

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.

W. Kempf¹ · S. Lautenschlager²

¹Dermatologische Klinik, Universitätsspital Zürich

²Dermatologisches Ambulatorium, Stadtspital Triemli Zürich

Infektionen mit dem Varizella-zoster-Virus

Lernziel

Kenntnis der:

- ▶ **Biologie des Varizella-zoster-Virus,**
- ▶ **klinischen Manifestationen von Primärinfektion (Varizellen) und Reaktivierung (Herpes zoster),**
- ▶ **Komplikationen des Herpes zoster, insbesondere der postherpetischen Neuralgie,**
- ▶ **Therapie und Prophylaxe von Infektionen mit dem Varizella-zoster-Virus.**

Infektionen mit dem Varizella-zoster-Virus (VZV) sind häufige Erkrankungen. Die Primärinfektion mit dem VZV erfolgt dabei in der Regel in früher Kindheit unter dem Bild der Varizellen. Nach Jahren oder Jahrzehnten der Latenz kann es zur Reaktivierung des zuvor akquirierten Virus und damit zum Herpes zoster (HZ) kommen. Pro Jahr sind ungefähr 1.000 Fälle von HZ pro 1 Mio. Einwohner zu verzeichnen. In der Gruppe der 85-Jährigen hat bereits jeder Zweite einen HZ erlitten. Da der HZ v. a. bei älteren und immunkompromitierten Menschen vorkommt, wird angesichts der demographischen Entwicklung eine steigende Zahl von Erkrankten zu erwarten sein. Insbesondere die Komplikationen wie die postherpetische Neuralgie können bei den Erkrankten und ihren Umgebungspersonen zu einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität führen.

Biologie des Varizella-zoster-Virus

Das Varizella-zoster-Virus (VZV) gehört zur Gruppe der Herpesviren, innerhalb der es zusammen mit den Herpes-simplex-Viren (HSV) den humanpathogenen ▶ **alpha-Herpesviren** zugeordnet wird [13, 15]. Der strukturelle Aufbau des VZV gleicht dem anderer Herpesviren, wobei das ▶ **Herpesvirion** aus einer äußeren Lipidhülle (engl.: „envelope“) besteht, welche die immunogenen Oberflächenantigene enthält, einer amorphen proteinhaltigen Struktur (engl.: „tegument“), einem ikosaedrisch aufgebauten Nukleokapsid aus Proteinen (engl.: „capsid“) und dem elektronendichten Kern (engl.: „core“), der hauptsächlich die virale doppelsträngige DNA enthält (Abb. 1).

▶ **Alpha-Herpesviren**

▶ **Herpesvirion**

Dr. W. Kempf

Dermatologische Klinik, Universitätsspital Zürich, Gloriastrasse 31, 8091 Zürich, Schweiz,

E-Mail: wkempf@hotmail.com/kempf@derm.unizh.ch

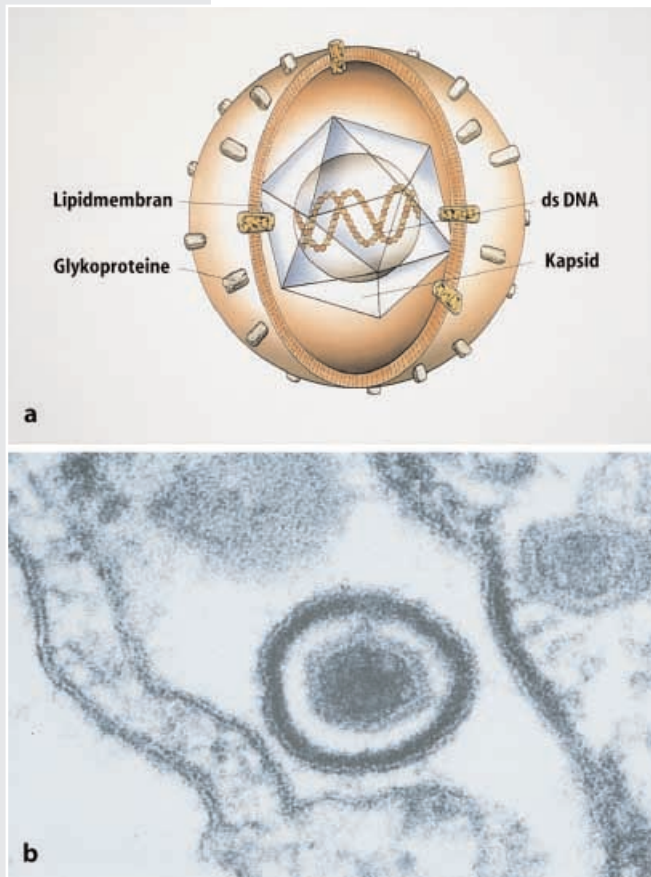


Abb. 1a, b ◀
Varizella-zoster-Virus (VZV).
 a Schematische Darstellung des Herpesvirions.
 b Elektronenmikroskopisches Bild von VZV
 (freundlicherweise von Prof. Dr. T. Baechli,
 Elektronenmikroskopisches Zentrallabor,
 Universität Zürich, überlassen)

90% der Bevölkerung sind Virusträger

► **Primärinfektion**

Das VZV ist weltweit verbreitet. Angesichts der hohen Seroprävalenz sind etwa 90% der Bevölkerung als Virusträger zu betrachten.

Die ► **Primärinfektion** manifestiert sich unter dem Bild der Varizellen (Windpocken). Die hohe Kontagiosität manifestiert sich in einer hohen Durchseuchungsrate und stellt ein Problem für immunsupprimierte und/oder VZV-seronegative erwachsene Kontaktpersonen dar, bei denen die Varizellen mit lebensbedrohlichen Komplikationen einhergehen können. Das VZV wird aerogen übertragen, wodurch es in Kontakt mit dem Epithel des oberen Respirationstraktes, des Oropharynx bzw. der Konjunktivalschleimhaut kommt. Das Virus breitet sich im Rahmen von Virämien über den Blutweg aus und führt letztlich zum generalisierten Befall der Haut. Der Zelluntergang (Apoptose) von Keratinozyten resultiert im Kohärenzverlust des epidermalen Zellverbandes, was sich klinisch als Bläschenbildung äußert. Bei immunsupprimierten Patienten kann es zusätzlich auch zum Befall viszeraler Organe kommen, der mit einer hohen Letalität einhergeht.

► **Latente Infektion**

VZV wandert entlang den Axonen sensorischer Nervenfasern in die sensorischen Hinterwurzel- und Hirnnervenganglien ein (Abb. 2) und etabliert dort eine ► **latente Infektion**, während der keine eigentliche aktive Virusvermehrung (Replikation) erfolgt. Ist die latente Infektion einmal etabliert, kann das VZV durch das Immunsystem des Betroffenen nicht mehr eliminiert werden. Während der Primärinfektion werden Antikörper (AK) gebildet, von denen die IgG-AK lebenslang nachweisbar bleiben. Obwohl diese einen guten Schutz vor Neuinfektionen darstellen, können sie Reaktivierungen des VZV nicht verhindern.

► **Endogene Reaktivierung**

In den 70er-Jahren konnte die erstmals von Hope-Simpson aufgestellte Hypothese belegt werden, dass es sich beim HZ nicht um eine Neuinfektion mit einem verwandten Virus handelt, sondern um eine ► **endogene Reaktivierung** des zuvor erworbenen VZV [1]. Die biologischen Vorgänge der Latenzbildung und Reaktivierung sind bislang wenig geklärt und lassen sich angesichts bisheriger Erfahrungen auch mithilfe antiviraler Medikamente nicht verhindern.

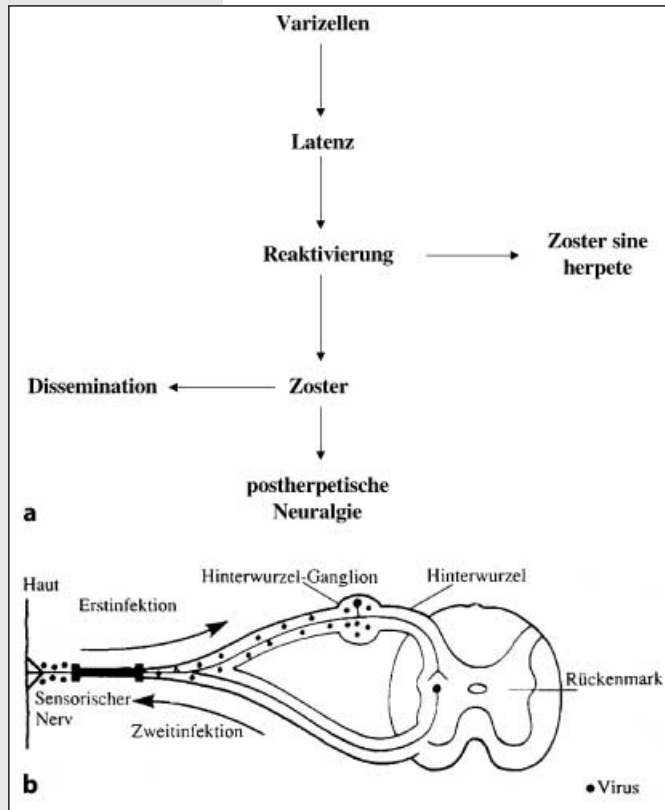


Abb. 2a, b ◀
Primärinfektion, Ort der Latenz und des Rezi-divs nach Reaktivierung.
 a Schematische Darstellung, b Wanderung von VZV ins sensorische Ganglion, von wo das VZV nach einer Latenzphase im Rahmen einer reaktivierte Infektion in ein Dermatom wandert und zum Herpes zoster führen kann

Verhinderung der Latenzbildung und Elimination des Virus medikamentös nicht möglich

Hingegen kann die Virusreplikation im Rahmen von Reaktivierungen medikamentös teilweise oder vollständig unterdrückt werden. Da Reaktivierungen der VZV-Infektion v. a. bei einer Schwäche der zellulären Immunabwehr im Alter, bei medikamentöser Immunsuppression bzw. im Rahmen einer HIV-Infektion beobachtet werden, wird angenommen, dass die zelluläre Immunreaktion eine zentrale Rolle in der Kontrolle des VZV spielt.

