

## Fortschritte in der Diagnostik von Varizella Zoster und Stellenwert der Impfung

### Advances in varicella zoster virus diagnostics and importance of vaccination

**Miriam Wittek\***

Institut für Medizinische Virologie und Impfbambulanz,  
Universitätsklinikum Frankfurt/Main, D-60596 Frankfurt,  
Deutschland

#### Zusammenfassung

Das Varizella-Zoster-Virus (VZV) gehört zu einem der acht bisher bekannten humanpathogenen Herpesviren.

Während Windpocken (Primärinfektion) eine typische Erkrankung im Kindes- und Jugendalter sind, tritt der Zoster (endogene Reaktivierung) gehäuft bei älteren Menschen jenseits des fünften Lebensjahrzehnts auf. Der Zoster, auch Gürtelrose genannt, ist eine neurokutane Entzündungskrankheit, die als endogene Reaktivierung der latent in den (Hinterwurzel-) Ganglienzellen persistierenden Varizella-Zoster-Viren definiert ist.

Ernsthafte Komplikationen, die im Zusammenhang mit dem Zoster beschrieben werden, treten vor allem bei älteren und immunsupprimierten Patienten auf. Diese können sich an Haut, Auge, Ohr, an verschiedenen inneren Organen sowie am zentralen und peripheren Nervensystem manifestieren. Ein fortschreitendes Nachlassen der VZV-spezifischen zellvermittelten Immunität ist mit dem Alter assoziiert, ebenso wie der gleichzeitige Anstieg von Inzidenz und Schweregrad einer Zosterinfektion sowie das Auftreten einer postzosterischen Neuralgie (PZN).

Die postzosterische Neuralgie (PZN), die einen chronischen Schmerzzustand beschreibt, stellt die häufigste Komplikation des Zosters dar. Im Fall einer eindeutigen klinischen Situation (Prodromalschmerzen, charakteristische Hauteffloreszenzen (Eruptionen, Bläschen), dermatomabhängige Schmerzen) werden keine laboratoriumsdiagnostischen Nachweisverfahren benötigt. Aber gerade bei Patienten, die keine „Zoster-typische Klinik“

aufzeigen, kann eine schnelle Diagnosesicherung durch verschiedene Nachweismethoden hilfreich sein, um schnellstmöglich eine antivirale Therapie einzuleiten. Es wird empfohlen, diese so früh wie möglich, d.h. innerhalb von 72 Stunden nach Auftreten der ersten Effloreszenzen, zu beginnen. Das Hauptziel der Therapie sollte die Kontrolle und Reduktion des akuten Zosterschmerzes, die verkürzte Virusreplikation, die Verhinderung der Ausbreitung der Hautläsionen sowie die Prävention der postzosterischen Neuralgie und weiterer ernsthafter Komplikationen sein. In der vorliegenden Arbeit werden Vor- und Nachteile verschiedener Nachweisverfahren (Mikroskopie, Immunfluoreszenztechnik, DNA-Nachweisverfahren, Virusisolierung und Serologie) beschrieben. Eine attenuierte VZV-Lebendvakzine wurde entwickelt, um Herpes Zoster und die PZN bei über 60-jährigen zu verhindern (Shingles Prevention Study). Es wird ein Überblick über die Epidemiologie, Pathogenese, klinischen Aspekte, Komplikationen, therapeutischen Möglichkeiten sowie die Prävention eines Herpes Zoster gegeben.

**Schlüsselwörter:** Herpes Zoster Infektion; Impfstoff; Nachweisverfahren; Therapie; Prävention.

#### Abstract

Varicella zoster virus (VZV) belongs to one of the eight herpes viruses known to infect humans. While primary VZV infection (chickenpox) is generally a disease of childhood, herpes zoster occurs primarily in elderly persons (> 50 years). Herpes zoster, also called shingles, is a neurocutaneous disease resulting from reactivation of latent VZV infection within dorsal root ganglia. Severe complications may occur in elderly persons and immunocompromised of any age, including severe complication of the eye, ear, skin and internal organs, and the peripheral and central nervous systems. A progressive decline of VZV-specific cell-mediated immunity and age are associated with an increased incidence and severity of herpes zoster and postherpetic neuralgia (PHN). PHN is the most common complication of herpes zoster causing chronic, debilitating pain. In cases with characteristic signs and

\*Korrespondenz: Dr. med. Miriam Wittek, Institut für  
Medizinische Virologie und Impfbambulanz Universitätsklinikum  
Frankfurt/Main, Paul-Ehrlich Str. 40, D-60596 Frankfurt,  
Deutschland  
Tel.: +49 69 6301 83062  
Fax: +49 69 6301 6477  
E-Mail: miriam.wittek@gmx.de

symptoms (presence of prodromal pain, eruptions, grouped vesicles, segmental pain), the diagnosis is almost distinctive enough and no laboratory investigations are required. However, for patients lacking no characteristic pathology, a rapid laboratory diagnosis may be helpful to begin antiviral therapy as soon as possible. Antiviral therapy should be initiated immediately within 72 h after rash onset, particularly in older patients. The main aim of treatment is to control and reduce acute zoster pain, shorten virus replication, avoid dissemination of skin lesions and prevent PHN and other severe complications. The aim of the present review is to outline advantages and disadvantages of different herpes zoster laboratory methods (microscopy, direct immunofluorescence assay, detection of viral DNA, virus isolation and serological methods). A live attenuated VZV vaccine has been developed to prevent herpes zoster and PHN in individuals >60 years of age (Shingles Prevention Study). This review summarises the epidemiology, pathogenesis, clinical aspects, complications, therapy and prevention of varicella zoster.

