

S2k-Leitlinie

Diagnostik und Therapie des Zoster und der Postzosterneuralgie

AWMF-Register-Nr.: 013-023, 2019

ICD-10 Code: B02

Schlagworte: Herpes Zoster, Gürtelrose, Herpes Zoster ophthalmicus, Herpes Zoster oticus, Neuralgie, Zoster-assoziierte Schmerzen, Varicella-Zoster-Virus, Varizellen, Aciclovir

Zitation der Leitlinie: AWMF S2k-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Zoster und der Postzosterneuralgie“. 2019.

Stand: 24/05/2019

Gültig bis: 05/2024

Leitlinienkoordination: Prof. Dr. Gerd E. Gross

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	IV
Abbildungsverzeichnis	VI
Abkürzungen.....	VII
1 Klinische Einleitung	1
2 Ausgewählte Schlüsselempfehlungen auf einen Blick	3
3 Algorithmus/Tools zur Implementierung.....	4
4 Limitationen der Leitlinie	5
5 Forschungsbedarf	5
6 Informationen zu dieser Leitlinie	6
6.1 Projektdaten	6
6.2 Expertenkommission und Methodengruppe	7
6.3 Hinweise zur Anwendung von Leitlinien	8
6.4 Geltungsbereich, Anwenderzielgruppe und Ziele der Leitlinie	9
6.5 Beteiligung von Interessengruppen	9
6.6 Finanzierung	10
6.7 Umgang mit Interessenkonflikten.....	10
7 Methodik	10
7.1 Generierung von Empfehlungen; Empfehlungsstärken, Wording und Symbolik.....	10
7.2 Begutachtung der Leitlinie	12
7.3 Pilotierung, Evaluierung und Implementierung	12
7.4 Aktualisierung der Leitlinie	12
8 Diagnostik	13
8.1 Klinische Diagnose	13
8.2 Molekulare Diagnostik	13
8.3 Antigennachweis.....	14
8.4 Antikörperdiagnostik	14
8.5 Viruskultur	15
8.6 Besondere Situationen.....	15
8.7 Komplizierte Verläufe des Zoster.....	17
8.7.1 Postzosterische Neuralgie.....	17
8.7.2 Disseminierter Zoster und neurologische Komplikationen	18
8.8 Suche nach (versteckten) Risikofaktoren	21
8.9 Andere spezifische Situationen.....	22
8.10 Hygienemaßnahmen im Krankenhaus	22

9	Therapie.....	23
9.1	Antivirale Medikation.....	23
9.1.1	Generelle Aspekte zur antiviralen Medikation.....	23
9.1.2	Besondere Situationen.....	28
9.2	Schmerzbehandlung	31
9.2.1	Einleitung.....	31
9.2.2	Erfassung der Schmerzintensität	32
9.2.3	Behandlung des Zoster-assoziierten Schmerzes	32
9.3	Lokaltherapie	38
9.3.1	Generelle Aspekte.....	38
9.3.2	Topische Therapie bei spezifischen Situationen	39
10	Anhang.....	41
10.1	Ergänzungen zur Schmerztherapie	41
10.1.1	Behandlung des nozizeptiven Schmerzes	41
10.1.2	Stufenschema bei neuropathischen Schmerzen	43
10.1.3	Optionen bei weiterhin bestehenden neuropathischen Schmerzen	43
10.1.4	Optionen bei lokal begrenztem Schmerz	44
11	Literaturverzeichnis	45
12	Umgang mit Interessenkonflikten.....	56

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Ausgewählte Schlüsselempfehlungen bei Zoster	3
Tabelle 2: Projektdaten - Übersicht.....	6
Tabelle 3: Mitglieder der Expertenkommission und Methodengruppe	7
Tabelle 4: Diagnostische Empfehlungen zum Zoster, Empfehlung #1 und #2	14
Tabelle 5: Diagnostische Empfehlungen zum Zoster, Empfehlung #3.....	16
Tabelle 6: Diagnostische Empfehlungen zum Zoster; Empfehlung #4	16
Tabelle 7: Diagnostische Empfehlungen bei Zoster; Empfehlung #5, #6 und #7	16
Tabelle 8: Diagnostische Empfehlungen bei Zoster; Empfehlung #8, #9 und #10.....	17
Tabelle 9: Risikofaktoren für komplizierte Verläufe des Zoster	19
Tabelle 10: Diagnostische Empfehlungen bei Zoster; Empfehlung #11 und #12.	20
Tabelle 11: Diagnostische Empfehlungen bei Zoster; Empfehlung #13 und #14	21
Tabelle 12: Diagnostische Empfehlungen bei Zoster; Empfehlung #15	21
Tabelle 13: Diagnostische Empfehlungen bei Zoster; Empfehlung #16.....	21
Tabelle 14: Diagnostische Empfehlungen bei Zoster; Empfehlung #17.....	22
Tabelle 15: Diagnostische Empfehlungen bei Zoster; Empfehlung #18.....	22
Tabelle 16: Empfehlung zur Isolation bei Zoster-Patienten; Empfehlung #19.....	23
Tabelle 17: Übersicht über Dauer und Dosierung der antiviralen Standardsystemtherapie bei Zoster.	25
Tabelle 18: Therapie-Empfehlungen bei Zoster; Empfehlung #20 und #21.	26
Tabelle 19: Therapie-Empfehlungen bei Zoster; Empfehlung #22	26
Tabelle 20: Therapie-Empfehlungen bei Zoster; Empfehlung #23	27
Tabelle 21: Therapie-Empfehlungen bei Zoster; Empfehlung #24	27
Tabelle 22: Therapie-Empfehlungen bei Zoster; Empfehlung #25 und #26	27
Tabelle 23: Therapie-Empfehlungen bei Zoster; Empfehlung #27	28
Tabelle 24: Therapie-Empfehlungen bei Zoster; Empfehlung #28 und #29	28
Tabelle 25: Therapie-Empfehlungen bei Zoster; Empfehlung #30	29

Tabelle 26: Therapie-Empfehlung bei Zoster; Empfehlung #31 und #32.....	30
Tabelle 27: Therapie-Empfehlungen bei Zoster; Empfehlung #33 und #34	30
Tabelle 28: Empfehlung zur Schmerzunterscheidung bei Zoster; Empfehlung #35	31
Tabelle 29: Definition des nozizeptiven und neuropathischen Schmerzes	31
Tabelle 30: Empfehlungen zur Schmerzbehandlung bei Zoster; Empfehlung #36 und #37.....	32
Tabelle 31: Empfehlungen zur Schmerzbehandlung bei Zoster; Empfehlung #38	32
Tabelle 32: Empfehlungen zur Schmerzbehandlung bei Zoster; Empfehlung #39	33
Tabelle 33: Empfehlungen zur Schmerzbehandlung bei Zoster; Empfehlung #40 und #41.....	33
Tabelle 34: Empfehlungen zur Schmerzbehandlung bei Zoster; Empfehlung #42 und #43.....	34
Tabelle 35: Empfehlungen zur Schmerzbehandlung bei Zoster; Empfehlung #44	38
Tabelle 36: Empfehlungen zur topischen Therapie bei Zoster; Empfehlung #45.....	39
Tabelle 37: Empfehlungen zur topischen Therapie bei Zoster; Empfehlung #46.....	39
Tabelle 38: Empfehlungen zur topischen Therapie bei Zoster; Empfehlung #47 und #48	40
Tabelle 39: Darstellung relevanter Interessenkonflikte und des Umgangs mit selbigen	56

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Empfehlungsstärken – Wortwahl, Symbolik und Interpretation	11
Abbildung 2: Schmerztherapie bei Zoster	37

Abkürzungen

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HSV	Herpes-simplex-Virus
HZ	Herpes zoster, Zoster, Gürtelrose
IgA	Immunglobulin A
IgG	Immunglobulin G
IgM	Immunglobulin M
KI	Konfidenzintervall
KRINKO	Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention
PCR	Polymerasekettenreaktion
PHN	Postherpetische Neuralgie
PZN	Postzosterische Neuralgie
PJ	Personenjahre
tgl	täglich
TK	Thymin-Kinase
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
VZV	Varicella-Zoster-Virus
ZAP	Zoster-assoziierte Schmerzen

1 Klinische Einleitung

Der Zoster (Gürtelrose) wird durch die Reaktivierung des latent in sensorischen Spinal- und Hirnnervenganglien persistierenden Varicella-Zoster-Virus (VZV) verursacht. Der international gültige Fachbegriff lautet Herpes zoster (so im Englischen, auch im Französischen „herpès zoster“; zoster altgriechisch für Gürtel). Im Deutschen hat sich auch der verkürzte Fachbegriff „Zoster“ eingebürgert, der auch in der medizinischen Terminologie wie „postzosterisch“ Eingang gefunden hat. Der Einfachheit halber wird in dieser Leitlinie nur der Begriff Zoster gebraucht.

Die Erstinfektion mit VZV erfolgt überwiegend im Kindesalter und äußert sich in den meisten Fällen durch ein generalisiertes Exanthem (sog. Windpocken, Varizellen). Der Zoster ist eine neurokutane Viruserkrankung, die in jedem Lebensalter auftreten kann, signifikant zunehmend jedoch erst ab dem 50. Lebensjahr. Dabei handelt es sich um eines der häufigsten, akuten Krankheitsbilder der Haut. Mit dem Problem schwieriger Zosterfälle werden Ärzt(inn)e(n) vieler Fachrichtungen konfrontiert. Dies ist national und international auf interdisziplinären Konsensuskonferenzen diskutiert worden (1, 2).

Die Latenz von VZV wird durch die körpereigene VZV-spezifische Immunabwehr gewährleistet. Wenn die Kontrolle durch Alterungsprozesse (Immunseneszenz) oder Defizienz der zellulären Immunität bei malignen Lymphomen, bei HIV-Infektionen oder unter immunsuppressiver Therapie nachlässt, können die latent persistierenden VZV erneut aktiv replizieren. Ein Sonderfall ist der Zoster als Folge einer pränatalen VZV-Infektion beim immunologisch noch nicht voll kompetenten Neugeborenen. In der Folge kommt es zu Entzündungen und Nekrosen in einem oder in mehreren betroffenen Ganglien (3). Drei bis fünf Tage nach Beginn der VZV-Reaktivierung entwickelt sich in der Regel der typische, dermatomale halbseitige Hautausschlag, der als Gürtelrose bekannt ist.

Hinweisend ist ein halbseitiges, umschriebenes Exanthem, in dem sich gruppiert stehende Bläschen entwickeln. In 80 % der Zosterfälle geht der Hautmanifestation ein Prodromalstadium voraus. Die uneinheitliche Symptomatik in dieser Phase mit Allgemeinbeschwerden und meist leichten bis mäßigen Schmerzen im betroffenen Dermatom kann lokalisationsabhängig zu Fehldiagnosen wie z. B. Cholezystitis, Herzinfarkt, Glaukom und anderen führen. Besonders gilt dies für den sogenannten Herpes Zoster sine herpete. Hier entwickeln sich nach der Prodromalsymptomatik dermatomale Schmerzen, allerdings ohne Zostereffloreszenzen. Das charakteristische Zosterexanthem betrifft in der Regel ein einziges Dermatom. Oft werden aber mehrere Segmente überlappend befallen. Selten kommt es zu multisegmentalem Zoster auf beiden Körperseiten. Der Zoster ist überwiegend thorakal lokalisiert. Mit zunehmendem Alter wird der Zoster im Kopfbereich häufiger diagnostiziert. Bei ausgeprägter Beschwerdesymptomatik ist eine Behandlung unter stationären Bedingungen erforderlich. Trotz Abheilung des Ausschlags können starke Zosterschmerzen als Folge einer Ganglionitis persistieren. Schmerzen, die länger als drei Monate andauern, werden definitionsgemäß als postzosterische Neuralgie (PZN) bezeichnet. Für die akute Behandlung ist wichtig, ob es sich um einen nozizeptiven, neuropathischen oder gemischt nozizeptiv-neuropathischen Schmerz handelt (siehe Kapitel 9.2.1), unabhängig davon, wann er begonnen hat. Die mit Zoster einhergehenden, anhaltenden Schmerzen sind die häufigste Komplikation des Zoster. Wie der Zoster weist auch die PZN eine Altersabhängigkeit auf. Die globalen Inzidenzraten belaufen sich auf 3-5 pro 1000 Personenjahre (PJ) (4). Die altersspezifische Inzidenz weist einen steilen Anstieg nach dem 50. Lebensjahr auf, mit Werten von 5/1000 PJ für die 50-60-Jährigen, 6-7/1000 PJ für die 70-80-Jährigen und bis zu 10/1000 PJ für die über 90-Jährigen (4). Bei etwa 20 % der über 60-jährigen Patienten persistieren die Komplikationen länger als ein Jahr (5). Zu den Komplikationen des Zoster am Nervensystem zählen auch passagere segmentale Lähmungen wie Bauchwandhernien, Harnblasendysfunktionen sowie Enzephalitis und Meningitis (6).

Komplikationen des Zoster am Auge umfassen Entzündungen, Keratitis, Uveitis, Glaukom sowie die akute und chronische Retinaneekrose. Hier kann eine Vaskulitis oder eine Meningitis vorausgehen (7). Komplikationen an der Haut reichen von bakteriellen Sekundärinfektionen, langer Persistenz der Hautveränderungen, bis zu Dissemination mit varizellenartigem Haut- und Organbefall bei immundefizienten Patienten (8). Vor allem in den ersten vier Wochen nach dem Zosterexanthem besteht auch ein Risiko für Vaskulopathien und Schlaganfall (9, 10).

Der Zoster tritt sporadisch auf. Die Lebenszeitprävalenz beträgt weltweit 25-50 % (11). Die Häufigkeit steigt mit zunehmendem Alter, ab dem 50. Lebensjahr und auch bei geschwächtem Immunsystem, sei es erkrankungsbedingt oder als Therapiefolge (12). Zwischen dem 10. und 49. Lebensjahr liegt die Häufigkeit des Zoster bei vier Erkrankungen pro 1000 PJ. Ab dem 50. Lebensjahr steigt die Erkrankungshäufigkeit mit jedem Jahr kontinuierlich an bis auf ca. 14 Erkrankungen pro 1000 PJ im Alter von 75 Jahren. Danach bleibt die Inzidenz stabil (13). Laut Beobachtungen von Hope-Simpson 1965 (14) erkranken Menschen, die das 85. Lebensjahr erreichen, mindestens einmal an Zoster. Mit dem demographischen Wandel und steigenden Zahlen immunsupprimierter Menschen in Deutschland ist in Zukunft mit einem weiteren Anstieg des Zoster zu rechnen. Aktuell liegt die Anzahl der Erkrankungsfälle in unserem Land geschätzt bei ca. 400 000/Jahr. Für die Europäische Union gehen Schätzungen von ca. zwei Millionen Erkrankungsfällen pro Jahr aus. Davon müssen mindestens 10 % wegen einer Komplikation stationär in einem Krankenhaus aufgenommen werden.

Die verfügbaren Therapiestrategien haben das Ziel, die Schmerzen in der Akutphase des Zoster zu lindern, die Ausdehnung und Dauer des Zosterexanthems zu begrenzen und die Schmerzen (u. a. PZN) sowie andere akute und chronische Komplikationen zu verhindern bzw. abzuschwächen. Die Therapie des akuten Zoster besteht aus der so früh wie möglich einsetzenden systemischen antiviralen Chemotherapie, kombiniert mit einer lokalen antiseptischen Therapie und konsequenter Schmerztherapie (6). Die systemische antivirale Therapie erfolgt entweder mit dem Nukleosidanalogon Aciclovir (oral oder parental) oder mit einem der anderen oral verabreichten Nukleosidanaloga Valaciclovir, Famciclovir oder Brivudin.

Die frühestmögliche Behandlung der akuten Schmerzsymptomatik wird angestrebt, damit eine mögliche Chronifizierung der Schmerzen verhindert wird. Sie erfolgt entsprechend der Schmerzintensität nach dem WHO-Stufenschema mit nichtsteroidalen Antiphlogistika, z. T. mit Opioiden. Koanalgetika wie Antidepressiva und Antikonvulsiva sind ergänzend hilfreich. Bei fehlender oder nicht konsequenter multimodaler Therapie ist in vielen Fällen eine PZN möglich (siehe Kapitel 9.2 und 9.3).

Wegen der zunehmenden Zahl der Menschen in Deutschland mit alters-, krankheits- oder therapiebedingten Einschränkungen des Immunsystems steigt das Populationsrisiko für Zoster und PZN stark an. In vielen Fällen, vor allem bei älteren Menschen und bei Abwehrgeschwächten führt der Zoster zu einer Herabsetzung der Lebensqualität (15).

Aufgrund der gesamten Problematik des Zoster und seiner Komplikationen ist die Prävention mithilfe von Impfstoffen dringend indiziert. Auch Daten über die mögliche Rolle von VZV bei Vaskulopathie, Schlaganfall (9, 10) und bei Riesenzellerarteriitis (16) unterstützen die Fortführung intensiver Entwicklung und breiter Anwendung von Zosterimpfstoffen. Primär verfolgt die Zosterimpfung das Ziel, eine Reaktivierung von VZV und damit den Zoster, PZN und andere Komplikationen zu unterdrücken. Der in Deutschland zugelassene attenuierte Lebendimpfstoff wird von der STIKO aufgrund der eingeschränkten Wirksamkeit und seiner begrenzten Wirkdauer nicht als Standardimpfung empfohlen (17, 18).

Neben dem bereits vor einigen Jahren zugelassenen Lebendimpfstoff ist ein neuer, rekombinanter Zosterimpfstoff, der sogenannte adjuvantierte Subunit-Totimpfstoff entwickelt worden. Dieser

Impfstoff enthält als VZV-spezifisches Antigen das rekombinante VZV-Glykoprotein E (VZV-gE), zusammen mit dem Adjuvans, d. h. Immunverstärker, ASO1_β. Der Totimpfstoff wird intramuskulär in zwei Dosen im Abstand von zwei Monaten (maximal sechs Monaten) gegeben. Der Impfstoff steigert sowohl die zelluläre als auch die humorale Abwehr (19, 20).