Varizellen – Primärinfektion

Epidemiologie

Primärinfektion erfolgt in 90% der Fälle im Kindesalter

Die Primärinfektion mit dem VZV [14] erfolgt bei etwa 90% der Bevölkerung im Kindesalter bis zum 14. Lebensjahr [9]. Nur gerade 5% der Infizierten durchlaufen eine asymptomatische Infektion. Die Übertragung geht in der Regel von erkrankten Kindern in der Umgebung aus, von denen das Virus über Tröpfchen aerogen oder

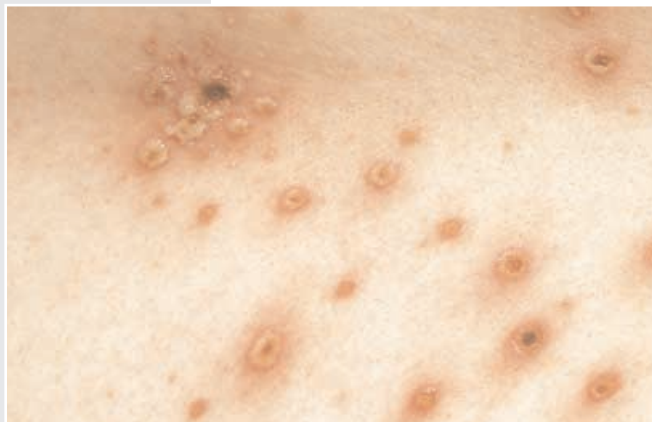


Abb. 3 ◀
Varizellen: Heubner-Sternenhimmel mit Bläschen, Papeln und Pusteln

aus Bläscheninhalt (Schmierinfektion) übertragen wird. Gelegentlich kann auch der HZ einer Kontaktperson zu Varizellen beim Exponierten führen, die Übertragungsratescheint aber deutlich geringer zu sein. Varizellen treten gehäuft im Frühling und Herbst auf.

Klinisches Bild

Varizellen im Kindesalter

Nach einer etwa 2-wöchigen Inkubationszeit entwickeln die Betroffenen während 2–3 Tagen Fieber, dem ein generalisiertes Exanthem folgt [14]. Typischerweise finden sich dabei Hautveränderungen in verschiedenen Stadien der Entwicklung, d. h. ein Nebeneinander von Papeln, Bläschen und verkrusteten Hautläsionen ▶ („Heubner-Sternenhimmel“; Abb. 3).

Das Exanthem breitet sich vom Kopf zentripetal auf den Rumpf und die Extremitäten aus und ist von einem imperativen Juckreiz begleitet. Zudem findet sich ein Befall der Mundschleimhaut ▶ (**Enanthem**) mit meist oberflächlichen 2–3 mm messenden Ulzerationen (Abb. 4). Während der ersten Tage treten weiterhin neue Bläschen auf, die im weiteren Verlauf verkrusten. Nach etwa 2–3 Wochen ist die Erkrankung in der Regel ohne Residuen abgeheilt. Eine Übertragung des Virus erfolgt bereits einige Tage vor Ausbruch des Exanthems und hält bis zur vollständigen Verkrustung aller Läsionen an.

Die häufigste Komplikation der Varizellen im Kindesalter ist die ▶ **Superinfektion** mit Staphylokokken und Streptokokken unter dem Bild einer Impetigo, eines Erysipels, einer Zellulitis oder seltener sogar einer Gangrän. In bis zu 4% kommt es zur Superinfektion mit beta-hämolisierenden Streptokokken der Gruppe A. Invasive Streptokokkeninfektionen mit hämorrhagischen Varizellen, nekrotisierender Faszitis, Arthritis, Osteomyelitis und septischen Zuständen („toxic shock syndrome“) sind als Komplikationen von Varizellen bei immunkompetenten Kindern beschrieben worden und scheinen zunehmend häufiger aufzutreten. ▶ **Neurologische Komplikationen** wie die zerebelläre Ataxie (Zerebellitis), aseptische Meningitis, Enzephalitis und Myelitis sind ausgesprochen selten (1:40.000). Auch der Befall viszeraler Organe mit VZV-Hepatitis und VZV-Pneumonie ist im Kindesalter selten zu beobachten. Die Gabe von inhalativ oder systemisch verabreichten Steroiden, z. B. im Rahmen einer Therapie bei Asthma bronchiale, erhöht das Risiko einer schweren Varizelleninfektion bei Kindern.

Varizellen im Erwachsenenalter

Erwachsene, die an Varizellen erkranken, zeigen oft einen aggravierten Verlauf mit ausgeprägtem Krankheitsgefühl und häufigeren Komplikationen, insbesondere einer VZV-▶ **Pneumonie**. Da diese ohne fassbare auskultatorische und klinische Pneumoniezeichen einhergehen kann, ist im Erwachsenenalter die Indikation für eine Thoraxröntgenuntersuchung freizügig zu stellen. Die Pneumonie tritt üblicherweise

▶ „Heubner-Sternenhimmel“

▶ Enanthem

Die Übertragung des Virus ist bis zur Verkrustung der Läsionen möglich

▶ Bakterielle Superinfektion

▶ Neurologische Komplikationen

Erwachsene zeigen einen aggravierten Verlauf der Varizellen mit höherem Risiko für Komplikationen

▶ Pneumonie



Abb. 4 ◀
Enorale Beteiligung bei Varizellen

Die Diagnose kann meist klinisch gestellt werden

► **Tzanck-Test**

► **Viruskultur**

► **Polymerasekettenreaktion**

1–6 Tage nach Beginn des Exanthems auf. Der Schweregrad der pulmonalen Beteiligung korreliert mit dem kutanen Befall. Die Letalität wurde auf 10–30 % geschätzt, scheint jedoch bei ansonsten gesunden Erwachsenen weniger als 10 % auszumachen.

Diagnose und Differenzialdiagnose

Grundsätzlich gelten für die Diagnose von VZV-Infektionen bei Varizellen und dem HZ die gleichen Überlegungen. Das diagnostische Vorgehen und die diagnostischen Methoden bei VZV-Infektionen sind in den Tabellen 1 und 2 dargestellt. Die Diagnose der Varizellen kann in der Regel leicht aufgrund des charakteristischen klinischen Bildes mit der Bläschenbildung in verschiedenen Stadien (Heubner-Sternenhimmel) gestellt werden. Die Durchführung eines ► **Tzanck-Tests** erlaubt die Diagnosesicherung einer Herpesinfektion und den Ausschluss differenzialdiagnostisch in Erwägung zu ziehender Erkrankungen. Eine Bestätigung durch den Nachweis von VZV mittels Viruskultivierung oder immunfluoreszenzmarkierten Antikörpern am Abstrichmaterial (z. B. Mikrotrak®) sind gewöhnlich nicht angezeigt. Die Probe sollte aus einem frischen Bläschen mit klarem Sekret entnommen werden, wobei die Sensitivität der ► **Viruskultur** lediglich 30–60 % beträgt. In speziellen Situationen, wie z. B. bei atypischen Varizellen oder zum Nachweis von VZV im Liquor bei neurologischen Symptomen, ist der DNA-Nachweis mittels ► **Polymerasekettenreaktion (PCR)** angezeigt. Die serologische Untersuchung kann retrospektiv die Diagnose bestätigen, aber auch bei der Entscheidung hilfreich sein, ob eine Isolation oder Postexpositionsprophylaxe bei gefährdeten Kontaktpersonen in der Umgebung des Patienten indiziert ist.