**Keywords:** herpes zoster; laboratory testing; prevention; treatment; vaccine.

Herpes Zoster (Gürtelrose) ist eine neurokutane Entzündungskrankheit, die als endogene Reaktivierung, der nach Primärinfektion (Windpocken) latent in den Ganglienzellen persistierenden Varizella-Zoster-Viren (VZV) definiert wird. Während Windpocken (Primärinfektion) eine typische Erkrankung im Kindes- und Jugendalter sind, tritt eine endogene Reaktivierung (Zoster) gehäuft bei älteren Menschen jenseits des fünften Lebensjahrzehnts auf. Der Verlauf von Rezidivinfektionen ist sehr unterschiedlich. Dennoch sollte eine antivirale Therapie, wenn ein nicht harmloser Verlauf absehbar ist (z.B. Befall des Kopfes), sofort eingeleitet werden. Eine gefürchtete Komplikation stellt die sehr schmerzhaft und über einen langen Zeitraum, teilweise lebenslang persistierende postzosterische Neuralgie (PZN, Synonym: postherpetische Neuralgie (PHN)) dar, deren Inzidenz mit zunehmendem Alter ansteigt.

Seit Einführung der allgemeinen VZV-Impfung (2004) wurde ein Abfall der Windpockeninzidenz beobachtet. Gleichzeitig hat jedoch die Zahl der Zosterfälle, die das Gesundheitssystem wesentlich mehr als Windpocken belasten, zugenommen, da die gewöhnlich subklinisch verlaufenden Abortivinfektionen als Wildvirusimmunitätsbooster wegfallen.

Um diesen ungünstigen Nebenwirkungen entgegenzuwirken, ist in den USA eine 14-fach konzentrierte Zostervakzine entwickelt worden, die in einer Feldstudie zu einer signifikanten Verminderung der Zosterinzidenz sowie des PZN-Risikos führte [1]. Der hochdosierte VZV-Impfstoff sollte ab dem 60. Lebensjahr, besser früher, eingesetzt werden, um die Inzidenz und die möglichen Risiken des Zosters zu reduzieren.

## Ätiologie

Beim Varizella-Zoster-Virus (VZV) handelt es sich um eines der acht humanpathogenen Herpesviren. Taxonomisch gehört es zu den Alpha-Herpesviren.

Die doppelsträngige, lineare DNA, die aus etwa 125 Kilobasenpaaren besteht, wird von einem aus 162 Kapsomeren zusammengesetzten ikosaederförmigen Proteinkapsid umgeben. Ummantelt wird das Nukleokapsid von einer pleomorphen, phosphoproteinreichen Außenhülle (Tegument mit Envelopemembran). Durch die Variabilität der Außenhülle ergeben sich Durchmesser zwischen 150 und 180 nm [2].

## Epidemiologie

Varizellen zeigen ein ubiquitäres Vorkommen mit hoher Populationsdurchseuchung. Die Hauptdurchseuchung läuft vorwiegend in der Kindheit ab. Im frühen Erwachsenenalter zeigen über 90% eine Immunität gegenüber exogenen Infektionen [3, 4]. Bei jedem latent Infizierten besteht die Gefahr an einem Zoster (Herpes Zoster, Gürtelrose) zu erkranken. Antikörperträger sind auch Virusträger.

Die Übertragung des Windpockenvirus erfolgt „mit dem Wind“ durch Aerosole. Zunächst kommt es zur Vermehrung des Erregers an der Eintrittspforte (Rachenring). Eine primäre, meist subklinische Virämiephase schließt sich an, bei der verschiedene viszerale Organe infiziert werden können (unauffällige Replikation des Virus). Das Hauptzielorgan, die Haut, wird in einer sekundären Virämiephase erreicht. Charakteristische Effloreszenzen prägen das Bild der Varizellen. Das Nebeneinander dieser typischen Effloreszenzen (Maculae, Papeln, Vesikel sowie Pusteln) führte zu der Bezeichnung „bunte Sternenkarte“. Im Allgemeinen ist die Prognose der Varizellen gut, in seltenen Fällen können VZV-Pneumonien sowie VZV-Enzephalitiden auftreten. Durch die Infektion von Endfasern sensorischer Nerven in der Haut kommt es zu einer lebenslang persistierenden Infektion. Das Virus wird mit dem Zytoplasmastrom der Neurone zum Spinalganglion transportiert. Dort wird das Virusgenom (DNA) aus dem Kapsid aus- und in den Kern der Spinalganglienzelle eingeschleust. Hier verbleibt das Virusgenom latent, weitgehend inaktiv als Episom in Ringform. Es ist nicht geklärt, über welche molekularen Signale der Suppressionsmechanismus aufrecht erhalten wird. Vermutet wird eine Interaktion zwischen den aus T-Lymphozyten freigesetzten Zytokinen und speziellen DNA-Transkripten [2]. Durch PCR und In-situ-Hybridisierungen wurde gezeigt, dass im Stadium der Latenz die Transkription der Virus-DNA nicht völlig abgeschaltet, sondern auf wenige bestimmte Gene beschränkt ist (ORF 4, 21, 29, 62, 63, 66). Die Gene ORF 62 und 63 sind mit der Histonacetylierung assoziiert [5].

Wenn viele Jahre nach Primärinfektion die Zahl der Gedächtniszellen für die T-Lymphozyten stark reduziert

oder aufgebraucht ist, kann die neuronenspezifische Suppression aufgehoben werden. Es kommt zur Synthese neuer Viruspartikel (massive Virusreaktivierung), die entlang des entsprechenden sensorischen Nervs im Bereich des dazugehörigen Dermatoms windpockenähnliche Effloreszenzen entstehen lassen („Gürtelrose“). Man geht davon aus, dass das Körperdermatom bevorzugt ist, dessen Ganglion bzw. sensorischer Nerv bei der Primärinfektion die höchste Viruslast aufwies. Durch den Immunreiz des Herpes Zosters werden im Allgemeinen andere Körperdermatome geschützt. Eine Ausnahme stellt ein noch unreifes bzw. iatrogen kompromittiertes Immunsystem dar.