Seit März 2018 ist dieser rekombinante, adjuvantierte Subunit Totimpfstoff zur Verhinderung des Zoster und der PZN für Personen ab dem 50. Lebensjahr in Deutschland zugelassen. In zwei Zulassungsstudien zeigte dieser Impfstoff bei 15411 Personen im Alter ≥ 50 Jahren und bei über 13900 Personen ≥ 70 Jahren eine Wirksamkeit von $\geq 90\%$ auf Zoster und von $\geq 89\%$ auf chronische Schmerzen und PZN. Die Wirksamkeit hielt bisher über vier Jahre an (20). Die zelluläre und die humorale Immunantwort konnte unabhängig vom Alter der Probanden über neun Jahre gleichbleibend nachgewiesen werden (21). Der Totimpfstoff ist seit Mai 2018 in Deutschland verfügbar. Die STIKO empfiehlt die Impfung mit dem adjuvantierten Herpes-zoster-Subunit-Totimpfstoff zur Verhinderung von Zoster und der PZN allen Personen ab einem Alter von 60 Jahren (Standardimpfung).

Desweiteren empfiehlt die STIKO die Impfung mit dem Herpes-zoster-Subunit-Totimpfstoff gegen Zoster und PZN allen Personen ab einem Alter von 50 Jahren, die wegen einer erhöhten gesundheitlichen Gefährdung infolge einer Grundkrankheit oder wegen einer Immunsuppression ein erhöhtes Risiko für den Zoster und für PZN haben (Indikationsimpfung). Wirksamkeit und Sicherheit wurden in mehreren Studien für Patienten mit eingeschränktem Immunsystem nachgewiesen.

Für Patienten mit einer Grundkrankheit, wie z. B. rheumatoider Arthritis, chronischer Nierenerkrankung, chronisch obstruktiver Lungenerkrankung oder Diabetes mellitus, die in den Impfstoff-Zulassungsstudien eingeschlossen waren, zeigten stratifizierte Datenanalysen zur Wirksamkeit des Impfstoffs in diesen Gruppen keinen Unterschied im Vergleich zur Gesamtwirksamkeit.

Die Kostenübernahme für den Subunit Totimpfstoff bei über 60-Jährigen (und bei über 50-Jährigen mit Immundefizienz) durch die gesetzlichen Krankenkassen wurde am 07.03.2019 vom Gemeinsamen Bundesausschuss (GBA) beschlossen.

2 Ausgewählte Schlüsselempfehlungen auf einen Blick

(für weitere Empfehlungen siehe Kapitel 8 und 9)

Tabelle 1: Ausgewählte Schlüsselempfehlungen bei Zoster

Empfehlung		Literatur	Empfehlung	Konsens
#20	<p>Es wird empfohlen, folgende Patientengruppen mit einer antiviralen Systemtherapie zu behandeln:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zoster lokalisationsunabhängig bei Patienten mit 50 Jahren und älter • Zoster im Kopf-Hals-Bereich • Zoster lokalisationsunabhängig mit <ul style="list-style-type: none"> ○ assoziiertem mittelschwerem bis schwerem Schmerz ○ hämorrhagischen oder nekrotischen Läsionen 	(22-36)	↑↑	100 %

	<ul style="list-style-type: none"> ○ multisegmentalem Befall ○ aberrierenden Bläschen/Satellitenläsionen ○ mukokutanem Befall • Zoster bei immunsupprimierten Patienten • Zoster bei Patienten mit prädisponierender Hauterkrankungen (z. B. atopische Dermatitis) • Zoster bei Kindern und Jugendlichen unter Langzeittherapie mit topischen Steroiden 			
#21	Bei Patienten unter 50 Jahren mit Zoster der Extremitäten oder des Stammes ohne Anhalt für einen komplizierten Verlauf kann eine antivirale Systemtherapie erwogen werden.		➔	100 %
#22	<p>Bei Patienten mit Zoster und kompliziertem Verlauf oder Risiko für einen komplizierten Verlauf wird eine intravenöse antivirale Systemtherapie empfohlen.</p> <p>Dies beinhaltet folgende Patientengruppen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zoster des Kopf-Hals-Bereiches insbesondere ältere Patienten • Zoster mit hämorrhagischen/nekrotischen Läsionen, multisegmentalem Befall, aberrierenden Bläschen/Satellitenherden, Schleimhautbefall oder generalisiertem Zoster • Zoster bei immunsupprimierten Patienten • Zoster mit Zeichen einer viszeralen oder zentralnervösen (inklusive Vaskulitis) Beteiligung 		↑↑	100 %
#23	Bei Patienten, die keine Indikation zur intravenösen Therapie mit Aciclovir haben, wird eine gemeinsame Entscheidungsfindung („shared decision making“) bzgl. des Einsatzes von oralem Aciclovir, Valaciclovir, Famciclovir oder Brivudin unter Berücksichtigung der Einnahmefrequenz, Kosten, Kontraindikationen, Komorbidität und Arzneimittelinteraktionen empfohlen.		↑↑	100 % Stimm- enthal- tung: Wutzler

3 Algorithmus/Tools zur Implementierung

Die Implementierung ist ein maßgeblicher Bestandteil des Erfolges einer Leitlinie. Ein umfangreiches Implementierungsprogramm wird entwickelt. Zur möglichst breiten Disseminierung sind eine Publikation im Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft sowie eine Zugriffsmöglichkeit im Internet unter www.awmf.org vorgesehen.

4 Limitationen der Leitlinie

Die Aktualisierung der S2k-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Zoster und der Postzosterneuralgie“ unterliegt mehreren Limitationen. Im Rahmen der Erstellung der S2k-Leitlinie mit unsystematischer Literaturrecherche durch die Leitliniengruppenmitglieder wurde ein Mangel an qualitativ hochwertigen Studien festgestellt. Ein Patientenvertreter wurde aufgrund der Akuität des Krankheitsbildes nicht involviert. Ebenso waren Vertreter der Pflege in die Erstellung der Leitlinie nicht eingebunden. Die Multidisziplinarität des Krankheitsbildes konnte durch die Leitliniengruppenzusammensetzung gut widerspiegelt werden. Bedauerlicherweise lehnte die Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) eine Teilnahme ab.

5 Forschungsbedarf

Der Bedarf an einer einfachen Methode besteht, die VZV-spezifische zellvermittelte Immunität individuell zuverlässig zu testen (37).

6 Informationen zu dieser Leitlinie

6.1 Projektdaten

Tabelle 2: Projektdaten - Übersicht

Titel der Leitlinie:	Diagnostik und Therapie des Zoster und der Postzosterneuralgie
Art der Anmeldung:	x Upgrade und x Update von AWMF-Register-Nr.: Nr. 013/023
Geplante Klasse:	S2k
Anmeldedatum:	11.12.2015
Geplante Fertigstellung (Monat/Jahr):	31.12.2018
Gründe für die Themenwahl:	Diagnostik, Therapie und Prävention
Zielorientierung der Leitlinie:	Verbesserung der Diagnostik und Therapie des Herpes Zoster und Prävention chronischer Schmerzen
Verbindung zu vorhandenen Leitlinien:	-Deutsche S1 Leitlinie Zoster und Zosterschmerzen -Europäische S2k Herpes-Zoster-Leitlinie
Anmelder (Person):	Prof. em. Dr. med. G. Gross, Prof. Dr. med Alexander Nast
Anmeldende Fachgesellschaft(en):	Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG) Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. (PEG)
Beteiligung weiterer AWMF-Fachgesellschaften:	Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e. V. (DGHNO-KHC) Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ) Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft e. V. (DOG) Deutsche Schmerzgesellschaft e.V. (DGSS) Gesellschaft für Virologie (GfV)
Beteiligung weiterer Fachgesellschaften oder Organisationen:	Berufsverband der Deutschen Dermatologen e.V. (BVDD) Deutsche Vereinigung zur Bekämpfung der Viruskrankheiten e.V. (DVV)
Ansprechpartner (Leitliniensekretariat):	Martin Dittmann
Leitlinienkoordination (Name):	Prof. Dr. Alexander Nast /Dr. Lisa Eisert/Prof. em. Dr. med. G. Gross
Versorgungsbereich	Ambulant und stationär
Patientenzielgruppe	Patienten mit Herpes Zoster und/oder Postzosterneuralgie (Erwachsene, Kinder, Schwangere)
Adressaten der Leitlinie (Anwenderzielgruppe):	Ärzte der Bereich Dermatologie, Virologie/Infektiologie, Augenheilkunde, HNO, Pädiatrie, Neurologie, Anästhesie/Schmerzmedizin, Inneren Medizin und Allgemeinmedizin in Praxis und Klinik
Geplante Methodik (Art der <i>evidence</i> -Basierung, Art der Konsensusfindung):	Expertenkonsens/Konsensuskonferenz
Ergänzende Informationen zum Projekt (vorhanden ja/nein, wenn ja: wo?):	Leitliniensekretariat: Martin Dittmann Charité – Universitätsmedizin Berlin Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie Division of Evidence-Based Medicine (dEBM) Luisenstraße 2

	10117 Berlin
--	--------------

6.2 Expertenkommission und Methodengruppe

Tabelle 3 zeigt eine Übersicht über die an der Entwicklung der vorliegenden Leitlinie Beteiligten¹ einschließlich der Rolle in der Leitlinienentwicklung, der benennenden Fachgesellschaft und der Fachrichtung bzw. Institution. Interessenkonflikterklärungen der Leitlinienmitglieder sind im Anhang aufgeführt.

Tabelle 3: Mitglieder der Expertenkommission und Methodengruppe

Vertreter	Institut und Ort	Fachgesellschaft (* stimmberechtigt)
Expertenkommission		
Anästhesie/Schmerztherapie:		
Prof. Dr. Schäfer, Michael	Leitender Oberarzt, Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin	DGSS*
Dermatologie:		
Prof. em. Dr. Gross, Gerd	Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie, Universitäts-medicin Rostock, Rostock	PEG, DDG*
Prof. Dr. Sunderkötter, Cord	Direktor der Universitätsklinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie, Universitätsklinikum Halle (Saale), Halle (Saale)	DDG*
Dr. von Kiedrowski, Ralph	Niedergelassener Dermatologe, Selters (Westerwald)	BVDD*
HNO:		
Prof. Dr. Müller, Rainer	Oberarzt der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus der Technischen Universität Dresden, Dresden	DGHNO-KHC*
Neurologie:		
Prof. Dr. Maschke, Matthias	Chefarzt der Neurologie, Neurophysiologie und neurologische Frührehabilitation, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Trier, Trier	DGN*

¹ Allgemeine Personenbezeichnungen werden im folgenden Text aus Gründen der besseren Lesbarkeit bevorzugt in geschlechtsneutraler Form oder ansonsten in der männlichen Form verwendet, dies schließt jedoch alle Geschlechter ein.

Ophthalmologie:		
Prof. Dr. Pleyer, Uwe	Oberarzt der Augenklinik, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin	DOG*
Prof. Dr. Maier, Philip	Oberarzt der Klinik für Augenheilkunde, Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg	DOG*
Pädiatrie:		
Prof. Dr. Knuf, Markus	Klinikdirektor Kinder- und Jugendliche, Helios Dr. Horst Schmidt Kliniken Wiesbaden, Wiesbaden	DGKJ*
Virologie/Infektiologie:		
Prof. em. Dr. Doerr, Hans Wilhelm	Institut für Medizinische Virologie, Universitätsklinikum Frankfurt, Frankfurt (Main)	GFV*
Prof. em. Dr. Wutzler, Peter	Universitätsklinikum Friedrich-Schiller-Universität Jena, Jena	DVV*
Prof. Dr. Fickenscher, Helmut	Direktor des Instituts für Infektionsmedizin, Christian-Albrechts-Universität zu Kiel und des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Kiel	DVV*
Methodengruppe/ Koordination:		
Prof. Dr. Nast, Alexander	Methodische Planung und Koordination der Leitlinienentwicklung, Vorbereitung, wissenschaftliche Editierung; AWMF Leitlinienberater, Leitender Oberarzt der Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie, Charité-Universitätsmedizin Berlin	
Dr. Eisert, Lisa	Methodische Planung und Koordination der Leitlinienentwicklung, Vorbereitung, wissenschaftliche Editierung und Fertigstellung des Leitliniendokuments; Assistenzärztin der Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie, Charité-Universitätsmedizin Berlin	
Dittmann, Martin	Organisation, Leitliniensekretariat; Assistenz Prof. Nast, Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie; Charité-Universitätsmedizin Berlin	

6.3 Hinweise zur Anwendung von Leitlinien

Leitlinien stellen systematisch entwickelte Hilfen für klinisch relevante Beratungs- und Entscheidungssituationen dar. Während der Entwicklung einer Leitlinie kann nur eine beschränkte Auswahl standardisierter klinischer Situationen berücksichtigt werden. Empfehlungen klinischer

Leitlinien haben keinen rechtlich verbindlichen Charakter; in spezifischen Situationen kann und muss unter Umständen von den hierin enthaltenen Empfehlungen abgewichen werden (38). Die Umsetzung von Empfehlungen einer Leitlinie in spezifischen klinischen Situationen muss stets unter Berücksichtigung sämtlicher individueller patientenrelevanter Gegebenheiten (z. B. Komorbidität, Komedikation, Kontraindikationen) geprüft werden (39).

Die Medizin ist als Wissenschaft ständigen Entwicklungen unterworfen. Nutzer der Leitlinie werden aufgefordert, sich über neue Erkenntnisse nach Veröffentlichung der Leitlinie zu informieren. Anwender dieser Leitlinie sind zudem angehalten, durch sorgfältige Prüfung der Angaben sowie unter Berücksichtigung der Produktinformationen der Hersteller zu überprüfen, ob die gegebenen Empfehlungen bezüglich der Art der Durchführung der Interventionen, zu berücksichtigender Kontraindikationen, Arzneimittelinteraktionen etc. sowie hinsichtlich der Zulassungs- und Erstattungssituation vollständig und aktuell sind.

Die in der Arbeit verwandten Personen- und Berufsbezeichnungen sind gleichwertig für beide Geschlechter gemeint, auch wenn sie nur in einer Form genannt werden.

6.4 Geltungsbereich, Anwenderzielgruppe und Ziele der Leitlinie

Diese Leitlinie richtet sich an Dermatologen, Ophthalmologen, HNO-Ärzte, Pädiater, Neurologen, Virologen und Schmerzmediziner in Klinik und Praxis und dient zur Information für Infektiologen, Anästhesisten und Allgemeinmediziner, sowie für medizinische Einrichtungen, die an der Behandlung des Zoster beteiligt sind.

Darüber hinaus soll die Leitlinie Kostenträgern und politischen Entscheidungsträgern zur Orientierung dienen.

Ziel der Leitlinie ist es, Klinik- und Praxisärzten eine akzeptierte Entscheidungshilfe für die Vorgehensweise der Diagnostik und Therapie des Zoster zur Verfügung zu stellen.

Im Rahmen der vorliegenden S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des Zoster handelt es sich um konsenterte Behandlungsempfehlungen.

6.5 Beteiligung von Interessengruppen

Aufgrund der Interdisziplinärität des Krankheitsbildes wurden bei der Zusammenstellung der Expertengruppe Ärzte der Dermatologie, Virologie/Infektiologie, Ophthalmologie, HNO, Neurologie, Pädiatrie und Anästhesie/Schmerzmedizin ausgewählt und ernannt. Die aus unserer Sicht wichtige Einbeziehung der Allgemeinmedizin wurde seitens der Fachgesellschaft DEGAM aufgrund personeller Engpässe abgelehnt. Ebenfalls abgelehnt wurde eine Teilnahme von der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGOG), hier allerdings ohne nähere Angabe von Gründen. Weitere angefragte Fachgesellschaften wie die Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) und die Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Schmerztherapie (DIVS) waren aufgrund fehlender Rückmeldung ebenfalls nicht in die Leitlinienerstellung involviert.

Die teilnehmenden Experten wurden von ihren Fachgesellschaften vorgeschlagen und zur Teilnahme an der Erstellung der S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des Zoster mandatiert.

Aufgrund des akuten Verlaufs der Erkrankung wurde gegen die Teilnahme eines Patientenvertreters entschieden. Der Fachgruppe der Pflegeberufe wurde im Rahmen des externen Begutachtungsverfahrens einbezogen.

6.6 Finanzierung

Die Finanzierung der Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Zoster und der Postzosterneuralgie“ erfolgte durch das Deutsche Herpes Management Forum (DHMF) der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e. V..

6.7 Umgang mit Interessenkonflikten

Zur Offenlegung von Interessenkonflikten füllten alle Mitglieder der Leitliniengruppe das Formular „Erklärung über Interessenkonflikte“ (AWMF-Formblatt 2018) aus.

Im Folgenden wurden die Interessenkonflikterklärungen der Mitglieder der Leitliniengruppe durch die Division of Evidence based Medicine (dEBM) unabhängig bewertet und klassifiziert. Die Bewertung der Interessenkonflikte der Koordinatoren erfolgte durch die Präsidien der entsendenden Fachgesellschaften. Hierbei galt folgendes Schema:

keine = keine Konflikte/Angaben ohne Relevanz zur Leitlinie

gering = Angaben mit geringer Relevanz

hoch = Konflikt mit erheblicher Relevanz

In der Konsensuskonferenz wurden die Erklärungen vorgestellt. Herr Prof. Wutzler gibt einen Interessenkonflikt mit Brivudin an, so dass er sich bei den Abstimmungen zur Empfehlung #23 und #27 enthielt. Abgesehen von diesem Interessenkonflikt gibt es keine Konflikte mit Relevanz. Eine Zusammenfassung der Interessenkonflikterklärung befindet sich im Anhang.

7 Methodik

Diese Leitlinie wurde auf Grundlage der europäischen Leitlinien „European consensus-based (S2k) Guideline on the Management of Herpes Zoster – guided by the European Dermatology Forum (EDF) in cooperation with the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV), Part 1: Diagnosis“ (1) und „European consensus-based (S2k) Guideline on the Management of Herpes Zoster – guided by the European Dermatology Forum (EDF) in cooperation with the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV), Part 2: Treatment“ (2) erstellt. Die Genehmigung zur Adaptierung und partiellen Übernahme liegt vom Erstautor der Quelleitlinien Dr. med. Ricardo Werner vor.

Die Erstellung der Leitlinie erfolgte im Auftrag des Deutschen Herpes Management Forums (DHMF) der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V.

Ein individuelles Abwägen und Gewichten einzelner für die Therapieauswahl relevanter Aspekte muss immer vorgenommen werden. Die Entscheidung für oder gegen eine Therapie bleibt eine Einzelfallentscheidung. Diese Leitlinie bietet wissenschaftlich begründete Entscheidungshilfen zur Auswahl einer geeigneten Therapie und ist eine medizinische Hilfe zum optimalen Einsatz des gewählten Therapieverfahrens.

7.1 Generierung von Empfehlungen; Empfehlungsstärken, Wording und Symbolik

Die Erstellung der Leitlinie erfolgte entsprechend der methodischen Vorgaben der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF).