Tabelle 1

Diagnostisches Prozedere bei Varizella-zoster-Virusinfektionen

Zur Bestätigung der klinischen Verdachtsdiagnose

Virusnachweis inklusive Typisierung mittels Viruskultur oder Antigennachweis (Immunfluoreszenz)

Falls Resultat sofort benötigt: Tzanck-Test oder EM (nicht spezifisch für VZV)

Liquordiagnostik oder atypische Manifestationen: PCR

Serologie: Nicht indiziert zur Diagnosesicherung! (Indikationen s. Tabelle 2)

Tabelle 2

Diagnostische Verfahren bei Varizella-zoster-Virusinfektionen

Viruskultur

Diagnostischer Goldstandard. Abstrich mit Tupfer vom Blasengrund (Sensitivität bei Bläschen größer als bei Pusteln und Krusten). Aufbewahrung des Virustransportmediums bis zum Transport unter Lichtschutz im Kühlschrank. Resultat nach 2–4 Tagen erhältlich

Antigennachweis (z.B. Mikrotrak®-System)

Abstrich vom Blasengrund (da infizierte Zellen nötig) und Fixation durch Azeton oder Lufttrocknung. Resultat innerhalb 2–24 h erhältlich

Zytologie (Tzanck-Test)

Abstrich vom Blasengrund. Nach Giemsa-Färbung sind abgerundete (=akantholytische) Keratinozyten und mehrkernige Riesenzellen sichtbar.

Nicht spezifisch für VZV, da analoge Veränderungen auch durch Herpes-simplex-Viren verursacht werden

Elektronenmikroskopie (sog. „negative staining“)

Schnellmethode zum Herpesvirusnachweis aus Bläschenflüssigkeit. Nicht spezifisch für VZV. Nur an spezialisierten Zentren verfügbar und nur in Ausnahmefällen (v. a. disseminierte VZV-Infektionen bei Immunsupprimierten) indiziert

Antikörpernachweis (Serologie)

Nachweis von IgM- und IgG-Antikörpern im Serum

Indikationen: Zur Erfassung VZV-seronegativer Kinder vor immunsuppressiver Therapie und VZV-seronegativer Frauen mit Kinderwunsch sowie zur Evaluation einer allfälligen Serokonversion nach passiver Prophylaxe einer Varizelleninfektion nach Gabe von VZV-Immunglobulinen oder nach medikamentöser Postexpositionstherapie bei immunsupprimierten VZV-seronegativen Patienten

DNA-Nachweis mittels Polymerasekettenreaktion (PCR)

Nachweis von VZV spezifischen DNA-Sequenzen. Sehr sensitiv und spezifisch, jedoch teuer. Dauer bis Erhalt des Resultats abhängig vom Labor.

Insbesondere geeignet zur Diagnosebestätigung bei atypischer Hautmanifestation aus Abstrich- oder Biopsiematerial und aus Liquor bei Befall des ZNS (Enzephalitis, Myelitis)

► Differenzialdiagnose der Varizellen

Erhöhtes Risiko für Komplikationen bei Varizellen während der Schwangerschaft

► Fetales Varzellensyndrom

► Varizellen beim Neugeborenen

Das Spektrum der ► **Differenzialdiagnose von Varizellen** ist in Tabelle 3 aufgeführt und umfasst insbesondere im Kindesalter andere viral bedingte Kinderkrankheiten, Pyodermien und die Pityriasis lichenoides et varioliformis acuta (Abb. 5).

Tabelle 3

Differenzialdiagnose von Varizellen

Virale, bakterielle und parasitäre Infektionen

Masern, Röteln
Coxsackie- und Echoviren (z. B. Hand-Fuß- und Mundkrankheit)
Disseminierte Herpes-simplex-Infektion (Immunsuppression)
Pyodermien und bullöse Impetigo
Skabies

Andere Erkrankungen

Pityriasis lichenoides et varioliformis acuta
Insektenstiche
Dermatitis herpetiformis Duhring
Arzneimittlexantheme
Pustulöse Vaskulitiden



Abb. 5 ◀ Pityriasis lichenoides et varioliformis acuta (Mucha-Habermann)

Varizellen während der Schwangerschaft

Varizellen während der Schwangerschaft [3] sind mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung von Komplikationen bei Mutter und Kind verbunden (Abb. 6). Tritt die Varizelleninfektion in der ersten Hälfte der Schwangerschaft auf, besteht die Gefahr des ► **fetalen Varzellensyndroms**, das durch Narben, Hautatrophie der betroffenen Extremitäten, okuläre Missbildungen und zerebrale Schäden mit mentaler Retardation gekennzeichnet ist. Varizellen im letzten Trimester gehen gehäuft mit schweren Verläufen und Varizellenpneumonie einher, die zu Frühgeburt oder Tod des Kindes und der Mutter (Letalität bis 45%) führen können. Die Varizelleninfektion der Schwangeren 5 Tage vor bis 2 Tage nach der Geburt kann zu einer Varizelleninfektion mit komplikationsreichem Verlauf beim ► **Neugeborenen** führen, wobei die Varizellen im Verlauf der ersten 10 Lebenstage auftreten und eine Letalität von 30% aufweisen. Kinder, deren Mütter eine Varizelleninfektion während der Schwangerschaft erlitten haben, entwickeln nicht selten einen HZ bereits während des Kindesalters.

Mutter	Primärinfektion: Varizellen		Rezidiv: Herpes zoster
Mutter	13.-30. Woche	5. Tag vor bis 2. Tag nach Geburt	
		Risiko der Varizellen-Pneumonie (20%) bei Erkrankung im letzten Trimenon	
Kind	Foetales Varizellen-Syndrom: -Hautatrophien u. -narben -Okuläre, skelettale und gastrointestinale Missbildungen -Zerebrale Schäden mit mentaler Retardation	Kongenitale Varizellen: Aufreten innerhalb der ersten 10 Tage post partum; Letalität 30%	Keine Gefahr für Foetus (keine intrauterine Infektion)

Abb. 6 ▲ **Varizellen während der Schwangerschaft: Auswirkungen auf Mutter und Kind**

Varizellen bei Immunsupprimierten

Neugeborene und immunkompromittierte Patienten, die erstmals an einer Infektion mit VZV erkranken, entwickeln häufig schwere und komplikationsreiche Verläufe. Durch Dissemination mit Befall des zentralen Nervensystems und viszeraler Organe kann es zu Pneumonien, Hepatitiden, Enzephalitiden und Blutbildveränderungen mit Thrombozytopenien kommen. Bei HIV-infizierten Kindern mit mittelgradig erniedrigten CD4+-Zellen im peripheren Blut sind ► **rezidivierende Varizellen** mit wiederholtem Auftreten von disseminierten Hautveränderungen beschrieben worden, wobei das Rezidivintervall definitionsgemäß mindestens 1 Monat beträgt. Bei Kindern mit fortgeschrittener HIV-Infektion und deutlich erniedrigter CD4+-Zellzahl wurden ► **progressive (chronische) Varizellen** beobachtet, bei denen neue Läsionen während länger als mindestens 1 Monat auftreten. Tödliche Verläufe von generalisierten VZV-Infektionen mit neurologischen und viszeralen Läsionen bei gleichzeitigem Fehlen von Hautveränderungen kommen vor.

Therapie und Prophylaxe

Varizellen bei immunkompetenten Kindern sind eine gutartig verlaufende, selbstlimitierende Erkrankung. Daher ist eine spezifische antivirale Behandlung nicht indiziert, auch wenn für das Virostatikum Aciclovir (ACV) gezeigt werden konnte, dass die ACV-Behandlung in einer geringgradig schnelleren Abheilung der Varizellen und einer geringeren Virusausscheidung resultiert. Eine symptomatische Linderung des Juckreizes und antiseptische Behandlung kann in der Regel durch die topische Therapie erreicht werden [12].

Bei Varizellen in der Adoleszenz und bei Erwachsenen sollte eine frühzeitige ► **antivirale Therapie** (wenn möglich innerhalb 24 h nach Beginn des Exanths) erwogen werden. Obwohl Aciclovir offiziell nicht zur Behandlung von VZV-bedingten Infekten in der Schwangerschaft zugelassen ist, ist eine Gabe von ACV auch bei Schwangeren im letzten Trimester angesichts des Risikos der Varizellenpneumonie zu erwägen.

Die antivirale Behandlung bei immunkompromittierten Patienten erfolgt üblicherweise unter stationären Bedingungen durch intravenös verabreichtes ACV oder bei Resistenzbildung – z. B. bei progressiven und rezidivierenden Formen der Varizellen im Rahmen einer fortgeschrittenen HIV-Infektion – mit Foscarnet (Foscavir®).

► Rezidivierende Varizellen

► Progressive (chronische) Varizellen

Varizellen bei immunkompetenten Kindern werden symptomatisch therapiert

Eine antivirale Therapie im Erwachsenenalter ist jedoch zu erwägen

► Antivirale Therapie im Erwachsenenalter

► VZV-Immunglobulin

► Aciclovir

► Serologische Kontrolle

► Oka-Stamm

Die Impfung mit der Oka-Vakzine führt zu einer lang dauernden Immunität

► Nebenwirkungen

Reaktivierungen ohne kutane Manifestation werden als „Zoster sine herpette“ bezeichnet

Der HZ trifft meist ältere und immungeschwächte Patienten

Postexpositionsprophylaxe bei Varizellen

Eine Postexpositionsprophylaxe (PEP) mit intravenös verabreichtem ► **VZV-Immunglobulin** innerhalb der ersten 4 Tage nach Exposition ist indiziert bei Patienten mit einem hohen Risiko für komplikationsreiche und potenziell tödlich verlaufende Varizellen, wie z. B. bei immunkompromittierten Patienten, Schwangeren, Frühgeburten und Neugeborenen, deren Mütter 5 Tage vor bis 2 Tage nach der Niederkunft an Varizellen erkrankt sind. Als Einmalgabe bietet diese (teure) Maßnahme einen etwa 90%igen Schutz. Hochdosiertes, peroral verabreichtes ► **Aciclovir (ACV)** 7–9 Tage nach der Exposition während einer Woche vermag den Ausbruch von Varizellen bei Kindern nach Exposition zu verhindern. Ein vergleichbarer Effekt kann durch die Impfung mit der lebendattenuierten Oka-Vakzine (s. unten) innerhalb der ersten 3 Tage nach Exposition erzielt werden. Bei den meisten Exponierten kommt es dennoch zur Serokonversion im Rahmen einer subklinischen Varizelleninfektion. Da aber 20 % der Behandelten keine Serokonversion aufweisen und daher vor einer VZV-Infektion zu einem späteren Zeitpunkt nicht geschützt sind, sollte nach einer PEP eine ► **Kontrolle des Serostatus** mit Bestimmung der VZV-spezifischen Antikörper durchgeführt werden.