## Klinik des Zosters

Vor Auftreten erster charakteristischer Hauteffloreszenzen kommt es in etwa 80% der Fälle zu prodromalen Schmerzen, Parästhesien sowie gelegentlich Juckreiz im betroffenen Dermatom [6]. Fieber, Kopfschmerzen und Lymphknotenschwellungen sind weitere Begleiterscheinungen.

Prodromalsymptome können lokalisiert in einem Dermatom oder dermatomübergreifend vorkommen. Im Allgemeinen dauert diese Phase ein bis fünf Tage, in seltenen Fällen auch bis zu drei Wochen [6]. Charakteristische Hauteffloreszenzen folgen. Zunächst entwickelt sich ein unilaterales Erythem im betroffenen Dermatom, an das sich ein makulo-papulöses Hautbild anschließt. Die sich daraus entwickelnden Bläschen können nach einiger Zeit konfluieren und trocken über verschiedene Stadien aus. Über einen Zeitraum von einem bis sieben Tagen werden neue Bläschen gebildet [6]. Am häufigsten sind Dermatom im Brust- und Kopfbereich betroffen. In seltenen Fällen kommt es zum Auftreten der Zostereffloreszenzen in lumbalen, sakralen sowie zervikalen Segmenten. Auch bilaterales Auftreten kommt in weniger als 1% der Fälle vor [7]. Während bei Immungesunden mit einer Abheilung innerhalb von zwei bis drei Wochen nach Zosterausbruch zu rechnen ist, kann es bei abwehrgeschwächten Patienten zu einem chronischen Zosterverlauf mit immer wiederkehrenden Hauteffloreszenzen kommen. Folgen auf die Prodromalphase isoliert dermatomabhängige Schmerzen ohne charakteristische Hauteffloreszenzen, spricht man von dem selten auftretenden Krankheitsbild „Zoster sine herpette“ [8].

## Komplikationen und Folgezustände des Zosters

**Kutane Komplikationen** Während relativ häufig akute und chronische Komplikationen an Haut, Auge, Ohr sowie am zentralen Nervensystem auftreten können, sind Komplikationen innerer Organe (Pneumonie, Ösophagitis, Myokarditis, Enterokolitis, Pankreatitis sowie Arthritis) relativ selten beschrieben. Zu den kutanen Komplikationen zählen bakterielle Superinfektionen, Ulzerationen, Einblutungen (Zoster haemorrhagicus), eitrige Einschmel-

zungen (Zoster gangraenosum) sowie vor allem bei abwehrgeschwächten Patienten der Zoster dissemination, der durch Persistenz der Läsionen und Dissemination charakterisiert ist. Spätkomplikationen der Haut können hypo bzw. hyperpigmentierte Narbenbildung, selten granulomatöse Reaktionen sowie das Auftreten einer Psoriasis vulgaris sein [9].

**Neurologische Komplikationen** umfassen die zoster-assoziierte Meningitis, segmentale Lähmungen, Neuropathien, granulomatöse Arteriitis sowie die Facialisparesie bei Zoster oticus. Zu den chronischen Komplikationen des ZNS zählen das Guillain-Barré-Syndrom, Lähmungen (Zwerchfelllähmungen), Hernien im Abdominalbereich, Blasenfunktionsstörungen sowie die Zoster assoziierten Schmerzen [9].

**Zoster ophthalmicus** Beim Zoster ophthalmicus werden Schmerzen und Hautveränderungen im Bereich des ersten Trigeminusnervs beobachtet. Die Augenlider sowie weitere Augenpartien können betroffen sein (Rötung und Schwellung mit eventueller Lidnarbenbildung). Bei einem Großteil der Patienten ist eine Ptosis zu beobachten. Da die Kornea durch Fasern des N. trigeminus innerviert wird, kann es in 25 bis 70% der Fälle zum Mitbefall der Kornea kommen. Ohne antivirale Therapie können sich in über 50% der Fälle ophthalmologische Komplikationen entwickeln [10]. Zu den chronischen Komplikationen zählen die Keratitis, Choreoretinitis, Neuritis, Retrobulbärneuritis, Vaskulitis, Panophthalmitis sowie die Atrophie des N. opticus [9, 11].

**Zoster oticus** Im Allgemeinen ist der Zoster oticus eine Erkrankung älterer oder abwehrgeschwächter Patienten. Er kann aber auch in Stresssituationen bei jüngeren Menschen beobachtet werden [12]. Gerade bei Kindern mit akuter Facialisparesie sollte an eine Zosterreaktivierung gedacht werden [13]. Das klinische Bild und der Schweregrad variieren von Fall zu Fall. Charakteristisch ist ein periaurikulärer Schmerz, herpetiforme Hautveränderungen sowie nervale Dysfunktionen bevorzugt der VII. und VIII., manchmal auch der V., IX. und X. Hirnnerven [14].

## Zoster assoziierte Schmerzen

Dazu zählen sowohl der akute Zosterschmerz als auch die postzosterische Neuralgie (Synonym: postherpetische Neuralgie), welche die häufigste Komplikation des Zosters darstellt [15] und in der Literatur unterschiedlich definiert wird. Dworkin (1997) definierte die PZN typischerweise als Schmerzen, die über drei bis sechs Monate oder länger nach dem akuten Infekt persistieren können [16]. Sie zählen zu den neuropathischen Schmerzen, die durch einen brennenden Charakter definiert werden.