Text- und Empfehlungsentwürfe der Leitlinienkapitel wurden durch die Autoren ausgearbeitet und anschließend der Leitliniengruppe per Email vorgelegt. Bei der Ableitung der Empfehlungen wurden die in **Abbildung 1** dargestellten Empfehlungsstärken unterschieden, welche die Stärke der Empfehlungen ausdrücken. Zur Standardisierung der Empfehlungen der Leitlinie wurden einheitliche Formulierungen verwendet. Eine Darstellung der Wortwahl, Symbolik und Hinweise zur Interpretation der Empfehlungsstärken ist in der folgenden **Abbildung 1** dargestellt.

Konsensuspflichtige Passagen		
Die Leitliniengruppe hat besonders relevante Abschnitte als konsensuspflichtige Passagen definiert und diese im Rahmen der Konsensuskonferenzen verabschiedet. Diese Abschnitte sind grafisch durch graue, umrahmte Felder markiert.		
Zur Vereinheitlichung und Standardisierung der Empfehlungen wurden folgende Standardformulierungen verwendet:		
↑↑	wird empfohlen	starke Empfehlung für eine Maßnahme
↑	kann empfohlen werden	Empfehlung für eine Maßnahme
→	kann erwogen werden	offene Empfehlung
↓	kann nicht empfohlen werden	Empfehlung gegen eine Maßnahme

Abbildung 1: Empfehlungsstärken – Wortwahl, Symbolik und Interpretation

Im Rahmen zweier Online-Konsensuskonferenzen am 03.12.2018 und 07.01.2019 wurden die Vorschläge der Empfehlungen und Kernaussagen unter Verwendung eines nominalen Gruppenprozesses konsentiert. Der strukturierte Konsensfindungsprozess wurde durch Prof. Dr. med. Alexander Nast (AWMF-Leitlinienberater) moderiert. Nach Online-Bildschirmpräsentation der zu konsentierenden Empfehlungen wurde der Entwurf von jedem Gruppenmitglied kommentiert. Abweichende Vorschläge wurden notiert. Darauf folgten die Schritte Reihendiskussion, Vorherabstimmung, Debattieren/Diskutieren sowie die endgültige Abstimmung. Jedes Mitglied der Expertengruppe hatte jeweils eine Stimme. Generell wurde ein starker Konsens (> 95 % Zustimmung) angestrebt, der bis auf drei Ausnahmen erzielt werden konnte. „Bei Zoster-Patienten unter 50 Jahren wird eine HIV-Testung empfohlen.“ konsentierten 89 % der Experten (Konsens). Der Empfehlung „Bei Schwangeren kann bei fehlendem Risiko für einen komplizierten Verlauf eine antivirale Systemtherapie nicht empfohlen werden.“ stimmten 90 % der Leitliniengruppe zu (Konsens). Die Aussage „Bei Patienten mit unkompliziertem Zoster (klassisch, unilateral thorakal oder lumbal, unter 50 Jahre alt, ohne Anzeichen eines komplizierten Verlaufes), die später als 72 Stunden nach Beginn der Hautsymptome ärztlich vorstellig werden, kann die Einleitung einer antiviralen Systemtherapie erwogen werden.“ konnte aufgrund einer Diskrepanz der Meinungen in der Leitliniengruppe nur mit einer mehrheitlichen Zustimmung von 60 % verabschiedet werden. In dem oben beschriebenen Fall würden 40 % der Leitliniengruppe die Einleitung einer antiviralen Systemtherapie nicht empfehlen. Während der Konsensuskonferenz am 03.12.2018 konnten nicht alle konsensuspflichtigen Passagen konsentiert werden, so dass am 07.01.2019 eine zweite Online-Konsensuskonferenz stattfand. Am 07.01.2019 konnten alle Passagen final konsentiert werden. Stimmberechtigt in der Konsensuskonferenz waren alle Mitglieder des Autorengremiums sowie die zusätzlichen Fachvertreter anderer Fachgebiete (siehe Verantwortlichkeiten).

Nach externem Review und Bearbeitung der Kommentare wurden folgende Empfehlungen im Umlaufverfahren neu abgestimmt: Empfehlung #1 wurde aufgrund des Wortlauts zu einem Statement mit 91 % Zustimmung (Konsens). In Empfehlung #4 wurde für „[...] Hals-Nasen-Ohren-Arzt und Neurologen [...]“ statt „[...] Hals-Nasen-Ohren-Arzt und/oder Neurologen [...]“ mit 100 % Zustimmung (starker Konsens) gestimmt. Empfehlung #10 wurde von einer starken Empfehlung auf eine einfache Empfehlung und im Wortlaut auf „Im Falle diagnostisch unklarer ulzerierter Läsionen mit Verdacht auf Zoster kann ein Abstrich zur VZV-PCR empfohlen werden.“ mit starkem Konsens geändert. Ebenso wurde in Empfehlung #12 mit starkem Konsens von „[...] schwerer atopischer Dermatitis [...]“ auf „[...] atopischer Dermatitis [...]“ gestimmt.

7.2 Begutachtung der Leitlinie

Die vorliegende Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des Zoster und der Postzosterneuralgie wurde zunächst im Rahmen eines internen Reviews durch die teilnehmenden Experten sowie danach im Rahmen eines externen Reviews durch die Fachgesellschaften vor Publikation begutachtet. Die Freigabe durch die beteiligten Fachgesellschaften sowie die 2+2-Kommission erfolgte zum 04.06.2019.

7.3 Pilotierung, Evaluierung und Implementierung

Die Implementierung ist ein maßgeblicher Bestandteil des Erfolges einer Leitlinie. Ein umfangreiches Implementierungsprogramm wird entwickelt. Zur möglichst breiten Disseminierung sind eine Publikation im Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft sowie eine Zugriffsmöglichkeit im Internet unter www.awmf.org vorgesehen.

7.4 Aktualisierung der Leitlinie

Aufgrund des ständigen Fortschritts des medizinischen Wissens bedürfen Leitlinien einer kontinuierlichen Aktualisierung. Die vorliegende Leitlinie hat eine Gültigkeit bis 2024. Über die Notwendigkeit der Neubearbeitung der einzelnen Kapitel im Rahmen eines Updates der Literatur entscheidet die erweiterte interdisziplinäre Expertengruppe. Entscheidende Kriterien hierzu sind: 1) Vorliegen neuer Studienergebnisse, die eine Revision der Empfehlungen erfordern 2) Veränderung von Zulassungen/ neue Zulassungen. Die Koordination des Updates erfolgt durch Herrn Prof. Gross/die dEBM Berlin (Prof. Dr. A. Nast). Ein Update sollte innerhalb des Jahres 2023 erstellt werden.

8 Diagnostik

8.1 Klinische Diagnose

Der klassische klinische Befund eines Zoster stellt sich als unilaterale, auf ein Dermatom (14, 40, 41) begrenzte Hautveränderungen dar, die sich in der Regel von erythematösen Maculae und Papeln zu Vesiculae und Pusteln und jeweils nach fünf bis sieben Tagen zu Krusten entwickeln. Typischerweise nehmen die Effloreszenzen innerhalb von 24 bis 72 Stunden zu und breiten sich strahlenförmig über das Dermatom aus. Nicht immer ist das gesamte Dermatom betroffen, je nach Lokalisation können jedoch auch anhängende Dermatome beteiligt sein. Für gewöhnlich werden die Läsionen durch Schmerzen und Missempfindungen wie Juckreiz, Parästhesien, Dysästhesien oder Taubheitsgefühle begleitet, die meist schon einige Tage vor den Hauterscheinungen beginnen. Die Schmerzsymptomatik in der Prodromalphase führt häufig zu einem breiten Spektrum von Fehldiagnosen, die lokalisationsabhängig als Herzinfarkt, Cholecystitis, Zahnschmerzen etc. fehlinterpretiert werden (6, 42, 43). Die Schmerzqualität wird häufig als brennend, stechend und pulsierend charakterisiert (siehe Kapitel 9.2. (44-46).

Eine lokale Lymphadenopathie kann auftreten. Bei Patienten, die Antikoagulanzen oder Antiaggreganzien einnehmen oder sich unter einer Langzeittherapie mit Kortikosteroiden befinden, kann es zu hämorrhagischen Läsionen kommen. Der Zoster betrifft am häufigsten thorakale Dermatome (55 %), gefolgt von der Trigeminusregion (20 %), zervikalen (11 %), lumbalen (13 %) und sakralen (2 %) Dermatomen (40). In manchen Fällen treten benachbarte oder nicht benachbarte multisegmentale Befälle auf, sehr selten kann es auch zu einem bilateralen Zoster kommen (47).

Die rein klinische Diagnose des Zoster hat in Untersuchungen, in denen die Diagnose im Labor bestätigt wurde, eine Spezifität von 60-90 %, je nach Ausprägung und Lokalisation. Differentialdiagnostisch muss an Herpes-simplex-Virus-Infektionen (HSV-1 vor allem im Kopf-/Halsbereich, HSV-2 insbesondere im Lumbosakralbereich) sowie zosteriforme dermatologische Erkrankungen gedacht werden (6).

Aufgrund der zosterspezifischen antiviralen Therapie und der heute frühzeitig eingesetzten begleitenden Schmerztherapie ist eine möglichst zeitnahe labordiagnostische Bestätigung anzustreben (siehe unten). Dies gilt insbesondere, wenn

- die typische Prodromalphase in der Anamnese fehlt.
- die Läsionen über mehr als ein Dermatom oder Mittellinien überschreitend lokalisiert sind.
- ein anderer als der thorakale Bereich betroffen ist.
- der zeitliche Verlauf untypisch ist.
- die betroffene Person schon einmal einen Zoster hatte.
- die betroffene Person gegen Varizellen geimpft wurde.

8.2 Molekulare Diagnostik

Der molekulare Nachweis von VZV-DNA aus Abstrichen gilt heute als Goldstandard für die Labordiagnostik der VZV-Infektion. Die modernen Realtime-PCR-Verfahren haben bei korrekter

Durchführung und kontaminationsfreien Bedingungen eine Sensitivität und Spezifität nahe 100 %. Neue isothermale und Helikase-Amplifikationsmethoden sind in der Sensitivität und Spezifität der klassischen PCR noch leicht unterlegen (48-52). Für die Abstriche werden geflockte Tupfer oder Nylontupfer mit stabilisierendem Transportmedium empfohlen, die häufig von den Laboren für die Diagnostik zur Verfügung gestellt werden. Zum Nachweis der VZV-DNA im Abstrich muss kein flüssigkeitsgefülltes Bläschen vorhanden sein. Auch im makulopapulösen Anfangsstadium sowie in Abheilung befindlichen Läsionen kann die Virus-DNA in aller Regel zuverlässig detektiert werden. Bei Krusten sollte der oberflächliche Schorf entfernt werden und am Krustengrund abgestrichen werden. Im mit den Tupfern gelieferten Flüssigmedium sind die Abstriche über mehrere Tage stabil und können auf dem normalen Postweg ins Labor transportiert werden.

Bei Verdacht auf ZNS-Beteiligung bzw. ZNS-Infektion ohne Hautbeteiligung wird die VZV-PCR aus Liquor durchgeführt. Bei Verdacht auf okularen Zoster kann VZV-DNA im Kammerwasser und z. T. auch in Augenabstrichen nachgewiesen werden. Liegt der Verdacht auf eine systemische Infektion mit Organbeteiligung vor, muss VZV-DNA im Serum oder Plasma nachgewiesen werden. Dabei sollte eine quantitative PCR durchgeführt werden, da geringe Mengen an VZV-DNA häufig auch beim lokalisierten Zoster im Serum oder Plasma nachweisbar sind (53).

Tabelle 4: Diagnostische Empfehlungen zum Zoster, Empfehlung #1 und #2

Empfehlung		Empfehlung	Konsens
#1	Bei klinisch typischem Bild eines Zoster kann auf eine Laborbestätigung verzichtet werden.	Statement	91 %
#2	In allen anderen Fällen wird eine labordiagnostische Absicherung empfohlen. Die labordiagnostische Bestätigung der Diagnose erfolgt mittels VZV-PCR oder HSV-VZV-PCR aus Abstrichmaterial bzw. Kammerwasser, Liquor, Serum oder Plasma.	↑↑	100 %

8.3 Antigennachweis

Der direkte Antigennachweis, bei dem Proteine des VZV mittels monoklonaler, fluoreszenzmarkierter Antikörper in Abstrichen nachgewiesen werden, ist im Vergleich zu den molekularbiologischen Verfahren deutlich weniger sensitiv und spezifisch und kann daher nicht mehr empfohlen werden (48, 49, 54, 55). Auch kann der Antigennachweis nur aus flüssigkeitsgefüllten Bläschen in den ersten Tagen der Erkrankung gelingen. Der früher übliche Tzanck-Test (histologischer Nachweis intranukleärer Einschlusskörperchen) kann als Kliniktest bei der Abgrenzung nicht-herpesviraler Effloreszenzen nützlich sein, auch wenn Sensitivität und Spezifität gegenüber den virologischen Methoden deutlich niedriger sind. Zum Einsatz der Immunhistochemie siehe Kapitel 8.6 (56).

8.4 Antikörperdiagnostik

Die Serologie zur Bestimmung der VZV-spezifischen IgM-, IgG- und IgA-Antikörper mittels Immunoassay ist für die Akutdiagnostik der Zostereffloreszenzen nicht geeignet, kann aber bei der Abklärung zosterähnlicher Schmerzen oder zosterassoziierter (Facialis-) Paresen hilfreich sein. Im Verlauf der Erkrankung steigen die Konzentrationen der IgG-Antikörper sehr deutlich an, zusätzlich können häufig IgA-Antikörper und seltener auch IgM-Antikörper gegen VZV nachgewiesen werden. Die Messwerte

sollten im Vergleich zu einem Ausgangsserum bewertet werden, da subklinische Reaktivierungen ebenfalls zu einem Anstieg der Antikörpertiter führen können. Damit ist ein Einzelserum für die Diagnostik nur dann geeignet, wenn ein auffällig hoher Messwert nach Einschätzung des jeweiligen Labors vorliegt (57, 58). Zu beachten ist auch, dass ein serologischer Verlauf immer mit derselben Labormethode, idealerweise in Parallelmessung beurteilt werden muss.

Der VZV-Antikörpernachweis im Liquor kann (unter Berücksichtigung einer Blut-Hirnschrankenstörung) nützlich sein, wenn der frühzeitige VZV-DNA-Nachweis verpasst worden ist. Dies gilt ebenfalls für den intraokularen VZV-Nachweis im Auge aus Kammerwasser und ggf. Glaskörper (59, 60).

8.5 Viruskultur

Kulturen aus humanen diploiden Lungenfibroblasten (WI-38 oder MRC-5) oder aus humanen retinalen Pigmentepithelzellen (RPE) erlauben eine Virusisolation. Entsprechend dem zweiten Koch-Henle-Postulat wurde sie lange Zeit als Goldstandard gesehen. Aufgrund der Instabilität des stark zellassozierten Herpesvirus schwankt die Sensitivität zwischen 20 % und unter optimalen Bedingungen 80 % (48, 55, 61-63). RPE-Zellkulturen erbringen eine deutlich verbesserte VZV-Produktion (64). VZV-induzierte zytopathische Effekte erscheinen in der Regel nach drei bis acht Tagen (Mittel: 7,5 Tage) (62). Shell-Vial-Kulturen ermöglichen den Nachweis spezifischer Virusantigene vor dem Auftreten zytopathischer Effekte (65). Viruskulturen stellen eine nützliche Möglichkeit dar, wenn Replikationskompetente Virusisolate zur Testung der Medikamentensensitivität oder zur molekularen Charakterisierung benötigt werden (siehe Anmerkung unter 8.2). Die Virusisolierung in Zellkultur hat aufgrund ihrer niedrigen Sensitivität und dem höheren labordiagnostischen Aufwand ihren Stellenwert nur noch für besondere Fragestellungen.

8.6 Besondere Situationen

- **Zoster ophthalmicus**, insbesondere der Befall der nasociliaren Teilung des Nervus ophthalmicus, sichtbar als Hutchinson-Zeichen in Form von Papulovesikeln seitlich der Nase sowie im Bereich der Nasenspitze, ist mit einer hohen Komplikationsrate verbunden. Der Zoster ophthalmicus betrifft ca. zehn bis zwanzig Prozent aller Zostermanifestationen. Etwa die Hälfte dieser Fälle weist mehr als nur eine Hautbeteiligung, am häufigsten Keratitis, Konjunktivitis und Uveitis, auf (66, 67). Bedeutende Komplikationen stellen die verzögerte Keratitis, Skleritis, Augenlidretraktion, okulomotorische Lähmungen, paralytische Ptosis, sekundäre intraokuläre Drucksteigerung, Optikusneuritis oder eine akute retinale Nekrose mit dem Risiko der beidseitigen Erblindung dar (59, 68). Die Gesamtinzidenz für Zoster ophthalmicus wurde kürzlich (2014, USA) mit 30,9 pro 100.000 Personenjahre (95 %-Konfidenzintervall (KI): 25,9–36,6) angegeben. Die Inzidenz stieg ab 65 Jahren auf 104,6 pro 100.000 Personenjahre (95 %-KI: 79,0–135,9) (69). Die Augenbeteiligung bei Zoster ophthalmicus kann mit einer zeitlichen Verzögerung von mehr als vier Wochen auftreten. Bei Zoster ophthalmicus kommt es in etwa 10 % der Fälle zu einer Keratitis oder Uveitis, was mit einem erhöhten Risiko von Beeinträchtigungen des Sehvermögens einhergeht (68, 70). Da eine (intra-) okuläre Beteiligung häufig ist und bei der allgemeinen Untersuchung nicht auffallen könnte, wird bei Gesichtsbefall im Rahmen einer Zoster-Erkrankung zur Anpassung des Therapieregimes und die Notwendigkeit augenärztlicher Verlaufskontrollen eine augenärztliche Mitbehandlung empfohlen (*Tabelle 5*). Die genaueste Methode zur Sicherung einer intraokulären Beteiligung ist der Nachweis von VZV-DNA (71, 72).