VZV-Vakzine

Im Jahr 1974 wurde durch Zellkulturpassagierung eines VZV-Isolates eine attenuierte Lebendvakzine [7], der sog. ► **Oka-Stamm** des VZV, in Japan entwickelt. Die Impfung führt zu einer meist subklinischen VZV-Infektion, die in einer lang dauernden Immunität resultiert. Eine Varizelleninfektion mit dem Wildtyp-VZV kann durch die Impfung mit dem Oka-Stamm in etwa 70–90 % der Geimpften verhindert werden. Kommt es dennoch trotz vorausgegangener Impfung zur manifesten Infektion mit dem Wildtyp-VZV, ist der Verlauf der Erkrankung bei Geimpften milder, d. h. mit weniger Hautläsionen und einer niedrigeren Fiebrerate einhergehend. ► **Nebenwirkungen** treten nur selten auf und äußern sich mit leichtem Fieber, einem mildem varizellenähnlichen Exanthem in der 3. Woche nach der Impfung. Das Oka-VZV kann dabei jedoch auf VZV-seronegative Personen übertragen werden, weshalb der Kontakt des Geimpften zu Risikopatienten (VZV-seronegative Immunsupprimierte und Schwangere) zu vermeiden ist. Da es sich um einen attenuierten Lebendimpfstoff handelt, sollte die Impfung bei immunsupprimierten und schwangeren Frauen nicht durchgeführt werden. Bei immunsupprimierten Patienten kann die Impfung hingegen zu schweren vakzinebedingten Varizellen führen, die eine antivirale Behandlung bedingen. Patienten unter einer Steroidbehandlung bedürfen einer genauen Beobachtung nach der Impfung, wobei nach Möglichkeit in einem steroidfreien Intervall geimpft werden sollte.

Herpes zoster – Reaktivierung

Nach Jahren oder Jahrzehnten der latenten VZV-Infektion in den sensorischen Ganglien kann es zu einer Reaktivierung mit erneuter Virusreplikation kommen, die sich als Herpes zoster (Gürtelrose) äußern kann [8, 13]. Dabei wandert das VZV entlang den Axonen in das vom betroffenen Ganglion innervierte Hautareal ein und führt zur Bildung der Zoster-typischen Hautläsionen (Abb. 7). Die Reaktivierung kann aber auch ohne die dermatologische Manifestation des HZ, d. h. ausschließlich mit segmentalen Schmerzzuständen einhergehen. Derartige Reaktivierungen einer VZV-Infektion werden als „Zoster sine herpette“ bezeichnet.

Der HZ ist vorwiegend eine Erkrankung des älteren und in der zellulären Immunabwehr geschwächten Patienten, tritt aber auch bereits in der 2.–4. Dekade und selten auch bei Kindern auf. Die Inzidenz des HZ beträgt jährlich 1–5 Fälle pro 1.000 Einwohner, wobei eine deutliche Zunahme der Inzidenz mit steigendem Alter, insbesondere nach dem 60. Lebensjahr, zu beobachten ist. Bei den 85-Jährigen und bei Immunsupprimierten hat jeder zweite einen HZ erlitten. Im Gegensatz zu den Varizellen, die gehäuft im Frühling und Herbst zu beobachten sind, konnte eine jahreszeitliche Häufung des HZ nicht eindeutig belegt werden.



Abb. 7 ◀

Herpes zoster: charakteristische gürtelförmige unilaterale Ausbreitung der Läsionen

Klinisches Bild

► Geschlechts- und altersabhängige Prädilektion des Manifestationsortes

Die Virusreplikation ist in den ersten 3 Tagen nach Auftreten von Hautveränderungen am ausgeprägtesten

► Prodromalschmerzen

Okuläre Komplikationen treten bei Herpes zoster ophthalmicus in 50% der Fälle auf

► Frühkomplikationen

► Spätkomplikationen

► Postherpetische Neuralgie

Der HZ zeigt eine ► **geschlechts- und altersabhängige Prädilektion des Manifestationsortes** [8, 13, 15]: Jüngere Patienten erkranken eher an einem HZ der thorakalen Segmente mit dem charakteristischen segmentalen, einem halben Gürtel ähnlichen Verteilungsmuster, das der Erkrankung ihren Namen gegeben hat (zoster: griech. Gürtel; s. Abb. 7). Bei älteren Menschen befällt der HZ v. a. die Sakralregion bei Frauen und die Gesichtsregion bei Männern. Es kommt zur Bildung geröteter Papeln, die innerhalb von Stunden in Bläschen übergehen, die gruppiert angeordnet sind und sich unilateral über ein oder gelegentlich mehrere Dermatome erstrecken. Die Bläschen verkrusten innerhalb 7–10 Tagen, und in den meisten Fällen bilden sich die kutanen Manifestationen nach 2–3 Wochen zurück. Die Virusreplikation ist am ausgeprägtesten in den ersten 3 Tagen, kann sich aber – insbesondere im Bereich der Trigeminiervenäste – über Tage erstrecken und wird durch die Neubildung von Bläschen angezeigt. Während die Bildung neuer Bläschen in der Regel nach 10 Tagen beendet ist, kann die völlige Rückbildung der Hautveränderungen bis zu 1 Monat in Anspruch nehmen. ► **Prodromalschmerzen** sind ein Charakteristikum des HZ und gehen dem Ausbruch der Hautveränderungen in der Regel 1–4 Tage voraus. Diese Prodromalschmerzen sind in ihrer Qualität und Intensität sehr variabel und können von Dys- und Parästhesien begleitet werden.

Etwa jeder 20. Patient erleidet ein oder sehr selten mehrere Rezidive des HZ, das in der Regel im gleichen Dermatome auftritt. Auf einige Formen des HZ wird im Folgenden näher eingegangen, da sie durch klinische Besonderheiten (Komplikationsrate, Therapie) gekennzeichnet sind.

Herpes zoster ophthalmicus

Der HZ im Augenbereich macht etwa 7–17,5% aller HZ-Fälle aus und kommt bei Männern häufiger vor. Okuläre Komplikationen treten bei der Hälfte der Patienten auf. Der Befall der Nasenspitze (in 30–40% vorhanden) deutet die Ausbreitung über den N. nasociliaris an (Abb. 8), was als klinisches Zeichen für einen okulären Mitbefall gewertet werden muss. Alle Patienten mit einem HZ im Nasenbereich sollten ophthalmologisch untersucht und nachkontrolliert werden, obwohl die direkte Schädigung der Kornea geringer als beim Herpes-simplex-Infekt ist. Selten kann jedoch auch eine Augenmitbeteiligung bei nur diskreten Hautsymptomen im Stirnbereich oder sogar im Ausbreitungsgebiet des 2. Trigeminusastes vorkommen. Die ► **Frühkomplikationen** treten im 1. Monat (7.–28. Tag) auf und beinhalten eine Konjunktivitis (75%), Episkleritis (55%), Iritis (54%), Keratitis (49%) und eine Muskellähmung (10%). Als ► **späte Komplikationen** finden sich u. a. die posteriore Skleritis und akute Retinaneurose. In 5% kommt es 1–3 Monate nach den Hautveränderungen zur Ausbildung einer granulomatösen zerebralen Angiitis mit kontralateraler Hemiplegie.

Die virostatische Behandlung des HZ im Augenbereich verringert die Rate an Komplikationen (30% unter ACV vs. 50% unter Plazebo) und das Risiko einer ► **postherpetischen Neuralgie**, zumal eine PHN in bis zu 50% der Patienten beobachtet wird. Die Bildung neuerer Bläschen beschränkt sich nicht auf die ersten 72 h wie



Abb. 8 ◀
Herpes zoster ophthalmicus unter Mitbeteiligung des N. nasociliaris

Der Einsatz von Virostatika ist auch noch nach den ersten 48–72 h indiziert

bei anderen HZ-Formen, sondern kann sich über mehrere Tage erstrecken und rechtfertigt einen Einsatz von Virostatika auch noch nach den ersten 48–72 h.

Zoster oticus

Der HZ im Ohrbereich ist deutlich seltener als im Augenbereich, geht aber ebenfalls mit einem komplikationsreichen Verlauf einher. Die Kombination eines Herpes zoster auricularis (sive oticus) mit Fazialisparese, Hör- und Gleichgewichtsstörung wird unter dem Begriff des ▶ „Ramsay-Hunt-Syndroms“ zusammengefasst.