Das Risiko an einer PZN zu erkranken, steigt mit zunehmendem Alter. Während bei Kindern die postzoste-

rische Neuralgie nur sehr selten beobachtet wird [17], finden sich bei älteren Zosterpatienten Manifestationsraten von 27% bei über 55-jährigen, 47% bei über 60-jährigen und 73% bei über 70-jährigen Patienten [9]. Als prognostisch ungünstig für das Auftreten einer PZN gelten neben dem höheren Alter das Auftreten von Prodromalsyndromen, ein initial starker dermaler Schmerz, weibliches Geschlecht, sowie ein Zoster ophthalmicus [9, 18, 19]. Die persistierenden Schmerzen, die oft schwer therapierbar sind, können körperliche und psychische Einschränkungen in Form von Gewichtsverlust, Müdigkeit und Depressionen bedingen [20]. Die Patienten büßen einen Großteil ihrer Lebensqualität ein. Langjährige Schmerztherapie und alternative Therapieverfahren belasten den Patienten und das Gesundheitssystem in zunehmendem Maße.

## Diagnostik

Die Diagnose eines Zosters ergibt sich oft aus dem charakteristischen klinischen Bild und der Anamnese des Patienten. Bei weniger eindeutigen Fällen wie Immunsupprimierten, Schwangeren, Neugeborenen sowie bei Patienten mit Verdacht auf eine Infektion des Zentralen Nervensystems (ZNS) ist eine schnelle Absicherung der Blickdiagnostik zur gezielten und frühzeitigen Therapieeinleitung notwendig.

Bei Vorhandensein vesikulärer Effloreszenzen empfiehlt sich die Durchführung einer Bläschenpunktion bzw. Bläschengrundabstriches, um die direkten Nachweismethoden der Virologie zu nutzen.

Die Elektronenmikroskopie erlaubt zwar die Einordnung des Virus in die Herpesgruppe, eine weitere Differenzierung der Herpesviren ist aber nicht möglich, sodass die Elektronenmikroskopie routinemäßig zur Diagnose nicht eingesetzt wird.

Die Virusisolierung aus Zellkultur ist bei optimaler Probenentnahme sehr sensitiv und bleibt im Fall einer positiven Testung die verlässlichste Methode, das Virus nachzuweisen [21]. Mitunter ist sie aber weniger sensitiv als die Untersuchung eines Probenabstriches mit Immunfluoreszenztechnik (IFT), da lebensfähiges Virus in den Bläschen wesentlich labiler als virales Antigen ist [22]. Aufgrund der Dauer der konventionellen Virusisolierung wird die klinische Entscheidung in dringlichen Fällen weniger beeinflussbar sein; da das Virus nicht stabil, streng zellassoziiert ist und sich gerade bei geringen Titern in Zellkulturen nur sehr langsam vermehrt [22]. Sie kann jedoch als Bestätigung der Diagnose und im Falle einer Therapieresistenz zur Resistenztestung dienen. Hierzu ist anzumerken, dass gerade die VZV-Isolierung von Aciclovir resistenten Stämmen schwierig ist. Verwendet werden in der Regel humane Fibroblasten, die aus embryonaler Haut, Lungengewebe oder humanen Vorkulturzellen bestehen. Weiterhin können humane retinalpigmentale-epitheliale Zellen (RPE) verwendet werden, die als Zellkulturmodell für die Untersuchung zum Neurotro-

pismus des Virus dienen. Auch unter optimalen Bedingungen bleibt eine signifikante Anzahl beimpfter Zellkulturen CPE-negativ (CPE = cytopathischer Effekt), obwohl die VZV-Antigen- bzw. DNA-Testung positiv ausfällt [23–25]. Die modifizierte Virusschnellisolierung „shell vial assay“ erhöht daher die Sensitivität und ermöglicht eine schnellere Virusdetektion durch einen zusätzlichen viralen Antigen- oder DNA-Nachweis in der infizierten Zellkultur (Dauer: ein bis drei Tage).

Die Polymerasekettenreaktion (PCR) hat sich bei Verdacht auf eine Infektion des ZNS, bei Augenbeteiligung und bei VZV-assoziierten Vaskulopathien als Methode der Wahl etabliert [26–28]. Sie ist die sensitivste und spezifischste Methode zum Nachweis von VZV in Liquor und Augenkammerwasser und kann VZV-Genom in Bläschenflüssigkeit auch nach Beginn einer antiviralen Therapie nachweisen [25]. Der Virusgenomnachweis ist nicht gleichbedeutend mit der Anwesenheit von infektiösem Virus, sodass das Ergebnis dieser hoch sensitiven Methode immer in Bezug zur Klinik gesetzt werden muss [29]. Die heute am häufigsten verwendete quantitative PCR stellt die „Real-Time“-Technik dar. Damit können auch geringe Virusgenommengen in latent infizierten Ganglionzellen quantitativ nachgewiesen werden. Mit einer DNA-Sequenzierung kann in speziellen Fällen eine molekulare Charakterisierung der VZV-Isolate erfolgen [30]. Das wird angewendet bei der Suche nach Mutationen, die mit einer Aciclovirresistenz einhergehen oder zur Bestimmung der Verwandtschaft von verschiedenen klinischen Isolaten für epidemiologische Zwecke. Die Einführung der Real-Time-PCR führte zu einer schnelleren Durchführung, verbesserter Sensitivität und zur Ausweitung des linearen Messbereiches bei der Bestimmung der Viruslast.

Virusantigennachweis mittels direkter Immunfluoreszenztestung kann eine schnelle und spezifische Diagnostik von VZV-verdächtigen Läsionen ermöglichen. Um eine optimale Sensitivität zu sichern, müssen Zellen vom Boden eines frisch eröffneten Bläschens abgeschabt werden. Von der Qualität dieser Probengewinnung hängt die Sensitivität des Verfahrens ab. Problematisch wird der Antigennachweis bei Patienten mit „Zoster sine herpete“, bei denen auf alle anderen Methoden des VZV-Nachweises zurückgegriffen wird.