Tabelle 5: Diagnostische Empfehlungen zum Zoster, Empfehlung #3

Empfehlung		Literatur	Empfehlung	Konsens
#3	Bei Zoster ophthalmicus wird eine augenärztliche Mitbehandlung zum Ausschluss einer Augenbeteiligung empfohlen.	(68)	↑↑	100 %

- **Zoster oticus:** Beim Zoster oticus breitet sich die Infektion im Gebiet der Hirnnerven VII und VIII aus. Die Diagnose wird in der Regel klinisch gestellt. Bei fraglicher viraler Ätiologie ist der Virusnachweis zu führen. Es sollten befundbezogen spezifische neuro-otologische Untersuchungen wie gegebenenfalls Tonaudiogramm, Sprachaudiogramm, Stapediusreflexprüfungen, otoakustische Emissionen (TEOAE), Hirnstammaudiometrie (BERA) und Vestibularisprüfungen (Koordinationsprüfungen, Videonystagmografie, kalorische Erregbarkeitsprüfungen, Video-Kopf-Impuls-Test, vestibulär evozierte myogene Potentiale) erfolgen. Klinisch charakteristische Zeichen sind Ohrenscherzen, Hörminderung bis Hörverlust (Schallempfindungsschwerhörigkeit), Schwindel, Gesichtsnervenlähmung und vesiculäre Effloreszenzen auf der Ohrmuschel und im äußeren Gehörgang (73). Das Ramsay-Hunt-Syndrom umfasst einen Zoster oticus in Verbindung mit einer peripheren N.-facialis-Parese und möglicher Beeinträchtigung weiterer Hirnnerven wie manchmal auch V, IX und X (74-76). Durch den Befall motorischer, sensibler und sensorischer Nervenfasern können Störungen der Gesichtsmuskulatur, des Hörens und des Gleichgewichtes, Sensibilitätsausfälle und Störungen der Schmeckfunktion, der Tränen-, Nasen- und Speichelsekretion auftreten (74, 77-79). Durch individuelle Anastomosen zwischen Hirn- und Zervikalnerven variieren die dermatologischen Befunde. Aufgrund des erhöhten Risikos schwerer Komplikationen (79) wird insbesondere bei Befall des N. facialis und/oder des N. vestibulocochlearis eine Mitbehandlung durch den Hals-Nasen-Ohren-Arzt und Neurologen empfohlen, um eine Therapieanpassung und Hals-Nasen-Ohren-ärztliche bzw. neurologische Verlaufskontrollen festzulegen (**Tabelle 6**) (76).

Tabelle 6: Diagnostische Empfehlungen zum Zoster; Empfehlung #4

Empfehlung		Literatur	Empfehlung	Konsens
#4	Bei Zoster oticus, insbesondere bei Befall von Gesichts- und/oder Hör-, Gleichgewichtsnerven, wird eine Mitbehandlung durch den Hals-Nasen-Ohren-Arzt und Neurologen empfohlen.	(79)	↑↑	100 %

- **Zoster sine herpete** ist definiert als unilateraler dermatomaler Schmerz ohne kutane Läsionen bei Patienten mit virologischem und/oder serologischem Nachweis einer VZV-Infektion. Die genaueste Methode zur Diagnosesicherung ist der Nachweis ansteigender anti-VZV-IgG und -IgM. Die Bestimmung spezifischen Serum-IgAs kann ergänzend Aufschluss geben, da dies bei akuter Infektion neben IgM häufig und teilweise früher erhöht ist (75, 80, 81). Bei Zoster sine herpete mit Fazialislähmung kann der VZV-DNA-Nachweis durch einen Nasen-Rachen-Abstrich zwei bis vier Tage nach Beginn der Fazialislähmung oder direkt aus dem Plasma mittels PCR erfolgen (82) (**Tabelle 7**).

Tabelle 7: Diagnostische Empfehlungen bei Zoster; Empfehlung #5, #6 und #7

Empfehlung		Literatur	Empfehlung	Konsens

#5	Bei Verdacht auf Zoster ohne Hautmanifestation kann die Bestimmung der anti-VZV IgG-, IgA- und IgM-Antikörper im Serum empfohlen werden.	(80-82)	↑	100 %
#6	Bei Verdacht auf Zoster ohne Hautmanifestation mit Gesichtslähmung kann eine VZV-DNA-Bestimmung aus einem Nasen-Rachen-Abstrich bzw. Speichel zwei bis vier Tage nach Beginn der Symptome empfohlen werden.		↑	100 %
#7	Bei Verdacht auf Zoster ohne Hautmanifestation kann eine VZV-PCR aus Plasma erwogen werden.		→	100 %

- **Atypische kutane Manifestationen** des Zoster werden als verruköser (83), lichenoider (84), follikulärer (85, 86), granulomatöser (87) Zoster und granulomatöse Angiitis (88-92) beschrieben. Bei atypischen kutanen Manifestationen wird eine diagnostische Hautbiopsie zum Nachweis des Virus mittels Immunhistochemie, in situ-Hybridisierung oder PCR am Nativpräparat empfohlen (93). Hier kann auch eine begleitende serologische Untersuchung auf das Vorliegen einer aktiven VZV-Infektion nützlich sein. Bei Ulzerationen oder Nässen atypischer kutaner Manifestationen kann ein Abstrich zur Antigendetektion oder besser zum PCR-Nachweis erfolgen (**Tabelle 8**) (56).

Tabelle 8: Diagnostische Empfehlungen bei Zoster; Empfehlung #8, #9 und #10

Empfehlung		Empfehlung	Konsens
#8	Bei atypischen mukokutanen Manifestationen wie lichenoiden, verrukösen, granulomatösen und follikulären Läsionen wird eine diagnostische Biopsie (reguläre Histologie) empfohlen.	↑↑	100 %
#9	Bei histologisch gestelltem Verdacht auf einen Zoster werden weitere diagnostische Maßnahmen mit nativem Gewebe, Blut, Abstrich empfohlen.	↑↑	100 %
#10	Im Falle diagnostisch unklarer ulzerierter Läsionen mit Verdacht auf Zoster kann ein Abstrich zur VZV-PCR empfohlen werden.	↑	100 %

- **Zoster bei Kindern** ist der Erkrankung im Erwachsenenalter ähnlich. Die Schmerzsymptomatik ist in der Regel weniger stark ausgeprägt (94-96).

- **Rezidivierender Zoster** ist bei immunkompetenten Patienten ungewöhnlich und wurde in einer Periode von acht Jahren bei 6,2 % der Patienten, bei Immunsuppression in 30 % der Krankheitsfälle beobachtet. Die Daten zu Fällen zu rezidivierendem Zoster divergieren (97-101).

8.7 Komplizierte Verläufe des Zoster

8.7.1 Postzosterische Neuralgie

Die häufigste chronische Folgeerscheinung des akuten Zoster stellt die postzosterische Neuralgie dar, die gewöhnlich als Schmerz mit Persistenz von mehr als drei Monaten oder länger nach Abheilung der Hautläsionen definiert wird. Die Inzidenz und der Schweregrad der postzosterischen Neuralgie korreliert mit dem Patientenalter, mit steigender Häufigkeit jenseits des 50. Lebensjahres (13, 102, 103). Patienten mit Zoster ophthalmicus mit Keratitis oder intraokulärer Entzündung haben ein höheres Risiko

für eine postzosterische Neuralgie (102). Folgende Risikofaktoren zur Bestimmung des individuellen Risikos für eine postzosterische Neuralgie werden vorgeschlagen: weibliches Geschlecht, Alter > 50 Jahre, Anzahl der Läsionen > 50, kraniale/sakrale Lokalisation, hämorrhagische Läsionen sowie prodromaler Schmerz (104). In den meisten Fällen verbessert sich die postzosterische Neuralgie stetig.

8.7.2 Disseminierter Zoster und neurologische Komplikationen

Der Verlauf des Zoster ist bei einem disseminierten Hautbefund und/oder konfluierenden Läsionen schwerwiegender und ausgeprägter. Das Spektrum reicht dabei von einzelnen Organbeteiligungen und kann mit einer guten Prognose bis zum Multiorganversagen, dem sogenannten viszeralen Zoster reichen, der trotz hochdosierter intravenöser antiviraler Systemtherapie häufig fatal verlaufen kann (105, 106).

Patienten mit Risiko eines schweren Zoster und erhöhtem Risiko für eine kutane und/oder systemische Dissemination wie auch einer schweren postzosterischen Neuralgie können durch einige Risikofaktoren wie das Alter > 50 Jahre (13, 102, 107), moderater bis schwerer prodromaler oder akuter Schmerzen (102), Immunsuppression (13, 107-109) inkl. Tumoren, Hämopathien, HIV-Infektion, Organ- oder Stammzelltransplantation sowie andere immunsuppressive medikamentöse Therapien identifiziert werden. Einige klinische Befunde zu Beginn der Zostererkrankung können auf ein erhöhtes Risiko für Komplikationen hinweisen: Satellitenläsionen (aberrierende Bläschen) (110), schwerer Ausschlag und/oder Befall mehrerer Dermatome oder ein multisegmentaler Zoster (111) sowie simultanes Auftreten von Läsionen unterschiedlicher Entwicklungsstadien, reduzierter Allgemeinzustand, meningeale oder andere neurologische Zeichen und Symptome. Die Expertengruppe empfiehlt gezielte klinische Untersuchungen auf genannte Symptome bei Patienten mit Zoster. Die **Tabelle 9** gibt einen Überblick über Risikofaktoren für einen komplizierten Verlauf.

Bei Patienten mit Zoster der Kopf-Hals-Region ist ein asymptomatischer Befall des ZNS häufig (112). Selbst bei asymptomatischen Verläufen findet sich bereits bei bis zu 60 % der Patienten ein pathologischer Liquorbefund (112). Neben anderen Symptomen wird über eine Enzephalitis, Meningoenzephalitis, Myelitis, Cerebellitis, cerebrovaskuläre Erkrankungen inklusive Zoster-assoziiierter Vaskulitis/Vaskulopathie, Radikulitis und das Guillain-Barré-Syndrom als Zoster-assoziiert berichtet, insbesondere bei immunsupprimierten und älteren Patienten [70, 82-84]. Unter Vaskulopathie wird die VZV-Infektion zerebraler Arterien verstanden, die zu ischämischem und hämorrhagischem Schlaganfall führen kann. Das Schlaganfallrisiko ist innerhalb eines Jahres nach Zoster um 30 % erhöht (9). Bei Zoster im Bereich des ersten Astes des Nervus trigeminus ist mit einem 4,5-fachen Schlaganfallrisiko zu rechnen (92). Eine ganz neue Entwicklung kann der Nachweis von VZV-Antigenen, VZV-DNA sowie VZV-Viruspartikeln in den Temporalarterien von Patienten mit Riesenzellarteriitis zur Folge haben (89). Die Bestätigung dieses Ergebnisses könnte möglicherweise in Zukunft die additive Behandlung von betroffenen Patienten mit Kortikosteroiden und systemischen Nukleosidanaloga wie Aciclovir bedeuten (113).

Neurologische Komplikationen des Zoster sind gerade bei älteren Patienten nicht selten. Insbesondere durch eine zunächst subklinische virale Inflammation im Liquor und ZNS können Verwirrheitszustände bei multimorbiden Patienten auftreten. Bei immunsupprimierten oder älteren Patienten > 80 Jahre wird unabhängig von neurologischen Symptomen eine neurologische Untersuchung empfohlen (**Tabelle 11**). Im Falle akuter fokaler neurologischer Dysfunktionen oder anderer neurologischer Zeichen und Symptome bei Patienten mit Zoster sollte eine neurologische Vorstellung/Mitbehandlung erfolgen (**Tabelle 13**). Bei Verdacht auf Enzephalitis, Myelitis oder Zeichen eines akuten Schlaganfalls sollte eine kraniale oder spinale Magnetresonanztomographie (MRT) mit MR-Angiographie der hirnversorgenden Gefäße durchgeführt werden.

Eine Enzephalitis oder Meningoenzephalitis ist eine seltene Komplikation, die sich bei etwa 0,25 % der Patienten mit einem Zoster nachweisen lässt. Das typische klinische Bild ist im Vergleich zur Erstinfektion mit VZV- oder der HSV-Enzephalitis zumeist mild mit leichten Bewusstseinsstörungen, Verwirrtheit insbesondere bei Patienten > 80 Jahre sowie Kopfschmerzen, leichter Nackensteife und Fieber bei einer meningitischen Mitbeteiligung. Neurologische Fokalsymptome wie eine Hemiparese oder Hirnstammsymptome und Krampfanfälle sind selten und zumeist Hinweis auf eine Vaskulopathie als weitere mögliche Komplikation. Bei Verdacht auf eine Enzephalitis sollte umgehend eine Bildgebung (präferentiell cMRT) und eine Lumbalpunktion inklusive VZV-PCR erfolgen. Bei einer Enzephalitis ist bis zu einer beginnenden Besserung der Symptome eine Monitorüberwachung auf einer Intermediate Care oder Intensivstation notwendig. Patienten mit einer Enzephalitis benötigen zudem häufig eine Anschlussheilbehandlung zur Rehabilitation v. a. der kognitiven Defizite. Eine reine Meningitis kann ebenfalls zu kognitiven Defiziten beitragen, auch wenn dies deutlich seltener ist als bei einer bakteriellen Meningitis (114). Die Therapie einer Enzephalitis bzw. Meningitis sollte über 10-14 Tage mit intravenösem Aciclovir erfolgen. Eine zusätzliche Kortisongabe ist nicht sinnvoll, da es keine Studien gibt, die eine Wirksamkeit belegen.

Es konnte gezeigt werden, dass Zoster einen unabhängigen Risikofaktor für vaskuläre Erkrankungen, besonders für Schlaganfälle, transiente ischämische Attacken und Myokardinfarkte darstellt [88-90]. Deshalb wird empfohlen, besondere Aufmerksamkeit auf akute kardiale und cerebrovaskuläre Symptome zu legen (**Tabelle 12**). Neuere Studien deuten dabei auf eine Vaskulopathie bzw. Vaskulitis durch die VZV-Reaktivierung hin. Dabei können sowohl die großen als auch die mittleren und kleinen Arterien betroffen sein. Patienten mit einer zosterassoziierten Vaskulitis/Vaskulopathie können dabei ohne vorherige Anzeichen einer ZNS-Beteiligung sowohl plötzlich auftretende fokalneurologische Defizite wie eine Hemiparese als auch unspezifische Symptome wie Verwirrtheit, kognitive Defizite und Krampfanfälle aufweisen (115). Bei v. a. einer VZV-Vaskulopathie sollte ein kraniales MRT inklusive MR-Angiographie ggf. mit Vessel wall imaging erfolgen. Eine Monitorüberwachung auf einer Intermediate Care/Stroke Unit oder Intensivstation ist zumindest in den ersten 24 Stunden notwendig. Je nach klinischem Befund und Besserung sollte eine Anschlussheilbehandlung zur neurologischen Rehabilitation erfolgen. Bei einer zosterbedingten Vaskulitis sollte neben der intravenösen Behandlung mit Aciclovir die Gabe von Kortison (mindestens 1 mg/kg KG bis zur Besserung) erfolgen.

Eine systemische VZV-Disseminierung bei immunsupprimierten Patienten mit Zoster stellt die schlimmste akute Komplikation dar, die glücklicherweise selten ist. Hier wird empfohlen, dass Kliniker mögliche assoziierte Komplikationen wie eine Pneumonie, Hepatitis, disseminierte intravasale Koagulation und ZNS-Zeichen bei Patienten mit Zoster und akuter Allgemeinzustandsverschlechterung ausschließen (**Tabelle 13**).

Tabelle 9: Risikofaktoren für komplizierte Verläufe des Zoster

Risikofaktor		Erhöhtes Risiko für ...
Zoster des Kopfes und/oder Nackens	Zoster ophthalmicus	Intraokuläre Beteiligung und Komplikationen (59, 68, 70), Postzosterneuralgie (102, 104), neurologische Beteiligung/ Spätschäden (112)
	Zoster oticus	Vestibulo-cochleare Folgen (79),

		neurologische Beteiligung/ Spätschäden (112)
	Zoster in anderen facialen oder zervikalen Dermatomen	Neurologische Beteiligung/ Spätschäden (112)
Zoster mit moderatem bis schwerem prodromalem oder akutem zosterassozierten Schmerz		Postzosterneuralgie (102, 104)
Zoster mit schweren Hautläsionen und/oder Zeichen einer kutanen Dissemination	Aberrierende Bläschen hämorrhagische und/oder nekrotisierende Läsionen, Schleimhautbeteiligung, multisegmentaler Zoster, generalisierter Zoster	Postzosterneuralgie (102, 104), neurologische Beteiligung/ Spätschäden (107), viszerale Dissemination
Zoster mit Zeichen einer ZNS- Beteiligung		Neurologische Spätschäden komplizierte, fatale Verläufe, Schlaganfälle
Zoster mit Zeichen einer viszeralen Beteiligung		Komplizierte, fatale Verläufe
Zoster im fortgeschrittenen Alter		Postzosterneuralgie (13, 102, 104), kutane Dissemination (13), neurologische Beteiligung/ Spätschäden (13, 107)
Zoster bei immunsupprimierten Patienten (Tumorerkrankung, Hämopathien, HIV-Infektion, Organ- und Stammzelltransplantierte und andere Patienten, die eine immunsupprimierende Therapie erhalten)		Rezidivierender Zoster (97), atypische Manifestation, kutane, neurologische und/ oder viszerale Dissemination (13, 107-110), Aciclovir-resistenter Zoster (116, 117)
Zoster bei Patienten mit schweren prädisponierenden Hauterkrankungen (z. B. atopische Dermatitis)		Kutane Dissemination

Tabelle 10: Diagnostische Empfehlungen bei Zoster; Empfehlung #11 und #12.

