird heute als bis in nahezu 100% der Fälle als HSV-assoziiert angesehen, insbesondere rezidivierende saisonale sowie auch ein Großteil der „idiopathischen“ Fälle [20]. Die HSV-Infektion geht dem Erythema multiforme 5–14 Tage voraus. Therapieempfehlung zu Prophylaxe und im Schub s. Tabelle 5.

**Literatur**

1. Adour KK, Ruboyianes JM, Von Doersten PG, Byl FM, Trent CS, Quesenberry CP Jr, Hitchcock T (1996) Bell's palsy treatment with acyclovir and prednisone compared with prednisone alone: a double-blind, randomized, controlled trial. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 105:371–378
2. Alrabiah FA, Sacks SL (1996) New antiherpesvirus agents. Their targets and therapeutic potential. *Drugs* 52:17–32
3. A.T.I. Arzneimittelinformation Berlin GmbH (1999) Antivirale Mittel. In: A.T.I. Arzneimittelinformation Berlin GmbH (Hrsg) Arzneimittelkursbuch 99/2000-Transparenz-Telegramm A.V.I. Arzneimittel-Verlags GmbH, Berlin, S 1132–1201
4. Balfour HH Jr (1999) Antiviral drugs. *N Engl J Med* 340:1255–1268
5. Balfour HH Jr, Benson C, Braun J et al. (1994) Management of aciclovir-resistant herpes simplex and varizella-zoster virus infections. *J Acquir Immun Def Syndr* 7:254–260
6. Beutner KR, Friedman DJ, Forszpaniak C, Andersen PL, Wood MJ (1995) Valaciclovir compared with aciclovir for improved therapy for herpes zoster in immunocompetent adults. *Antimicrob Agents Chemother* 39:1546–1553
7. Birthistle K, Carrington D (1998) Fetal varicella syndrome – a reappraisal of the literature. A review for the UK Advisory Group on Chickenpox on behalf of the British Society for the Study of Infection. *J Infect* 36 [Suppl 1]:25–29