Serologische Methoden werden oft für den Nachweis von Windpocken und Zoster genutzt. Die bevorzugten Verfahren sind Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), die eine hohe Sensitivität und Spezifität aufzeigen. Mittels ELISA und Immunfluoreszenztechnik (IFT) ist der Nachweis VZV-spezifischer Immunglobuline der Klassen IgG, IgM sowie IgA möglich. Während bei einer akuten Primärinfektion, neben IgG-Antikörpern (erscheinen bei VZV oftmals zuerst) IgM-Antikörper nachweisbar sind, ist bei einer Reaktivierung der IgM-Nachweis weniger sensitiv. VZV-Reaktivierungen induzieren oft einen signifikanten Anstieg von IgG- und IgA-Antikörpern [31], die etwa bei 50 bis 60% der Patienten gefunden werden [24, 32]. Bei einer Primärinfektion bzw. Reaktivierung

kann eine Kreuzreaktion zwischen HSV- und VZV-IgM-Antikörpern auftreten. Eine Differenzierung kann nur durch zusätzliche Tests, Verlaufsuntersuchungen bzw. weitere klinische Informationen erfolgen. Bei Patienten mit Schmerzsyndromen oder Facialisparesie als Folge eines „Zoster sine herpette“ kann ein Anstieg des VZV-IgG-Wertes eine zusätzliche Information bezüglich der Ätiologie liefern [33]. Der Neutralisationstest ist aufgrund der hohen Instabilität des VZV-Virus als serologisches Routineverfahren in der VZV-Diagnostik zu vernachlässigen.

Dobec et al. (2008) zeigten in ihrer Studie mit 53 an akutem Herpes Zoster erkrankten Patienten, dass eine optimale Sensitivität zur frühen Diagnose einer VZV-Reaktivierung mit der Kombination von PCR (Real-Time) und Serologie mit gepaarten Serumproben erreicht werden kann [34].

## Differentialdiagnosen

Der zosteriforme Herpes simplex und das Erysipel in seinen verschiedenen Ausprägungen sind wichtige Differentialdiagnosen des Herpes Zosters der Haut. Weiterhin können eine Kontaktdermatitis (Pruritus), Insektenstiche und bullöse Dermatosen (bullöses Pemphigoid, Pemphigus vulgaris) differentialdiagnostische Probleme bereiten. Seltene Differentialdiagnosen sind Phlegmone und Panniculitis.

Vor Auftreten der Hautläsionen klagen Patienten über verschiedene Schmerzsymptome und Missempfindungen, sodass Fehldiagnosen wie Glaukom, Bandscheibenvorfall, akutes Koronarsyndrom, Cholezystitis, Duodenalulkus, Nieren- oder Leberkolik, Appendizitis oder Lumboischialgie gestellt werden können.

## Therapie

### Behandlung des akuten Zosterschmerzes

Neben der frühzeitig eingeleiteten antiviralen Therapie (innerhalb der ersten 72 Stunden) sollte gleichzeitig eine Schmerztherapie durchgeführt werden. Eine ausreichend hohe Dosierung sowie die richtige Therapiedauer stellen wichtige Voraussetzungen dar, um eine Chronifizierung der Schmerzen zu verhindern. Jeder längerfristige

Schmerzreiz auf das zentrale Nervensystem kann eine Chronifizierung begünstigen. Eingesetzt werden nicht-steroidale Antiphlogistika (z.B. Paracetamol), schwache Opioide (z.B. Tramadol, Codein) sowie bei sehr starker Schmerzsymptomatik hochpotente Opioide (z.B. Buprenorphin, Morphin). Eine Studie konnte zeigen, dass die Gabe von 50 mg Amitriptylin in der akuten Phase die PZN-Inzidenz um die Hälfte reduzieren konnte [35]. Eine zusätzlich hoch dosierte Glukokortikoidtherapie hatte zwar einen günstigen Effekt hinsichtlich der Dauer des akuten Zosterschmerzes, jedoch keinen wesentlichen auf die Inzidenz einer PZN [36, 37]. Die Kombination aus Virusstatika, Analgetika sowie bestimmter Co-Analgetika (Antidepressiva, Antikonvulsiva) scheinen das Risiko einer Chronifizierung und damit die Entwicklung einer PZN zu minimieren [38].

### Behandlung einer postzosterischen Neuralgie

Ergebnisse verschiedener randomisierter klinischer Kontrollstudien zeigten die Wirksamkeit von Antidepressiva, Opioiden, Antikonvulsiva und topischer Analgetika [39]. Da die PZN meist durch mehrere Mechanismen bedingt ist, sollte frühzeitig eine Kombination von Medikamenten aus zwei oder mehr Substanzgruppen in geringerer Dosis verabreicht werden. Kombinationsbehandlungen sind erfolgreicher und mit weniger Nebenwirkungen behaftet als eine Monotherapie mit höher dosierten Wirkstoffen [40].

### Indikation zur systemischen Therapie

Eine systemische Therapie ist bei allen Patienten jenseits des fünfzigsten Lebensjahres, bei jedem Zoster im Kopfhalsbereich (Z.oticus, Z.opthalmicus, Befall von Hirnnerven), bei Immungeschwächten, bei Patienten mit ausgedehntem Zoster am Stamm bzw. an den Extremitäten und Patienten mit einer schweren Dermatitis atopica und anderen ausgedehnten Ekzemen indiziert. Zoster bei jüngeren Patienten (<50 Jahre) an Stamm und Extremitäten stellen eine relative Indikation zur systemischen Therapie dar [41].