Empfehlung		Lite- ratur	Empfeh- lung	Konsens
#11	Bei jedem Zoster-Patienten wird empfohlen, klinisch auf hämorrhagische/nekrotische Läsionen, Satellitenläsionen und aberrierende Bläschen, multisegmentalen oder generalisierten kutanen Befall und einen veränderten Allgemeinzustand sowie Meningismus-Zeichen zu untersuchen.	(110, 111)	↑↑	100 %
#12	Eine intensivierte Überwachung wird für Patienten mit Zoster bei einem Alter > 50 Jahre, Immunsuppression	(13, 102,	↑↑	100 %

	(Tumorerkrankungen, Hämopathien, HIV-Infektion, Organ- oder Stammzelltransplantation, immunsuppressive Medikation) sowie bei begleitender atopischer Dermatitis sowie bei Patienten mit Zoster des Kopf-Hals-Bereiches und bei neurologischen Ausfallsymptomen empfohlen.	107-109, 118) (79)		
--	---	-----------------------	--	--

Tabelle 11: Diagnostische Empfehlungen bei Zoster; Empfehlung #13 und #14

Empfehlung		Empfehlung	Konsens
#13	Bei neurologischen Symptomen im Rahmen einer Zoster-Erkrankung wird eine neurologische Mitbehandlung und eine Lumbalpunktion empfohlen.	↑↑	100 %
#14	Ein Notfall-cMRT oder cCT wird bei neurologischen Symptomen über den VII- und VIII-Nerven hinaus oder bei Bewusstseinsbeeinträchtigung empfohlen.	↑↑	100 %

Tabelle 12: Diagnostische Empfehlungen bei Zoster; Empfehlung #15

Empfehlung		Literatur	Empfehlung	Konsens
#15	Bei Patienten mit Zoster wird eine besondere Aufmerksamkeit auf akute kardiale und cerebrovaskuläre Symptome und assoziierte Vaskulopathie (z. B. Schlaganfall, Herzinfarkt) empfohlen.	(119-121)	↑↑	100 %

Tabelle 13: Diagnostische Empfehlungen bei Zoster; Empfehlung #16

Empfehlung		Empfehlung	Konsens
#16	Bei Patienten mit Zoster und einhergehender Verschlechterung des Allgemeinzustandes werden Untersuchungen auf assoziierte Komplikationen wie eine Pneumonie, Hepatitis, disseminierte intravasale Koagulopathie oder Beteiligung des zentralen Nervensystems empfohlen.	↑↑	100 %

8.8 Suche nach (versteckten) Risikofaktoren

Zoster wird als Indikator einer HIV-Infektion angesehen. In verschiedenen Darlegungen konnte eine erhöhte Prävalenz für HIV-Positivität bei Zoster-Patienten gezeigt werden, insbesondere bei Befall mehrerer Dermatome oder in Fällen von rezidivierendem Zoster sowie bei Nachweis weiterer Risikofaktoren für eine HIV-Erkrankung (122-125). Bei jüngeren Patienten (unter 50 Jahren) mit Zoster, insbesondere bei ausgeprägtem Befund mit multidermatomalem Befall oder rezidivierendem Zoster, Läsionen in unterschiedlichen Stadien oder bei weiteren Risikofaktoren für eine HIV-Erkrankung wird ein HIV-Suchtest empfohlen (*Tabelle 14*).

Eine Tumorsuche aufgrund einer Zoster-Infektion bleibt weiterhin Gegenstand von Debatten. In einer großen Kohorte von Zoster-Patienten wurden die Inzidenzraten verschiedener Tumoren untersucht. In

der vorliegenden Analyse gab es keine standardisierte Erhöhung der Inzidenzraten (126). Im Gegensatz dazu zeigte eine retrospektive kontrollierte Kohortenstudie eine Hazard Ratio (HR) von 2,43 (95 % Konfidenzintervall 2,21-2,66) für das Risiko, nach der Zoster-Erkrankung an einem Tumor zu erkranken (127). Basierend auf diesen widersprüchlichen Daten und klinischem Konsens empfiehlt die Expertengruppe keine Tumorsuche, die allein auf der Zoster-Erkrankung beruht (**Tabelle 15**).

Tabelle 14: Diagnostische Empfehlungen bei Zoster; Empfehlung #17

Empfehlung		Lite- ratur	Empfeh- lung	Konsens
#17	Bei Zoster Patienten unter 50 Jahren wird eine HIV-Testung empfohlen.	(122-124, 128-130)	↑↑	89 %

Tabelle 15: Diagnostische Empfehlungen bei Zoster; Empfehlung #18

Empfehlung		Lite- ratur	Empfeh- lung	Konsens
#18	Eine Tumorsuche aufgrund eines klinisch typisch verlaufenden Zoster wird nicht empfohlen.	(126, 127)	↓	100 %

8.9 Andere spezifische Situationen

Resistenzen von VZV-Infektionen auf Aciclovir wurden als fehlendes klinisches Ansprechen oder Virusnachweis unter antiviraler Systemtherapie nach 10-21 Tagen definiert (116, 117). Dies wurde insbesondere bei VZV-Infektion immundefizienter Patienten vor allem nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation beschrieben (83, 131-133).

Die phänotypische Bestimmung der Aciclovirresistenz in vitro wird als Goldstandard der Resistenztestung angesehen. Allerdings ist die in vitro-Testung nur begrenzt verfügbar und hat aufgrund der VZV-Isolation aus der Zellkultur eine niedrige Sensitivität. Die Genotypisierung des VZV erfolgt schneller und kann ebenfalls Aufschluss über Aciclovir-resistente VZV während einer Langzeitbehandlung geben.

Im Gegensatz zu HSV (134) sind die natürlichen und Aciclovirresistenz-assoziierten Polymorphismen der Thymidinkinase (TK) und Polymerase bei VZV noch unvollständig definiert und erlauben deshalb für diagnostische Zwecke noch keine komplette Aussagefähigkeit (117, 134-136). Die VZV-Genotypisierung wird nur in spezialisierten Laboren durchgeführt.

Ein Zoster kann auch durch die Reaktivierung der Impfviren verursacht werden, die nach der Varizellenimpfung in den Neuronen persistieren. Die Unterscheidung zwischen Wild- und Impftypviren ist durch die Genotypisierung der viralen DNA möglich (137, 138).

8.10 Hygienemaßnahmen im Krankenhaus

Immunkompetente Zoster-Patienten scheiden in aller Regel über den Oropharynx keine infektiösen Viruspartikel aus, so dass auch keine Übertragung durch Tröpfchen oder Aerosole stattfinden kann (139).

Dass in einigen der wenigen durchgeführten Untersuchungen sowohl bei Gesunden als auch bei Zosterpatienten vermehrungsfähiges VZV im Speichel nachgewiesen werden konnte, ist wegen der niedrigen Infektionsdosis für die Kontagiosität belanglos. Dies wird von der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) auch so bewertet, indem ausschließlich von einer Virusübertragung durch direkten oder indirekten Kontakt zu den Zosterläsionen ausgegangen wird, die bis zur vollständigen Verkrustung der Bläschen infektiös sind. Aus verkrusteten Läsionen lässt sich in der Regel kein Virus anzüchten.

Der Ratgeber des Robert Koch-Instituts (RKI-Ratgeber) „Varizellen und Herpes zoster“ führt dazu aus: Bei strenger Einhaltung der Basishygiene und bei kooperativen Patienten kann durch eine vollständige Abdeckung der Läsionen die Übertragungswahrscheinlichkeit reduziert werden. Die KRINKO empfiehlt auch für Patienten mit Zoster eine Isolierung im Einzelzimmer bis zur vollständigen Verkrustung aller Läsionen. Wenn eine Einzelzimmerisolierung nicht möglich ist, kann nach individueller Risikoabwägung eine gemeinsame Unterbringung mit Patienten mit dokumentierter Immunität gegen VZV erwogen werden (140). Schutzkleidung muss in diesen Fällen nicht zwingend schon bei Betreten des Zimmers, aber bei Verrichtungen am Patienten mit noch nicht verkrusteten Blasen getragen werden. Wesentlich ist dabei der Ausschluss einer Übertragung auf immunkompromittierte Kontaktpatienten.

Bei immunsupprimierten Patienten mit disseminiertem Zoster hält die Expertengruppe eine Ausbreitung über Aerosole für möglich und würde wie bei Varizellen verfahren.

Tabelle 16: Empfehlung zur Isolation bei Zoster-Patienten; Empfehlung #19

Empfehlung		Literatur	Konsens
#19	<p>Aktuelle Empfehlung RKI-Ratgeber « Varizellen und Herpes zoster »</p> <p>« Die Kommission für Infektionsprävention und Krankenhaushygiene (KRINKO) empfiehlt auch für Patienten mit Herpes zoster eine Isolierung im Einzelzimmer bis zur vollständigen Verkrustung aller Läsionen.</p> <p>Wenn eine Einzelzimmerisolierung nicht möglich ist, kann nach individueller Risikoabwägung eine gemeinsame Unterbringung mit Patienten mit dokumentierter Immunität gegen VZV erwogen werden. »</p>	(140)	100 %

9 Therapie

9.1 Antivirale Medikation

9.1.1 Generelle Aspekte zur antiviralen Medikation

Der Zoster verläuft bei Patienten ohne Risikofaktoren für Komplikationen in der Regel selbstlimitierend. Therapieziele sind die Verbesserung des Outcomes in Bezug auf die Lebensqualität (QoL) der betroffenen Patienten, Dauer und Ausbreitung der kutanen Symptome sowie die Intensität und Dauer des akuten Zoster-assoziierten Schmerzes. Ein wichtiges sekundäres Behandlungsziel ist die Reduktion der Inzidenz der postzosterischen Neuralgie, der häufigsten Folgeerkrankung des Zoster. Bei

immunsupprimierten Patienten oder anderweitig anfälligen Patienten werden die Behandlungsziele um Reduktion der Inzidenz und Intensität von begleitenden Komplikationen erweitert (141, 142).

In kontrollierten Studien konnte eine verkürzte Dauer der Hautläsionen sowie Dauer oder Schwere des Zoster-assoziierten Schmerzes durch systemische Behandlung mit Aciclovir (23-25, 143) und Famciclovir (22) im Vergleich zu Placebo gezeigt werden. Eine Metaanalyse von vier Placebo-kontrollierten Studien fand eine statistisch signifikante Überlegenheit von oralem Aciclovir gegenüber Placebo in Hinblick auf die Zeit bis zur Beendigung des Schmerzes (144). Ergebnisse aus randomisiert-kontrollierten Studien deuten auf die Überlegenheit von Valaciclovir gegenüber Aciclovir zur Behandlung der Dauer und/oder Schwere des Zoster-assoziierten Schmerzes hin (26, 27). In diesen Studien wurde kein statistisch signifikanter Unterschied für die Dauer der Hautläsionen nachgewiesen. Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die Famciclovir mit Aciclovir (28, 29), Brivudin mit Aciclovir (30) sowie Valaciclovir mit Famciclovir (31) verglichen, ergaben keine statistisch signifikanten Unterschiede für die Dauer des Schmerzes und Dauer der Hautläsionen. In einer weiteren randomisiert kontrollierten Studie war Famciclovir in Hinblick auf die Dauer des Schmerzes Aciclovir überlegen, wenn die Famciclovirdosis verdoppelt wurde. (32) Eine andere randomisiert-kontrollierte Studie mit Valaciclovir vs. Famciclovir zeigte eine statistisch signifikante frühere Schmerzreduktion durch Famciclovir (33).

Lebensqualität (QoL) als zentrales patient-reported outcome (PRO) wurde nur in wenigen klinischen Studien untersucht. Aufgrund der Reduktion der Dauer und Intensität des akuten Zoster-assoziierten Schmerzes wird angenommen, dass die antivirale Therapie die Lebensqualität der Patienten positiv beeinflusst. Diese Vermutung basiert jedoch nicht auf wissenschaftlichen Beobachtungen.

In einem systematischen Review konnte gezeigt werden, dass weder Aciclovir noch Famciclovir im Placebovergleich die Inzidenz der postzosterischen Neuralgie vier bis sechs Monate nach akuter Zosterinfektion statistisch signifikant reduziert (145).

Brivudin wurde im Rahmen eines Fragebogens als Studien-Follow-up einer zuvor durchgeführten randomisierten kontrollierten Studie mit Aciclovir verglichen (30). Eine signifikant niedrigere Inzidenz einer postzosterischen Neuralgie nach Brivudineinnahme als nach Aciclovirbehandlung wurde festgestellt (146). In einer weiteren randomisierten kontrollierten Studie, die Brivudin mit Famciclovir verglich, konnte kein statistisch signifikanter Unterschied beider Gruppen hinsichtlich der Prävalenz und Dauer des Schmerzes nachgewiesen werden (147). In weiteren randomisierten kontrollierten Studien konnten statistisch signifikante Unterschiede zwischen Valaciclovir und Aciclovir (148) sowie Famciclovir und Aciclovir (149) nicht nachgewiesen werden.

Kontrollierte Studien der antiviralen Medikation wurden ebenfalls an immungeschwächten Patienten durchgeführt: Eine randomisiert-kontrollierte Studie verglich die Wirksamkeit von intravenösem Aciclovir mit Placebo bei immungeschwächten Patienten mit lokalisertem oder disseminiertem Zoster. Eine Überlegenheit von Aciclovir hinsichtlich der Inzidenzreduktion von Komplikationen (einschließlich kutaner und viszeraler Dissemination) konnte nachgewiesen werden (34). Eine weitere randomisierte kontrollierte Studie an 48 immunsupprimierten Patienten verglich die Gabe von intravenösem Aciclovir mit oraler Gabe von Brivudin. Ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der kutanen oder viszeralen Dissemination wurde nicht festgestellt (35). Im Vergleich zu Vidarabin war Aciclovir in Bezug auf die Prävention einer kutanen Dissemination, Schmerzdauer und Heilung der Hautläsionen statistisch signifikant überlegen (36).

Die heute empfohlene antivirale Standardtherapie bei Zoster umfasst die vier oral wirksamen Nukleosidanaloga Aciclovir, Valaciclovir, Famciclovir und Brivudin sowie Aciclovir zur parenteralen Therapie (**Tabelle 17**). In Übereinstimmung mit vorherigen Leitlinien (6, 150) empfiehlt die Expertengruppe die Initiierung einer antiviralen Systemtherapie für die in **Tabelle 18** aufgelisteten

Patientengruppen (Empfehlung #20, **Tabelle 18**). Aufgrund des relativ geringen Nebenwirkungsrisikos durch eine antivirale Medikation sollte eine antivirale Systemtherapie auch bei Patienten mit geringem Risiko für Folgeerscheinungen oder komplizierte Verläufe in Betracht gezogen werden (Empfehlung #21, **Tabelle 18**).

Tabelle 17: Übersicht über Dauer und Dosierung der antiviralen Standardsystemtherapie bei Zoster

Präparat	Dosierung	Einnahme-/ Verabreichungshäufigkeit	Dauer
Valaciclovir oral	1000 mg	3 x tgl.	7 Tage
Aciclovir oral	800 mg	5 x tgl.	7 Tage
Aciclovir i. v.*	8-10 mg/kg KG	3 x tgl.	7-10 Tage
Famciclovir oral	500 mg	3 x tgl.	7-10 Tage
Brivudin oral	125 mg	1 x tgl.	7 Tage

*Zoster bei immundefizienten und anderen Patienten mit erhöhtem Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf (siehe **Tabelle 19**).

Bei Patienten mit kompliziertem Zoster oder Risiko eines komplizierten Verlaufs wird konsensusbasiert die intravenöse Gabe von Aciclovir empfohlen (Empfehlung #22, **Tabelle 19**).

Faktoren, die für die Präferenz eines der oral anwendbaren antiviralen Medikamente entscheidend sind, wurden in **Tabelle 20** (Empfehlung #23) erfasst. Die Evidenz für die Überlegenheit von Valaciclovir, Famciclovir und Brivudin gegenüber oralem Aciclovir hinsichtlich der unterschiedlichen Outcomes ist unsicher. Brivudin bietet den Vorteil einer reduzierten Einnahmefrequenz, ist aber nicht in allen Ländern verfügbar. Aciclovir verursacht die geringsten Kosten. Brivudin ist kontraindiziert bei immunsupprimierten Patienten sowie aufgrund möglicher lebensbedrohlicher Arzneimittelinteraktionen bei Patienten, die in den letzten vier Wochen mit 5-Fluoropyrimidin-haltigen Medikamenten (z. B. 5-Fluorouracil, Flucytosin) behandelt wurden.

Laut Fachinformation der jeweiligen Medikamente sind nierenwertbedingte Dosisanpassungen bei der Gabe von Aciclovir, Valaciclovir und Famciclovir notwendig. Bei Anwendung der genannten Medikamente sollte bei bekannter oder vermuteter Niereninsuffizienz eine Kreatininkontrolle zum Zeitpunkt des Behandlungsbeginns erfolgen (**Tabelle 21**).

Wegen fehlender Studiendaten für die Einleitung der antiviralen Therapie mehr als 72 Stunden nach Beginn der Hautläsionen gibt es keine Evidenz für eine diesbezügliche Empfehlung. Konsensusbasiert sowie bestehenden Leitlinien (6, 150) folgend, wird hier die Einleitung einer antiviralen Medikation zu einem späteren Zeitpunkt entsprechend der Auflistung in Empfehlung #25 (**Tabelle 22**) empfohlen, wenn innerhalb der ersten 72 Stunden nach Beginn der Hautläsionen keine systemische Therapie eingeleitet werden konnte.

Studien, in denen die antivirale Therapie über sieben Tage hinaus fortgesetzt wurde, ergaben keinen klinisch relevanten Unterschied (26) oder Zusatznutzen im Vergleich zur Standardtherapie (151). Die Dauer der antiviralen Medikation sollte verlängert werden, bis keine vesikulären Läsionen mehr auftreten. Hält die Vesikelbildung länger als sieben Tage an, sollte die Diagnose neu bewertet und eine Resistenz des Virus auf die antivirale Medikation in Betracht gezogen werden.

Tabelle 18: Therapie-Empfehlungen bei Zoster; Empfehlung #20 und #21.