▶ „Ramsay-Hunt-Syndrom“

HZ im Kindesalter v. a. tritt nach Varizellen in den ersten Lebensjahren oder nach intrauteriner Infektion auf

Herpes zoster im Kindesalter

HZ wird selten auch bei Kindern beobachtet (<1:1.000 Kinder unter dem 10. Lebensjahr; [10]), wobei fast ausschließlich Kinder erkranken, die eine Varizelleninfektion entweder intrauterin oder bis zum 4. Lebensjahr entwickelten oder unter Immunsuppression stehen (Abb. 9). Bei immunkompetenten Kindern kann meist von einem harmlosen Verlauf über 1–3 Wochen ausgegangen werden. Schmerzen und die Ausbildung einer postzosterischen Neuralgie sind sehr selten. Eine antivirale Therapie ist bei immunkompetenten Kindern nicht indiziert, ist aber bei immunsupprimierten Kindern notwendig, da es ohne virostatistische Behandlung bei nahezu jedem 5. immunsupprimierten Kind zur Dissemination des HZ mit Befall viszeraler Organe kommt und jedes 10. immunsupprimierte Kind am HZ verstirbt.



Abb. 9 ◀
Herpes zoster im Kindesalter

HZ verläuft bei Immunsupprimierten schwerer und komplikationsreicher

Herpes zoster beim Immunsupprimierten

Zustände, die mit einer reduzierten zellvermittelten Immunität einhergehen, sind mit einer Zunahme von Herpesvirusinfektionen und damit auch des Herpes zoster verbunden [1, 11]. Der HZ verläuft bei Immunsupprimierten in der Regel schwerer, d. h. mit Befall mehrerer Segmente (Dermatome) und hämorrhagisch-nekrotisierenden Hautläsionen (Abb. 10). Die Bildung neuer Bläschen erfolgt nicht nur in den ersten 3 Tagen, sondern kann sich über Wochen erstrecken, was die Krankheitsdauer beträchtlich verlängern kann.



Abb. 10 ◀
Hämorrhagisch-nekrotisierender Herpes zoster bei einem immunsupprimierten Patienten (weiße Auflagerungen durch Lotio alba)

► Transplantatempfänger

► HIV-infizierte Patienten

Bei HIV-Infizierten werden atypische Manifestationen beobachtet

► **Transplantatempfänger**, insbesondere Knochenmarktransplantierte, erkranken in bis zu 50 % der Fälle innerhalb der ersten 12 Monate nach Transplantation an einem HZ. HIV-infizierte Patienten sind mit einem 20fach erhöhten Risiko für einen HZ konfrontiert. Jeder 3. Patient erleidet mindestens eine HZ-Episode im Verlauf der HIV-Infektion, wobei in etwa 25 % der Patienten Rezidive des HZ auftreten. Der HZ kann in allen Krankheitsstadien auftreten, kommt jedoch gehäuft mit abnehmender CD4+-Zellzahl vor. Bei ► **HIV-infizierten Patienten** treten gelegentlich 2–3 Tage vor dem Erscheinen der Hautveränderungen Prodromi mit epigastrischen Abdominalschmerzen auf, die eine Pankreatitis imitieren können. Atypische Manifestationen des Herpes zoster mit disseminierten verrukösen oder ulzerösen Hautverände-

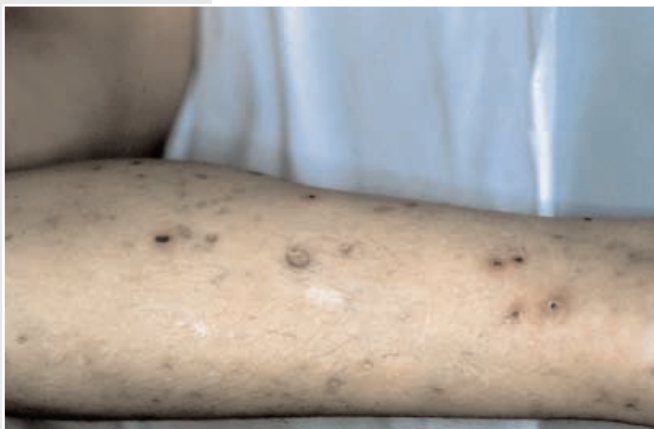


Abb. 11 ◀
Chronisch-persistierende Ulzera am Unterschenkel eines HIV-infizierten Patienten

Das Auftreten eines HZ im Alter ist nicht als Hinweis für ein zugrunde liegendes Tumorleiden zu werten

Die Viruskultur gilt als diagnostischer Goldstandard

rungen wurden bei HIV-Infizierten beobachtet und stellen ein großes diagnostisches Problem dar (Abb. 11). Da eine klinisch latente HIV-Infektion bei jedem 20. Patienten mit HZ nachgewiesen werden kann, wird ein HIV-Screening v. a. bei positiver Anamnese für ein entsprechendes Risikoverhalten empfohlen. Angesichts der erheblichen Konsequenzen für den Patienten und sein Umfeld erscheint es aber sinnvoll, eine HIV-Serologie bei einem jungen Patienten mit HZ grundsätzlich zu empfehlen.

Herpes zoster und Neoplasie

Tumorpatienten zeigen in 9–16% der Fälle eine kutane Dissemination des HZ (Abb. 12; [11]). Das Auftreten eines HZ ist jedoch nicht als Hinweis für ein Tumorleiden als Grunderkrankung des Patienten zu werten. Lediglich in 5% der an einem HZ Erkrankten kann ein bislang okkult gebliebener Tumor nachgewiesen werden, so dass eine Tumorsuche auf Patienten mit anamnestischem oder klinischem Verdacht auf eine Neoplasie beschränkt werden kann.



Abb. 12 ◀
Disseminierter Herpes zoster bei einem Tumorpatienten: Das sichtbare Ausgangsdermatom im Bereich der linken Skapulareregion erlaubt die klinische Abgrenzung zu Varizellen und zur disseminierten Herpes-simplex-Infektion

Diagnose und Differenzialdiagnose

Die Diagnose des HZ kann in der Mehrzahl der Fälle aufgrund des charakteristischen klinischen Bildes mit segmental angeordneten Bläschen und den begleitenden Schmerzen gestellt werden. Die medikamentöse Therapie des HZ sollte innerhalb der ersten 48–72 h nach Auftreten der Hautläsionen, d. h. ggf. noch vor dem Vorliegen der Laborresultate des Virusnachweises eingeleitet werden, um einen günstigen Effekt auf den Verlauf des HZ und dessen Komplikationen zu erzielen. Für die praktische Tätigkeit bedeutet dies, dass dem Virusnachweis in den meisten Fällen lediglich eine nachträglich bestätigende Rolle in der Diagnostik zukommt.

Das diagnostische Vorgehen und Verfahren ist in den Tabellen 1 und 2 zusammengestellt. Der Nachweis des VZV mittels Zellkultur gilt nach wie vor als diagnostischer Goldstandard, wobei das Resultat erst nach 2–4 Tagen erwartet werden kann und die Sensitivität auch bei optimaler Handhabung (Lichtschutz, gekühlter Transport) lediglich zwischen 60–80% liegt. Der Virusnachweis mittels Immunfluoreszenzmarkierten VZV-spezifischen Antikörpern (z. B. Mikrotrak®-Systeme) am Abstrichmaterial aus dem Bläscheninhalt eignet sich als zuverlässiges und vergleichsweise schnelles Diagnoseverfahren. Der Tzanck-Test untermauert die Verdachtsdiagnose

Die Prodromalschmerzen im Thorax- und Kopfbereich können erhebliche differenzialdiagnostische Probleme bereiten

► Multimodale Therapie

V. a. ältere und immunkompromittierte Patienten profitieren von einer systemischen antiviralen Therapie

► Valaciclovir und Famciclovir

eines Herpesinfektes, erlaubt jedoch die Unterscheidung von Infekten mit Herpes-simplex-Viren bzw. VZV nicht. Der molekularbiologische Nachweis virustypspezifischer DNA-Sequenzen mittels Polymerasekettenreaktion (PCR) dient v. a. der Diagnosesicherung bei klinisch atypischer Manifestation des HZ aus Abstrich- oder Biopsiematerial.

Differenzialdiagnose des Herpes zoster

Vor allem die Prodromalschmerzen des HZ im Thorakal- und Gesichtsbereich können zu erheblichen differenzialdiagnostischen Problemen Anlass geben und zum Beispiel eine Lungenembolie, einen Myokardinfarkt oder eine Migräne imitieren. Häufig können in dieser Phase eine regionäre Lymphknotenschwellung und eine gestörte Sensibilität (Hyper-/Dysästhesie) den diagnostischen Hinweis auf einen HZ liefern. Obwohl die segmental angeordneten Bläschen in der Regel die Diagnose eines HZ sicher stellen lassen, sind die in Tabelle 4 aufgeführten dermatologischen Krankheitsbilder abzugrenzen. Im Vordergrund stehen akute ekzematöse Prozesse, das Erysipel und autoimmunbullöse Dermatosen. Ein initialer, noch nicht segmentaler HZ muss insbesondere gegenüber einem Herpes-simplex-Infekt abgegrenzt werden, damit eine ausreichende Dosierung von antiviralen Medikamenten gewährleistet wird.