In Deutschland sind zurzeit vier Medikamente zur antiviralen Therapie des Zosters zugelassen (siehe Tabelle 1) Aciclovir kann sowohl oral als auch intravenös appliziert werden. Bei lokaler Anwendung zeigt Aciclovir keine

**Tabelle 1** Antivirale Therapie des Zosters.

Virusstatikum	Dosis		Therapiedauer
Aciclovir i.v.	Immunkompetente Patienten:	3×täglich	7 Tage
	5–7,5 mg/kg KG		
Aciclovir oral	Immundefiziente Patienten:	3×täglich	7–10 Tage
	8–10 mg/kg KG		
Valaciclovir oral	800 mg	5×täglich	7 Tage
	1000 mg	3×täglich	7 Tage
Famciclovir oral	250 mg	3×täglich	7 Tage
Brivudin oral	125 mg	1×täglich	7 Tage

Wirksamkeit. Aufgrund der in Studien nachgewiesenen Wirksamkeit von Aciclovir wurde es über Jahre als Standardmedikament zur Therapie des Zosters eingesetzt [42]. Da Valaciclovir und Famciclovir gegenüber Aciclovir bei oraler Anwendung eine bessere Bioverfügbarkeit sowie eine bessere Pharmakokinetik und einfacherer Applikation aufzeigen, wurde Aciclovir in der oralen Anwendung bei unkompliziertem Zoster durch Valaciclovir und Famciclovir verdrängt. In weiteren placebokontrollierten Studien konnte darüber hinaus die Überlegenheit von Valaciclovir gegenüber Aciclovir hinsichtlich Zoster assoziierter Schmerzen und okulärer Komplikationen aufgezeigt werden [43, 44]. Aufgrund der langen Plasmahalbwertszeit und der langen Persistenz in den infizierten Zellen weist Brivudin eine erheblich größere antivirale Potenz als die bisher erwähnten eingesetzten Nukleosidanaloga auf. Aufgrund der vereinfachten Einnahme (1 × täglich) und der nachgewiesenen Wirksamkeit ist es den anderen aufgeführten Medikamenten überlegen. So konnte Wutzler et al. zeigen, dass bei Anwendung von Brivudin die Virusreplikation schneller stagnierte als bei oraler Anwendung von Aciclovir [45]. In einer randomisierten Studie zeigte Brivudin auch hinsichtlich postzosterischer Neuralgien Vorteile gegenüber Aciclovir. Die Entwicklung postzosterischer Neuralgien lagen mit 32,7% um 11% unter der mit Aciclovir behandelten Gruppe (43,5%) ( $p < 0,006$ ) [46]. Brivudin und Famciclovir beeinflussen die Dauer als auch die Zoster assoziierten Schmerzen in gleichem Maße [46]. Brivudin darf bei Abwergeschwächten, Schwangeren, stillenden Frauen sowie Kindern nur eingeschränkt angewendet werden.

Als weitere Kontraindikation gilt der Einsatz von Brivudin bei bestehender Therapie mit 5-Fluorouracil (5-FU). Aufgrund einer irreversiblen Hemmung des Enzyms Dihydropyrimidindehydrogenase wird 5-Fluorouracil nicht abgebaut und bedingt eine erhöhte Toxizität [47]. Treten Resistenzen gegen die angegebenen Nukleosidanaloga auf, vor allem bei chronischer VZV-Infektion, in Folge einer Dauertherapie, bleibt Foscarnet das Reservemittel der Wahl.

### Impfstoff

In einer sehr großen amerikanischen Studie (Shingles Prevention Study) wurden 38.546 Probanden im Alter von 60 Jahren randomisiert und doppelblind gegenüber Placebo getestet [1]. Hintergrund war die Hypothese, dass eine Zostervakzine die Inzidenz und/oder die Schwere einer Zostererkrankungen sowie die PZN-Inzidenz senken würde. Es wurde ein Lebendimpfstoff entwickelt, der eine mindestens 14-fach höhere Konzentration als der zur Varizellenimpfung zugelassene Impfstoff besitzt. Die Zostervakzine wurde einmalig subkutan appliziert. Einschlusskriterien waren eine positive Varizellen- sowie eine negative Zosteranamnese. Zostererkrankungen wurden anhand klinischer und labortechnischer Daten ermittelt. In der medianen Nachbeobachtungszeit von etwas über

drei Jahren kam es zu 957 bestätigten Zostererkrankungen (315 in der Vakzingrouppe, 642 in der Placebogruppe), was einer signifikanten Reduzierung der Zosterinzidenz in der Vakzingrouppe um 51,3% entspricht. Zudem wurde in der Vakzingrouppe ein milderer Verlauf mit geringeren Komplikationen beschrieben. Auch hinsichtlich der postzosterischen Neuralgie zeigte die Vakzingrouppe eine Risikoreduktion um 66,5% (Entwicklung postzosterischer Neuralgie in der Vakzingrouppe 27, in der Placebogruppe 80). Die „Burden of illness“, welche die Inzidenz, die Dauer sowie die Schwere zosterassoziierter Schmerzen einschließlich anderer Beschwerden beinhaltet, konnte in der Vakzingrouppe um 61,1% reduziert werden. Nebenwirkungen wurden in der Vakzingrouppe häufiger beobachtet, waren aber meist von mildem Charakter. Eine Schutzwirkung von mindestens 48 Monaten kann aufgrund der Studiendaten angenommen werden. Im Mai 2006 erhielt der getestete Zosterimpfstoff die Zulassung durch die EMEA (European Medicines Agency), jedoch nur für die gefrorene Variante. Zielgruppe sollten Personen ab 60 Jahren sein. Da aber schon bei Personen unter 60 Jahren hohe Inzidenzen für Zostererkrankungen vorliegen, sollte das Eingangsalter auf 50 Jahre, eventuell sogar noch tiefer, angeglichen werden.