Empfehlung		Literatur	Empfehlung	Konsens
#20	<p>Es wird empfohlen, folgende Patientengruppen mit einer antiviralen Systemtherapie zu behandeln:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zoster lokalisationsunabhängig bei Patienten 50 Jahre und älter • Zoster im Kopf-Hals-Bereich • Zoster lokalisationsunabhängig mit <ul style="list-style-type: none"> ○ assoziiertem mittelschwerem bis schwerem Schmerz ○ hämorrhagischen oder nekrotischen Läsionen ○ multisegmentalem Befall ○ aberrierenden Bläschen/Satellitenläsionen ○ mukokutanem Befall • Zoster bei immunsupprimierten Patienten • Zoster bei Patienten mit prädisponierenden Hauterkrankungen (z. B. atopische Dermatitis) • Zoster bei Kindern und Jugendlichen unter Langzeittherapie mit topischen Steroiden 	(22-36)	↑↑	100 %
#21	Bei Patienten unter 50 Jahren mit Zoster der Extremitäten oder des Stammes ohne Anhalt für einen komplizierten Verlauf kann eine antivirale Systemtherapie erwogen werden.		→	100 %

Tabelle 19: Therapie-Empfehlungen bei Zoster; Empfehlung #22

Empfehlung		Empfehlung	Konsens
#22	<p>Bei Patienten mit Zoster und kompliziertem Verlauf oder Risiko für einen komplizierten Verlauf wird eine intravenöse antivirale Systemtherapie empfohlen.</p> <p>Dies beinhaltet folgende Patientengruppen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zoster des Kopf-Hals-Bereiches insbesondere ältere Patienten • Zoster mit hämorrhagischen/nekrotischen Läsionen, multisegmentaler Befall, aberrierenden Bläschen/Satellitenherden, Schleimhautbefall oder generalisierter Zoster • Zoster bei immunsupprimierten Patienten • Zoster mit Zeichen einer viszeralen oder zentralnervösen (inklusive Vaskulitis) Beteiligung 	↑↑	100 %

Tabelle 20: Therapie-Empfehlungen bei Zoster; Empfehlung #23

Empfehlung		Empfehlung	Konsens
#23	Bei Patienten, die keine Indikation zur intravenösen Therapie mit Aciclovir haben, wird eine gemeinsame Entscheidungsfindung („shared decision making“) bzgl. des Einsatzes von oralem Aciclovir, Valaciclovir, Famciclovir oder Brivudin unter Berücksichtigung der Einnahmefrequenz, Kosten, Kontraindikationen, Komorbidität und Arzneimittelinteraktionen empfohlen.	↑↑	100 % Stimmhaltung: Wutzler

Tabelle 21: Therapie-Empfehlungen bei Zoster; Empfehlung #24

Empfehlung		Empfehlung	Konsens
#24	Bei Patienten mit bekannter oder vermuteter Niereninsuffizienz werden Kreatininkontrollen zum Zeitpunkt der oralen Initiierung der antiviralen Therapie mit Aciclovir, Famciclovir oder Valaciclovir empfohlen.	↑↑	100 %

Tabelle 22: Therapie-Empfehlungen bei Zoster; Empfehlung #25 und #26

Empfehlung		Empfehlung	Konsens
#25	<p>Es kann empfohlen werden, eine antivirale Therapie so früh wie möglich innerhalb von 72 Stunden nach Symptombeginn einzuleiten.</p> <p>In folgenden Fällen kann die Einleitung einer antiviralen Systemtherapie auch zu einem späteren Zeitpunkt empfohlen werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • so lange neue Bläschen entstehen • bei Patienten mit Zeichen für eine kutane, viszerale oder neurologische Dissemination • bei Zoster ophthalmicus oder Zoster oticus • bei allen immunsupprimierten Patienten 	↑	100 %
#26	<p>Bei Patienten mit unkompliziertem Zoster (klassisch, unilateral thorakal oder lumbal, unter 50 Jahre alt, ohne Anzeichen eines komplizierten Verlaufes), die später als 72 Stunden nach Beginn der Hautsymptome ärztlich vorstellig werden, kann die Einleitung einer antiviralen Systemtherapie erwogen werden.*</p> <p>*Diese Empfehlung konnte aufgrund einer Diskrepanz der Meinungen in der Leitliniengruppe nur mit einer mehrheitlichen Zustimmung von 60 % verabschiedet werden. Im oben beschriebenen Fall würden 40 % der Leitliniengruppe die Einleitung einer antiviralen Systemtherapie nicht empfehlen.</p>	→	60 %

9.1.2 Besondere Situationen

- **Niereninsuffizienz:** Bei niereninsuffizienten Patienten mit Zoster empfehlen wir bei Indikation zur oralen antiviralen Therapie Brivudin bzw. bei Indikation zur intravenösen Therapie eine nierenadaptierte Gabe von intravenösem Aciclovir (**Tabelle 23**). Die Empfehlung erfolgt konsensusbasiert durch die Expertengruppe sowie auf der Tatsache, dass Brivudin geringer als andere antivirale Systemtherapeutika abhängig von der renalen Exkretion ist. Die Therapie stationärer Patienten mit Aciclovir erlaubt enge Nierenfunktionskontrollen während der Behandlung.

Tabelle 23: Therapie-Empfehlungen bei Zoster; Empfehlung #27

Empfehlung		Empfehlung	Konsens
#27	Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wird der Einsatz von oralem Brivudin (bei Indikation zur oralen antiviralen Therapie) oder dosisadaptiert intravenösem Aciclovir (bei Indikation zur intravenösen antiviralen Therapie, Kriterien siehe oben) empfohlen.	↑↑	100 % Stimmhaltung: Wutzler

- **Zoster ophthalmicus:** Als Kriterien für eine ophthalmologische Konsultation wird vor allem die Manifestation im Versorgungsbereich des Nasoziliarnervs (Hutchinson-Zeichen) angesehen. Eine Beteiligung des Auges tritt bei bis zu 85 % der Betroffenen auf. Trotz eines negativen Hutchinson-Zeichens kann das Auge betroffen sein. Sehinderung, Augenschmerzen, Photophobie und verminderte Hornhautsensibilität sind Indikatoren für die Beteiligung des Auges. Alle Patienten mit Zoster ophthalmicus/Zoster des 1. Trigeminusastes sollten umgehend Aciclovir intravenös (8-10 mg/kg KG über 7-10 Tage) erhalten und einem Augenarzt zum Ausschluss einer okulären Beteiligung vorgestellt werden. Die Therapiestrategie bei Zoster ophthalmicus sowie die Notwendigkeit für eine augenärztliche Nachkontrolluntersuchung sollte durch einen Ophthalmologen festgelegt werden. Die bisher erläuterten Therapieempfehlungen gelten prinzipiell ebenso im Falle eines Zoster ophthalmicus. Die akute retinale Nekrose als Komplikation eines Zoster ophthalmicus stellt einen ophthalmologischen Notfall dar und sollte unter enger augenärztlicher Überwachung behandelt werden. Da die akute retinale Nekrose rasch progredient ist und das kontralaterale Auge infizieren kann, ist eine sofortige intravenöse Induktionstherapie mit Fortführung einer oralen antiviralen Therapie für 3-4 Monate indiziert (**Tabelle 24**). Die prologierte Behandlung wird zum Schutz des kontralateralen Auges empfohlen (152, 153). Die zusätzliche Gabe von systemischen Glukokortikoiden bei Patienten mit akuter retinaler Nekrose wird in Hinblick auf die geeignete Einleitung kontrovers diskutiert. Eine Startdosis von 0,5-1,0 mg/kg KG Prednisolon am Tag für die ersten 7-10 Behandlungstage kann empfohlen werden (153, 154). Wir empfehlen die Anwendung topischer und systemischer Glukokortikoide als ergänzende antiinflammatorische Therapie (**Tabelle 24**). Vorsicht sollte bei Anwendung von Glukokortikoiden ohne parallele antivirale Therapie geboten sein, da dadurch die Virusreplikation gefördert werden und eine akute retinale Nekrose ausgelöst werden kann (155).

Tabelle 24: Therapie-Empfehlungen bei Zoster; Empfehlung #28 und #29

Empfehlung	Lite-ratur	Empfeh-lung	Konsens
------------	------------	-------------	---------

#28	Bei Patienten mit akuter retinaler Nekrose (als Komplikation eines Zoster ophthalmicus) wird eine Induktion der systemischen antiviralen Therapie mit intravenösem Aciclovir (10 mg/kg KG 3 x tgl. für 7-10 Tage)* gefolgt von einer oralen Aciclovir-Therapie (800 mg 5 x tgl.)* oder orales Valaciclovir (1000 mg 3 x tgl.)* für 3-4 Monate empfohlen. *mögliche nötige Dosisanpassung beachten	(152, 153, 156)	↑↑	100 %
#29	Bei Patienten mit akuter retinaler Nekrose (als Komplikation eines Zoster ophthalmicus) können topische und systemische Kortikosteroide als ergänzende antiinflammatorische Therapie empfohlen werden.	(153, 154)	↑	100 %

- **Zoster oticus:** Bei Zoster oticus mit Befall des N. facialis und/oder des N. vestibulocochlearis, Ohrenschmerzen und Schwindel sollte die Therapiestrategie durch einen Hals-Nasen-Ohren-Arzt und Neurologen festgelegt werden (76). Die Expertengruppe empfiehlt eine Kombinationstherapie aus intravenösem Aciclovir und Glukokortikoiden (**Tabelle 25**). Bei einem Zoster oticus mit ausgeprägten Schmerzen und Hirnnervenlähmungen wird eine antivirale Systemtherapie mit intravenösem Aciclovir gefolgt von oralem Aciclovir für weitere ein bis zwei Wochen erfolgreich angewendet (73, 157, 158). Glukokortikoide werden weiterhin als die beste Behandlungsmöglichkeit bei viraler Entzündung des N. facialis angesehen (159). Die Wirksamkeit der Glukokortikoidtherapie ergibt sich aus der Verminderung der entzündlich-ödematösen Schwellung und der daraus resultierenden Dekompression des N. facialis innerhalb des Canalis nervi facialis im Felsenbein (78, 160, 161). Eine Kombinationstherapie ist effizienter hinsichtlich der Wiederherstellung der N.-facialis-Funktion nach Zoster oticus (162-166) und scheint eine bessere Prognose zu haben (167). Hinsichtlich der Glukokortikoiddosierung wird auf die AWMF-Leitlinie „Idiopathische Fazialisparese (Bell’s Palsy)“, S2k-Leitlinie, Reg.Nr. 030-013 verwiesen (168). Zusätzlich sind ausreichend Analgetika bei den meist ausgeprägten neuralgiformen Schmerzen und Antivertiginosa bei Schwindel indiziert. Kommt es trotz der Behandlung der Parese des N. facialis zu einer unvollständigen Ausheilung/Defektheilung des N. facialis, ist eine Vorstellung beim Neurologen und HNO-Arzt zu empfehlen.

Tabelle 25: Therapie-Empfehlungen bei Zoster; Empfehlung #30

Empfehlung		Literatur	Empfehlung	Konsens
#30	Bei Patienten mit Zoster oticus mit Befall des Nervus facialis (Ramsay-Hunt-Syndrom), ausgeprägten Schmerzen und/oder Lähmung multipler Hirnnerven wird eine Kombinationstherapie aus intravenöser Gabe von Aciclovir und systemischen Kortikosteroiden empfohlen.	(162, 167)	↑↑	100 %

- **Schwangerschaft:** Aufgrund fehlender systematisch erfasster Daten zur Sicherheit einer antiviralen Medikation während der Schwangerschaft wird ein vorsichtiger Einsatz unter Abwägung möglicher Schädigungen mit dem Therapienutzen empfohlen. Liegen keine Risikofaktoren für einen komplizierten Verlauf vor, wird bei Schwangeren mit Zoster eine systemische antivirale Therapie nicht empfohlen (**Tabelle 26**). In einer großen Populations-basierten, retrospektiven, kontrollierten Kohortenstudie und in einer Studie, die Registerdaten beinhaltet, konnte gezeigt werden, dass bei Kindern von Müttern, die während der Schwangerschaft Aciclovir erhielten, kein erhöhtes Risiko für Fehlbildungen vorlag. Für

andere antivirale Medikamente (Valaciclovir und Famciclovir) kann aufgrund zu geringer Fallzahlen kein Schluss gezogen werden (169, 170). Daraus ergibt sich die Empfehlung, dass bei Risikofaktoren für einen komplizierten Verlauf bei Zoster in der Schwangerschaft Aciclovir empfohlen werden kann, wenn der potentielle Therapienutzen der Mutter das potentielle Risiko des Fetus überwiegt (*Tabelle 26*).

Tabelle 26: Therapie-Empfehlung bei Zoster; Empfehlung #31 und #32

Empfehlung		Lite- ratur	Empfeh- lung	Konsens
#31	Bei Schwangeren kann bei fehlendem Risiko für einen komplizierten Verlauf eine antivirale Systemtherapie nicht empfohlen werden.		↓	90 %
#32	Für Schwangere wird eine antivirale Systemtherapie nur bei kompliziertem Verlauf empfohlen. In diesem Fall wird Aciclovir empfohlen.	(169, 170)	↑↑	100 %

- **Kinder:** Aufgrund fehlender Sicherheitsdaten der antiviralen Systemtherapeutika bei Anwendung im Kindesalter wird ein vorsichtiger Umgang mit Berücksichtigung möglicher Schädigung und Nutzen der antiviralen Therapie empfohlen. Im Allgemeinen geht ein Zoster im Kindesalter mit einer geringeren Morbidität als im Erwachsenenalter einher (94, 95). Bei fehlenden Risikofaktoren wird keine antivirale Systemtherapie bei Kindern empfohlen (*Tabelle 27*). Die Initiierung einer antiviralen Systemtherapie im Kindesalter kann bei Vorliegen von Risikofaktoren für einen komplizierten Verlauf (*Tabelle 9*) erwogen werden, wenn der potentielle Therapienutzen das potentielle Therapierisiko überwiegt (*Tabelle 27*).

Tabelle 27: Therapie-Empfehlungen bei Zoster; Empfehlung #33 und #34

Empfehlung		Empfehlung	Konsens
#33	Bei Kindern mit Zoster kann die Einleitung einer antiviralen Systemtherapie bei fehlendem Risiko für Komplikationen (siehe <i>Tabelle 9</i>) nicht empfohlen werden.	↓	100 %
#34	Bei Kindern mit Zoster kann eine antivirale Systemtherapie bei vorliegenden Risikofaktoren für einen komplizierten Verlauf empfohlen werden, wenn der Therapienutzen das mögliche Risiko überwiegt.	↑	100 %

- **Therapierefraktäre/chronische Zosterläsionen:** Klinisch kann bei fehlendem Therapieansprechen nach 10- bis 21-tägiger Aciclovir-Gabe von einer resistenten VZV-Infektion gesprochen werden (116, 117). Dies tritt insbesondere bei verrukösen VZV-Infektionen auf (83). Liegt eine Aciclovirresistenz vor, kann eine Therapieumstellung auf ein alternatives Virostatikum wie z. B. Brivudin oder ein anderes Thymidinkinase-abhängiges antivirales Medikament (Famciclovir) vorgenommen werden. In einer kleinen retrospektiven Fallserie mit immunsupprimierten Patienten mit Aciclovir-resistentem Zoster wurde ein Ansprechen auf intravenöse Gabe von Foscarnet beobachtet (116, 171). Anekdotisch wird über Aciclovir-resistente VZV-Stämme berichtet, die auf Cidofovir ansprechen (172-174). Beide Medikamente sind nicht für die Behandlung des Zoster zugelassen. Foscarnet und Cidofovir sollten aufgrund der möglichen schweren Nebenwirkungen nur in sehr schweren Fällen und in Rücksprache mit Virologen, Pharmazeuten und ausführlicher Diskussion der Risiko-Nutzen-Abwägung mit dem Patienten eingesetzt werden. Bei chronischen Zoster-Läsionen verweisen wir auf einen Review-Artikel von Wauters et al. (2012) (83) über chronische mukokutane Zosterläsionen.

9.2 Schmerzbehandlung

9.2.1 Einleitung

Charakteristischerweise treten bei Zoster in den betroffenen Dermatomen akute Schmerzen auf. Die Charakterisierung dieser Schmerzen ist entscheidend (**Tabelle 28**). Einerseits handelt es sich um Schmerzen im Sinne von „Wundschmerzen“ (sog. nozizeptive Schmerzen), die im Rahmen der akuten Entzündungsreaktion entstehen. Andererseits führt die axonale Ausbreitung der VZV zu einer begleitenden Entzündung und damit ebenfalls zu Schmerzen (sog. akute Zosterneuralgie/neuropathischer Schmerz). Definitionsgemäß werden dermatomale Schmerzen, die länger als drei Monate nach Abheilung der Zosterläsionen an der Haut fortbestehen, als postzosterische Neuralgie (PZN) bezeichnet.

Tabelle 28: Empfehlung zur Schmerzunterscheidung bei Zoster; Empfehlung #35

Empfehlung		Empfehlung	Konsens
#35	Es wird empfohlen, grundsätzlich zwischen nozizeptivem und neuropathischem Schmerz zu unterscheiden.	↑↑	100 %

Tabelle 29: Definition des nozizeptiven und neuropathischen Schmerzes

1. nozizeptiver Schmerz	2. neuropathischer Schmerz
-hervorgerufen durch die lokale Entzündungsreaktion während der Erscheinung der Effloreszenzen („Wundschmerz“) -Schmerzen, die durch eine tatsächliche oder drohende Schädigung von nicht-neuronalem Gewebe entstehen und auf die Aktivierung von Nozizeptoren zurückzuführen sind (175)	-akute Zosterneuralgie (axonale Virusausbreitung und Einwanderung von Immunzellen, konsekutive Entzündung und Degeneration der sensorischen Neurone (176)) -Schmerzen, die durch eine Verletzung oder Erkrankung des somatosensorischen Nervensystems verursacht werden (175)
	-postzosterische Neuralgie (per definitionem Schmerzen drei Monate nach Abheilen der akuten Zostereffloreszenzen fortbestehend, durch ausgeprägte Schäden peripherer neuronaler Strukturen und zentrale Veränderungen im Rückenmark, chronische Schmerz Erkrankung mit Schmerzsensibilisierung)
	-typisch ist eine Prodromalsymptomatik (Dermatomschmerz, den Bläschen 2-28 Tage vorausgehend)
	-Unterscheidung vier verschiedener Schmerzformen, häufig in Kombination: a. brennender, bohrender Dauerschmerz b. kurze, einschießende, neuralgiforme Schmerzattacken c. dynamische Berührungsalldynie (heftigste Berührungsschmerzen, häufig Ausbreitung in benachbarte Segmente) d. Parästhesien (z. B. Brennen und Stechen), Dysästhesien (veränderte oder schmerzhaft

	Berührungsempfindlichkeit) oder Hyperästhesien (übertriebene oder verlängerte Reaktion auf schmerzhaft stimuli) (177, 178).
--	---

Akute Zoster-assoziierte Schmerzen treten bei > 95 % der Patienten im Alter von über 50 Jahren auf. In 60-70 % der Fälle kommt es zu einem kontinuierlichen Schmerz mit Persistenz über einen Monat nach der Erkrankung, 40 % der Patienten bezeichnen diesen Schmerz als schwer (179, 180).

9.2.2 Erfassung der Schmerzintensität

Die Schmerzintensität sollte über eine validierte Bewertungsskala (z. B. Visuelle Analog Skala (VAS) oder Numerische Rating Skala (NRS)) erhoben werden (181, 182) (**Tabelle 30**). Ergänzend können validierte Bewertungsinstrumente zur Erfassung der neuropathischen Schmerzcharakteristika (Douleur Neuropathique 4 (DN4), PainDETECT (PD-Q) oder Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs (LANSS)) (181, 182) sowie der Lebensqualität (SF36 oder als Kurzform SF12) (181, 182) herangezogen werden.