Tabelle 4
Differenzialdiagnose des Herpes zoster

Herpes-simplex-Infekt
Akutes Ekzem
Eczema herpeticum
Bullöses Erysipel
Autoimmun-bullöse Dermatosen
Selten: segmental/zosteriform angeordnete Dermatosen und Metastasen

Therapie des Herpes zoster

Die Behandlung des HZ [12] ist ► **multimodal**, welche das Sistieren der Virusreplikation mit Abheilung der Hautläsionen, eine ausreichende Schmerzlinderung auch in der akuten Phase der Erkrankung und die Reduktion von Komplikationen zum Ziel hat (Tabelle 5). Die Indikationen für eine medikamentöse antivirale Behandlung sind in Tabelle 6 zusammengefasst. Vor allem ältere Patienten (>50.-60. Lebensjahr), immunsupprimierte sowie Patienten mit HZ im Kopf- und Gesichtsbereich oder initial starken Schmerzen profitieren von einer frühzeitigen antiviralen Behandlung. Der Einfluss von Virostatika auf den Verlauf des HZ ist gut dokumentiert. ACV führt im Vergleich zu Plazebo zu einer rascheren Verkrustung der Hautläsionen (7 Tage unter ACV statt 10 Tage unter Plazebo), einem früheren Sistieren der Virusreplikation und infolgedessen zu einer rascheren Abheilung der herpetischen Hautveränderungen. Die Virostatika der neuen Generation, ► **Valaciclovir und Famciclovir**, bieten den Vorteil eines für den Patienten angenehmeren Dosierungsschemas und ersetzen daher zunehmend ACV bei der Behandlung des HZ beim immunkompetenten Patien-

Tabelle 5
Multimodale Behandlung des Herpes zoster

- Virostatika (Indikationen s. Tabelle 6): Innerhalb der ersten 72 h nach Auftreten der Hautläsionen einzuleiten (bei Herpes zoster ophthalmicus oder Immunsupprimierten auch noch nach 72 h)
- Analgetika
- Topische Therapie: Desinfizierende Schüttelpinselung, Silbersulfadiazin-Creme oder Austrocknen mit einer Cremepaste
- Eventuell Steroide: Unter Beachtung der Kontraindikationen

Auf eine ausreichende Schmerzbehandlung ist auch in der Akutphase zu achten

► **Intravenöse antivirale Therapie**

► **Brivudin**

► **Resistenzentwicklung**

Tabelle 6

Indikationen für eine virostatische Behandlung des Herpes zoster

- **Alter:** >50. Lebensjahr
- **Schmerzen:** Mittelstarke bis starke Schmerzen vor oder bei Beginn
- **Lokalisation:** Herpes zoster ophthalmicus; zervikaler HZ (motorische Ausfälle)
- **Immunstatus:** Immunsupprimierte Patienten (unabhängig vom Grund der Immunsuppression)

ten. Schwere Fälle von HZ werden jedoch mit Vorteil unter stationären Bedingungen und mit intravenös verabreichten Virostatika behandelt, zumal dadurch auch eine adäquate Lokaltherapie und Ruhigstellung gewährleistet werden kann. Der oben beschriebene Effekt einer virostatischen Behandlung kann jedoch lediglich nachgewiesen werden, wenn die Präparate innerhalb der ersten 48, maximal aber 72 h nach Auftreten der ersten Hautveränderungen (Papeln, Bläschen) verabreicht werden. Die Indikationen und Dosierungen einer virostatischen Behandlung sind in den Tabellen 6 und 7 aufgeführt. Eine Behandlung des HZ mit topisch verabreichten Virostatika ist nicht sinnvoll, da kein therapeutischer Effekt belegt wurde.

Auf eine schmerzangepasste, abgestufte medikamentöse Therapie ist auch in der akuten Phase zu achten, wobei bei starken Schmerzen durchaus auch der Einsatz von Morphinen zu erwägen ist. Trizyklische Antidepressiva (z. B. Amitriptylin 25 mg/Tag) haben sich auch in niedriger Dosierung bewährt, v. a. bei einem frühzeitigen Einsatz in der akuten Phase des HZ.

Die Behandlung des HZ beim Immunsupprimierten (s. Tabelle 7) bedingt die ► **intravenöse Gabe** von ACV, wobei die Behandlung in der Regel unter stationären Bedingungen durchgeführt wird. Durch die verbesserte Pharmakokinetik der neueren Virostatika (VACV, FCV und Brivudin) resultieren aber auch nach peroraler Gabe vergleichbare Plasmaspiegel. Bislang konnte jedoch einzig für ► **Brivudin** gezeigt werden, dass die perorale Behandlung der intravenösen Gabe von ACV klinisch ebenbürtig ist. Da bislang noch keine Studienergebnisse zu den anderen Virostatika der neueren Generation vorliegen, empfiehlt sich, die Behandlung von Immunsupprimierten mit peroral verabreichten Virostatika der neuen Generation auf Patienten mit leichter oder mittelgradiger Immundefizienz zu beschränken und die Patienten ambulant engmaschig nachzukontrollieren.

Während ► **Resistenzentwicklungen** gegenüber Virostatika beim immunkompetenten Patienten klinisch nicht von Bedeutung sind, zeigt sich eine Resistenz gegenüber den Nukleosidanaloga insbesondere bei HIV-Infizierten. Da es sich in der überwiegenden Zahl der Fälle um Thymidinkinase-negative Viren handelt, ist ein Wechsel des Nukleosidanalogs nicht hilfreich. Stattdessen ist eine Behandlung mit intravenös verabreichtem Foscarnet (Foscavir®) unter stationären Bedingungen einzuleiten, die auf einer direkten Hemmung der viralen DNA-Polymerase beruht.

Tabelle 7

Dosierung der Virostatika in der Behandlung des Herpes zoster

Beim immunkompetenten Patienten

ACV-Zovirax®	5-mal 800 mg/Tag p.o., 7 Tage
VACV-Valtrex®	3-mal 1.000 mg/Tag p.o., 7 Tage
FCV-Famvir®	3-mal 500 mg/Tag p.o., 7 Tage

Beim immunsupprimierten Patienten

ACV (Zovirax®):	3-mal 10 mg/kg KG/Tag i.v., 10 Tage bzw. bis zur Abheilung
Eventuell bei leichter bis mittelgradiger Immundefizienz:	VACV (Valtrex®) 3-mal 1.000 mg/Tag, 10 Tage oder FCV (Famvir®) 3-mal 250 mg/Tag, 10 Tage; Brivudin 4-mal 125 mg/Tag, 5 Tage
Bei fehlendem Ansprechen (meist als Indikator einer Resistenzbildung):	Foscarnet (Foscavir®) 3-mal 40 mg/kg KG/Tag i.v. bis zur Abheilung

Breites Spektrum von Komplikationen, insbesondere beim älteren und immunsupprimierten Patienten

► **Dissemination**

Die postherpetische Neuralgie ist die häufigste Komplikation des HZ

Komplikationen des Herpes zoster

Der HZ kann mit zahlreichen Komplikationen einhergehen [4, 5], die im Alter und bei Immunsupprimierten ausgeprägter sind und häufiger auftreten. Tabelle 8 fasst die wichtigsten und häufigsten Komplikationen zusammen. Dabei ist zu beachten, dass der HZ nicht nur mit dermatologischen Komplikationen wie Narben- (Abb. 13) oder Granulombildung einhergehen, sondern weitaus häufiger zu neurologischen Schäden wie der postherpetischen Neuralgie führen kann. Eine ► **Dissemination** ist definitionsgemäß gegeben, wenn mehr als 20 Läsionen außerhalb des primären und benachbarter Dermatome auftreten. Dabei kann es zum ausschließlich kutanen generalisierten Befall kommen oder zum Mitbefall viszeraler Organe und des zentralen Nervensystems mit Enzephalitis und Myelitis, der in 10–35 % der Immunsupprimierten mit HZ auftritt und trotz antiviraler Behandlung eine Letalität von 5–15 % aufweist. Die frühzeitige antivirale Behandlung des HZ vermag nachgewiesenermaßen die Komplikationsrate zu senken.