In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass das Risiko und die Schwere von Zostererkrankungen mit der progredienten Abnahme der zellvermittelten Immunität korreliert [47]. Da es durch Einführung der Varzellenvakzine zu einer reduzierten Wildvirusboosterung kommt, ist die Einführung der Zoster-Vakzine als individuelle Indikationsimpfung empfehlenswert. Abgesehen von der Virulenz zeigen Wildvirus und Impfvirus noch starke Ähnlichkeiten, die Impfkritiker dahingegen beruhigen, dass es sich weiterhin um eine aus der Natur kopierte immunitätsbildende Maßnahme handelt. Mittels Genotypisierung werden eventuelle Veränderungen des Impfvirus (z.B. Rückmutationen) überwacht. Durch die zunehmende Lebenserwartung der Bevölkerung ist mit einer erhöhten Zosterproblematik zu rechnen. Die „Shingles Prevention Study“ verdeutlichte die Vorteile der präventiven Anwendung der Zostervakzine.

### Literatur

1. Oxmann MN, Levin MJ, Johnson GR, Schmader KE, Straus SE, Gelb LD, et al. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med* 2005;352:2271–84.
2. Doerr HW, Scholz H. Varizella-Zoster-Virus (VZV) in: Adam, Doerr, Link, Lode (Hrsg.). *Die Infektiologie*. Berlin Heidelberg (Deutschland) Springer-Verlag 2004:775–9.
3. Doerr HW, Rabenau H. Dermatotrope Herpesviren: Infektionsbiologie, Epidemiologie und Diagnostik. *Chemother* 1996;J5:1–11.
4. Buxbaum S, Doerr HW, Allwinn R. Untersuchungen zur Immunitätslage der impfpräventablen Kinderkrankheiten Röteln, Masern, Mumps und Windpocken. *Dtsch Med Wschr* 2001;126:1289–93.
5. Lungu O, Gershon A. Latency and Reactivation of VZV. In:

- Gross G, Doerr HW. Herpes Zoster Recent Aspects of Diagnosis and Control. Karger 2006:9–12.
6. Gross G. Clinical Picture and Complications of Herpes Zoster: The view of the Dermatologist. In: Gross G, Doerr HW. Herpes Zoster Recent Aspects of Diagnosis and Control. Karger 2006:20–36.
  7. Ragozzino MW, Melton LJ, Kurland LT, Chu CP, Perry HO. Population-based study of herpes zoster and its sequelae. *Medicine (Baltimore)* 1982;61:310–6.
  8. Rudra T. Zoster sine herpete. *Br J Clin Pract* 1990;44:284.
  9. Gross G, Schöfer H, Wassilew SW, Friese K, Timm A, Gutthoff R, et al. Herpes zoster guideline of the German Dermatology Society (DDG). *J Clin Virol* 2003;26:277–89.
  10. Gnann JW Jr, Whitley RJ. Clinical practice. Herpes zoster. *N Engl J Med* 2002;347:340–6.
  11. Leitlinien der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft und der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Infektiologie. „Zoster und Zosterschmerz“ verfügbar unter: <http://uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/II/013-023.htm>.
  12. Meister W, Neiss A, Gross D, Doerr HW, Höbel W, Malin JP, et al. Demography, symptomatology and course of disease in ambulatory zoster patients. *Intervirology* 1998;41:272–7.
  13. Furuta Y, Ohtani F, Aizawa H, Kukuda S, Kawabata H, Bergstrom T. Varizella-zoster virus reactivation is an important cause of acute peripheral facial paralysis in children. *Pediatr Inf Dis J* 2005;24:97–101.
  14. Walther LE, Prosowsky K, Walther A, Gudziol H. Herpes zoster oticus: symptom constellation and serological diagnosis. *Laryngorhinotologie* 2004;83:355–62.
  15. Easterbrook P, Wood MJ. Post-herpetic neuralgia: what do drugs really do? In: Sacks SL, Straus SE, Whitley RS, Griffiths PD, editors. Clinical management of herpes viruses. Washington, DC: IOS Press 1995;211–235.
  16. Dworkin RH, Carrington D, Cunningham A, Kost RG, Levin MJ, McKendrick MW, et al. Assessment of pain in herpes zoster: lessons learned from antiviral trials. *Antiviral Res* 1997;33:73–85.
  17. Malin JP. Zoster und Nervensystem. *Dtsch med Wochenschr* 1996;121:635–8.
  18. Jung BF, Johnson RW, Griffin DRJ, Dworkin RH. Risk factors for postherpetic neuralgia in patients with herpes zoster. *Neurology* 2004;62:1545–51.
  19. Opstelten W, Mauritz JW, de Wit NJ, van Wijck AJ, Stalman WA, van Essen GA. Herpes zoster and postherpetic neuralgia: incidence and risk indicators using a general practice research database. *Fam Pract* 2002;19:471–5.
  20. Weinberg JM. Herpes zoster: epidemiology, natural history, and common complications. *J Am Acad Dermatol* 2007;57:130–5.
  21. Ludwig B, Buxbaum S, Doerr HW. Laboratory Confirmation of Herpes zoster. In: Gross G, Doerr HW, editors. Herpes Zoster. Monogr. Virol. Basel (Schweiz) Karger 2006;26:13–9.
  22. Gershon AA, Forghani B, Lennette DA, Lennette ET, editors. Diagnostic Procedures for Viral, Rickettsial and Chlamydial Infections, ed 7. Varizella Zoster Virus. Washington DC (USA): American Public Health Association, 1995;42:601–13.
  23. Dahl H, Marcoccia J, Linde A. Antigen detection: the method of choice in comparison with virus isolation and serology for laboratory diagnosis of herpes zoster in human immunodeficiency virus-infected patients. *J Clin Microbiol* 1997;35:347–9.
  24. Sauerbrei A, Eichhorn U, Schake M, Wutzler P. Laboratory diagnosis of herpes zoster. *J Clin Virol* 1999;14:31–6.
  25. Beards G, Graham C, Pillay D. Investigation of vesicular rashes for HSV and VZV by PCR. *J Med Virol* 1998;54:155–7.
  26. Kleinschmidt-De Masters BK, Gilden DH. Varizella-Zoster virus infection of the nervous system: clinical and pathologic correlates. *Arch Pathol Lab Med* 2001;125:770–80.
  27. Madhavan HN, Priya K. The diagnostic significance of enzyme linked immuno-sorbent assay for herpes simplex, varizella zoster and cytomegalovirus retinitis. *Indian Ophthalmol* 2003;51:71–5.
  28. Gargiulo F, De Francesco MA, Nascimbeni G, Turano R, Perandin F, Gandolfo E, et al. Polymerase chain reaction as a rapid diagnostic tool for therapy of acute retinal necrosis syndrome. *J Med Virol* 2003;69:397–400.
  29. Schunemann S, Mainka C, Wolff MH. Subclinical reactivation of varicella zoster virus in immunocompromised and immunocompetent individuals. *Intervirology* 1998;41:98–102.
  30. Schmidt-Chanasit J, Stürmer M, Hahn A, Schäd SG, Gross G, Ulrich RG, et al. Novel approach for genotyping varicella-zoster virus strains from Germany. *J Clin Microbiol* 2007;45:3540–5.
  31. Doerr HW, Rentschler M, Scheifler G. Serologic detection of active infections with human herpes viruses (CMV, EBV, HSV, VZV): diagnostic potential of IgA class and IgG subclass-specific antibodies. *Infection* 1987;15:93–8.
  32. Wittek AE, Arvin AM, Koropchak CM. Serum immunoglobulin A antibody to varizella zoster virus in subjects with primary varicella and herpes zoster infections and in immune subjects. *J Clin Microbiol* 1983;18:1146–9.
  33. Gilden DH, Dueland AN, Devlin ME, Mahalingam R, Cohrs R. Varizella-zoster virus reactivation without rash. *J Infect Dis* 1992;166:30–4.
  34. Dobec M, Bossart W, Kaeppli F, Mueller-Schoop J. Serology and serum DNA detection in shingles. *Swiss Med Wkly* 2008;26;138:47–51.
  35. Doerr HW, Rabenau H. Dermatotrope Herpesviren. *Infektionsbiologie, Epidemiologie und Diagnostik. Chemotherapie* 1996;1:1–8.
  36. Bowsher D. The effect of pre-emptive treatment of postherpetic neuralgia with amitriptyline: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Pain Symptom Manage* 1997;13:327–31.
  37. Wood MJ, Johnson RW, McKendrick MW, Taylor J, Mandal BK, Crooks J. A randomized trial of acyclovir for 7 days or 21 days with and without prednisolon for treatment of acute herpes zoster. *N Engl J Med* 1994;330:896–900.
  38. Whitley RJ, Weiss H, Gnann IW Jr, Tyring S, Mertz GJ, Pappas PG, et al. Acyclovir with and without prednisone for the treatment of herpes zoster. A randomized placebo-controlled trial. The National Institute of Allergy and Infection Diseases Collaborative Antiviral Study Group. *Ann Intern Med* 1996;125:376–83.
  39. Baron R. Therapy of zoster pain, postherpetic neuralgia and other neurological complications. In: Gross G, Doerr HW, editors. Herpes Zoster. Monogr Virol. Basel (Schweiz) Karger 2006;26:143–53.
  40. Gilron I, Bailey JM, Tu D, Holden RR, Weaver DF, Houlden RL. Morphine, gabapentin or their combination for neuropathic pain. *N Engl J Med* 2005;352:1324–34.
  41. Gross G. General aspects of therapy. In: Gross G, Doerr HW, editors. Herpes Zoster. Monogr Virol. Basel (Schweiz) Karger 2006;26:117–22.
  42. Wood MJ, Kay R, Dworkin RH, Soong SJ, Whitley RJ. Oral acyclovir therapy accelerates pain resolution in patients with herpes zoster: a meta analysis of placebo-controlled trials. *Clin Infect Dis* 1996;22:341–7.
  43. Tyring SK, Beutner DR, Tucker BA, Anderson WC, Crooks

- RJ. Antiviral therapy for herpes zoster: randomized, controlled clinical trial of valacyclovir and famciclovir therapy in immunocompetent patients 50 years and older. *Arch Fam Med* 2000;9:863–9.
44. Beutner KR, Friedman DJ, Forszpaniak C, Anderson PL, Wood MJ. Valaciclovir compared with acyclovir for improved therapy for herpes zoster in immunocompetent adults. *Antimicrob Agent Chemother* 1995;39:1547–53.
45. Wutzler P, Stubinski BM, Koch I, Staedtler G, Schumacher K. Brivudin compared to acyclovir in the treatment of acute herpes zoster: a randomized, double-blind, multicenter trial. Fourth Internat Conf of Varicella, Herpes Zoster, postherpetic neuralgia. La Jolla, USA, March 3–5, 2001.
46. Wassilew SW, Schumacher K, Städtler G. A randomized double-blind survey on the effect of brivudin in the prevention of postherpetic pain in comparison with acyclovir. Fourth Internat Conf on Varizella, Herpes Zoster, postherpetic neuralgia. La Jolla, USA, March 3–5, 2001.
47. Wutzler P, De Clerq E, Wutke K, Faerber I. Oral brivudin. Intravenous acyclovir in the treatment of Herpes Zoster in immunocompromised patients: a randomized double-blind trial. *J Med Viro* 1995;46:252–7.