8. Bovill B, Bannister B (1998) Review of 26 years' hospital admissions for chickenpox in North London. *J Infect* 36 [Suppl 1]:17–23
9. Bowsher D (1997) The management of postherpetic neuralgia. *Postgrad Med J* 73:623–629
10. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH (1995) *Dermatologie und Venerologie*, 4. Aufl. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo, S 1546–1547
11. Bruch D, Ruzicka T (1994) Wirksamkeit von Aciclovir und Glucocorticoiden in der Behandlung des Herpes zoster und postzosterischer Neuralgien. *Dtsch Med Wochenschr* 119:1526–1527
12. Bundesminister für Arbeit und Sozialordnung (1969) Merkblatt zu BK-Nr. 37 der Anl. 1 zur 7. BKVO, Bek. des BMA v. 15.10.1969, BArb BI Fachteil Arbeitsschutz 1969, S 202f
13. Burns SM, Mitchell-Heggs N, Carrington D (1998) Occupational and infection control aspects of varicella. A review prepared for the UK Advisory Group on Chickenpox on behalf of the British Society for the Study of Infection. *J Infect* 36 [Suppl 1]:73–78
14. Carlton S, Evans T, Tyring SK (1998) New antiviral agents for dermatologic disease. *Sem Cut Med Surg* 17:243–255
15. de Clercq E (1997) In search of a selective antiviral chemotherapy. *Clin Microbiol Rev* 10:674–693
16. Crooks JR, Jones DA, Fiddian AP (1991) Zoster-associated chronic pain: an overview of clinical trials with aciclovir. *Scand J Infect Dis* 80 [Suppl]:62–68
17. Echevarria JM, Casas I, Martinez-Martin P (1997) Infections of the nervous system caused by varizella-zoster virus: a review. *Intervirology* 40:72–84
18. Englisch W, Bauer CP (1997) Dimethindene maleate in the treatment of pruritus caused by varizella zoster virus infection in children. *Drug Res* 47:1233–1235
19. Fielder CP, Raza SA (1998) Steroids in facial palsy due to herpes zoster. Steroids are indicated if paralysis is complete and no contraindications exist. *BMJ* 316:233
20. Fritsch PO, Elias PM (1993) Erythema multiforme and toxic epidermal necrolysis. In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF (Hrsg) *Dermatology in general medicine*. McGraw-Hill, New York, pp 585–600
21. Gilbert DN, Moellering RC Jr, Sande MA (1998) *The Sanford guide to antimicrobial therapy*. Antimicrobial Therapy, 28. Aufl. Vienna, Virginia, pp 99–101
22. Gilden DN, Kleinschmidt-DeMasters BK, LaGuardia JJ, Mahalingam R, Cohrs RJ (2000) Neurologic complications of the reactivation of varicella-zoster virus. *N Engl J Med* 342:635–644
23. Goh CL, Khoo L (1997) A retrospective study of the clinical presentation and outcome of herpes zoster in a tertiary dermatology outpatient referral clinic. *Int J Dermatol* 36:667–672
24. Goldblatt D (1998) The immunology of chickenpox. A review for the UK Advisory Group on Chickenpox on behalf of the British Society for the Study of Infection. *J Infect* 36 [Suppl 1]:11–16
25. Halford WP, Gebhardt BM, Carr DJJ (1997) Acyclovir blocks cytokine gene expression in trigeminal ganglia latently infected with herpes simplex virus type 1. *Virology* 238:53–63
26. Hardy I, Gershon AA, Steinberg SP, La Russa P (1991) The incidence of zoster after immunization with live attenuated varicella vaccine. A study in children with leukemia. *Varizella Vaccine Collaborative Study Group*. *N Engl J Med* 325:1545–1550
27. Harper DR, Gilbert RL, Jeffries DJ (1998) Molecular biology of varizella-zoster virus. *J Infect* 36 [Suppl 1]:1–10
28. Homer JJ, England RJ, Ell SR (1998) Steroids in facial palsy due to herpes zoster. Corticosteroids are accepted treatment. *BMJ* 316:234
29. Jacobs RF (1998) Neonatal herpes simplex virus infection. *Semin Perinatol* 22:64–71
30. Kawaskaki H, Takayama J, Ohira M (1996) Herpes zoster infection after bone marrow transplantation in children. *J Pediatr* 128:353–356
31. Klapper PE, Cleator GM (1997) Herpes simplex virus. *Intervirology* 40:62–71