Zoster-assoziierte Schmerzen und die postherpetische Neuralgie

Die häufigste Komplikation des HZ sind nach der Abheilung der Hautveränderungen persistierende Schmerzen, die als postherpetische Neuralgie (PHN) bezeichnet werden [6]. Die PHN ist Teil der sog. Zoster-assoziierten Schmerzzustände (ZAS = „zoster-associated pain“ = ZAP) und umfasst definitionsgemäß alle Schmerzen, die 1 Monat nach Abheilung der Hautveränderungen noch weiterbestehen. Eine etablierte PHN kann sich über Monate oder sogar Jahre erstrecken und geht nicht selten mit einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität und mit psychischer Belastung

Tabelle 8
Komplikationen des Herpes zoster (Häufigkeit in %)

Kutan:	Vernarbung, Granulombildung, bakterielle Superinfektion (2,3%), Hypopigmentierung, Dissemination
Okulär:	Keratitis, Skleritis, Uveitis, Chorioretinitis, Iridozyklitis, Ptose, Mydriase, sekundäres Glaukom, äußere Retinaneurose; Erblindung
Neurologisch:	Postherpetische Neuralgie (bis zu 50% der Patienten, altersabhängig), motorische Neuropathie (v. a. bei HZ der zervikalen Segmente mit Befall des N. accessorius); Hörverlust bei Zoster oticus (0,2%), Meningitis und Meningoenzephalitis (0,5%), granulomatöse zerebrale Angiitis mit kontralateraler Hemiparese
Viszeral:	Pneumonie, Hepatitis, Gastritis, Kolitis, Zystitis, Perikarditis, viszerale Dissemination
Bewegungsapparat:	Arthritis

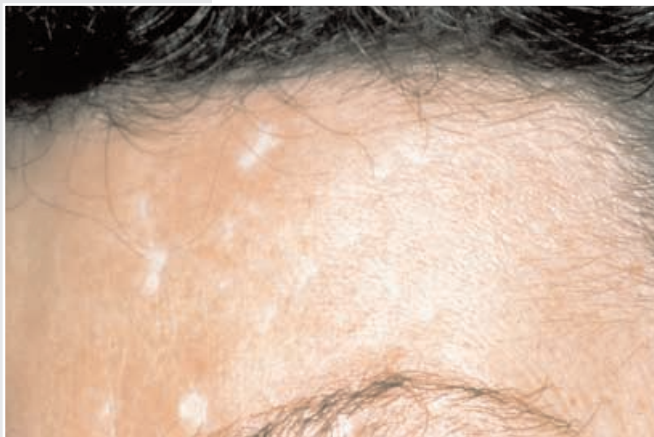


Abb. 13 ◀
Hypopigmentierte Narben nach nekrotisierendem Herpes zoster ophthalmicus

► Schmerzqualitäten

Über 50-Jährige gehören zu den Risikopatienten

► Analgetika

► Antidepressiva und Antikonvulsiva

Trizyklische Antidepressiva bewähren sich als Analgetika beim älteren Menschen mit postherpetischer Neuralgie

der Betroffenen und ihrer Umgebung einher. Die PHN umfasst unterschiedliche ► **Schmerzqualitäten** (lanzierend, dumpf) und Sensibilitätsstörungen (Parästhesien, Hypästhesien). Pathogenetisch liegt der PHN eine direkte inflammatorische Schädigung der virusbefallenen neuralen Strukturen und zusätzlich auch eine Fehlverarbeitung der Schmerzen in höhergeschalteten Zentren (Thalamus, Kortex) zugrunde. Vor allem in der Altersgruppe der über 50-Jährigen sind bis zu 50 % der Patienten von der PHN betroffen, und 20–30 % der Betroffenen leiden auch noch 1 Jahr nach Abheilung der kutanen Manifestationen ihres HZ an Schmerzen. Seltener (10 %) sind 30-bis 50-Jährige von der PHN betroffen. Die Risikofaktoren für die Entwicklung einer PHN sind in Tabelle 9 aufgeführt. Der Schweregrad des HZ oder der Immunstatus scheinen hingegen keinen Einfluss auf die Entwicklung einer PHN zu haben.

Tabelle 9

Risikofaktoren für die Entwicklung einer postherpetischen Neuralgie

- Alter des Patienten >50 Jahre
- Prodromalschmerzen
- Mittelstarke bis starke Schmerzen im Initialstadium des HZ
- Herpes zoster ophthalmicus

Therapie der ZAS und PHN

Grundsätzlich ist zu bemerken, dass eine Therapie der Wahl nicht existiert und das Prozedere stets individuell angepasst werden sollte. Den ► **Analgetika** kommt naturgemäß der wichtigste Stellenwert in der Behandlung der PHN zu (Tabelle 10). Eine frühzeitige und effiziente Behandlung der Akutschmerzen scheint dabei auch auf die Entwicklung einer allfälligen PHN einen günstigen Einfluss zu haben. Neben nichtsteroidalen Antirheumatika können auch je nach Bedarf Morphinderivate indiziert sein. Daneben kommt den trizyklischen ► **Antidepressiva und Antikonvulsiva** eine besondere Bedeutung zu, da sie die Schmerzempfindung modulieren können. Insbesondere die trizyklischen Antidepressiva erweisen sich gerade beim älteren Patienten als sehr hilfreich. Amitriptylin oder Desipramin, die mit Vorteil bereits in der Akutphase eingesetzt werden, haben sich besonders bewährt. Carbamazepin, das gerade bei älteren Menschen mit unangenehmen Nebenwirkungen (Schwindel mit der Gefahr von Stürzen) einhergehen kann, hat seinen Platz v. a. in der Behandlung lanzierender postherpetischer Schmerzzustände im Bereich der Trigeminae. Eine

Tabelle 10

Behandlung der postherpetischen Neuralgie

- Analgetika: Paracetamol, nichtsteroidale Analgetika, Opioide
- Antidepressiva/Antikonvulsiva: Trizyklische Antidepressiva (Amitriptylin 25 mg/Tag, steigern entsprechend Verträglichkeit und Wirkung)
- Carbamazepin bei lanzierenden Schmerzen und Trigeminaeuralgie, wird in Zukunft voraussichtlich durch Gabapentin abgelöst werden
- Virostatika: Innerhalb der ersten 48–72 h nach Auftreten der Hautläsionen
- Eventuell Steroide: Nur in der Akutphase und nur in Kombination mit Virostatika während der ersten 7 Tage. Empfohlene Dosierung: 60 mg/Tag in der 1. Woche, 40 mg/Tag in der 2. Woche und 20 mg/Tag in der 3. Woche (wobei Kontraindikationen zu beachten sind)
- Lokaltherapeutika: Capsaicin (0,025%-)Creme; Lidocain-haltige Externa (z. B. EMLA-Creme oder Patch)
- Physikalische Methoden: TENS, Nervenblockade
- Komplementärmedizinische Verfahren: Akupunktur
- Bei Nichtansprechen auf obige Therapien Überweisung an spezialisierte Zentren (z. B. Schmerzkliniken)

► Virostatika

► Steroide

In der Akutphase sollten Steroide nur in Kombination mit Virostatika eingesetzt werden

In Zukunft könnte eine Impfung im Alter eine effiziente Prävention des HZ und seiner Komplikationen darstellen

pharmakologische Weiterentwicklung des Carbamazepins, das Gabapentin, ist nebenwirkungsärmer und dürfte deshalb in Zukunft das Vorgängerpräparat ablösen.

Sowohl ACV als auch die neue Generation der ► **Virostatika**, VACV und FCV, führen nachgewiesenermaßen zu einer Reduktion der akuten Zoster-assoziierten Schmerzen. Hingegen ist der Einfluss einer frühzeitigen antiviralen Therapie auf den Verlauf und eine präventive Wirkung der Virostatika auf die Entwicklung einer PHN umstritten. Eine Behandlung mit ACV (Zovirax® – 5-mal 800 mg/Tag) resultiert zwar in einer leichtgradig niedrigeren PHN-Rate nach 3 Monaten. Nach 6 Monaten besteht jedoch kein Unterschied mehr zu Placebo. Die Virostatika der neuen Generation – VACV und FCV – führen zu einer deutlicheren Abnahme der ZAS. Eine signifikant schnellere Rückbildung der PHN bei Risikopatienten konnte für VACV und FCV gezeigt werden, wobei dieser Effekt bei FCV nur für die in den USA und neuerdings auch in Europa empfohlene Dosierung von 3-mal 500 mg gezeigt werden konnte. Voraussetzung für eine Beeinflussung der PHN ist in jedem Fall der frühzeitige Einsatz von Virostatika innerhalb der ersten 48–72 h nach Auftreten der Zoster-bedingten Hautläsionen.

Der Nutzen von ► **Steroiden** wird sehr kontrovers beurteilt. Der kombinierte Einsatz von Virostatika und Steroiden in der Akutphase des HZ kann die Intensität der PHN vermindern und die Lebensqualität verbessern, ohne jedoch die Inzidenz der PHN zu verringern. Gerade beim älteren Menschen sind zahlreiche Kontraindikationen und Nebenwirkungen einer Therapie mit systemisch verabreichten Steroiden zu beachten.

Prophylaxe des Herpes zoster und seiner Komplikationen

Obwohl die Oka-Vakzine als Lebendvakzine ebenfalls eine latente Infektion in den Hirnnerven- und Hinterwurzelganglien etabliert, ist die Inzidenz eines HZ bei Geimpften niedriger als bei Nichtgeimpften. Immunologische Studien zeigen, dass durch eine Booster-Impfung mit der Oka-Vakzine die zelluläre Immunität gegen VZV im gleichem Maß wie nach einem HZ ansteigt. Diese Wirkung mit einer Halbwertszeit von geschätzten 4–5 Jahren scheint für die Prävention weiterer HZ-Rezidive ausreichend zu sein. Auf diesen Beobachtungen basiert die Überlegung einer Impfung beim älteren Menschen, der bereits in der Kindheit eine Varizelleninfektion erlitten hat und daher Virusträger ist und aufgrund der nachlassenden Immunität im Alter mit dem erhöhten Risiko eines HZ konfrontiert ist. Studien mit großen Patientenkollektiven sind im Gange, um die Wirkung einer Impfung im Alter zu evaluieren. Sollten diese Studien einen Vorteil belegen, dürfte künftig die Impfung im Alter eine effiziente und einfache Präventionsmaßnahme zur Verhinderung des HZ und seiner Komplikationen darstellen.