Weitere Instrumente können zur Erfassung des Therapieerfolges (z. B. minimaler und maximaler Schmerz in den letzten 24 Stunden, Schmerzintensität während der Bewegung, Zufriedenheit mit dem Schmerzmanagement (NRS: 0 = unzufrieden, 10 = sehr zufrieden; **Tabelle 31**). Die Bewertungsinstrumente wurden kürzlich zur Erfassung des akuten postoperativen Schmerzes Europaweit validiert (183).

Tabelle 30: Empfehlungen zur Schmerzbehandlung bei Zoster; Empfehlung #36 und #37

Empfehlung		Lite- ratur	Empfeh- lung	Konsens
#36	Es wird empfohlen, Schmerzen mittels einer validierten Schmerzintensitätsskala wie zum Beispiel der visuellen Analogskala oder der numerischen Ratingskala zu erheben (0 = kein Schmerz, 10 = stärkster vorstellbarer Schmerz).	(181, 182)	↑↑	100 %
#37	Zusätzliche Messinstrumente (Fragebögen) können bei ausgewählten Patienten, wie im Text beschrieben, empfohlen werden.	(181, 182)	↑	100 %

Tabelle 31: Empfehlungen zur Schmerzbehandlung bei Zoster; Empfehlung #38

Empfehlung		Lite- ratur	Empfeh- lung	Konsens
#38	Die Erhebung der Zufriedenheit des Patienten mit der Schmerzeinstellung kann empfohlen werden (NRS: 0 = nicht zufrieden bis 10 = sehr zufrieden).	(181, 182)	↑	100 %

9.2.3 Behandlung des Zoster-assoziierten Schmerzes

Während es reichlich Literatur über die postzosterische Neuralgie gibt [76, 146], liegt wenig Evidenz über die Behandlung des akuten Zoster-assoziierten Schmerzes vor.

Abgesehen von der Verbesserung des funktionellen Status und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität dient die Kontrolle des akuten Zoster-assoziierten Schmerzes zur Risikoreduktion einer postzosterischen Neuralgie. Kontrollierte Studien existieren nicht, die diese Annahme belegen. Anders als bei der postzosterischen Neuralgie sollte der akute Zoster-assoziierte Schmerz bevorzugt mit systemischen Analgetika und nicht topisch behandelt werden (*Tabelle 31*). Dabei sollte nicht vergessen werden, dass zum Teil die Neuroinflammation Ursache der schmerzhaften Empfindungen ist (184, 185).

Tabelle 32: Empfehlungen zur Schmerzbehandlung bei Zoster; Empfehlung #39

Empfehlung		Empfehlung	Konsens
#39	Eine umgehende Therapie bei Zoster-assoziierten Schmerzen mittels systemischer Analgetika wird empfohlen.	↑↑	100 %

Tabelle 33: Empfehlungen zur Schmerzbehandlung bei Zoster; Empfehlung #40 und #41

Empfehlung		Literatur	Empfehlung	Konsens
#40	<p>Eine analgetische Therapie des nozizeptiven Zosterschmerzes entsprechend dem WHO-Schmerzstufenschema wird empfohlen (10.2.3).</p> <p>geringe Schmerzintensität: NSAIDs oder andere Nicht-Opioidanalgetika</p> <p>mittlere Schmerzintensität: Kombination von Nicht-Opioidanalgetika mit schwach wirksamen Opioiden</p> <p>starke Schmerzintensität: Kombination von Nicht-Opioidanalgetika mit stark wirksamen Opioiden</p>	(186) (6, 182, 187).	↑↑	100 %
#41	<p>Bei protopathischen/neuropathischen Schmerzen wird die zusätzliche Therapie in aufsteigender Dosierung mit den Antikonvulsiva Gabapentin oder Pregabalin empfohlen, ggf. ergänzt durch ein Antidepressivum (zum Beispiel Amitriptylin)</p> <p>*Die genannten Antidepressiva und Antiepileptika sind für die Behandlung des akuten Zoster-assoziierten Schmerzes nicht zugelassen, aber schwere initiale Schmerzen haben bereits meist eine neuropathische Komponente.</p>		↑↑	100 %

Im Fall rein neuropathischer Schmerzen sollte wegen des verzögerten Ansprechens (Aufdosierphase) neben der Antiepileptikatherapie initial auch entsprechend WHO-Schmerzschema mit NSAR und Opioiden behandelt werden (188). Nach dem Wirkeintritt der Antiepileptika sollte eine Reduktion bisheriger Analgetika (zunächst der Opioiden, danach der Nicht-Opioidanalgetika) versucht werden (*Abbildung 2*).

Wenn Unsicherheit besteht, ob nur eine akute nozizeptive oder schon neuropathische Schmerzkomponente vorliegt, können Antiepileptika erwogen werden, da sie auch beim akuten Zosterschmerz eine moderate Überlegenheit gegenüber Placebo gezeigt haben (189).

Die Wirkung von sowohl Pregabalin als auch Gabapentin für den neuropathischen Schmerz bei Zoster ist in Studien und Metaanalysen belegt worden (190-193). Der Begriff postzosterische Neuralgie wird in den Studien nicht einheitlich verwendet und umfasst oft auch den Schmerz in der akuten Phase.

Pregabalin ist schneller aufdosierbar und liegt in besser oral einnehmbarer Tablettenform vor. Eine effektive Plasmakonzentration der genannten Präparate wird nach einigen Tagen erreicht. Die Basisschmerztherapie durch Analgetika sollte daher nicht verzögert werden.

Bis auf anfängliche Müdigkeit und Schwindel werden die Substanzen gut vertragen und schwere Medikamenteninteraktionen sind nicht bekannt. Unter Therapie mit Antiepileptika (Gabapentin, Pregabalin) sollte folgendes beachtet werden:

- sorgfältige Blutglukosekontrollen bei Diabetikern (bei einigen Patienten ist zu Beginn der Behandlung eine Insulinanpassung erforderlich)
- Kontrolle der Pankreasenzyme in der Aufdosierphase
- gegenseitige Beeinflussung von Gabapentin mit Opioiden in Bezug auf Wirkung, aber auch Nebenwirkung (Somnolenz, Sedierung, Atemdepression)
- schrittweises Absetzen von Gabapentin und Pregabalin (über sieben Tage; aufgrund des Risikos epileptischer Entzugsanfälle).

Tabelle 34: Empfehlungen zur Schmerzbehandlung bei Zoster; Empfehlung #42 und #43

Empfehlung		Empfehlung	Konsens
#42	Wenn der neuropathische Schmerz unter Therapie nach WHO-Stufenschema sowie Antiepileptika nicht ausreichend therapiert ist, wird eine Therapiemodifikation nach 2-4 Wochen empfohlen.	↑↑	100 %
#43	Hierzu kann eine zusätzliche Therapie mit trizyklischen Antidepressiva (z. B. Amitriptylin) oder bei lokal begrenztem Schmerz und nach Abheilen der Hautläsionen mit Capsaicin, gegebenenfalls auch Lidocain-Pflaster empfohlen werden.	↑	100 %

Antidepressiva blockieren die Wiederaufnahme der monoaminergen Transmitter Noradrenalin und/oder Serotonin im Rückenmark. Infolge der erhöhten Transmitterkonzentration wird die nozizeptive Transmission durch das Rückenmark gehemmt. Außerdem blockieren sie spannungsabhängige Natriumkanäle und haben indirekte sympatholytische Eigenschaften (194-196). Amitriptylin, ein Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer, ist zurzeit am besten untersucht und unterdrückt alle Schmerztypen: den brennenden Spontanschmerz, einschießende Schmerzattacken sowie evozierte Schmerzen. Die mittlere Dosis, die zur Schmerzreduktion notwendig ist, liegt unter der antidepressiven Dosis. Die Schmerzreduktion setzt erst nach einigen Tagen bis zwei Wochen ein (197). Mundtrockenheit ist ein Parameter für die erreichte Zieldosis – zumindest bei der Behandlung der Depression. Andauernde Müdigkeit deutet auf eine zu hohe Dosierung hin. Die relativ selektiven Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer wie Desipramin haben weniger anticholinerge Nebenwirkungen und führen zu weniger Sedierung. Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer wie Fluoxetin und Paroxetin zeichnen sich durch ein günstigeres Nebenwirkungsspektrum aus. Leider zeigten die meisten kontrollierten Studien keinen oder nur einen geringen analgetischen Effekt. Wichtige unerwünschte Wirkungen sind die Entwicklung einer orthostatischen Hypotension aufgrund der sympatholytischen Eigenschaften sowie die durch Histamin-Rezeptorblockade verursachte Sedierung, außerdem Harnretention, Gedächtnisstörungen, Herzrhythmusstörungen und Mundtrockenheit (anticholinerge Wirkung). Kontraindikationen sind AV-Blockbilder, Herzinsuffizienz, Engwinkelglaukom, Pylorusstenose und Prostatahyperplasie. Vor der Behandlung sollte daher bei allen Patienten ein EKG abgeleitet werden. Wenn ein AV-Block I. Grades vorliegt, empfiehlt sich eine

Rücksprache mit dem Kardiologen, zumindest aber wöchentliche EKG-Kontrollen (es gibt Fälle, in denen ein AV-Block Grad I innerhalb einer Woche in einen AV-Block Grad III überging oder Patienten gar wegen Asystolie schrittmacherpflichtig wurden). Wenn die eingesetzten Dosen über 100 mg/d liegen, empfehlen sich, insbesondere bei älteren Patienten, ebenfalls regelmäßige EKG- und Blutspiegelkontrollen. Außerdem besteht möglicherweise ein erhöhtes Blutungsrisiko bei Kombination mit Faktor-Xa-Inhibitoren (Apixaban), da sie indirekt auch die thrombininduzierte Thrombozytenaggregation hemmen und die Serotoninwiederaufnahmehemmung durch SSRI/SNRI am Thrombozyten ebenfalls aggregationshemmend wirkt.

Nach Abheilung der Bläschen und Erosionen ist Capsaicin eine weitere Option zur Behandlung des neuropathischen Schmerzes. Es ist ein Agonist des Vanilloid-Rezeptors auf den primär nozizeptiven Afferenzen. Es steht als Capsaicin-Pflaster (8 %) zur Verfügung. Eine einmalige Applikation dieser Substanz führt zu einem massiven Einstrom von Calcium in die Zelle, einer damit verbundenen heftigen Erregung der Nozizeptoren und konsekutiv zu einem brennenden Spontanschmerz. Die chronische Applikation bewirkt eine Degradation und damit verbunden einen reversiblen Funktionsverlust der nozizeptiven Nervenendigungen in der Haut (198, 199). Offen angewandte Zubereitungen mit 0,025-0,075 % Capsaicin sind hingegen bei Patienten mit postzosterischer Neuralgie nur schwach wirksam. Die Creme muss 3-4 mal tgl. für 4-6 Wochen aufgetragen werden, damit sich eine Wirkung auf die Nozizeptoren entfalten kann (Capsaicin-Extrakt 1 %, davon 2,5 bzw. 7,5 g auf 100 g Unguentum leniens) (200).

In einem 2017 aktualisierten Cochrane Review (201, 202) (zu neuropathischem Schmerz und zu sogenannter postzosterischer Neuralgie) wurde in allen Studien eine Linderung des Schmerzes berichtet, einhergehend mit besserem Schlaf und besserer Lebensqualität (201, 202).

Eine entscheidende Nebenwirkung ist ein heftiges Hautbrennen im Applikationsgebiet, das durch die anfängliche Reizung der Afferenzen entsteht. Viele Patienten brechen deshalb die Therapie frühzeitig ab, bevor das Capsaicin seine desensibilisierende Wirkung entfalten kann. Vorheriges Kühlen der Haut kann dieses Brenngefühl bei Applikation eines Capsaicin-Pflasters deutlich reduzieren (203). Eine intensive Aufklärung über diese nur vorübergehend auftretende Nebenwirkung ist deshalb von entscheidender Bedeutung.

Lidocain-5%-Pflaster bei postzosterischer Neuralgie (204) oder neuropathischem Schmerz allgemein kann entsprechend Cochrane Reviews (205) mangels guter Studien nicht als Schmerzmittel der ersten Wahl empfohlen werden. Da die Studien aber eine Wirksamkeit in der Schmerzlinderung bescheinigen, empfiehlt die Expertengruppe es als zweite Wahl nach Capsaicin.

Die Behandlung des akuten Zoster-assoziierten Schmerzes sollte eine optimale Schmerzbesserung bzw. mindestens eine Schmerzreduktion auf ein für den Patienten tolerierbares Level zum Ziel haben. Nachuntersuchungen bei Patienten mit akutem Zoster-assoziierten Schmerz werden empfohlen, die über die Abheilung der Hautläsionen hinausgehen. Bei persistierenden, für den Patienten nicht tolerierbaren Schmerzen sollte an einen Schmerzspezialisten verwiesen werden (*Tabelle 36*).

9.2.3.1 Risikofaktoren für starke neuropathische Schmerzen bzw. postzosterische Neuralgie (PZN)

Unten genannte Umstände sind häufiger mit neuropathischen Schmerzen oder postzosterischer Neuralgie (PZN) assoziiert. Bei Vorliegen kann eine prophylaktische (Schmerz-) Therapie erwogen werden (46, 118). Das individuelle Risiko für eine postzosterische Neuralgie kann mit etlichen prognostischen Faktoren, vorgeschlagen von Meister et al. 1998 (104), geschätzt werden:

Weibliches Geschlecht, Alter > 50 Jahre, Anzahl der Läsionen > 50, kraniale/sakrale Lokalisation, hämorrhagische Läsionen und dermatomaler Schmerz in der Prodromalphase.

Weitere Untersuchungen nennen Alter > 50 Jahre und Schmerzen von der Stärke $\geq 4/10$ NRS (206).

oder

- mäßigen bis schweren prodromalen oder akuten Schmerz,
- Immunsuppression (einschließlich Leukämien, HIV-Infektion, Malignom, Immunsuppression bei Stammzelltransplantation und anderen Transplantationen, z. T. auch Autoimmunerkrankungen; laut Forbes et al. 2016 (102) auch Raucher und Patienten mit Diabetes mellitus)
- ausgeprägten Hautbefall (z. B. > 50 Bläschen) oder hämorrhagische Form (102, 207).

Antikonvulsiva wie Gabapentin in den angegebenen Dosen sind bei Risikofaktoren auch zur Prophylaxe gegeben worden. Die Ergebnisse der bisherigen, qualitativ nicht besonders hochwertigen Studien sind nicht einheitlich (positiv in einer unkontrollierten offenen Studie in Kombination mit Valaciclovir bei akutem Zoster (206), nicht signifikant in einer prospektiven kontrollierten Studie (ebenfalls in Kombination mit Valaciclovir (208)); mindestens eine weitere Studie läuft zurzeit (209). Die prophylaktische Gabe von Gabapentin kann bei akutem Zoster und Risikofaktoren für protopathischen Schmerz (**Tabelle 29**) erwogen werden (z. B. Alter > 50 Jahre und eine der anderen oben genannten Umstände) erwogen werden, möglichst gleich zu Beginn (innerhalb der ersten drei Tage nach Erscheinen der Hauteffloreszenzen) und zusätzlich zur antiviralen Therapie.

Weitere Details siehe Anhang unter 10.1

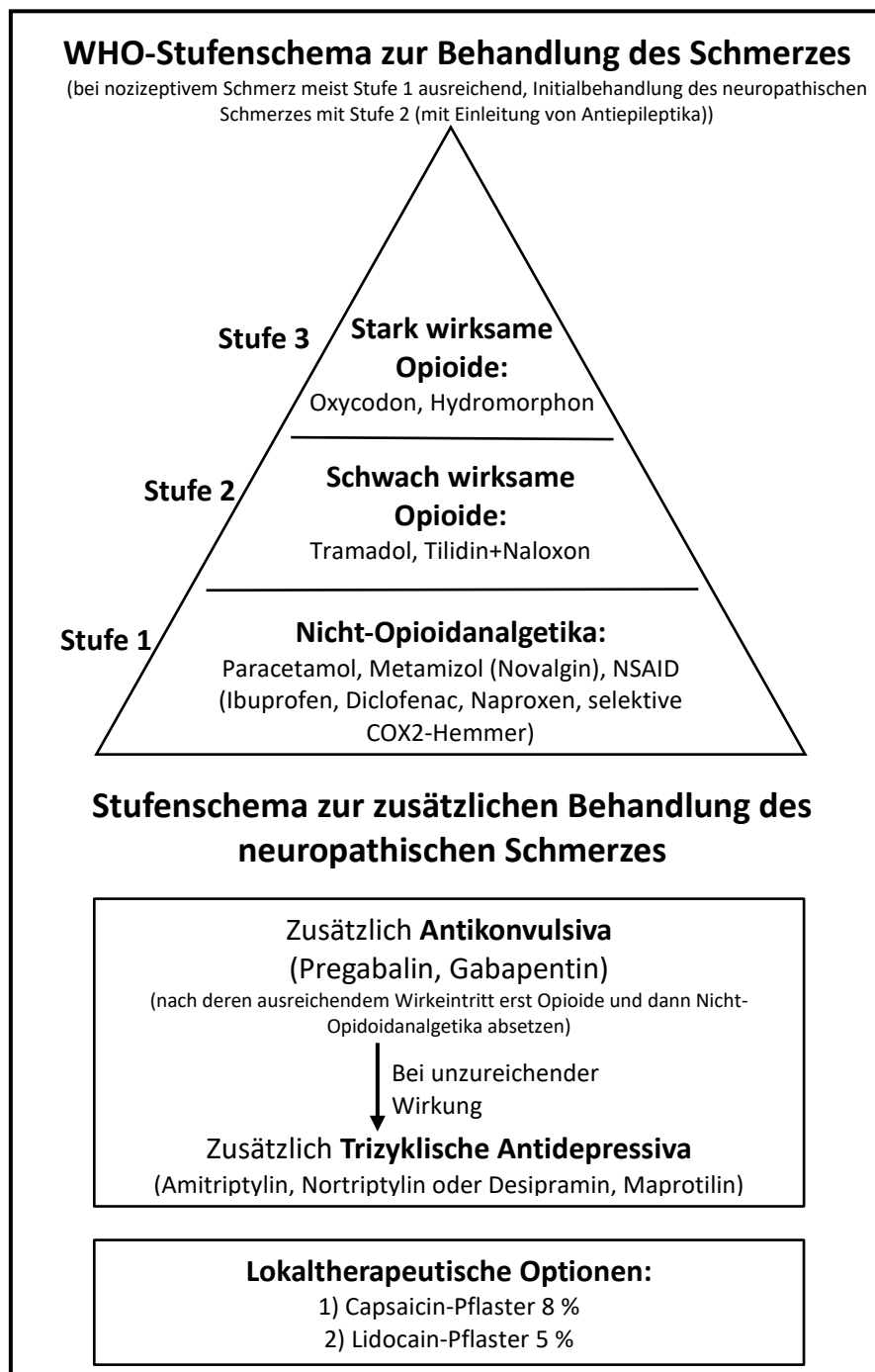


Abbildung 2: Schmerztherapie bei Zoster

9.2.3.2 Therapieoptionen bei anhaltenden Schmerzen (postzosterische Neuralgie)

In einer kürzlich erschienenen Metaanalyse konnte gezeigt werden, dass die Anwendung von Nervenblockaden – unter Verwendung von Lokalanästhetika und/oder Steroiden – bei Patienten, bei denen innerhalb von drei Wochen die Diagnose Zoster gestellt wurde, die Inzidenz einer postherpetischen Neuralgie nach 3, 6 und 12 Monaten signifikant gesenkt werden konnte (210) (neun Studien, 1645 Patienten). In einer weiteren Subgruppen-Analyse zeigt sich, dass vor allem die epidurale und paravertebrale Nervenblockade sowie die wiederholte und nicht die Einzelblockade eine signifikante Senkung der Inzidenz von postherpetischer Neuralgie bewirkte (210).