32. Kessler HA, Hurwitz S, Farthing C et al. (1996) Pilot study of topical trifluridine for the treatment of aciclovir-resistant mucocutaneous herpes simplex disease in patients with AIDS (ACTG 172) *J Acquir Imm Defic Syndr Hum Retrovirol* 12:147–152
33. Kind C, Duc G (1996) Prä- und perinatale Infektionen – Probleme für den praktizierenden Kinderarzt: Streptokokken der Gruppe B, Varizellen, Toxoplasmosen. *Schweiz Med Wochenschr* 126:264–276
34. Kohl PK (1997) Jahrestagung 1996 der Deutschen STD-Gesellschaft in Rostock-Warnemünde. *Hautarzt* 48:844–846
35. Kommission für Öffentlichkeitsarbeit und ethische Fragen der Gesellschaft für Humangenetik e.V. und Berufsverband Medizinische Genetik e.V. (1995) Stellungnahme zu Neufassung des §218a StGB. *Med Genetik* 7:360–361
36. Kost RG, Straus SE (1996) Postherpetic neuralgia-pathogenese, treatment and prevention. *N Engl J Med* 335:32–41
37. Kunzelmann V (1997) Herpes Zoster – auch heute noch eine Erkrankung mit vielen Gesichtern und therapeutischen Herausforderungen. *Akt Dermatol* 23:279–285
38. Lalezari JP, Drew WL, Glutser E et al. (1994) Treatment with intravenous (S)-1-[hydroxy-2-(phosphonylmethoxy)propyl]-cytosine of aciclovir-resistant mucocutaneous infection with herpes simplex virus in a patient with AIDS. *J Infect Dis* 170:570–572
39. Lanzerath K (1998) Famciclovir ist bei der Reduzierung der Anzahl Zellen mit latentem Herpes-Virus wirksamer als Valaciclovir. *H+G* 73:413–414
40. LoPresti AE, Levine JF, Munk GB, Tai CY, Mendel DB (1998) Successful treatment of an acyclovir- and foscarnet-resistant Herpes simplex virus type 1 lesion with intravenous cidofovir. *Clin Infect Dis* 26:512–513
41. MacFarlane BV, Wright A, O'Callaghan J, Benson HAE (1997) Chronic neuropathic pain and its control by drugs. *Pharmacol Ther* 75:1–19
42. Mandal BK, Dunbar EM, Ellis ME (1988) A double-masked, placebocontrolled trial of aciclovir cream in immunocompetent patients with herpes zoster. *J Infect* 17:57–63
43. Margo KL, Shaughnessy AF (1998) Antiviral drugs in healthy children. *Am Fam Physician* 57:1073–1077
44. Max MB, Schafer SC, Culnane M, Dubner R, Gracely RH (1988) Association of pain relief with drug side effects in postherpetic neuralgia: a single-dose study of clonidine, codeine, ibuprofen, and placebo. *Clin Pharmacol Ther* 43:363–371
45. Mertens G, Perlebach E (2001) Die Berufskrankheitenverordnung. Kommentar/Loseblattsammlung, M3101, Erich Schmidt, S 8–16
46. Modiano P, Salloum E, Gillet-Terver MN et al. (1995) Aciclovir-resistant chronic cutaneous herpes simplex in Wiskott-Aldrich syndrome. *Br J Dermatol* 133:475–478
47. Murakami S, Mizobuchi M, Nakashiro Y, Doi T, Hato N, Yanagihara N (1996) Bell palsy and herpes simplex virus: identification of viral DNA in endoneurial fluid and muscle. *Ann Intern Med* 124:27–30
48. Nathwani D, Maclean A, Conway S, Carrington D (1998) Varizella infections in pregnancy and the newborn. A review prepared for the UK Advisory Group on Chickenpox on behalf of the British Society for the Study of Infection. *J Infect* 36 [Suppl 1]:59–71
49. Neyts J, Andrei G, de Clercq E (1998) The novel immunosuppressive agent mycophenolate mofetil markedly potentiates the antiherpesvirus activities of aciclovir, ganciclovir, and penciclovir in vitro and in vivo. *Antimicrob Agents Chemother* 42:216–222
50. Nikkels AF, Piérard GE (1994) Recognition and treatment of Shingles. *Drugs* 48:528–548
51. Ogilvie MM (1998) Antiviral prophylaxis and treatment in chickenpox. A review prepared for the UK Advisory Group on Chickenpox on behalf of the British Society for the Study of Infection. *J Infect* 36 [Suppl 1]:31–38
52. Pastuszak AL, Levy M, Schick B (1994) Outcome after maternal varizella infection in the first 20 weeks of pregnancy. *N Engl J Med* 330:901–905