Literatur

- Buchbinder SP, Katz MH, Hessel NA, Liu JY, O'Malley PM, Underwood R, Holmberg SD (1992) Herpes zoster and human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis* 166:1153–1156
- Cohen JL, Brunell PA, Straus SE, Krause PR (1999) Recent advances in varicella-zoster virus infection. *Ann Intern Med* 130:922–932
- Enders G, Miller E, Craddock-Watson J, Bolley I, Ridehalgh M (1994) Consequences of varicella and herpes zoster in pregnancy: prospective study of 1739 cases. *Lancet* 343:1548–1551
- Galil K, Choo PW, Donahue JG, Platt R (1997) The sequelae of herpes zoster. *Arch Intern Med* 157:1209–1213
- Gilden DH, Kleinschmidt-DeMasters BK, LaGuardia JJ, Mahalingam R, Cohrs RJ (2000) Neurologic complications of the reactivation of varicella-zoster virus. *N Engl J Med* 342:635–645
- Kost RG, Straus SE (1996) Postherpetic neuralgia – pathogenesis, treatment, and prevention. *N Engl J Med* 335:32–42
- Krause PR, Klinman DM (1995) Efficacy, immunogenicity, safety, and use of live attenuated chickenpox vaccine. *J Pediatr* 127:518–525
- McCrory ML, Severson J, Tyring SK (1999) Varicella zoster virus. *J Am Acad Dermatol* 41:1–14
- Paul E, Thiel T (1996) Zur Epidemiologie der Varizella-Zoster-Infektion. Ergebnisse einer prospektiven Erhebung im Landkreis Ansbach. *Hautarzt* 47:604–609
- Smith CG, Glaser DA (1996) Herpes zoster in childhood: case report and review of the literature. *Pediatr Dermatol* 13:226–229
- Smith JB, Fenske NA (1995) Herpes zoster and internal malignancy. *South Med J* 88:1089–1092
- Snoeck R, Andrei G, De Clercq E (1999) Current pharmacological approaches to the therapy of varicella zoster virus infections: a guide to treatment. *Drugs* 57:187–206
- Straus SE, Ostrove JM, Inchauspe G, Felsler JM, Freifeld A, Croen KD, Sawyer MH (1998) NIH conference. Varicella-zoster virus infections. Biology, natural history, treatment, and prevention. *Ann Intern Med* 108:221–237
- 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
- Wolff MH, Schünemann S, Schmidt A (1999). Varicella-Zoster Virus. Molecular biology, pathogenesis, and clinical aspects (Contributions to Microbiology, Vol. 3, Hrsg. A. Schmidt). Karger, Basel

Fragen und Antworten zur Zertifizierung durch die DDA

1. Welche Aussagen sind richtig?

- I. Varizellen treten ausschließlich im Kindesalter auf.
- II. Die Latenzbildung kann medikamentös verhindert werden.
- III. Varizellen gehen mit einem erhöhten Risiko für Komplikationen – insbesondere Varizellenpneumonie – bei Patienten im Erwachsenenalter einher.
- IV. Varizellen zeigen keine jahreszeitliche Abhängigkeit des Auftretens.

- a) Alle
- b) I und III
- c) III
- d) IV
- e) II und IV

2. Welche Aussagen sind richtig?

- I. Der Tzanck-Test kann nicht zwischen Infektionen mit Herpes-simplex-Viren und Varizella-zoster-Virus differenzieren.
- II. Die Sensitivität des Virusnachweises mittels Viruskultivierung ist unabhängig vom Stadium der Effloreszenz, von der die Probe entnommen wurde.
- III. Bei atypischen Manifestationen eignet sich die Polymerasekettenreaktion als diagnostisches Nachweisverfahren.
- IV. Vor Einleitung einer antiviralen Therapie sollte auf jeden Fall das Resultat der Laboruntersuchungen zum Virusnachweis abgewartet werden.

- a) I
- b) I und III
- c) III
- d) I und II
- e) II und IV

3. Welche Aussage ist richtig?

- I. Nach Durchführung einer Postexpositionsprophylaxe mit VZV-Immunglobulin bei Risikopatienten kommt es sehr selten zur Seroconversion, da in der Regel keine subklinische Varizelleninfektion erfolgt.
- II. Durch die Impfung mit der Oka-Vakzine kann eine klinisch manifeste Varizelleninfektion in 70–90% der Geimpften verhindert werden.
- III. Die Oka-Vakzine ist eine attenuierte Lebendvakzine, die nicht bei Immunsupprimierten und Schwangeren zur Anwendung gelangen sollte.
- IV. Die Polymerasekettenreaktion erlaubt eine Unterscheidung der durch die Oka-Vakzine verursachten Varizellen von einer durch den Wildtyp bedingten Infektion.

- a) I
- b) I und III
- c) I, II und III
- d) II, III und IV
- e) IV

4. Welche Aussage ist richtig?

- I. Der Herpes zoster tritt bei älteren Männern eher in der Gesichtsregion und bei Frauen eher in der Sakralregion auf.
- II. Der Herpes zoster tritt gehäuft im Frühling und Herbst auf.
- III. Der Herpes zoster deutet auf eine zugrunde liegende Tumorerkrankung hin.
- IV. VZV kann von einem Patienten mit Herpes zoster auf eine VZV-seronegative Person übertragen werden und bei dieser zu Varizellen führen.

- a) I
- b) I und III
- c) I, II und III
- d) II, III und IV
- e) I und IV

5. Welche Aussage ist richtig?

- I. Die systemische antivirale Behandlung des Herpes zoster sollte innerhalb der ersten 48–72 h nach Auftreten von Hautläsionen eingeleitet werden.
- II. Eine nach den ersten 72 h eingeleitete systemische antivirale Behandlung kann bei Herpes zoster ophthalmicus und bei Immunsupprimierten noch wirksam sein.
- III. Bei jungen Patienten (<30. Lebensjahr) lässt sich in 40% der Fälle eine zugrunde liegende HIV-Infektion nachweisen.
- IV. Die Virostatika der neueren Generation (Valaciclovir und Famciclovir) zeichnen sich durch eine höhere orale Bioverfügbarkeit aus.

- a) I, II und IV
- b) III
- c) I und III
- d) II, III und IV
- e) IV

6. Welche Aussage ist richtig?

- I. Starke initiale Schmerzen beim Herpes zoster stellen einen Risikofaktor für die Entwicklung einer postherpetischen Neuralgie dar.
- II. Immunsupprimierte Patienten haben ein höheres Risiko für die Entwicklung einer postherpetischen Neuralgie.
- III. Trizyklische Antidepressiva bewähren sich nicht in der Behandlung Zoster-assoziiierter Schmerzzustände älterer Patienten.
- IV. Eine frühzeitig eingesetzte systemische antivirale Therapie kann die postherpetische Neuralgie verhindern.

- a) I, II und IV
- b) I
- c) II und III
- d) I und IV
- e) alle

Die Antworten folgen in Heft 6/2001

Wenn Sie einen Fortbildungspunkt erwerben wollen...

- Tragen Sie bitte die Antworten auf dem Antwortbogen auf Seite 377 ein (Kästchen rechts oben)
- Erläuterungen finden Sie auf der gegenüberliegenden Seite des Zertifizierungsbogens

Einsendeschluss 28. Mai 2001

Antworten aus Heft 2/2001
1d; 2d; 3b; 4c; 5d; 6c; 7e; 8e

Erläuterung / Beispiele zum korrekten Ausfüllen des Zertifizierungsbogens

Mitgliedsnummer

1	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
3	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
5	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
6	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
7	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
8	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>
9	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>
0	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Sollten Sie keine Barcode-Aufkleber zur Hand haben, tragen Sie bitte die Mitgliedsnummer, die Sie Ihrer persönlichen DDA-Chipkarte entnehmen, gemäß des gezeigten Beispiels ein, indem Sie die Felder ganz ausfüllen.

Beispiel:

Mitgliedsnummer 1300002589

Heft-Nr.

1	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
3	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
5	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
6	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
7	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
8	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
9	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
0	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>

In dem gleichen Schema ist die Heft-Nr. einzutragen, die Sie bitte jeweils der Titelseite (rechts oben) jeder HAUTARZT-Ausgabe entnehmen.

Beispiel:

Heft 2 • Februar 2000 = 022000

Beantwortung der Fragen

	A	B	C	D	E
1	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>
3	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>
5	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
.	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Die Fragen (Frage 1 bis maximal 15) werden jeweils im Anschluss an den Artikel gestellt.

Es sind mehrere Antworten möglich (Multiple-Choice), die Sie – wie im Beispiel gezeigt – durch Ausfüllen der entsprechenden Antwortfelder (A bis E) kennzeichnen.