Diese Ergebnisse werden unterstützt durch eine kürzliche retrospektive Untersuchung von 227 Fällen mit Zoster-assoziierten Schmerzen, in der sich zeigte, dass die Kombination aus systemischer Standardtherapie und epiduraler Nervenblockade sowohl bei akuten als auch bei chronischen Zoster-assoziierten Schmerzen eine bis zu fünffach höhere Wahrscheinlichkeit einer erfolgreichen Schmerzbehandlung und eine bis zu dreifach höhere Wahrscheinlichkeit einer vollständigen Remission als nur die Standardtherapie allein hatte (211). Jedoch sollte hinzugefügt werden, dass die epidurale Nervenblockade nur in die geübte Hand von Anästhesiologen und/oder Schmerzspezialisten gehört.

Tabelle 35: Empfehlungen zur Schmerzbehandlung bei Zoster; Empfehlung #44

Empfehlung		Empfehlung	Konsens
#44	Bei persistierenden Schmerzen trotz Schmerztherapie (vier Wochen nach Abheilung der Hautläsionen) wird die Mitbehandlung durch einen Schmerzspezialisten empfohlen.	↑↑	100 %

9.3 Lokaltherapie

9.3.1 Generelle Aspekte

Studien und somit eine ausreichende Evidenz zur Empfehlung einer Lokaltherapie bei akutem Zoster liegen nicht vor, außer für Zoster ophthalmicus (siehe dort) oder für die Lokaltherapie neuropathischer Schmerzen, die unter 9.2.3 behandelt wird.

Eine klinisch relevante antivirale Wirkung der Lokaltherapie ist nicht zu erwarten, zumindest gibt es keine placebokontrollierten randomisierten Studien, welche die Wirksamkeit der Anwendung der Externa belegen (**Tabelle 36**). Ziele der Lokaltherapie sollten daher sein, sofern überhaupt erreichbar:

- a) Förderung der Heilung (zum Beispiel durch Aufweichen und Lösen der Krusten)
- b) Verhinderung einer bakteriellen Infektion
- c) subjektive Linderung im akuten Stadium sowie
- d) gezielte Schmerztherapie (siehe unter 9.2.3).

Eine Lokaltherapie sollte stadiengerecht erfolgen. Im frischen Bläschenstadium kühlende, entzündungshemmende oder antiseptische Lösungen, bei verkrustenden Bläschen antiseptische und krustenlösende Gele.

Gute Erfahrung allgemein zur antiseptischen und krustenlösenden Wirkung von Polihexanid-haltigen Gelen (Hydrophiles Polihexanid Gel 0,04 % oder 0,1 % NRF 11.131) liegen vor, da die Feuchtigkeit der Gele die spaltende Aktivität der hauteigenen Proteasen fördert, so dass wir sie für verkrustende Läsionen des Zoster empfehlen (Expertenmeinung).

Austrocknende oder adstringierende Effekte sind nicht förderlich für die Wundheilung, allenfalls mag die unbelegte Vermutung bestehen, dass durch Austrocknung bzw. durch Milieuwechsel von feucht nach trocken eine Infektion und damit Wundheilungsstörung verhindert wird.

Topika, die eine solche Wirkung für sich veranschlagen und als lindernd empfunden werden, wirken wahrscheinlich eher über ihre kühlenden (sterile Kochsalzlösung 0,9 %) oder zusätzlich antientzündlichen (z. B. Schwarzteeumschläge 15-20 Minuten, 6 x tgl.) Eigenschaften. Sie können angewendet werden, so lange sie die Haut nicht zu sehr austrocknen. Die Anwendung adstringierender Zinkoxidlotion ist in einigen Zentren verbreitet, wird aber von uns kritisch gesehen, da das abdeckende Zink die klare Beurteilung der Effloreszenzen unmöglich macht und der kühlende Effekt auch anders erreicht werden kann.

Kühlend und antiseptisch wirken milde Antiseptika wie Polyhexanidlösung 0,02 oder 0,04 % (NRF 11.128), Octenidinlösung (Octenidindihydrochlorid 0,1 % in Basiscreme DAC oder alternativ in Anlehnung an NRF 11.145 mit Propylenglycol und Wasser, aber ohne Prednicarbat, **Tabelle 36**) (212).

Tabelle 36: Empfehlungen zur topischen Therapie bei Zoster; Empfehlung #45

Empfehlung		Empfehlung	Konsens
#45	Eine stadiengerechte topische Behandlung kann empfohlen werden, d. h. bei verkrusteten Bläschen antiseptische Gele, im frischen Bläschenstadium kühlende, entzündungshemmende oder antiseptische Lösungen.	↑	100 %

Tabelle 37: Empfehlungen zur topischen Therapie bei Zoster; Empfehlung #46

Empfehlung		Empfehlung	Konsens
#46	Eine topische antivirale Therapie bei kutanem Zoster kann nicht empfohlen werden.	↓	100 %

9.3.2 Topische Therapie bei spezifischen Situationen

Die optimale Behandlungsstrategie bei Zoster ophthalmicus mit Augenbeteiligung bleibt kontrovers, da einige randomisiert-kontrollierte Studien widersprüchliche Ergebnisse gezeigt haben. Eine randomisiert-kontrollierte Studie, welche die Wirksamkeit von topischem Aciclovir gegenüber Betamethason bei Zoster-assoziiierter Keratouveitis untersuchte, konnte zeigen, dass okuläre Symptome signifikant schneller rückläufig waren und Rezidive seltener in der Aciclovir-Gruppe auftraten (213). In einer anderen Studie konnte in der Aciclovir-Gruppe eine verlängerte Abheilungszeit der okulären Entzündung im Vergleich zur Steroid-Gruppe gezeigt werden (214). Konsensusbasiert empfiehlt die Expertengruppe die Anwendung von Aciclovir Augensalbe fünf Mal tgl. im betroffenen Auge (**Tabelle 37**), insbesondere bei Fällen mit VZV-assoziiierter Keratitis dendritica.

Bei disciformer Keratitis, Endotheliitis und anteriorer Uveitis stellen topische Steroide (ggf. auch subkonjunktival appliziert) in Kombination mit der systemischen antiviralen Behandlung die Hauptsäule der Therapie dar (**Tabelle 37**). Steroide sollten mit Vorsicht unter engmaschiger augenärztlicher Kontrollen angewandt werden, da es bei Fortschreiten der Erkrankung zu einer Verdünnung und sogar Perforation der Kornea, einem sekundären Glaukom und zur Superinfektion einer reaktivierten Keratitis

dendritica kommen kann (215). In Fällen mit epithelialer Beteiligung sollte auf die topische Steroidgabe verzichtet werden, da es sonst zu einer Dissemination der epithelialen Läsionen kommen kann.

Bei Zoster oticus fehlt Evidenz aus Studien zur Empfehlung einer spezifischen topischen Therapie.

Tabelle 38: Empfehlungen zur topischen Therapie bei Zoster; Empfehlung #47 und #48

Empfehlung		Empfehlung	Konsens
#47	Bei Zoster ophthalmicus wird zusätzlich zur Systemtherapie die Anwendung von lokalen Aciclovir-Präparaten (zum Beispiel Aciclovir 3 % Augensalbe) im Bereich des betroffenen Auges 5 x tgl. empfohlen.	↑↑	100 %
#48	Bei Zoster ophthalmicus mit disciformer Keratitis, Endotheliitis oder anteriorer Uveitis wird zusätzlich die Anwendung von topischen Steroiden unter augenärztlichen Kontrollen empfohlen.	↑↑	100 %

10 Anhang

10.1 Ergänzungen zur Schmerztherapie

10.1.1 Behandlung des nozizeptiven Schmerzes

1.Stufe: Nicht-Opioidanalgetika

1a) Bei geringer Entzündung oder gleichzeitiger Einnahme von Kortikosteroiden:

Paracetamol

- Wirkdauer: 6-8 Stunden
- Dosierung: z.B. 500mg 3 x tgl., Maximaldosis: 4 x tgl. 1000 mg p. o. (Erwachsene)
- i. d. R. gut verträglich
- Kontraindikationen: schwere Nieren- und Leberinsuffizienz (Serum-Albumin < 25g/l oder Child-Pugh-Score \geq 10); schwere Nierenfunktionsstörung (geschätzte Kreatinin-Clearance < 30ml/min);

Metamizol

- Dosierung: 4 x 20 Tropfen tgl. (entspricht 4 x 500 mg) bis maximal 5 x 40 Tropfen
- Cave: hypotensive Reaktionen, Agranulozytose; bei Schwangeren nicht im letzten Trimenon, nicht bei Kindern < 10 Jahren
- Kontraindikationen: vorbeschriebene Agranulozytose, Allergie auf Metamizol, Erkrankungen des hämatopoetischen Systems, genetisch bedingter Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenasemangel (Hämolysegefahr)

1b) bei hoher entzündlicher Symptomatik:

NSAID

Ibuprofen p. o. (400-1200 mg tgl.), Diclofenac p. o. 50 bis 150mg tgl., Naproxen p. o. initial. 1-2 Filmtabletten à 200 mg (weniger kardiovaskuläre unerwünschte Wirkungen als andere NSAID)

- Cave: Risiko gastrointestinaler Ulcera v. a. bei ulzerogener Komedikation, kardiovaskuläre UAW
- Kontraindikationen: u. a. schwere Nieren- und Leberinsuffizienz
- Relative Kontraindikationen für NSAID: Gleichzeitige Gabe von Kortikosteroiden
- bei gleichzeitiger Gabe von ASS 100 mg erst ASS und dann NSAIDs einnehmen, da sonst bei Konkurrenz um die Bindungsstellen die kardioprotektive ASS-Wirkung aufgehoben wird (dies gilt nicht bei Naproxen oder den Coxiben, die daher Alternativen darstellen).
- Alternative für den kurzzeitigen Einsatz bei gastrointestinalen oder anderen Blutungsrisiken: COX-2 Inhibitoren, z. B. Etoricoxib p. o. (60-90 mg tgl.)

2.Stufe: schwach wirksame Opioidanalgetika; bei rein nozizeptivem Schmerz selten nötig

Wenn auf die Therapie der ersten Stufe nur ein geringes Ansprechen zu verzeichnen ist oder die Schmerzintensität > 4/10 NRS liegt, dann sollten zusätzlich schwach wirksame Opioidanalgetika eingesetzt werden. Es sollte überprüft werden, dass kein protopathischer Schmerz vorliegt, da in diesem Fall Tramadol keine sichere Wirkung hat (216).

Tramadol (0,1- 0,2-fache analgetische Potenz des Morphins, unterliegt nicht der BtmVV)

- unretardiert: 3-4 x 50 mg, maximal 400 mg tgl.
- Cave: häufig Übelkeit, Erbrechen
- bei guter Verträglichkeit Einstellung auf Retardpräparat: Tramadol 2 x 100 mg tgl., maximal 400 mg tgl.
- Kontraindikationen: u. a. gleichzeitig MAO-Hemmstoffe, rezidivierende Epilepsie, gleichzeitige Einnahme von Methadon o. ä. bei Opioidentzug

Tilidin + Naloxon (in Kombination nicht BtmVV-pflichtig)

- 0,2-fache Analgesie des Morphins
- Cave: Abhängigkeitspotential
- Unretardiert: bis zu maximal 6 x täglich 50/4 mg
- Retardiert: 2 x 50/4 mg, 100/8 mg, maximal 600 mg tgl.

Wenn Morphinderivate eingesetzt werden, sollte für eine Obstipations- und Nausea-Prophylaxe gesorgt werden; z. B. mit Macrogol, Metoclopramid (3 x 30 Tropfen, Cave: nicht bei M. Parkinson)

3.Stufe: stark wirksame Opioidanalgetika; bei rein nozizeptivem Schmerz fast nie nötig

Wenn auf die Therapie der ersten Stufe nur ein geringes Ansprechen zu verzeichnen ist oder die Schmerzintensität > 4/10 NRS liegt, dann sollten zusätzlich zu Nicht-Opioidanalgetika mäßig starke Opioidanalgetika eingesetzt werden. Meist liegt dann aber ein protopathischer Schmerz vor (siehe unten).

Oxycodon: 2 x analgetische Potenz von Morphin, Oxycodon: 5 mg bis maximal 6 x tgl. (Wirkdauer: 4-6 Stunden), Oxycodon ret.: i. d. R. 2 x 10 mg, Oxygesic ret. + Naloxon 10 mg/5 mg

Hydromorphon: 7- 9-fache analgetische Potenz des Morphins, Hydromorphon akut 1,3 mg bis maximal 6 x tgl. (Wirkdauer 4-6 Stunden), Hydromorphon retard: i. d. R. 2 x tgl. 4 mg/8 mg (Wirkdauer 10- 12h)

-Obstipations- und Nausea-Prophylaxe (siehe oben)

10.1.2 Stufenschema bei neuropathischen Schmerzen

Antikonvulsiva (zunächst in Kombination mit den Analgetika aus dem oben genannten Stufenschema für die Basistherapie des akuten nozizeptiven Schmerzes, dann Reduktion zunächst der Opioiden und dann der anderen Analgetika) als Co-Analgetika:

Pregabalin

- Initial 2 x 25 mg, alle 1-2 Tage je nach Verträglichkeit in 25 mg Schritten erhöhen (in 2 Einzeldosen), möglichst schon stationär erste Zieldosis 150 mg tgl. erreichen, bei Bedarf dann weiter erhöhen (maximal 600 mg/d in 2 Einzeldosen)
- Nebenwirkungen: Müdigkeit und Schwindel, Gewichtszunahme; periphere Ödeme

Gabapentin

- Startdosis 300 mg (zur Nacht oder aufgeteilt in drei Einzeldosen), je nach Wirkung und Nebenwirkung nach 3-4 Tagen Dosis um 300 mg steigern (Gesamtdosis aufgeteilt in drei Einzeldosen) bis zum Wirkungseintritt, maximal 3600 mg tgl. (191), Steigerung bei Verträglichkeit und jungen Patienten täglich um 300 mg bis auf 1200-2400 mg in 3 Einzeldosen, bei älteren Patienten Steigerung alle 2 bis 4 Tage, Maximaldosis: 3600 mg. Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz erforderlich.
- Unerwünschte Wirkungen: Bis auf anfängliche Müdigkeit und Schwindel wird die Substanz gut vertragen und Medikamenteninteraktionen sind nicht bekannt. Allerdings sollten bei Diabetikern sorgfältige Blutglukosekontrollen durchgeführt werden, da bei einigen Patienten zu Beginn der Behandlung eine Insulinanpassung erforderlich ist. Insbesondere in der Aufdosierungsphase ist eine Kontrolle der Pankreasenzyme sinnvoll.

Für Antikonvulsiva gilt:

- Schrittweise absetzen (nicht abrupt aufgrund des Risikos einer Entzugsepilepsie).
- Eine Wirkung ist erst nach mindestens zwei Wochen bei ausreichender Dosierung beurteilbar. Spätestens dann auch Reduktion der Basistherapie für den akuten Schmerz und davon zuerst die Opioiden. Wenn nach vier Wochen die Schmerzintensität auf unter 4/10 NRS reduziert werden konnte, dann Gabapentin oder Pregabalin je nach Tagesdosis über 3-7 Tage schrittweise absetzen
- Wenn sich nach vier Wochen die Schmerzintensität noch mindestens bei 4/10 NRS befindet, dann Gabapentin oder Pregabalin für weitere vier Wochen fortsetzen und dann über sieben Tage schrittweise absetzen.

10.1.3 Optionen bei weiterhin bestehenden neuropathischen Schmerzen

Trizyklische Antidepressiva (TCA)

z. B. Amitriptylin oder Nortriptylin

- einschleichende Dosierung ab 10 mg tgl., alle 4 Tage um 10-25 mg erhöhen, bis auf 50-100 mg tgl, abendlich retardierte Einzelgabe, cave: Alter > 70, vorher immer EKG: QT-Zeit, Glaukom, Miktionsstörungen, Hypotension
- z. B. Desipramin oder Maprotilin (weniger anticholinerge und sedierende unerwünschte Wirkungen, daher bei älteren Patienten bevorzugen), 10-25 mg Startdosis 1-0-0, bis 50-75 (150) aufdosieren oder Duloxetin 30 mg morgens bis 60 (90) mg
- Cave: Unerwünschte Wirkungen und Interaktionen der Trizyklische Antidepressiva sind häufig (siehe oben).

10.1.4 Optionen bei lokal begrenztem Schmerz

Capsaicin-Pflaster (8 %) (200)

- nach Oberflächenanästhesie 60 min auf schmerzendes abgeheiltes Areal (cave: Augenschutz wegen hoher Luftkonzentration des Capsaicins beim Lösen der Folie)
- Wirkung tritt nach 1-2 Wochen ein und hält bis zu 90 Tage an
- heftiges Hautbrennen sollte durch vorheriges Kühlen der Haut gelindert und der Patient gut aufgeklärt werden, um einen frühzeitigen Abbruch der Therapie zu vermeiden

Lidocain-Pflaster (5 %, 700 mg/Pflaster)

- 1-3 Pflaster im abgeheilten Schmerzareal für 12 Stunden