53. Perry CM, Faulds D (1996) Valaciclovir. A review of its antiviral activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in herpesvirus infections. *Drugs* 52:754–772
54. Perry CM, Wagstaff AJ (1995) Famciclovir. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in herpesvirus infections. *Drugs* 50:396–415
55. Peyramond D, Chidiac C, Lucht F et al. (1998) Management of infections due to the varizellazoster virus. 11th consensus conference on anti-infectious therapy of the french-speaking society of infectious diseases (SPILF). *EJD* 8:397–402
56. Rappersberger K (1999) Infektionen mit Herpes-simplex- und Varizella-Zoster-Viren in der Schwangerschaft. Klinische Manifestationen bei Mutter, Fötus und Neugeborenem – therapeutische Optionen. *Hautarzt* 50:706–14
57. Read CR, Vilar FJ, Smith TL (1998) AIDS-related herpes simplex virus encephalitis during maintenance foscarnet therapy. *Clin Infect Dis* 26:513–514
58. Read SJ, Kurtz JB (1999) Laboratory diagnosis of common viral infections of the central nervous system by using a single multiplex PCR screening assay. *J Clin Microbiol* 37:1352–1355
59. Riopelle J, Lopez-Anaya A, Cork RC et al. (1994) Treatment of the cutaneous pain of acute herpes zoster with 9% lidocain (base) in petrolatum/paraffin ointment. *J Am Acad Dermatol* 30:757–767
60. Rote Liste® Service GmbH, Frankfurt/Main (2001) Rote Liste 2000. Arzneimittelverzeichnis für Deutschland (einschließlich EU-Zulassungen). Editio Cantor, Aulendorf
61. Sanford JP, Gilbert DN, Moellering RC Jr., Sande MA (1997) The Sanford guide to antimicrobial therapy, 27. edn. Antimicrobial Therapy, Vienna, Virginia, pp 93–95
62. Scott LL, Sanchez PJ, Jackson GL, Zery F, Wendel GD Jr (1996) Aciclovir suppression to prevent Cesarean delivery after first-episode genital herpes. *Obstet Gynecol* 87:69–73
63. Schacker T, Hu H, Koelle DM et al. (1998) Famciclovir for the suppression of symptomatic and asymptomatic herpes simplex virus activation in HIV-infected persons. A double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 128:21–28
64. Sheridan J, Kern E, Martin A, Booth A (1997) Evaluation of antioxidant healing formulations in topical therapy of experimental cutaneous and genital herpes simplex virus infections. *Antiviral Res* 1997:157–166
65. Smith JR, Cowan FM, Munday P (1998) The management of herpes simplex virus infection in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 105:255–260
66. Snoeck R, Gérard M, Sadozot-Delvaux C et al. (1994) Meningoradiculoneuritis due to aciclovir-resistant varicella zoster virus in an acquired immune deficiency syndrome patient. *J Med Virol* 42:338–347
67. Snoeck R, Andrei G, Gérard M et al. (1994) Successful treatment of progressive mucocutaneous infection due to aciclovir- and foscarnet-resistant herpes simplex virus with (S)-1-(3-hydroxy-2-Phosphonylmethoxypropyl)cytosine (HPMPC). *Clin Infect Dis* 18:570–578
68. Swetter SM, Hill EL, Kern ER, Koelle DM, Posavad CM, Lawrence W, Safran S (1998) Chronic vulvar ulceration in an immunocompetent woman due to aciclovir-resistant, thymidin-kinase deficient herpes simplex virus. *J Infect Dis* 177:543–550
69. Tarlow MJ, Walters S (1998) Chickenpox in childhood. A review prepared for the UK Advisory Group on Chickenpox on behalf of the British Society for the Study of Infection. *J Infect* 36 [Suppl 1]:39–47
70. Tatnall FM, Schofield JK, Leigh IM (1995) A double-blind, placebo-controlled trial of continuous aciclovir therapy in recurrent erythema multiforme. *Br J Dermatol* 132:267–270
71. Tenney DJ, Yamanaka G, Voss SM, Cianci CW, Tuomari AV, Sheaffer AK, Alam M, Colonna RJ (1997) Lobucavir is phosphorylated in human cytomegalovirus-infected and -uninfected cells and inhibits the viral DNA polymerase. *Antimicrob Agents Chemother* 41:2680–2685
72. Thomas L, Walb D (1988) Niere und Harnwege. In: Thomas L (Hrsg) Labor und Diagnose. Die Medizinische Verlagsgesellschaft, Marburg, S 419
73. Tschachler E, Geusau A (1997) Herpes simplex Viren. *Österr Ärztezeitung* 15/16:29–34
74. Tyring SK, Douglas JM, Corey L, Spruance SL, Esmann J (1998) A randomized, placebo-controlled comparison of oral valaciclovir in immunocompetent patients with recurrent genital herpes infections. *Arch Dermatol* 134:185–191
75. Wagstaff AJ, Faulds D, Goa KL (1994) Aciclovir: a reappraisal of its antiviral activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy. *Drugs* 47:153–205
76. Wallace MR, Chamberlin CJ, Sawyer MH et al. (1996) Treatment of adult varicella with Sorivudine: a randomized, placebo-controlled trial. *J Infect Dis* 174:249–255
77. Watson CPN (1995) The treatment of postherpetic neuralgia. *Neurology* 45 [Suppl 8]:S58–S60
78. Whitley RJ, Weiss H, Gnann Jr JW et al. (1996) Aciclovir with and without prednisone for the treatment of herpes zoster. *Ann Int Med* 125:376–383
79. Whitley RJ (1995) Sorivudine: a promising drug for the treatment of varicella-zoster virus infection. *Neurology* 45 [Suppl 8]:S73–S75
80. Wilkins EGL, Leen CLS, McKendrick MW, Carrington D (1998) Management of chickenpox in the adult. A review prepared for the UK Advisory Group on Chickenpox on behalf of the British Society for the Study of Infection. *J Infect* 36 [Suppl 1]:49–59
81. Wood MJ, Kay R, Dworkin RH, Soong SJ, Whitley RJ (1996) Oral aciclovir therapy accelerates pain resolution in patients with Herpes Zoster: A meta-analysis of placebo-controlled trials. *Clin Infect Dis* 22:341–347
82. Wood MJ (1996) Antivirals in the context of HIV disease. *J Antimicrob Chemother* 37 [Suppl B]:97–112
83. Wood MJ, Johnson RW, McKendrick MW, Taylor J, Mandal BK (1994) A Randomized trial of aciclovir for 7 days or 21 days with and without prednisolon for treatment of acute herpes zoster. *N Engl J Med* 30:896–900
84. Wutzler P, Doerr HW (1998) Antivirale Therapie des Zoster. *Dtsch Ärztebl* 95:C-79–81
85. Zieger W, Friese K, Weigl M, Becker KP, Melchert F (1994) Varizellen-Infektion am Geburtstermin. *Z Geburtsh Perinat* 198:134–137

## Fragen zur Zertifizierung durch die DDA

**Mehrere richtige Antworten sind möglich**

### 1. Für Varzellenerstinfekte gilt:

- a) Die Mortalität sinkt mit zunehmendem Lebensalter.
- b) Varzellenpneumonie ist die häufigste Komplikation im Kindesalter.
- c) Häufigste Komplikation im Kindesalter ist eine Sekundärinfektion der Hauterscheinungen.
- d) Eine antivirale Therapie bei Varzellen im Erwachsenenalter ist indiziert.

### 2. Der Einsatz von Steroiden

- a) vermindert den akuten Zosterschmerz,
- b) vermindert die Inzidenz der postzosterischen Neuralgie,
- c) vermindert die Dauer der postzosterischen Neuralgie,
- d) ist bei schwerer VZV-Pneumonie zur Fibroseprophylaxe indiziert.

### 3. Für Varzellen gilt:

- a) Kontagiosität tritt zeitgleich mit dem Auftreten der Bläschen ein.
- b) Erwachsene sind Risikopatienten.
- c) Bei bekannter Infektionsquelle und eindeutiger Inkubationszeit und Dokumentationslage kann die Varzellenerkrankung bei medizinischem Personal als Berufskrankheit anerkannt werden.
- d) Bei konsekutiver Mehrfachinfektion innerhalb einer Familie erkranken die später betroffenen Geschwister oft schwerer.

### 4. Für die postzosterische Neuralgie gilt:

- a) Ältere Patienten sind häufiger betroffen.
- b) Eine frühzeitige Therapie mit Amitriptylin ist sinnvoll.
- c) Amitriptylin hat unabhängig von seiner antidepressiven Wirkung eine schmerzstillende Wirkung.
- d) Sie ist definitionsgemäß ein nach kutaner Zostererkrankung länger als 30 Tage anhaltender Schmerz.

### 5. In der Schwangerschaft

- a) ist ein Zoster der werdenden Mutter wegen der Gefahr der Fruchtschädigung immer hoch dosiert antiviral zu behandeln,
- b) geht eine manifeste Varzellenerkrankung der werdenden Mutter mit einem 30–50%igen Risiko der Fruchtschädigung einher,
- c) haben akzidentelle Gaben von Aciclovir bisher keinen Hinweis auf ein erhöhtes kindliches Fehlbildungsrisiko ergeben,
- d) wird ein vorbekannter Herpes genitalis im letzten Schwangerschaftsmonat häufig reaktiviert.

**Die Antworten folgen in Heft 8/2001**

## Wenn Sie einen Fortbildungspunkt erwerben wollen...

- Tragen Sie bitte die Antworten auf dem Antwortbogen auf Seite 575 ein (Kästchen rechts oben)
- Erläuterungen finden Sie auf der darauffolgenden Seite des Zertifizierungsbogens

**Einsendeschluss  
27. Juli 2001**

**Antworten aus Heft 4/2001**

**1 c; 2 b; 3 d; 4 e; 5 a; 6 b**